

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-143

THESE

pour le

Diplôme d'état de docteur en médecine

en Néphrologie

par

Christophe MASSET

né le 31/08/1989

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2019

**Pancreas Allograft Failure Score (PAFS) :
Un score pour prédire l'échec précoce de la greffe pancréatique**

Président du jury: Professeur Jacques Dantal
Directeur de thèse : Docteur Diego Cantarovich

REMERCIEMENTS

Merci Diego de m'avoir encadré sur ce travail de thèse, long mais néanmoins passionnant. Merci de m'avoir régulièrement conseillé et soutenu, dans la recherche comme dans la clinique, et ceci depuis le début de mon internat. Merci pour tout le temps passé aux nombreuses relectures, à essayer de perfectionner autant que possible les choses, ce fut à chaque fois enrichissant. J'espère que nous continuerons de travailler ensemble sur la greffe rein-pancréas dans les prochaines années.

Merci Jacques pour ton aide et ta disponibilité permanente, et toujours avec une grande bienveillance. Travailler avec toi est un plaisir et j'espère que nous pourrons mener ensemble plusieurs autres projets par la suite.

Merci Maryvonne pour m'avoir fait rentrer dans la « Néphrologie Nantaise », je suis très heureux de mes années passées à Nantes, et j'espère que cela pourra se poursuivre encore.

Merci Gilles, Magali, Mr Karam, Julien et l'ensemble de l'ITUN pour la formation exceptionnelle prodiguée dans le domaine de la Néphrologie et Transplantation durant ces années.

Merci Morgane, Clarisse et Cécile, de m'avoir aidé pour l'extraction des données et les analyses statistiques, mais surtout de ne pas avoir craqué malgré mes multiples « dernières demandes ».

Merci Lola, Clément, Agnès, Simon, Caro, Vianney, Lucille, Claire, Aurélie, Marion et Awena pour votre patience et votre enseignement « au lit du malade ». Les débuts furent probablement un peu compliqués, mais la suite n'en a été que plus agréable !

Merci Dominique Bertrand, Néphrologue au CHU de Rouen, qui le premier m'a donné la vocation pour la Néphrologie et la Transplantation rénale.

Merci l'équipe de Cardio de LRSY : Peg, Paulette, Hélène et Maxime pour les parties de fléchettes aux Soins Intensifs, et les troponites à répétition.

Merci Sophie, Loulou, Cyril, Thomas et toute l'équipe IDE du 4^e Sud, de m'avoir fait découvrir l'hématologie, en gardant le sourire malgré des situations parfois compliquées.

Merci l'équipe de Réa : Polo, Lucho et Dodo pour les staff « présentation météo », JB, Cédric, Noelle, Laurent, Antho, Maelle et Olivier pour votre formation et ce semestre d'hiver dont je garde un merveilleux souvenir.

Merci les Infectiologues, Marco pour les gâteaux cachés dans le tiroir, Mr Raffi, David et Nathalie pour l'enseignement toujours passionnant, Raph, Colin, Paul et Benj' pour les CV nocturnes entrecoupées d'avis (c'est maintenant moi qui coupe vos CV en vous appelant !).

Merci Amaury, finalement on aura fait quasiment tout notre internat ensemble. Que de chemin parcouru depuis cette blague miteuse par mail sur « l'autre moitié de ta promo » jusque aujourd'hui. Tu es un de mes amis les plus proches, et c'est toujours un grand plaisir de passer du temps avec toi, au bar ou au travail, même s'il faut parfois s'armer de patience et d'un décodeur de blagues pourries.

Merci à tous les copainings de l'axe Rouennes pour ces folles années estudiantines à la faculté de Rouen – et de Rennes par extension. Un juste équilibre entre soirées et travail, sans jamais aucun excès.

Merci le CNDA, d'être encore et toujours là, 15 ans après. Ça y est à partir de maintenant on aura passés plus de temps de notre vie Amis que sans se connaître, c'est dire.

Merci Papy, tu es maintenant parti mais c'est toi le premier qui m'a donné l'envie de faire de la médecine.

Merci Papa et Merci Maman, votre éducation et vos conseils m'ont mené ou j'en suis aujourd'hui, et j'en suis très content. Je vous aime fort.

Merci Nico et Camille pour tout et pour rien, vous êtes finalement assez parfaits comme frère et sœur, ne changez rien surtout !

Merci Marine, l'Amour de ma vie de me supporter et me soutenir au quotidien. Tu es toujours là pour moi, et depuis maintenant 8 ans tu illumines ma vie. Fonder une famille avec toi est la meilleure chose qui me soit jamais arrivée, et depuis la naissance d'Erwan, je suis chaque jour plus heureux. Je t'aime.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
REVUE DE LA LITTERATURE	7
<u>1) Diabète et Néphropathie diabétique.....</u>	<u>7</u>
<u>2) Indications de la greffe Rein-Pancréas</u>	<u>10</u>
a) <i>Bénéfice de la greffe pancréatique</i>	<i>10</i>
b) <i>Greffe combinée Rein-Pancréas.....</i>	<i>10</i>
c) <i>Greffe de pancréas après greffe rénale</i>	<i>10</i>
d) <i>Greffe de pancréas seul.....</i>	<i>11</i>
<u>3) Chirurgie de la greffe Rein-Pancréas</u>	<u>12</u>
a) <i>Le Donneur</i>	<i>12</i>
b) <i>Prélèvement et préparation du greffon duodéno-pancréatique</i>	<i>12</i>
c) <i>Techniques chirurgicales</i>	<i>14</i>
<u>4) Epidémiologie de la greffe Rein-Pancréas</u>	<u>15</u>
a) <i>Aux Etats-Unis</i>	<i>16</i>
b) <i>Dans le reste du monde.....</i>	<i>16</i>
c) <i>En France</i>	<i>17</i>
<u>5) Immunosuppression au décours de la greffe Rein-Pancréas.....</u>	<u>19</u>
a) <i>Traitement d'induction.....</i>	<i>19</i>
b) <i>Traitement d'entretien</i>	<i>20</i>
<u>6) Complications de la greffe Rein-Pancréas</u>	<u>20</u>
a) <i>Rejet d'allogreffe et Anticorps anti-HLA</i>	<i>20</i>
b) <i>Fuites Anastomotiques</i>	<i>21</i>
c) <i>Infections Opportunistes</i>	<i>21</i>
d) <i>Diabète Post Transplantation.....</i>	<i>22</i>
e) <i>Thrombose du greffon pancréatique</i>	<i>22</i>
<u>7) Fonctions biologiques et sécrétion physiologique de peptide-C.....</u>	<u>24</u>
<u>8) Peptide-C en Greffe Rein-Pancréas</u>	<u>28</u>
a) <i>Peptide-C avant la transplantation.....</i>	<i>28</i>
b) <i>Peptide-C après la transplantation.....</i>	<i>31</i>

INTRODUCTION.....	35
MATERIEL ET METHODES	38
1) Population étudiée	38
2) Données recueillies	39
3) Détermination du Pancreas Allograft Failure Score	40
4) Critère de Jugement primaire et secondaire	41
5) Analyse statistique	41
6) Charte d'éthique	42
RESULTATS	44
1) Description de la cohorte	44
2) Recherche des facteurs de risque de thrombose.....	50
a) Analyse univariée	50
b) Analyse multivariée	52
3) Impact de l'HTA du donneur en greffe Rein-Pancréas	53
a) Descriptif de la cohorte selon la présence d'une HTA chez le donneur	53
b) Survie patient et greffon	55
c) Evolution de la fonction du greffon rénal	57
4) Evolution de la glycémie, du peptide-C et du PAFS.....	59
5) Performances diagnostiques de la glycémie, du peptide-C et du PAFS	65
6) Performances diagnostiques de la cinétique de glycémie, du peptide-C et du PAFS	67
DISCUSSION.....	69
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80
ANNEXES	89
1) Protocole de greffe Rein-Pancréas avec DSA pré-existant.....	89
2) Protocole de greffe Rein-Pancréas sans DSA	98
RESUME.....	107

LISTE DES ABREVIATIONS

ND : Néphropathie Diabétique

IRT : Insuffisance Rénale Terminale

SGLT-2 : Sodium/Glucose co-Transporteur 2

AGE: Advanced Glycation End-product

RAGE: récepteurs aux AGE (RAGE)

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

SPK : Simultaneous Pancreas Kidney

PAK : Pancreas After Kidney

PTA : Pancreas Transplantation Alone

IMC : Indice de Masse Corporelle

P-PAAS : Preprocurement Pancreas Suitability Score

MAP Kinase : Mitogen Activated Protein Kinase

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

eNOS : endothelial Nitric Oxyd Synthase

ROS : Reactive Oxygen Species

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

PCP : Peptide-C prégreffe Positif

PCN : Peptide-C prégreffe Négatif

PAFS : Pancreas Allograft Failure Score

EchP : Groupe d'étude Echec Précoce

SuccG : Groupe d'étude Succès

HTA-D : Groupe d'étude donneur hypertendu

No HTA-D : Groupe d'étude donneur non hypertendu

HTA : Hypertension artérielle

DSA : Donor Specific Antibody

IF : Ischémie Froide

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1) Diabète et néphropathie diabétique

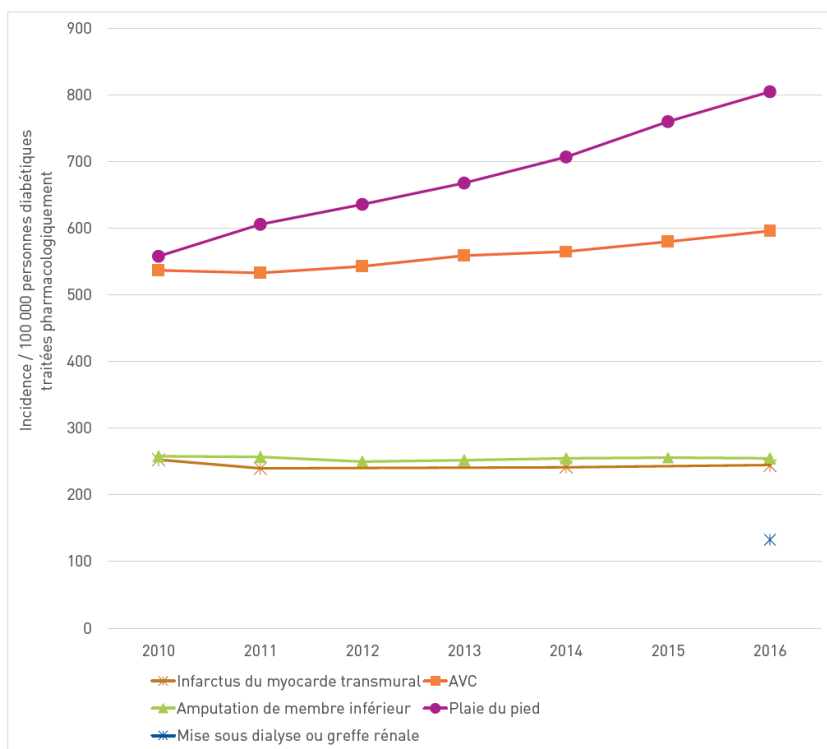
Les données récentes de l'Organisation Mondiale de la santé rapportent environ 150 millions de personnes diabétiques dans le monde (la majorité de type 2), un nombre qui augmentera jusqu'à 300 millions à l'orée de l'année 2025, du fait de la malnutrition et de l'obésité croissante. En 2016, le diabète touchait 5% de la population française (soit plus de 3 millions de personnes) avec une mortalité estimée à 2%, et une incidence des complications liées au diabète en augmentation ces dernières années (1) (**Figure 1**). Parmi ces complications, l'atteinte rénale se manifeste par la survenue d'une néphropathie diabétique (ND) avec une insuffisance rénale chronique évolutive, responsable d'une nette augmentation de la mortalité à 10 ans (2). La ND représente plus de 20% des causes d'insuffisance rénale terminale (IRT) en France (3).

La survenue d'une ND chez un patient diabétique est plurifactorielle. Un des facteurs majeurs est l'exposition prolongée (classiquement > 10 ans) à un état d'hyperglycémie (4). D'une part, cette hyperglycémie va entraîner une augmentation de la réabsorption de glucose via SGLT 2, présent au niveau du tube contourné proximal, induisant une vasodilatation de l'artériole afférente, ainsi que la persistance d'une hyperglycémie sanguine (5). A noter que, récemment, une étude multicentrique randomisée a mis en évidence le bénéfice lié à l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT-2 (Canagliflozin) dans la progression de la ND (6). D'autre part, l'hyperglycémie chronique va être responsable de l'accumulation de glucose intracellulaire, conduisant à la production de produits avancés de glycation (Advanced Glycation

End-product, AGE) (7). Ces AGE vont s'accumuler dans les tissus et se lier aux récepteurs aux AGE (RAGE) conduisant à l'activation du Stress Oxydatif puis au développement d'une inflammation locale entraînant une dysfonction endothéliale et finalement une glomerulosclérose (**Figure 2**) (8). Enfin, à noter qu'il existe aussi une prédisposition génétique au développement d'une ND (9).

L'histoire naturelle de la ND débute par une hyperfiltration glomérulaire, suivie par la survenue d'une protéinurie (initialement microalbuminurie, puis macro-protéinurie), et enfin une Insuffisance rénale chronique évolutive jusqu'au stade terminal (besoin de dialyse ou de transplantation). Histologiquement, il existe un épaissement des membranes basales glomérulaires avec hypertrophie mésangiale et nodules mésangiaux (dits de Kimmelstiel-Wilson) sans hypercellularité. Une artériosclérose, une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire et une glomerulosclérose peuvent être présents à différents degrés, selon le stade évolutif de la ND. L'immunofixation est classiquement négative.

La prévention de la ND repose, hormis les mesures dites de « néphroprotection », sur un équilibre glycémique parfait, avec une hémoglobine glyquée comprise dans les cibles thérapeutiques (variant selon l'âge du patient). En adjonction des règles hygiéno-diététiques, nombre de traitements antidiabétiques peuvent être utilisés, parmi lesquels l'insuline de synthèse est la pierre angulaire chez le patient diabétique insulino-requérant (de type 1 ou de type 2). Néanmoins, chez certains patients, l'équilibre glycémique peut être difficile à obtenir malgré une insulinothérapie optimisée. Pour ces patients, une transplantation pancréatique, couplée ou non à une transplantation rénale pourrait être proposée.



Champ: France entière hors Mayotte / Source: SNDS-PMSI/DCIR ; exploitation Santé publique France

Figure 1 : Incidence des complications diabétiques en France entre 2010 et 2016

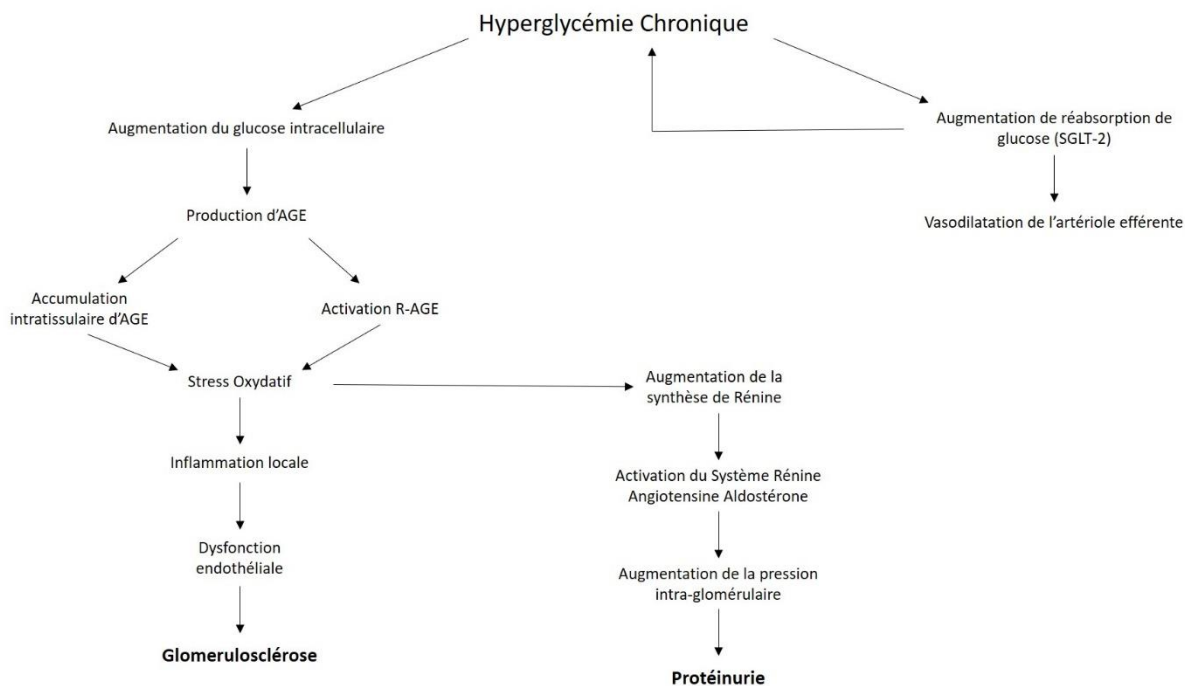


Figure 2 : Physiopathologie du développement des lésions de Néphropathie Diabétique

2) Indications de la transplantation pancréatique

a) Bénéfice de la greffe pancréatique

Malgré de nombreuses formes et méthodes d'administration d'insuline exogène, le remplacement des cellules bêta pancréatiques endocrines reste la seule façon d'obtenir un équilibre glycémique presque parfait, quotidiennement et à long terme. Ainsi, la restauration de la sécrétion endogène d'insuline via une transplantation pancréatique a de multiples bénéfices.

Premièrement, chez les patients IRT, la greffe Rein-Pancréas simultanée augmente significativement la survie des patients comparée à une greffe rénale seule à partir de donneur décédé ou à la suppléance par hémodialyse (10–12). Cette observation n'est pas issue d'une étude randomisée et de ce fait les conclusions des analyses rétrospectives doivent être considérées avec précaution.

Deuxièmement, la restauration de la fonction endocrine pancréatique pourrait permettre une amélioration des lésions diabétiques constituées : néphropathie (13), neuropathie végétative et non végétative (14), rétinopathie (15), voir même amélioration de la fonction cardiaque diastolique (16), via en grande partie la restauration d'une sécrétion de peptide-C.

Enfin, il a bien été démontré le gain de qualité de vie du patient au décours d'une transplantation pancréatique, du fait du sevrage insulinaire notamment (17).

b) La greffe Rein-Pancréas combinée (Simultaneous Pancreas Kidney–SPK)

L'indication d'une greffe rein-pancréas combinée est portée chez les patients volontaires, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (eDFG < 30ml/mn). L'indication est d'autant plus justifiée si le diabète est difficilement maîtrisé avec notamment de fortes doses d'insuline conduisant à un risque de coma

hypoglycémique (10). Même s'il n'existe théoriquement pas de limite d'IMC (Index de Masse Corporelle), il a été démontré un taux d'échec plus important chez les receveurs obèses (18). Ainsi, si une majorité des patients inscrits sur liste d'attente sont atteints de diabète de type 1 (jeunes et non obèses), on estime actuellement que certains patients diabétiques type 2 insulino-requérants, dont la condition médicale est optimale pour tolérer une lourde opération chirurgicale, peuvent également accéder à la transplantation pancréatique (19,20).

Le principal bénéfice de la greffe rein-pancréas combinée réside à la fois dans l'amélioration de la qualité de vie des patients (sevrage en insuline et sevrage des dialyses), mais aussi et surtout dans l'amélioration de la survie des patients du fait de la néphroprotection conférée par le greffon pancréatique assurant l'insulino-indépendance (i.e. si le greffon pancréatique est fonctionnel au long cours).

c) La greffe de pancréas après greffe rénale (Pancreas After Kidney - PAK)

Les patients ayant déjà reçu un greffon rénal du fait d'une insuffisance rénale terminale, et atteints d'un diabète insulino-requérant sévère difficilement contrôlé relèvent d'une indication théorique à une greffe de pancréas après rein. Dans certains cas, la greffe rénale réalisée au préalable a été réalisée à partir d'un donneur vivant (21). En effet, la greffe à partir d'un donneur vivant doit être favorisée autant que possible, du fait de meilleurs résultats en termes de survie greffon ainsi que d'une durée d'attente sur liste raccourcie (22). La greffe pancréatique réalisée au décours de la greffe rénale permet, de même que la greffe combinée, une néphroprotection du greffon rénal à long terme (23).

d) La greffe de pancréas seul (Pancreas Transplantation Alone – PTA)

Les patients atteints d'un diabète instable sans insuffisance rénale chronique peuvent bénéficier d'une transplantation de pancréas seul (24). Le diabète instable correspond à la présence des critères suivants :

- Complications métaboliques aiguës nécessitant des hospitalisations répétées
- Déséquilibre du diabète malgré une insulinothérapie optimisée
- Retentissement majeur sur la qualité de vie

Pour ces patients, la restauration d'une sécrétion endogène d'insuline par le greffon pancréatique permet l'obtention d'un équilibre glycémique, corrigeant ainsi le diabète instable préalablement existant. Elle permet dans nombre de cas, d'améliorer les lésions rénales histologiques présentes au moment de la transplantation, ceci après plus de 5 ans de survie de la greffe (25).

3) Chirurgie de la Greffe Rein-Pancréas

a) Le donneur

La greffe de pancréas est une chirurgie complexe, nécessitant une expertise et une expérience chirurgicale. La 1^{ère} étape consiste à sélectionner rigoureusement les donneurs. En France, il s'agit de donneurs décédés en mort encéphalique, même si l'Agence de la Biomédecine a très récemment autorisé le prélèvement pancréatique des donneurs de la catégorie III de Maastricht. L'évaluation du donneur se fait de manière pluridisciplinaire entre le réanimateur, la coordination, les chirurgiens et les médecins néphrologues transplantateurs. Un donneur obèse, avec des antécédents d'alcoolisme et/ou de pancréatite, âgé (> 50 ans), avec une instabilité

hémodynamique ou des troubles métaboliques importants font partie des critères supposant une mauvaise qualité du greffon pancréatique (26).

b) Prélèvement et préparation du greffon duodéno-pancréatique

Tout d'abord, il faut considérer un aspect logistique simple mais nécessaire, c'est-à-dire que le chirurgien transplantateur soit disponible pour réaliser la transplantation, en assurant une ischémie froide < 12 heures. En effet, une ischémie froide prolongée est associée à une diminution de la survie du greffon pancréatique et nécessite donc d'être la plus réduite possible. Le syndrome d'ischémie-reperfusion est particulièrement néfaste pour le pancréas (27). Le prélèvement se fait en bloc en conservant le segment duodénal et la rate du donneur. Le segment artériel prélevé doit être suffisamment long pour permettre de réaliser la future anastomose artérielle. Du fait du prélèvement hépatique concomitant, il est très souvent nécessaire de réaliser un patch vasculaire à partir de l'artère iliaque du donneur. La préparation du greffon est une étape cruciale de la transplantation, nécessitant entre 1h30 et 2h d'intervention. La rate du donneur est sectionnée, le duodénum refermé, et le chirurgien réalise une hémostase minutieuse des micro-vaisseaux pancréatiques. Cette préparation est indispensable afin d'éviter les complications chirurgicales post-opératoires (hémorragie, fistulisation digestive, collection péri-greffon). Le greffon pancréatique étant particulièrement fragile et sujet à l'inflammation, celui-ci doit être manipulé avec grande précaution durant toute la période d'intervention (**Figure 3**).

Le greffon pancréatique est préservé dans un liquide de conservation hypotherme afin de ralentir le cycle cellulaire et diminuer les lésions d'ischémie-reperfusion. Cependant, les choses pourraient évoluer dans les prochaines années, avec le

développement en cours de techniques de perfusion pancréatique sur machine, par analogie avec les greffons rénaux (28,29).

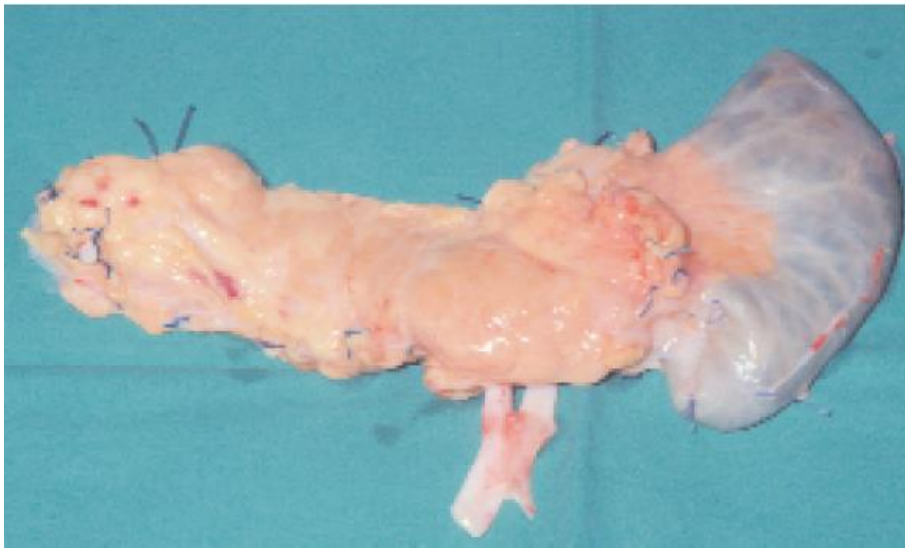


Figure 3 : Aspect général du transplant pancréatique en fin de préparation d'après Karam et al (30)

c) Techniques chirurgicales

Il existe différentes techniques chirurgicales, variant selon les habitudes de chaque centre. Habituellement, le greffon pancréatique est placé en fosse iliaque droite afin de faciliter la réalisation des anastomoses. Concernant l'anastomose artérielle, il est souvent nécessaire de réaliser un patch vasculaire dit « en Y » à partir des vaisseaux iliaques du donneur, afin de prolonger les artères splénique et mésentérique supérieure. Celle-ci est ensuite réalisée au niveau de l'artère iliaque primitive droite. L'anastomose veineuse quant à elle, est réalisée la majeure partie du temps sur la veine cave du receveur (possibilité aussi au niveau de la veine mésentérique supérieure) avec la veine porte du greffon. Enfin, l'anastomose digestive, ayant pour but principal le drainage des sécrétions exocrines pancréatiques, était initialement réalisée via une anastomose « Roux en Y » entre le duodénum du donneur et le jéjunum du receveur. Récemment, il a été démontré l'absence de complications en simplifiant l'anastomose digestive par la réalisation d'une anastomose latéro-latérale

(31). Une autre voie de drainage exocrine est possible, par une anastomose duodénum donneur – vessie du receveur. Cette technique est actuellement moins utilisée, du fait de complications post-opératoires importantes (cystite chimique, pancréatite par reflux urinaire, infections urinaires à répétition, acidose métabolique par perte de bicarbonates) nécessitant une réintervention chirurgicale dans près de 20% des cas (28, 30). Le greffon rénal est quant à lui placé en fosse iliaque gauche (**Figure 4**). A noter que plusieurs équipes placent les deux organes (pancréas et rein) d'un même côté pour préserver le site controlatéral pour d'autres éventuelles greffes.

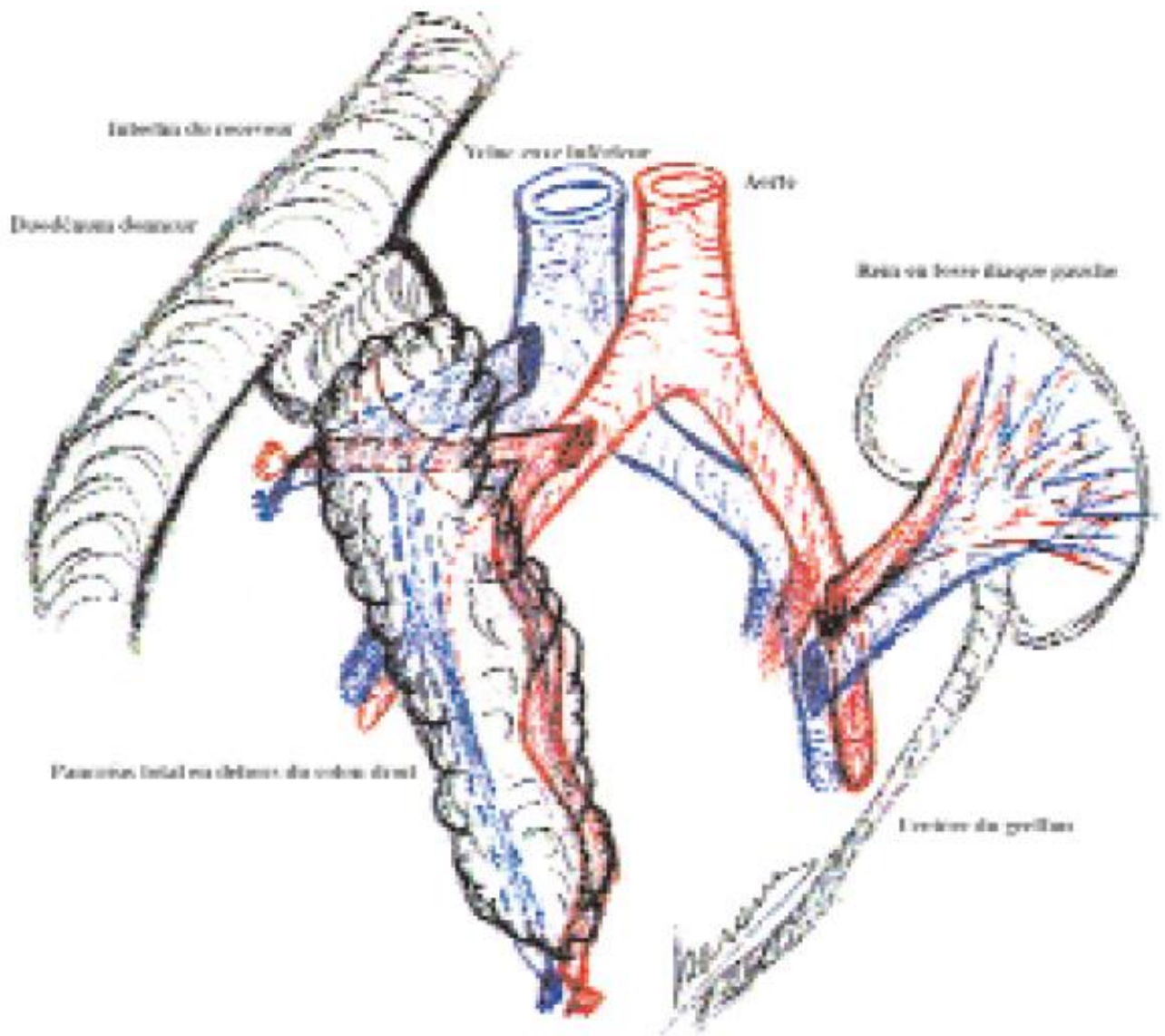


Figure 4 : Représentation schématique de l'implantation des greffons pancréatique (anastomose cave) et rénal, d'après Karam et al (30)

4) Epidémiologie de la greffe Rein-Pancréas

a) Aux Etats-Unis

Le rapport OPTN/UNOS 2017 (33) faisait état d'un peu plus de 1000 transplantations pancréatiques réalisées en 2017, pour environ 1500 patients inscrits sur liste d'attente. Près de 80% étaient des greffes combinées Rein-Pancréas, 10% de Pancréas après Rein, et 10% de Pancréas Seul. Le pourcentage de patients âgés de plus de 50 ans sur liste d'attente était en augmentation (26,6%), de même que les

patients diabétiques de type 2 (11,8%). Les donneurs décédés étaient pour une grande majorité des sujets jeunes (entre 18 et 35 ans) avec un IMC normal. Malgré une augmentation des patients diabétiques de type 2 sur liste d'attente, le nombre de diabétiques de type 2 transplantés est resté stable (10%).

Le pourcentage d'échec de greffe survenant durant les 3 premiers mois est resté stable (9,2% pour les PAK, 7,3% pour les PTA, et 7,1% pour les SPK). La survie rénale (censurée par les décès) était de 95% à 1 an, 90% à 5 ans, et 78% à 10 ans, témoignant de la qualité des donneurs prélevés. La mortalité à 5 ans était de 8,1% pour les PAK, 11,7% pour les PTA, et 8,8% pour les SPK ; à 10 ans de 28,9% pour les PAK, 20,7% pour les PTA, 24,7% pour les SPK). De manière intéressante, il n'y avait pas de surmortalité pour les patients diabétiques type 2 en comparaison aux type 1, témoignant de la possibilité de réaliser une transplantation pancréatique chez ces patients, à condition d'une évaluation pré-greffe rigoureuse (notamment sur l'évaluation cardiovasculaire per-opératoire et l'IMC).

b) En dehors des Etats-Unis

Si la majorité des greffes pancréatiques sont réalisées aux Etats-Unis, environ 10 000 greffes pancréatiques ont pu être réalisées dans le reste du monde (34). Près de 67% de ces greffes ont été réalisées en Europe, et il s'agissait de greffes combinées Rein-Pancréas dans 90% des cas. En regardant le pourcentage des donneurs décédés prélevés d'un greffon pancréatique, on constatait que le Royaume Uni (25 à 30% des donneurs), l'Allemagne, l'Autriche et la Belgique (20%) étaient les pays dans lesquels l'activité était la plus forte. A titre de comparaison, en France, environ 7 à 8% des donneurs décédés sont prélevés d'un greffon pancréatique.

En Amérique latine, le Brésil et l'Argentine représentent la quasi-totalité de l'activité de transplantation pancréatique. Sur les autres continents, l'activité de greffe pancréatique restait modeste, réalisée par seulement quelques pays (Japon, Afrique du Sud, Australie, Nouvelle Zélande, Canada). La **Figure 5** représente la distribution de l'activité de greffe pancréatique dans le monde en dehors des Etats-Unis.

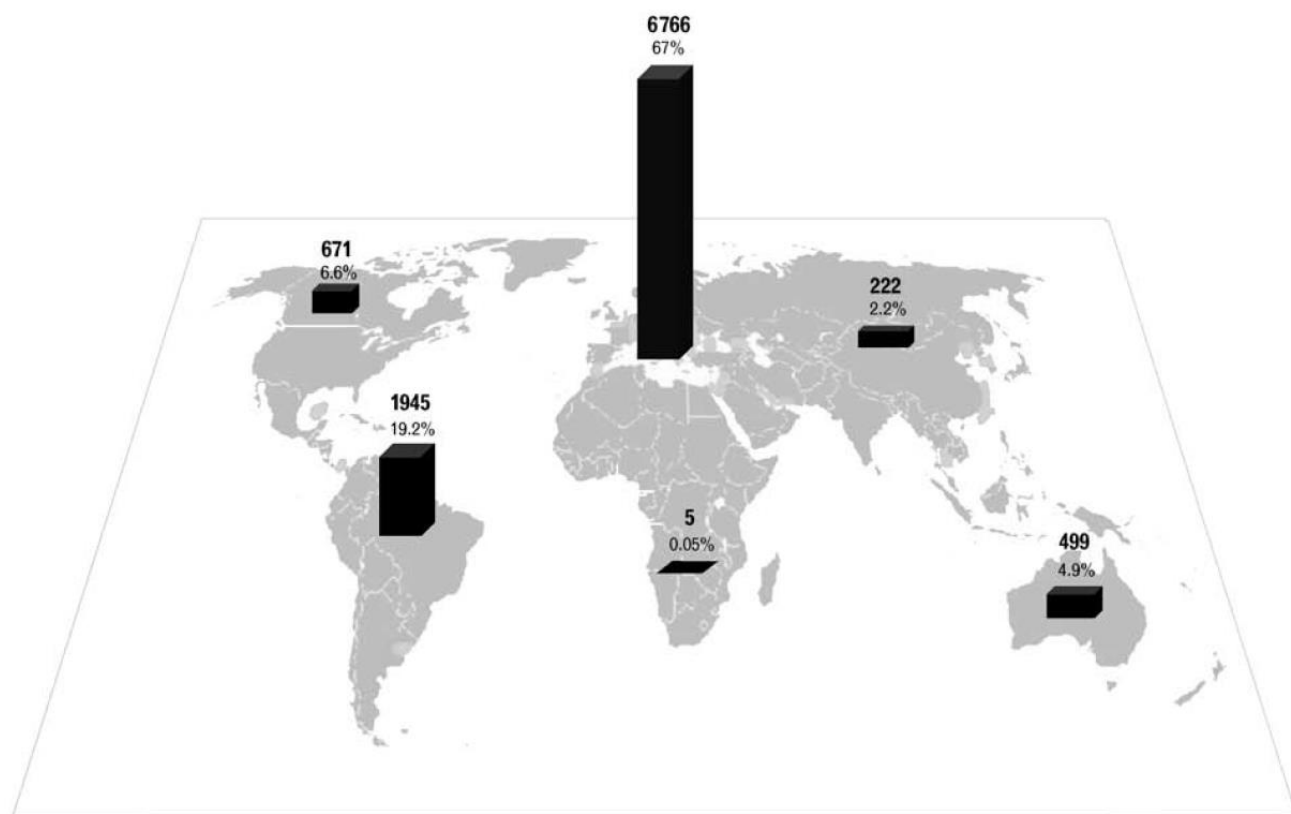


Figure 5 :Distribution de l'activité de greffe pancréatique dans le monde en dehors des Etats-Unis d'après Perosa et al(34)

c) En France

Le rapport scientifique de l'Agence de la Biomédecine 2017 rapportait la réalisation de 96 transplantations pancréatiques en 2017, et 130 patients nouvellement inscrits sur liste d'attente. 84 transplantations étaient combinées Rein-Pancréas représentant 87,5% des greffes réalisées sur l'année. Seuls 6 centres ont eu une activité de greffe pancréatique sur l'année 2017 (Lyon, Nantes, Toulouse, Kremlin Bicêtre (AP-HP),

Saint Louis (AP-HP), Montpellier) et parmi eux 26 greffes ont été réalisées à Lyon, 21 à Toulouse et 20 à Nantes. L'ischémie froide moyenne était de 8,6 heures.

La survie du greffon rénal était comparable aux greffes rénales seules, soit 94% à un an et 83% à 5 ans. La survie du greffon pancréatique était de 87% à un mois, 80% à un an et de 71% à 5 ans, stable depuis le début des années 2000 mais en nette amélioration par rapport à la période 1985 – 2000 lié à une optimisation des traitements immunosuppresseurs (**Figure 6**). A noter que malgré les progrès médicaux et l'amélioration des techniques chirurgicales, il persiste un taux similaire d'échecs survenant durant le premier mois, responsable de la différence de survie entre le greffon rénal et pancréatique (**Figure 7**).

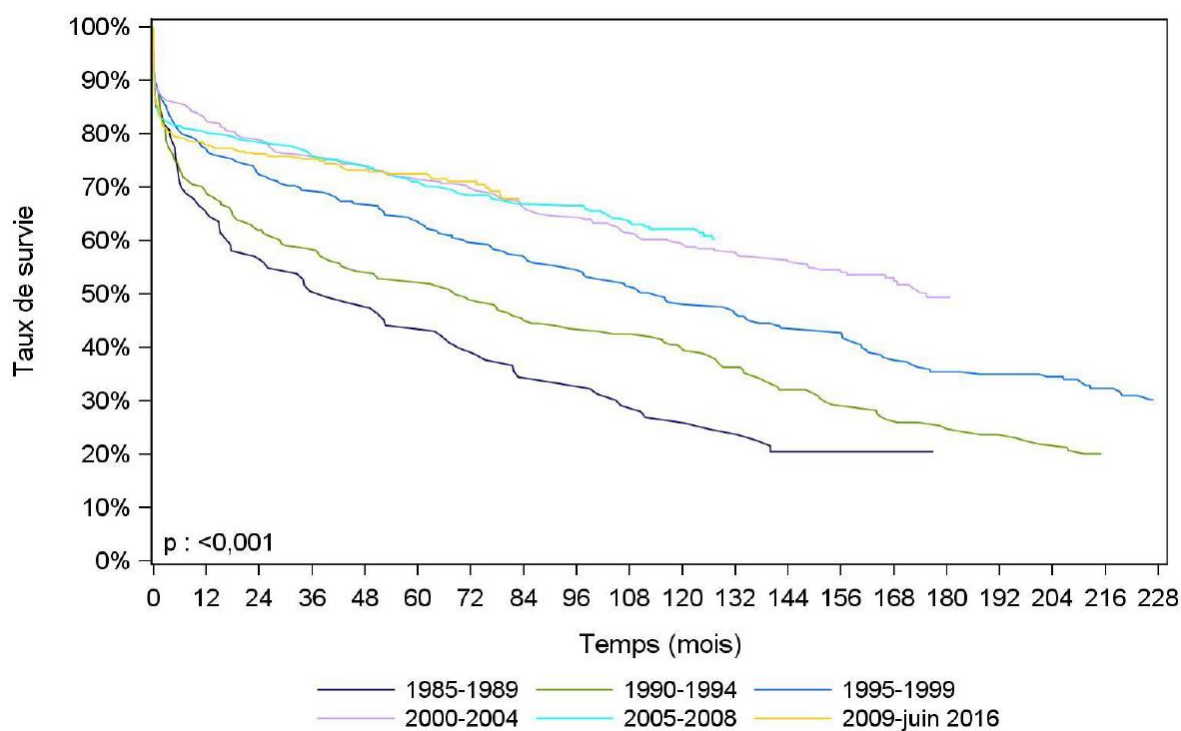


Figure 6 : Survie du greffon pancréatique après greffe combinée Rein-Pancréas entre 1985 et 2016 (données Agence de la Biomédecine).

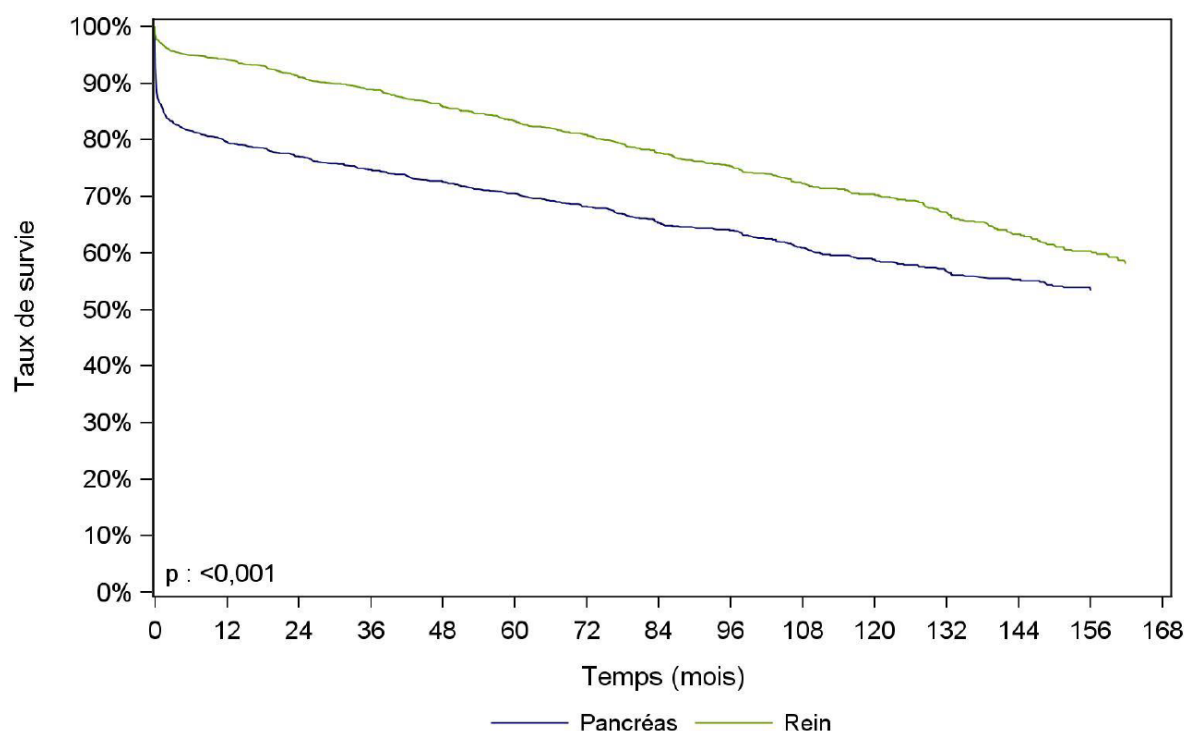


Figure 7 : Survie globale du greffon rénal et du greffon pancréatique (données Agence de la Biomédecine entre 1996 et 2016).

5) Immunosuppression au décours de la transplantation rein-pancréas

a) *Traitement d'induction*

Du fait de l'alloréactivité initiale observée entre les lymphocytes T du receveur et les cellules présentatrices d'antigène du donneur, le risque de rejet de greffe est important dans les suites immédiates de la transplantation. En transplantation pancréatique, l'alloréactivité est majeure puisqu'il s'agit en fait d'une greffe d'un pancréas endocrine et exocrine, d'un segment duodénal, et d'un greffon rénal. De plus, l'alloréactivité est majorée par le phénomène d'ischémie/reperfusion, induisant un relargage de cytokines pro-inflammatoires créant un milieu propice à l'inflammation de la glande pancréatique (et donc à l'œdème), ce qui peut conduire à une thrombose complète et donc à l'échec de la greffe. Ainsi, une majorité de centres

de transplantation utilisent un traitement d'induction de greffe afin de prévenir au maximum la survenue d'un rejet aigu, et ceci est d'autant plus vrai en transplantation pancréatique isolée (35). De fait, une induction par anticorps polyclonaux de lapin, la Thymoglobuline, est recommandée en greffe de pancréas (36).

b) Traitement d'entretien

Par analogie avec la greffe rénale, la bithérapie Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil est actuellement considérée comme le gold standard du traitement d'entretien en greffe pancréatique (37). L'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est peu répandue, principalement du fait de leurs effets secondaires mal tolérés par les patients (38). Enfin, les données sur l'utilisation du Belatacept en greffe de pancréas restent à l'heure actuelle très préliminaires mais semble envisageable (39). L'utilisation de faibles doses de corticoïdes est un enjeu majeur en greffe pancréatique, du fait de leurs effets secondaires néfastes (diabète cortico-induit), surtout en association avec les inhibiteurs de calcineurine. L'équipe Nantaise travaille depuis plus de 30 ans sur la réduction ou l'absence de la corticothérapie en transplantation, y compris en transplantation pancréatique (40)

6) Complications de la greffe Rein-Pancréas

a) Rejet d'allogreffe et Anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon

Comme toute greffe d'organe solide, le greffon pancréatique peut être le siège d'un rejet cellulaire ou humoral, responsable d'une diminution de sa survie. La suspicion de rejet pancréatique est basée sur un faisceau d'arguments étayant une souffrance du greffon (hyperglycémie, hyperlipasémie, hyperamylasémie, baisse du peptide-C), à fortiori si cela survient dans un contexte de sous-immunosuppression. Récemment,

la classification de Banff a défini les critères histologiques permettant de poser formellement le diagnostic de rejet cellulaire (41) et de rejet humoral (42). Il est intéressant de noter que le rejet du greffon pancréatique peut survenir en l'absence de rejet du greffon rénal (43). Enfin, la survenue d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon, même en l'absence de rejet histologiquement prouvé, impacte négativement la survie du greffon pancréatique (44).

b) Fuites anastomotiques

L'incidence des fuites anastomotiques est rare, compliquant moins de 1% des greffes pancréatiques (45). Au niveau de l'anastomose digestive, la rupture de l'anastomose donne lieu à un écoulement de liquide digestif riche en enzymes pancréatiques dans la cavité abdominale, causant un tableau de choc septique sur péritonite infectieuse et chimique. Au niveau des anastomoses vasculaires, la rupture d'anastomose entraîne un tableau de choc hémorragique par hémopéritoine. La survenue d'une fuite au niveau des anastomoses nécessite le plus souvent une reprise chirurgicale en urgence.

c) Infections opportunistes

De manière similaire à la transplantation rénale, la mise en place des traitements immunosuppresseurs est souvent responsable d'infections opportunistes (pneumocystose, primo-infection/réactivation virales notamment CMV et EBV, infections transmises par le donneur etc.) mais aussi d'une augmentation de la survenue d'infections communautaires, notamment pyélonéphrite du greffon rénal (46). En transplantation pancréatique, une attention toute particulière doit être portée à la prévention des infections fongiques. En effet, la survenue d'une brèche digestive

en per-opératoire augmente la survenue d'anévrysmes mycotiques à *Candida*, responsables d'une importante morbi-mortalité (44). Il est donc recommandé de réaliser une prophylaxie antifongique au décours de la greffe pancréatique. L'utilisation de dérivés azolés est communément répandue, mais leur interaction pharmacologique avec les inhibiteurs de calcineurine peut entraîner des difficultés. Ainsi, certaines équipes préfèrent l'utilisation d'Echinocandines en prophylaxie au décours de la greffe pancréatique (48).

d) Diabète Post-Transplantation

En transplantation pancréatique, la survenue d'un diabète post-transplantation peut survenir plusieurs années après la greffe. Deux entités peuvent être distinguées : d'une part, un diabète pouvant être assimilé à un diabète de type 2, lié à une dysfonction chronique du greffon (toxicité des inhibiteurs de calcineurine, rejet chronique) et retrouvé plus fréquemment chez les sujets âgés, obèses et atteints de syndrome métabolique (49). D'autre part, il peut s'agir d'une récurrence de diabète de type 1, et l'on observe alors une ascension des auto-anticorps dirigés contre les îlots de Langerhans et notamment les anticorps anti Zn T8 (50,51)

e) Thrombose du greffon pancréatique

Aux Etats-Unis comme en France, la problématique de l'échec précoce de la greffe pancréatique, avoisinant les 10%, reste majeure. La principale cause des échecs immédiats survenant en transplantation pancréatique est la thrombose du greffon (52) (**Figure 8**), dont l'incidence est nettement plus importante en comparaison aux autres transplantations d'organe solide (45). La thrombose veineuse est plus fréquente que la thrombose artérielle (ratio environ 2 :1), et son étendue varie

(partielle jusqu'à totalement occlusive), modifiant de ce fait la présentation clinique (paucisymptomatique à échec aigu de greffe) (53). De multiples facteurs de risque de thrombose ont été identifiés : chez le donneur on retrouve l'âge, un décès de cause cérébrovasculaire, et une instabilité hémodynamique précédant le prélèvement (26,54). Concernant le greffon pancréatique, une ischémie froide prolongée, notamment > 12h (55), ainsi que l'utilisation de solutés de conservation HAK ont été rapportés, en plus de l'habituel risque thrombo-embolique post opératoire (56). Au niveau du receveur, le diabète est en soi un facteur pro-thrombogène (57), auquel peut se rajouter un état d'hypercoagulabilité immunologique méconnu sous-jacent. Enfin en post-opératoire, la survenue d'une inflammation aiguë du greffon (les plus fréquents : pancréatite aiguë post opératoire et rejet aigu) augmente le risque de thrombose précoce.

La prévention de la thrombose du transplant pancréatique se fait à plusieurs niveaux : premièrement, la sélection optimale des donneurs permet de diminuer le risque de thrombose, via entre autres l'utilisation du score P-PAAS (*Preprocurement Pancreas Suitability Score*) (26). Deuxièmement, la chirurgie est réalisée en urgence afin d'obtenir l'ischémie froide la plus courte possible, et par un opérateur expérimenté. L'utilisation d'anti-agrégants ou anticoagulants per-opératoire et/ou post-opératoire est réalisée par la plupart des équipes (58,59), avec une surveillance rapprochée du risque hémorragique post opératoire. Malheureusement, ces mesures de prévention ne parviennent pas à éradiquer totalement le risque d'échec précoce par thrombose. La survenue d'une thrombose complète occlusive responsable d'une ischémie du greffon pancréatique conduit à la réalisation d'une transplantectomie. Dans certains cas, le diagnostic scanographique permet de visualiser une thrombose

partielle avec un greffon pancréatique restant perfusé, potentiellement accessible à un geste de sauvetage chirurgical ou radio-interventionnel (60).

Néanmoins, la problématique majeure reste de diagnostiquer précocement la thrombose, afin de permettre potentiellement le geste de sauvetage. Les pratiques varient selon les centres, et il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur le sujet. A Nantes, le suivi quotidien du peptide-C est utilisé depuis le début de notre programme en 1987 afin de suivre correctement la fonction du greffon pancréatique.

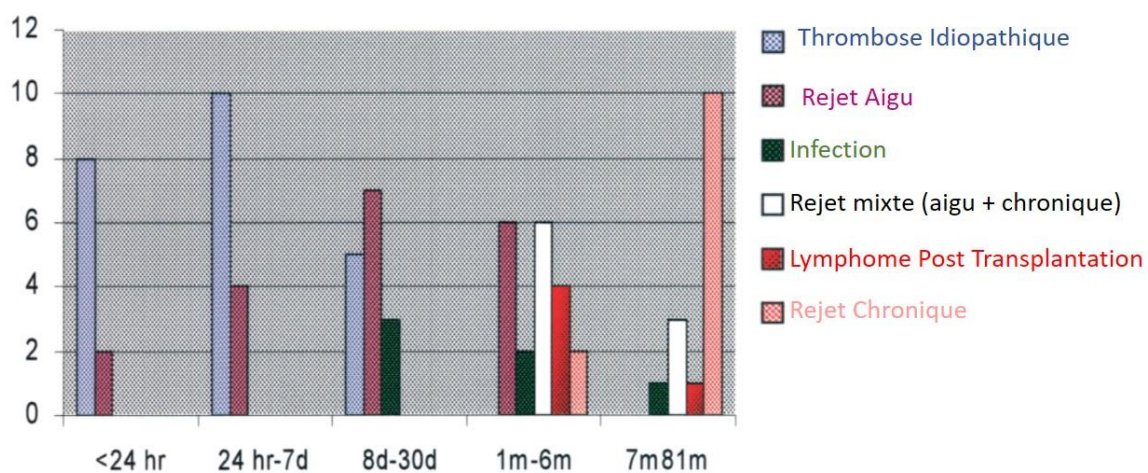


Figure 8 : Etiologies des causes d'échec de greffe pancréatique selon le temps de survenue, déterminées histologiquement, adapté de Drachenberg et al (52)

7) Fonctions biologiques et sécrétion physiologique du peptide-C

De manière physiologique, en réponse à un taux sanguin élevé de glucose, les cellules β pancréatiques des îlots de Langerhans vont sécréter la pré-proinsuline. A partir de ce précurseur, sera produite la proinsuline, elle-même précurseur immédiat de l'insuline. Le clivage de la proinsuline au sein de l'appareil de Golgi conduit à la sécrétion en quantités équimolaires d'insuline et de peptide-C (61). Transportés via des vésicules intracellulaires, ces 2 molécules vont être libérées dans la circulation

sanguine. L'action de l'insuline est bien connue, permettant une diminution de la glycémie via l'entrée de glucose dans les cellules musculaires et hépatiques. L'insuline a une demi-vie relativement courte, de l'ordre de 5 minutes, et est métabolisée par le foie et le rein. La demi-vie du peptide-C est supérieure, d'environ 30 minutes, et son métabolisme est exclusivement urinaire (62,63). De ce fait, le peptide-C semble être un biomarqueur intéressant afin d'évaluer la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques.

Pendant longtemps, les effets biologiques du peptide-C sont restés inexplorés. Il est maintenant reconnu que, en fixant les membranes cellulaires via une protéine-G, le peptide-C induit un influx intracellulaire de calcium induisant plusieurs cascades d'activation (64). Parmi elles, l'activation de la Na^+, K^+ -ATPase via un complexe MAP Kinase est une des plus étudiées (65). La Na^+, K^+ -ATPase est une enzyme membranaire qui utilise l'énergie d'un ATP pour activer une pompe Na^+, K^+ permettant ainsi de maintenir l'homéostasie cellulaire. La pompe Na^+, K^+ est notamment impliquée dans la contraction de la cellule musculaire lisse squelettique et cardiaque (66), dans l'excitabilité neuronale (67) et est présente en grandes quantités au niveau des cellules tubulaires rénales afin de permettre une réabsorption de sodium (68). Il a été montré que dans la maladie diabétique, l'activité de la Na^+, K^+ -ATPase diminuait, jouant possiblement un rôle dans la survenue des complications diabétiques (69).

La fixation du peptide-C à la membrane cellulaire entraîne aussi l'activation du complexe ERK, puis, via des cascades d'activation, celle de eNOS (70). eNOS est une NO synthétase présente sur les cellules endothéliales, et joue un rôle dans la régulation de la pression sanguine en permettant notamment une vasodilatation.

Chez les patients diabétiques, la dysfonction de eNOS peut jouer un rôle dans le développement de la néphropathie diabétique (71).

Enfin, plusieurs actions anti-inflammatoires liées au peptide-C ont été rapportées : réduction de la production des dérivés réactifs de l'oxygène (*Reactive Oxygen Species* – ROS) (72), diminution de la sécrétion de chimiokines et cytokines pro inflammatoires (73), et diminution de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, réduisant ainsi les interactions entre leucocytes et cellules endothéliales (71).

La connaissance des fonctions biologiques du peptide-C a un intérêt clinique direct. En effet, il a été montré dans un modèle de ND chez le rat, que l'injection exogène de peptide-C pouvait réduire l'hyperfiltration observée à la phase initiale, en induisant une vasodilatation de l'artériole efférente et en réduisant la réabsorption tubulaire de sodium via l'activation de la pompe Na^+, K^+ -ATPase (75). Cette diminution de l'hyperpression glomérulaire serait bénéfique et permettrait une diminution de la survenue des lésions de ND. De la même façon, et toujours dans un modèle chez le rat, il a été rapporté un bénéfice du peptide-C sur la prévention des lésions neuronales ainsi que sur la dysfonction vasculaire rétinienne (76). La **Figure 9** résume la sécrétion physiologique ainsi que l'ensemble des fonctions biologiques du peptide-C.

Dans le domaine de la diabétologie, le peptide-C est utilisé pour différencier diabète de type 1 et de type 2. En effet, chez l'enfant atteint de diabète, un dosage de peptide-C effondré est prédictif d'un diabète type 1, alors qu'un dosage normal suggère un diabète type 2 ou MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) ; et ceci de manière plus spécifique que l'âge ou bien l'IMC (77). De plus, chez l'adulte diabétique, la conservation d'une sécrétion de peptide-C est prédictive d'un diabète

non auto-immun (75). Ainsi, le dosage de peptide-C permet d'orienter le praticien sur le type de diabète, mais aussi sur la fonction pancréatique résiduelle : un dosage effondré est un indicateur d'une insulino-nécessité (79).

Plusieurs méthodes de dosage du peptide-C existent. Dans le sang, le peptide-C peut être mesuré après un test de stimulation au glucagon, ou bien sans stimulation hormonale (à jeun ou non). Si l'évaluation du peptide-C après stimulation au glucagon reste la meilleure méthode pour évaluer la fonction sécrétrice des cellules β pancréatiques, il est en pratique difficile à réaliser et ne peut être utilisé quotidiennement en routine clinique. Le dosage du peptide-C à jeun avec la glycémie correspondante est une technique plus simple, et reste bien corrélée à la fonction pancréatique endocrine résiduelle chez patients insulino-requérants (80), et chez ceux ayant une glycémie à jeun élevée (81). Dans les urines, la mesure du peptide-C excrété sur 24h est bien corrélée à la mesure du peptide-C sanguin, (82), même si des variations peuvent survenir notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (83).

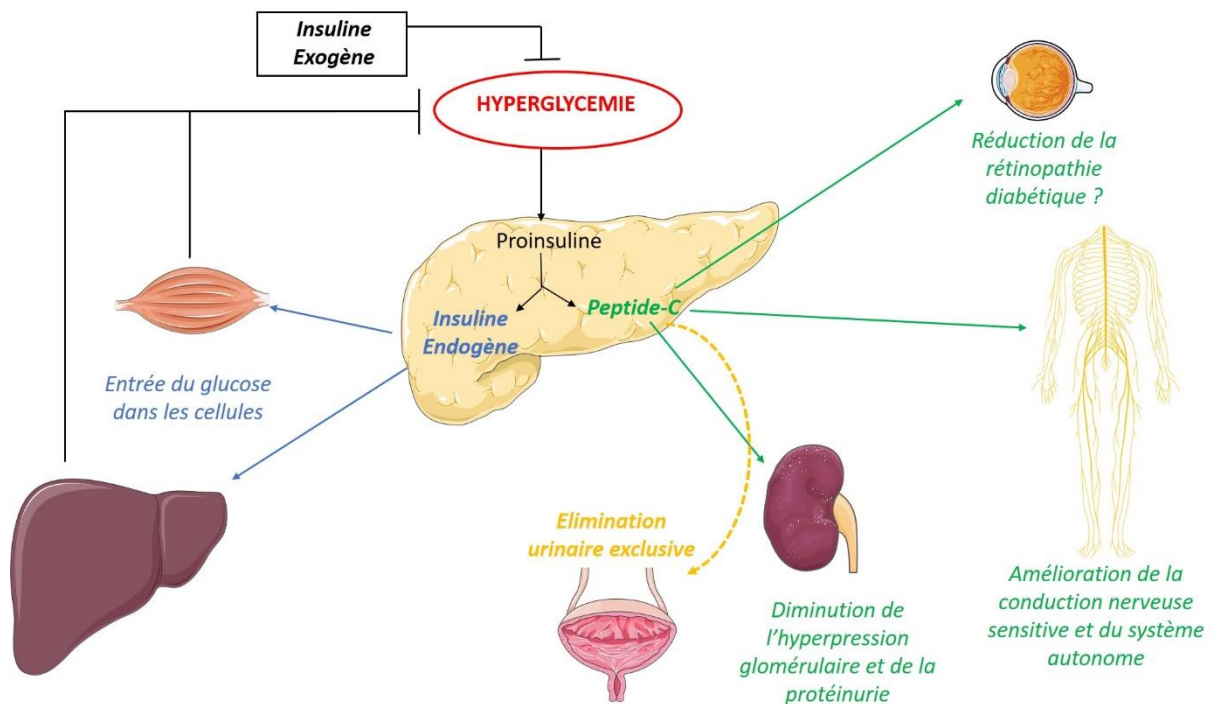


Figure 9 : Sécrétion physiologique et fonctions biologiques du peptide-C

8) Peptide-C en transplantation rein-pancréas

a) *Peptide-C avant la transplantation*

Historiquement, la transplantation rein-pancréas a surtout été proposée aux patients diabétiques de type 1. Néanmoins ces dernières années les indications ont été rediscutées, et élargies à certains patients atteints de diabète type 2. Ainsi, le peptide-C, de par sa capacité à différencier diabète type 1 et type 2, était utilisé pour valider – ou non – l'indication de transplantation pancréatique (81).

La première greffe pancréatique réalisée chez un patient diabétique avec un peptide-C prégreffe positif était rapportée par Cantarovich et collègues il y a près de 30 ans (85). A la suite, plusieurs études ont rapporté des succès de greffe pancréatique chez des patients diabétiques ayant un peptide-C avant la greffe positif (**Tableau 1**). De manière attendue, la grande majorité des patients ayant un peptide-C positif en

prégreffe (PCP) étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé (sans pour autant être forcément obèses), et souvent le diabète était découvert plus tardivement, en comparaison aux patients ayant un peptide-C prégreffe négatif (PCN). En l'absence de recommandations sur le sujet, et puisque les valeurs varient selon les laboratoires, différentes valeurs seuils de peptide-C ont été étudiées : 0,1ng/ml ; 0,5ng/ml ; 0,8ng/ml ; 1,37ng/ml ; 2ng/ml. Une majorité des études retrouvaient une survie patient similaire (86–92), indépendamment de la valeur de peptide-C prégreffe (et ce quel que soit le seuil choisi). Néanmoins, certaines études retrouvaient une survie inférieure à très long terme chez les patients ayant un peptide-C prégreffe positif, probablement en lien avec les comorbidités associés au fait que ceux-ci étaient plus âgés et avec un IMC plus élevés (93,94). De même, la survie du greffon pancréatique était similaire dans quasiment toutes les études. L'étude de Shin et al. retrouvait une survie greffon inférieure pour les patients ayant un peptide-C prégreffe négatif, probablement car plus de transplantations pancréatiques seules étaient réalisées chez ces patients (92). Enfin, la fonction des greffons pancréatiques restait similaire indépendamment du dosage de peptide-C prégreffe, puisqu'aussi bien les paramètres directs (peptide-C post transplantation, Hba1c, Index HOMA-IR) que indirects (fonction du greffon rénal) étaient équivalents. A noter que le statut ethnique des patients (Afro-Américain ou non) n'influait pas la réussite de la greffe (83).

Toutes ces études démontrent qu'une sécrétion résiduelle de peptide-C avant la transplantation n'est prédictive ni d'une moins bonne survie patient/greffon, ni d'une moins bonne fonction des greffons pancréatique et rénal. Cependant, les patients ayant un peptide-C prégreffe positif, sont souvent plus âgés avec un IMC plus élevé pouvant tendre au surpoids, nécessitant une évaluation prégreffe stricte et précise. Car en effet, si l'impact de l'âge sur la survie du greffon pancréatique n'est pas

clairement établi (95), celui de l'obésité l'est clairement (96). Ainsi, il apparaît raisonnable de proposer une greffe rein-pancréas indifféremment de la valeur du peptide-C prégreffe, pourvu que les comorbidités du patient soient compatibles avec la lourde chirurgie (surpoids, risque opératoire et risque cardiovasculaire notamment), ce qui ne concerne finalement qu'une minorité de patients diabétiques de type 2. (97,98).

Tableau 1 : Récapitulatif des études comparant les patients transplantés pancréatiques selon leur dosage de peptide-C prégreffe : Positif (PCP) ou Négatif (PCN)

Reference	Type d'étude	Population	Seuil de Peptide-C Pré-transplantation	Survie Patient	Survie Greffon	Autres critères
<i>Sasaki et al, Transplantation 1998(86)</i>	Monocentrique, n=70 (13 PCP vs 57 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé et une durée d'évolution du diabète plus courte	< 1.37ng/ml vs >1.37 ng/ml	Similaire à 4 ans	Similaire à 4 ans	Fonction du greffon rénal similaire
<i>Light et al, Transplantation, 2001(87)</i>	Monocentrique, n = 136 (89 PCP vs 30 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé	< 0,8ng/ml vs >0,8 ng/ml	Similaire à 5 ans	Similaire à 5 ans	Le statut ethnique (Afro-Américain ou non) n'influence pas les résultats
<i>Singh et al, Transplant.Proceeding 2008(93)</i>	Monocentrique, n= 74 (7 PCP vs 67 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé, depuis plus longtemps en dialyse, et depuis moins longtemps sous insuline	< 2ng/ml vs >2 ng/ml	Supérieure pour patients PCN (médiane de suivi de 40 mois)	Similaire (médiane de suivi de 40 mois)	Dosage du peptide-C, fonction du greffon rénal et complications post greffe similaires
<i>Knight et al, Transplant.Proceeding 2010(88)</i>	Monocentrique, n = 25 (7 PCP vs 18 PCN)	Plus de patients caucasiens dans le groupe PCN	< 0,5ng/ml vs >0,5 ng/ml	Similaire (médiane de suivi de 17 mois)	Similaire (médiane de suivi de 17 mois)	Dosage du peptide-C, fonction du greffon rénal et HbA1c similaires
<i>Chakkerla et al, Transplant.Proceeding 2010(89)</i>	Monocentrique, n=80 (10 PCP vs 70 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé et une durée d'évolution du diabète plus courte	< 0,5ng/ml vs >0,5 ng/ml	Similaire à 1 an	Similaire à 1 an	Fonction du greffon rénal et HbA1c similaires
<i>Light et al, Clin.Transplant 2013(94)</i>	Monocentrique, n=173 (58 PCP vs 115 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé et une durée d'évolution du diabète plus courte	< 0,8ng/ml vs >0,8 ng/ml	Supérieure pour patients PCN à 20 ans de suivi	Supérieure pour patients PCP à 20 ans de suivi	Le statut ethnique n'influence pas les résultats
<i>Stratta et al, J Am Coll Surg 2015(90)</i>	Monocentrique, n=162 (30 PCP vs 132 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé	< 2ng/ml vs >2 ng/ml	Similaire à 5 ans	Similaire à 5 ans	Fonction du greffon rénal, survenue de complications et HbA1c similaires
<i>Chakkerla et al, Clin.Transplant 2016(91)</i>	Monocentrique, n = 16 (7 PCP vs 9 PCN)	Aucun patient n'était en surpoids. Le diabète était diagnostiqué plus tard chez les receveurs PCP	< 0,1ng/ml vs >0,1 ng/ml	Similaire à 1 an	Similaire à 1 an	Dosage du peptide-C, IMC et HbA1c similaires
<i>Shin et al, Transplantation 2017(92)</i>	Monocentrique, n=193 (42 PCP vs 151 PCN)	Receveurs PCP étaient plus âgés, avec un IMC plus élevé et recevaient moins souvent une greffe de pancréas seul	Moyenne de 0.92ng/ml vs 3.89ng/ml entre les groupes	Similaire à 10 ans	Inférieure à 10 ans pour les receveurs PCN	HbA1c et HOMA-IR similaires, dosage du peptide-C plus élevé chez les receveurs PCP

b) Peptide-C après la transplantation

Les premières études s'intéressant au peptide-C dans les suites de la transplantation pancréatique remontent à une trentaine d'année : Smith et collègues rapportaient une série de 47 patients transplantés, évalués à distance de la greffe (plus de 2 mois) (99). Chez les 17 patients présentant une intolérance au glucose, le peptide-C restait positif, témoin d'une forme de dysfonction du greffon pancréatique. Une autre série de 28 patients en échec de greffe pancréatique (définie par une hyperglycémie nécessitant un traitement antidiabétique oral ou une insulinothérapie) avait les mêmes conclusions : les patients ayant une dysfonction du greffon pancréatique survenant à distance de la greffe pouvaient avoir un peptide-C positif (100). Ces données indiquent que les dysfonctions de greffon pancréatique survenant à distance de la transplantation peuvent avoir une persistance initiale de la sécrétion endocrine pancréatique, néanmoins insuffisante à assurer une homéostasie glycémique. Très récemment, une large étude multicentrique rétrospective s'est intéressée aux valeurs de peptide-C avant la greffe, lors du retour à une insulinothérapie, et lors de l'échec de greffe (toutes périodes confondues ; 97). Les analyses retrouvaient une sécrétion de peptide-C détectable persistante lors de l'échec de greffe (**Figure 10**). Ainsi, le peptide-C seul ne peut permettre de définir l'échec de greffe pancréatique, car il peut rester positif avec un greffon non fonctionnel. De plus, il est nécessaire de définir des critères robustes et reproductibles pour définir l'échec de greffe pancréatique. En effet, la définition de l'échec de greffe, hétérogène et variable selon les centres (y compris dans cette large étude multicentrique) est source de biais dans l'analyse des facteurs associés à cet échec. Ainsi, la nouvelle définition OPTN propose de définir l'échec de greffe pancréatique à l'aide des critères suivants (101) :

- Transplantectomie du greffon pancréatique
- Nouvelle transplantation pancréatique
- Transplantation d'îlots pancréatiques
- Dose totale d'insuline supérieure ou égale à 0,5 unités/kg/jour pendant 90 jours consécutifs
- Décès du receveur

A l'heure actuelle, la place du peptide-C dans le suivi de greffe reste incertaine : si ces fonctions physiologiques le font apparaître comme un potentiel biomarqueur de qualité, les quelques études disponibles sur le sujet ne retrouvent pas d'association entre le peptide-C et l'échec de greffe pancréatique. Néanmoins, les données sont peu nombreuses, et parfois biaisées du fait de leur hétérogénéité, tant sur la définition de l'échec de greffe, que sur le dosage du peptide-C (différents laboratoires avec valeurs seuil variables).

A Nantes le programme de transplantation pancréatique a débuté en octobre 1997. A ce jour, plus de 600 greffes ont été réalisées. Dès la première greffe, le dosage de peptide-C plasmatique a été réalisé de manière quotidienne durant l'hospitalisation et à chaque consultation en externe du patient pour son suivi (ceci sans arrêt, même plusieurs années après la greffe). Le premier dosage est réalisé au bloc opératoire quelque peu au terme de la chirurgie. Ce suivi reste toujours d'actualité. Dans notre équipe, le résultat du peptide-C plasmatique est rendu 2 à 3 heures après le prélèvement sanguin effectué à jeun au matin. Il peut être renouvelé si besoin dans la journée. Il guide la conduite pratique quotidienne et la prescription d'exams de radiologie comme le scanner et le doppler.

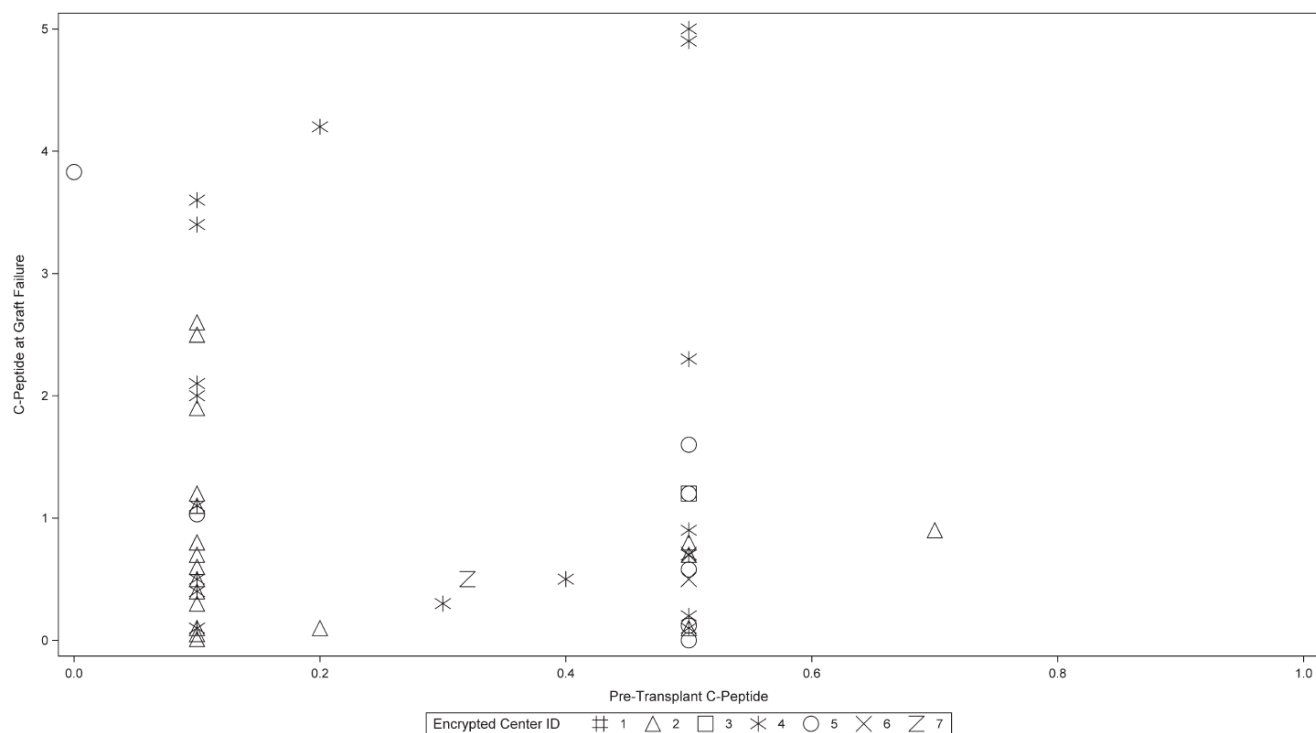


Figure 10 : Représentation des patients selon leur valeur de peptide-C prégreffe (axe des abscisses) et leur valeur de peptide-C à l'échec de greffe (axe des ordonnées) selon les centres de transplantation, d'après Niederhaus et al(102)

INTRODUCTION

La transplantation pancréatique, lorsque indiquée et réalisable, semble le meilleur traitement à proposer aux patients diabétiques, améliorant leur survie (103) ainsi que leur qualité de vie (17). Tout ceci, il en va de soi, seulement si le greffon est fonctionnel à long terme. Cependant, même si l'expérience de chaque équipe s'enrichit avec le temps, le taux d'échec précoce reste stable, aux alentours de 10% (33). La grande majorité de ces échecs est due à une thrombose du greffon pancréatique, phénomène plus fréquent en comparaison aux autres transplantations d'organes solides (42). L'explication d'une telle différence n'est actuellement pas clairement établie, même si la susceptibilité inflammatoire du greffon pancréatique semble jouer un rôle important (53). Le rôle de la technique opératoire doit également être considéré car comme nous l'avons déjà noté, la greffe de pancréas ne s'accompagne pas de la greffe de la rate. Les modifications du flux sanguin de la glande pancréatique lors du prélèvement pancréatique sans la rate entraînent une perturbation du flux et de la vascularisation normale. Ces conditions hémodynamiques non physiologiques peuvent aussi contribuer à l'inexorable pourcentage de thrombose qui reste invariable depuis plus de 30 ans.

De plus, les mécanismes physiopathologiques causant la thrombose peuvent varier, qu'il s'agisse d'une thrombose artérielle ou veineuse, mais aussi selon la période de survenue de la thrombose. Ainsi, les thromboses très précoces semblent liées à un phénomène vasculaire pur dans les suites du « stress chirurgical », alors que les thromboses plus tardives semblent causées par des phénomènes allo-immuns de rejet (52). De multiples facteurs de risque ont été définis : l'IMC > 30 du donneur et du receveur, une grande instabilité hémodynamique du donneur ou peropératoire,

une durée d'ischémie froide prolongée ; mais il n'existe actuellement aucun moyen de prédire la survenue de la thrombose du greffon pancréatique (26,54,55).

Bien évalué en diabétologie clinique, la place du peptide-C dans la transplantation pancréatique n'est pas clairement définie. S'il a été démontré que la valeur de peptide-C prégreffe n'influe pas la survie du patient et du greffon, sous couvert d'une évaluation préopératoire rigoureusement réalisée (92), son utilisation dans le suivi de la greffe pancréatique reste débattu (102). En greffe d'îlots pancréatiques, le peptide-C est un composant du β -score, utilisé en routine clinique afin d'estimer la fonctionnalité des cellules β pancréatiques (104,105). Cela démontre le potentiel intérêt d'un monitoring du peptide-C afin d'évaluer la fonction pancréatique, et l'on peut supposer que les résultats obtenus en greffe d'îlots pourraient être transposés en transplantation pancréatique. Cependant, il n'existe actuellement aucune donnée dans la littérature à ce sujet.

Depuis le début du programme de transplantation pancréatique à Nantes, le peptide-C est dosé quotidiennement après la greffe afin d'estimer la fonction endocrine du greffon. Nous avons donc un recul de 32 ans de suivi chez 600 patients transplantés depuis 1987 à ce jour. Même si nous le considérons indispensable au bon suivi de toute greffe pancréatique, tant dans les premiers jours que tout au long de la survie du greffon, cette pratique n'est pas universelle.

Ainsi, l'étude que nous avons menée a consisté à évaluer rétrospectivement l'intérêt de ce suivi biologique, en comparant les patients ayant eu un échec précoce de greffe pancréatique à ceux ayant un greffon fonctionnel.

L'objectif principal de cette recherche clinique était de trouver sur une grande cohorte de patients transplantés de pancréas au CHU de Nantes un éventuel marqueur biologique pouvant prédire (et ultérieurement si validé, permettant de tenter un sauvetage du greffon) un échec précoce par thrombose du greffon, avec comme principal acteur le dosage du peptide-C sérique.

MATERIEL ET METHODES

1) Population étudiée

Tous les patients ayant reçu une transplantation pancréatique au CHU de Nantes entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 31 Décembre 2016 ont été inclus. Les patients inclus recevaient une transplantation de rang 1, 2 ou 3, de type Rein-Pancréas, Pancréas Seul, ou Pancréas après Rein. La valeur du peptide-C prégreffe était relevée, mais n'était pas un facteur d'exclusion de l'étude.

La population étudiée était séparée en 2 groupes :

- Le groupe Echec Précoce (EchP) comportait les patients ayant présenté un échec précoce de la greffe pancréatique, défini par la survenue durant les 8 premiers jours d'une transplantectomie et/ou d'une absence totale de perfusion du greffon pancréatique au scanner injecté.
- Le groupe Succès (SuccG) comportait les patients présentant un greffon fonctionnel à J30 de la greffe, sans nécessité de traitement par insuline. Les patients ayant présenté un échec de greffe entre J9 et J30 étaient exclus de l'analyse.

Lors d'une analyse parallèle, nous avons souhaité étudier l'impact de l'HTA du donneur chez les patients de notre cohorte. Ainsi, à partir de la même cohorte, nous avons distingué 2 groupes : les patients recevant un greffon provenant d'un donneur hypertendu (HTA-D) et ceux provenant d'un donneur non hypertendu (No HTA-D). La présence d'une HTA chez le donneur correspondait au renseignement donné par l'Agence de la Biomédecine lors du prélèvement, et tous les types d'HTA étaient considérés (traité médicalement ou sous régime seul, équilibré et non équilibré).

Les données ont été extraites à partir de la cohorte DIVAT (www.divat.fr, approuvé par le CNIL n°914184) du CHU de Nantes. La qualité de cette base de données DIVAT est validée par des audits annuels. Tous les patients inclus dans la base et dans cette étude ont fourni un consentement écrit.

2) Données recueillies

Les caractéristiques des donneurs recueillies comportaient l'âge, le sexe, l'IMC, le périmètre abdominal, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), l'utilisation d'amines vasopressives en réanimation, la durée du séjour en réanimation, le statut tabagique, la présence d'une dyslipidémie, ainsi que la créatinine, la glycémie, la lipasémie, l'amylasémie, la natrémie et la bilan hépatique avant le prélèvement.

Les caractéristiques recueillies des receveurs étaient l'âge, le sexe, l'IMC, le type et le rang de la greffe pancréatique, l'ancienneté du diabète, le statut tabagique, la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon et le traitement immunosuppresseur initial. Les valeurs d'HbA1c et de peptide-C prégreffe étaient relevées, ainsi que le suivi biologique de la glycémie, du peptide-C et de la créatinine (avec estimation de la clairance correspondante). Pour les patients du groupe EchP, le jour et la cause de l'échec étaient relevés.

Les paramètres péri-transplantation recueillis étaient la durée d'ischémie froide (IF), le résultat du cross-match et l'utilisation peropératoire de somatostatine.

3) Détermination d'un nouveau score : le « *Pancreas Allograft Failure Score* » ou PAFS.

Tous les patients avaient un suivi biologique quotidien durant la 1^{ère} semaine post transplantation, comportant notamment les valeurs de glycémie, peptide-C et créatinine. Basé sur les propriétés physiologiques du peptide-C, nous avons rétrospectivement défini un score que nous avons nommé « *Pancreas Allograft Failure Score* » ou PAFS, dont la valeur dépend du peptide-C sérique, de la glycémie et de la clairance rénale (estimée par la formule MDRD). La formule du PAFS est la suivante :

$$\text{PAFS} = 100 \times \frac{\text{Peptide-C} \times eGFR}{90 \times \text{Glycémie}}$$

La justification des différents paramètres inclus dans cette formule est la suivante :

- a. Le peptide-C représente la fonction endocrine du greffon pancréatique ; sa valeur est intrinsèquement dépendante de la glycémie sanguine.
- b. La fonction rénale est prise en compte du fait de l'élimination exclusivement urinaire du peptide-C.
- c. La multiplication par 100 du score obtenu permet une meilleure lisibilité des résultats.

Pour chaque patient de l'étude, nous avons pu calculer rétrospectivement le PAFS quotidien et ainsi comparer les valeurs des patients du groupe EchP à celles des patients du groupe SuccG.

4) Critère de Jugement Primaire et Secondaire

En accord avec l'objectif de notre étude, le critère de jugement primaire était de déterminer si le peptide-C ou le PAFS pouvaient prédire de manière plus précise que la glycémie seule la survenue d'un échec de greffe dans les 24 prochaines heures, basé sur l'analyse de l'Aire sous la Courbe et de la sensibilité et de la spécificité correspondantes. Le critère de jugement secondaire visait à déterminer si la cinétique de variation de la glycémie, du peptide-C ou du PAFS sur 24h pouvait prédire un échec de greffe dans les 24 prochaines heures basé sur l'analyse de l'Aire sous la Courbe et de la sensibilité et de la spécificité correspondantes.

5) Analyse statistique

Les caractéristiques du donneur et du receveur étaient décrites pour chacun des patients des groupes EchP et SuccG, et ensuite comparées. Pour les variables continues, des tests T de Student étaient réalisés, et pour les variables qualitatives, des tests du Chi-2 étaient réalisés. Les courbes de survie étaient réalisées à l'aide d'un modèle de Cox et comparées selon le test du log-rank. La recherche des facteurs de risque d'échec précoce était réalisée à l'aide d'une méthode de régression logistique. Dans chaque groupe, l'évolution des valeurs de la glycémie, du peptide-C et du PAFS durant la 1^{ère} semaine après transplantation était décrite. Pour les patients du groupe EchP, les valeurs biologiques étaient recueillies et analysées jusqu'au jour de l'échec de greffe. Dans un premier temps, les moyennes quotidiennes des valeurs biologiques de chaque groupe ont été comparées. Dans un second temps, dans le groupe EchP, les valeurs de la glycémie, du peptide-C et du PAFS ont été évaluées de manière rétrograde à compter du jour d'échec. En effet, d'une part la moyenne des valeurs biologiques est influencée par la variabilité du jour

d'échec des patients ; d'autre part les patients du groupe EchP n'avaient pas de recueil biologique au décours de l'échec de la greffe.

La performance diagnostique de la glycémie, du peptide-C et du PAFS pour prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24h était évaluée en utilisant une méthode de régression logistique. Les aires sous la courbe ROC (*Area Under Curves* – AUC) avec l'intervalle de confiance à 95% étaient estimées pour chacun des 3 modèles et comparées afin de déterminer quel était le meilleur biomarqueur pouvant prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24 heures. Les valeurs seuils optimales de sensibilité et spécificité pour chaque biomarqueur étaient estimées par l'index de Youden.

La même approche a été utilisée pour étudier la performance diagnostique de la cinétique de variation de la glycémie, du peptide-C et du PAFS. La cinétique de variation des biomarqueurs était calculée par le pourcentage de variation entre 2 mesures (entre J-2 et J-1 avant l'échec). Les AUC avec l'intervalle de confiance à 95% correspondant étaient estimées pour chacun des 3 modèles et comparées afin de déterminer quel biomarqueur avait la meilleure cinétique pouvant prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24 heures. Les valeurs seuil optimales de sensibilité et spécificité pour chaque biomarqueur étaient estimées par l'index de Youden. Tous les risques alfa étaient définis à 5%. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4.

6) Charte d’Ethique

Toutes les données des patients inclus dans l'analyse ont été extraites à partir de la base de données DIVAT, après recueil d'un consentement éclairé. Afin de respecter le secret médical, toutes les données analysées sont restées anonymes.

RESULTATS

1) Description de la cohorte

Durant notre période d'étude, 384 greffes de pancréas ont été réalisées. 7 patients ont été exclus de l'analyse du fait d'un échec de greffe survenu entre J9 et J30. Sur les 377 transplantations respectant les critères d'inclusion, 33 d'entre elles (soit 8,7% de la cohorte) ont présenté un échec précoce survenu durant la première semaine, constituant le groupe EchP. Les 344 patients restants (91,3% de la cohorte) constituaient le groupe SuccG. 326 patients du groupe SuccG avaient un pancréas fonctionnel à un an de greffe, soit 94,7% des patients du groupe SuccG, représentant 84.9% des transplantations pancréatiques réalisées dans notre centre.

Les **Figures 11 et 12** représentent les courbes de survie patient et greffon de notre cohorte d'étude. Dans le groupe EchP, 15,1% (5 patients) des patients avaient reçu un greffon pancréatique après une greffe rénale, 9,1% (3 patients) un greffon pancréatique seul, et 75,8% (25 patients) une greffe Rein-Pancréas combinée. Dans le groupe SuccG, 9,6% (33 patients) des patients avaient reçu un greffon pancréatique après une greffe rénale, 11,9% (41 patients) un greffon pancréatique seul et 78,5% (270 patients) des patients une greffe Rein-Pancréas combinée. Il n'y avait pas de différence significative par rapport aux types de transplantations réalisées entre les groupes.

La **Figure 13** représente le diagramme de flux de l'étude.

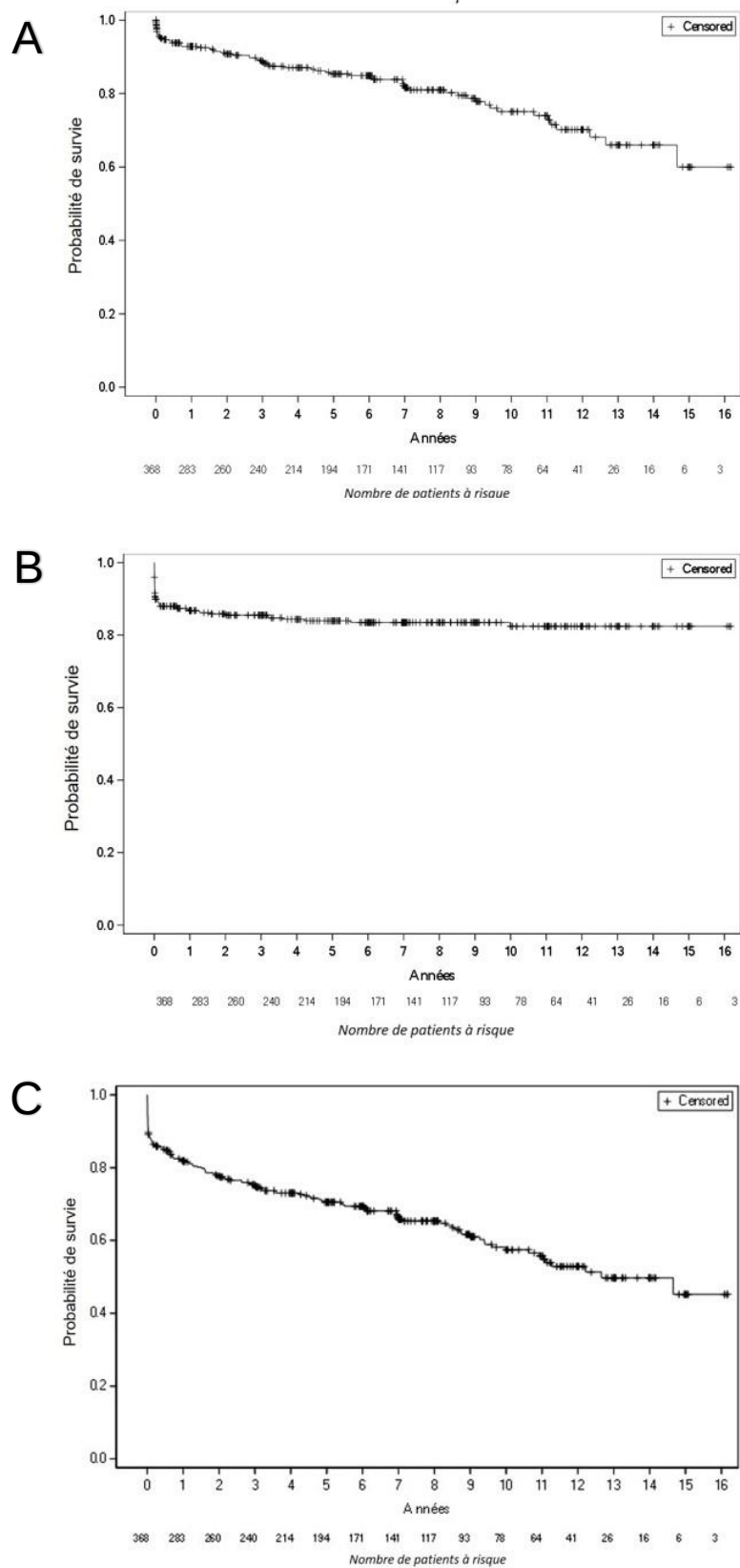


Figure 11 : Courbes de survie patient (A), greffon (B) et patient/greffon (C) de l'ensemble des patients de la cohorte.

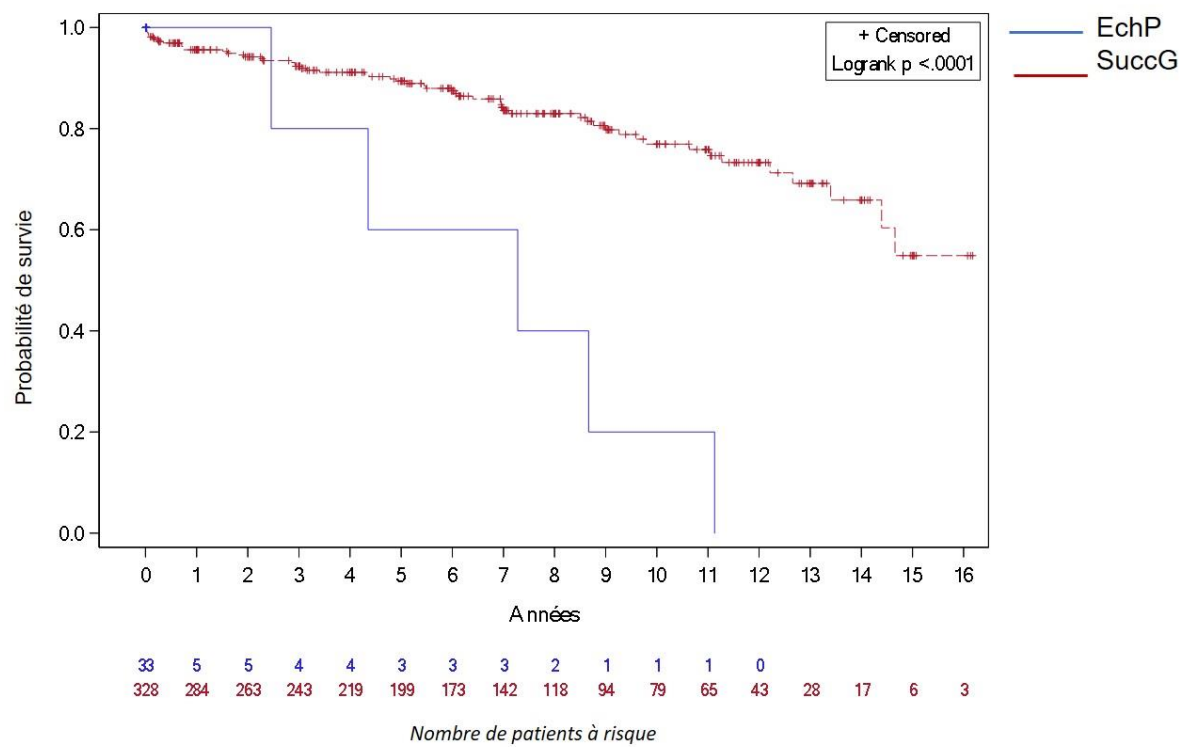


Figure 12 : Courbe de survie des patients comparées selon les groupes EchP et SuccG

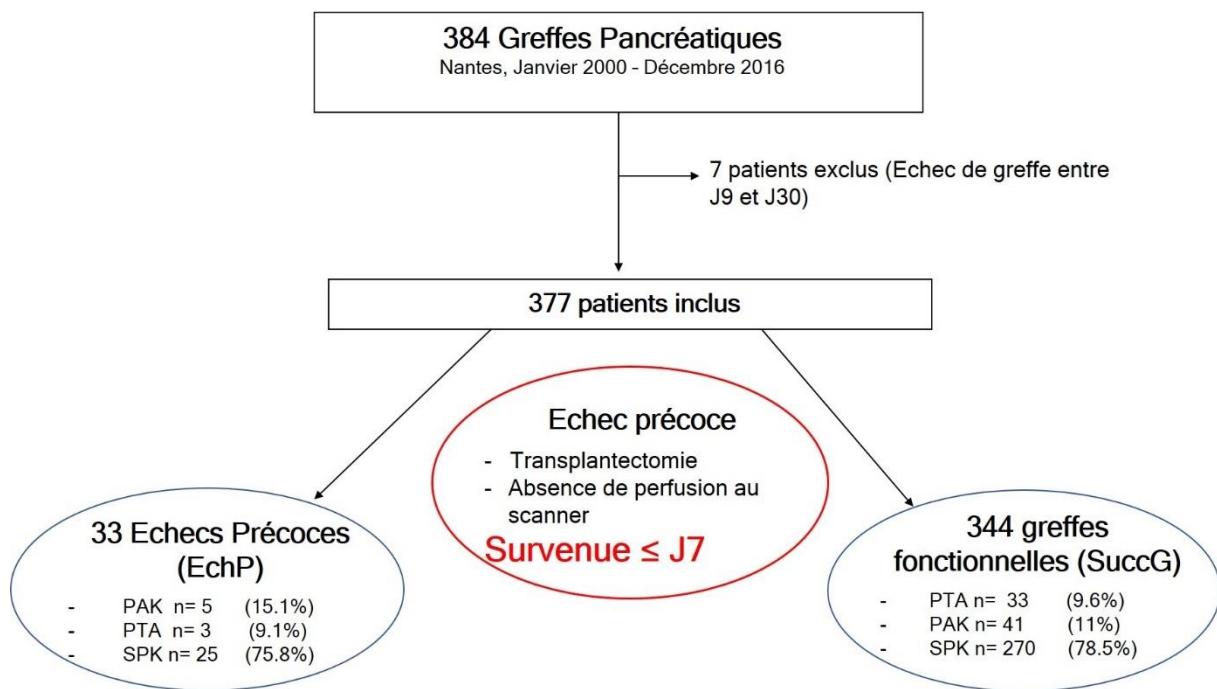


Figure 13: Diagramme de Flux de l'étude

Une large majorité des transplantations réalisées étaient des premières greffes (81,8% dans le groupe EchP et 91,3% dans le groupe SuccG, $p = 0,1111$). Dans le groupe EchP, la médiane de survenue de l'échec de greffe était de 3 jours. L'âge moyen des receveurs était de 40 ans, et il s'agissait en majorité d'hommes (69,7% dans le groupe EchP et 59,9% dans le groupe SuccG, $p = 0,2731$). Les valeurs de peptide-C et d'HbA1c pré-transplantation ne différaient pas entre les groupes (respectivement, 0,60 ng/ml vs 0,34 ng/ml, $p = 0,2870$; 9,24% vs 9,20%, $p = 0,9807$). L'IF avait tendance à être plus longue dans le groupe EchP en comparaison au groupe SuccG (784 vs 730 minutes, $p = 0,0972$). L'âge moyen des donneurs était de 35 ans dans les 2 groupes, et environ 60% d'entre eux étaient des hommes. Les

donneurs du groupe EchP avaient tendance à avoir un IMC plus élevé que ceux du groupe SuccG (23,55 vs 22,76 kg/m², p = 0,1343). Il n'y avait pas de différence significative concernant le périmètre abdominal du donneur, la présence de dyslipidémie chez le donneur, la durée du séjour en réanimation ou bien l'utilisation d'amines vasopressives. La glycémie du donneur et la créatinine du donneur étaient comparables entre les groupes (respectivement, 8,41 vs 7,89 mmol/l, p = 0,3839 ; 76,3 vs 79,3 µmol/l, p = 0,6137). Enfin, l'HTA du donneur était significativement plus retrouvée dans le groupe EchP en comparaison au groupe SuccG (25,00% vs 9,39% ; p = 0,0054). Tous les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur associant un inhibiteur de calcineurine (Tacrolimus ou Cyclosporine) avec un antiprolifératif (Mycophenolate Mofetil ou acide Mycophénolique), et plus des 2/3 des patients recevaient une corticothérapie (interrompue après quelques jours).

Le **Tableau 2** résume l'ensemble des caractéristiques des patients.

Tableau 2 : Description de la population étudiée. Pour les variables quantitatives, les résultats sont exprimés en moyennes avec écart-type correspondant, pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en pourcentage.

	Tous	EchP	SuccG	p
Type de transplantation	n = 377	n = 33	n = 344	
PAK	10.08%	15.15%	9.59%	0.3574
PTA	11.67%	9.09%	11.92%	0.7824
SPK	78.25%	75.76%	78.49%	0.7164
Rang de Greffe				
1	90.45%	81.82%	91.28%	0.1111
2	9.28%	18.18%	8.43%	0.1056
3	0.27%	0.00%	0.29%	>0.9999
Age (Receveur)	40.49 +/- 8.08	41.67 +/- 8.72	40.38 +/- 8.02	0.3811
Sexe Masculin	60.74%	69.70%	59.88%	0.2701
IMC receveur (kg/m²)	23.00 +/- 3.42	23.25 +/- 3.78	22.98 +/- 3.39	0.6704
Durée du diabète (années)	26.64 +/- 7.95	28.39 +/- 8.37	26.46 +/- 7.90	0.1839
Tabagisme (receveur)	33.88%	41.67%	33.03%	0.3959
Somatostatine	14.07%	10.71%	14.38%	0.7795
Ischémie Froide (min)	735.38 +/- 175.80	783.97 +/- 205.01	730.54 +/- 172.22	0.0960
Peptide-C prégreffe (ng/ml)	0.36 +/- 1.19	0.60 +/- 1.49	0.34 +/- 1.16	0.2745
HbA1c prégreffe (%)	9.20 +/- 7.90	9.24 +/- 2.55	9.20 +/- 8.21	0.9567
Age Donneur	33.88 +/- 10.94	35.82 +/- 9.52	33.69 +/- 11.06	0.2868
Donneur Masculin	61.44%	60.61%	61.52%	0.9183
IMC Donneur (kg/m²)	22.83 +/- 2.88	23.55 +/- 3.28	22.76 +/- 2.83	0.1334
Périmètre abdominal donneur(cm)	82.64 +/- 11.35	83.97 +/- 11.20	82.51 +/- 11.37	0.4949
Durée de réanimation (jours)	3.69 +/- 21.53	2.36 +/- 1.69	3.82 +/- 22.55	0.2481
Amines vasopressives	83.47%	75.86%	84.15%	0.2934
Tabagisme donneur	45.90%	35.48%	46.87%	0.2237
Dyslipidémie donneur	3.63%	3.85%	3.61%	>0.9999
HTA donneur	9.39%	25.00%	7.88%	0.0054
Glycémie donneur (mmol/l)	7.93 +/- 3.21	8.41 +/- 3.18	7.89 +/- 3.21	0.3851
Créatininémie donneur (μmol/L)	79.08 +/- 33.13	76.30 +/- 28.86	79.35 +/- 33.54	0.6148
Lipasémie donneur	38.81 +/- 56.60	34.55 +/- 49.87	39.30 +/- 56.29	0.6531
Amylasémie donneur	126.97 +/- 225.63	153.23 +/- 286.39	124.52 +/- 219.60	0.6226
ASAT donneur (x N)	1.83 +/- 1.63	1.40 +/- 0.79	1.87 +/- 1.68	0.0086
ALAT donneur (x N)	1.57 +/- 2.00	1.82 +/- 4.03	1.55 +/- 1.71	0.7120
GGT donneur (UI/l)	38.56 +/- 52.44	49.82 +/- 63.26	37.52 +/- 51.31	0.2194
Bilirubine donneur (mmol/l)	14.40 +/- 12.11	15.93 +/- 25.55	14.26 +/- 10.07	0.7235
TP donneur (%)	66.59 +/- 15.28	66.87 +/- 11.19	66.56 +/- 15.63	0.8889
Natrémie donneur (mmol/l)	147.00 +/- 146.00	147.86 +/- 146.00	146.92 +/- 146.00	0.6004
DSA positifs jour de greffe	4.50%	6.90%	4.64%	0.6668
Cross Match positif	0	0	0	1
Inhibiteurs de Calcineurine	100%	100%	100%	1
Antiprolifératif (MMF/MPA)	100%	100%	100%	1
Corticothérapie initiale	73,67%	69,70%	74,05%	0,5874

2) Recherche des facteurs de risque d'échec précoce de greffe pancréatique

a) Analyse univariée

Parmi les nombreuses variables connues chez le donneur et le receveur, l'HTA préexistante chez le donneur était le seul facteur de risque significatif d'échec précoce de la greffe pancréatique (OR = 3,90 ; IC95% = [1,59 ; 9,54], $p = 0.0029$). Un IMC élevé et une ischémie froide prolongée avaient tendance à être associés à un échec précoce de greffe en analyse univariée (respectivement : OR = 1.10 ; IC95% = [0.97 ; 1.24], $p = 0.1343$ et OR = 1.11 ; IC95% = [0.98 ; 1.25], $p = 0.0972$). Il n'existait aucune association remarquable entre l'échec précoce de greffe par thrombose et le tabagisme (du donneur ou receveur), le sexe, la glycémie du donneur, la créatinine du donneur ou encore le peptide-C prégreffe du receveur.

L'ensemble des résultats sont résumés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs de risque d'échec précoce de greffe pancréatique par thrombose, chez le donneur et le receveur.

Variable	N	OR	IC 95 %	p-value
DONNEUR				
Age (+ 1 année)	377	1.02	[0.98 ; 1.05]	0.2875
Amylasémie (+1 UI/l)	305	1.00	[1.00 ; 1.00]	0.5398
Dyslipidémie	303	1.07	[0.13 ; 8.69]	0.9509
HTA	362	3.90	[1.59 ; 9.54]	0.0029
Créatinine (+10 µmol/l)	376	1.00	[0.99 ; 1.01]	0.6137
Durée de réanimation (+1 jour)	371	0.95	[0.80 ; 1.13]	0.5562
Glycémie (+1 mmol/L)	370	1.05	[0.94 ; 1.16]	0.3839
IMC (+1 kg/m ²)	375	1.10	[0.97 ; 1.24]	0.1343
Lipasémie (+1 UI/l)	299	1.00	[0.99 ; 1.01]	0.6531
ALAT	356	1.05	[0.91 ; 1.21]	0.4799
ASAT	356	0.69	[0.42 ; 1.12]	0.1334
Bilirubine	353	1.01	[0.98 ; 1.03]	0.4730
Gamma GT	355	1.00	[1.00 ; 1.01]	0.2289
TP	361	1.00	[0.98 ; 1.03]	0.9149
Natrémie	322	1.01	[0.97 ; 1.05]	0.5990
Amines vasopressives	357	0.59	[0.24 ; 1.46]	0.2541
Périmètre abdominal du donneur (+1 cm)	351	1.01	[0.98 ; 1.04]	0.4922
Sexe Masculin	376	0.96	[0.46 ; 2.00]	0.9180
Tabagisme	366	0.62	[0.29 ; 1.34]	0.2271
Ischémie Froide (minutes)	364	1.11	[0.98 ; 1.25]	0.0972
RECEVEUR				
Age (années)	377	1.02	[0.98 ; 1.07]	0.3803
Tabagisme	245	1.45	[0.61 ; 3.42]	0.3977
IMC (kg/m ²)	377	1.02	[0.92 ; 1.13]	0.6695
Sexe Masculin	377	1.54	[0.71 ; 3.34]	0.2731
Greffe PAK	377	1.64	[0.59 ; 4.57]	0.5669
Greffe PTA	377	0.79	[0.23 ; 2.74]	0.5669
Peptide-C prégreffe (ng/ml)	305	1.15	[0.89 ; 1.48]	0.2870

b) Analyse multivariée

En analyse multivariée, prenant en compte l'âge du donneur et du receveur, le temps d'ischémie froide ainsi que l'IMC du donneur, l'HTA du donneur était toujours retrouvée comme un facteur de risque d'échec de greffe par thrombose (OR = 3,58 ; IC95% = [1,26 ; 10,13] ; p = 0,0164). De plus, la présence d'une cytolysé sur ALAT était significativement associée à un risque augmenté de thrombose du greffon pancréatique (OR = 1,29 ; IC95% = [1,03 ; 1,60] ; p = 0,0237).

L'ensemble des variables analysées est résumé dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Analyse multivariée des facteurs de risque d'échec précoce de greffe pancréatique par thrombose, chez le donneur et le receveur.

Variable	N	OR	IC95%	p-value
HTA donneur	303	3.58	[1.26 ; 10.13]	0.0164
Créatinine donneur (+10 µmol/l)	303	0.88	[0.74 ; 1.06]	0.1737
ALAT donneur	303	1.29	[1.03 ; 1.60]	0.0237
ASAT donneur	303	0.54	[0.26 ; 1.10]	0.0888
Bilirubine donneur	303	1.01	[0.99 ; 1.04]	0.2762
Gamma GT donneur	303	1.00	[1.00 ; 1.01]	0.4906
TP donneur	303	0.99	[0.96 ; 1.02]	0.3486
Natrémie donneur	303	1.01	[0.97 ; 1.06]	0.5367
Utilisation d'amines vasopressives	303	0.60	[0.22 ; 1.62]	0.3158
Tabac donneur	303	0.59	[0.25 ; 1.41]	0.2365

3) Impact de l'HTA du donneur en greffe Rein-Pancréas

a) Descriptif de la cohorte selon la présence d'une HTA chez le donneur

En distinguant les patients de la cohorte, selon la présence d'une HTA chez le donneur, 34 patients avaient reçu une greffe provenant d'un donneur hypertendu (HTA-D), et 335 d'un donneur non hypertendu (No HTA-D). Dans le groupe HTA-D on retrouvait une majorité de receveurs masculins (79,41 vs 58,51% ; $p = 0,0175$). Les donneurs avaient quant à eux un IMC et un périmètre abdominal plus importants (23,94 vs 22,77 kg/m² ; $p = 0,0226$ et 87,47 vs 82,23 cm ; $p = 0,0110$ respectivement), et un antécédent de dyslipidémie était plus fréquemment retrouvé (19,35 vs 1,81% ; $p = 0,0002$). De plus, l'âge au moment du prélèvement était significativement plus élevé dans le groupe HTA-D (43 ans vs 33 ans, $p < 0,0001$.)

Le **Tableau 5** résume les caractéristiques de la population répartie selon la présence d'une HTA chez le donneur.

Tableau 5 : Description de la population répartie selon la présence d'une HTA donneur. Pour les variables quantitatives, les résultats sont exprimés en moyennes avec écart-type correspondant, pour les variables qualitatives les résultats sont exprimés en pourcentage.

	Tous	HTA-D	No HTA-D	p
Type de transplantation	n = 369	n = 34	n = 335	
PAK	7.86%	5.88%	8.06%	>.9999
PTA	10.84%	5.88%	11.34%	0.5598
SPK	81.30%	88.24%	80.60%	0.2764
Rang de Greffe				
1	92.14%	94.12%	91.94%	>0.9999
2	7.59%	5.88%	7.76%	>0.9999
3	0.27%	0.00%	0.30%	>0.9999
Age (Receveur)	40.30 +/- 8.04	39.88 +/- 6.94	40.34 +/- 8.15	0.7536
Sexe Masculin	60.43%	79.41%	58.51%	0.0175
IMC receveur (kg/m²)	22.95 +/- 3.35	22.04 +/- 2.62	23.04 +/- 3.40	0.0965
Durée du diabète (années)	26.56 +/- 8.07	24.32 +/- 9.34	26.77 +/- 7.92	0.1058
Tabagisme (receveur)	35.00%	45.83%	33.80%	0.2408
Somatostatine	14.46%	18.75%	13.99%	0.4339
Ischémie Froide (min)	733.60 +/- 176.56	743.88 +/- 205.39	732.52 +/- 173.59	0.7216
Peptide-C prégreffe (ng/ml)	0.35 +/- 1.19	0.57 +/- 1.36	0.32 +/- 1.17	0.2859
HbA1c prégreffe (%)	9.20 +/- 7.97	8.41 +/- 1.72	9.28 +/- 8.41	0.1752
Age Donneur	33.82 +/- 10.89	42.94 +/- 5.56	32.90 +/- 10.87	<.0001
Donneur Masculin	62.06%	52.94%	62.99%	0.2501
IMC Donneur (kg/m²)	22.88 +/- 2.87	23.94 +/- 3.18	22.77 +/- 2.82	0.0226
Périmètre abdominal donneur(cm)	82.72 +/- 11.30	87.47 +/- 11.35	82.23 +/- 11.27	0.0110
Durée de réanimation (jours)	3.67 +/- 22.61	3.32 +/- 2.54	3.71 +/- 22.67	0.7710
Amines vasopressives	83.47%	75.86%	84.15%	0.2934
Tabagisme donneur	46.03%	60.61%	44.58%	0.0781
Dyslipidémie donneur	3.58%	19.35%	1.81%	0.0002
Glycémie donneur (mmol/l)	7.89 +/- 3.14	7.18 +/- 2.18	7.97 +/- 3.21	0.3851
Créatininémie donneur (μmol/l)	79.05 +/- 33.30	79.65 +/- 44.37	78.99 +/- 32.05	0.9329
Lipasémie donneur (UI/l)	36.59 +/- 52.31	42.18 +/- 49.96	35.90 +/- 52.64	0.5225
Amylasémie donneur (UI/l)	123.75 +/- 214.52	101.06 +/- 111.98	126.02 +/- 222.22	0.3315
ASAT donneur (x N)	1.84 +/- 1.66	1.67 +/- 1.54	1.86 +/- 1.68	0.5460
ALAT donneur (x N)	1.56 +/- 1.99	1.28 +/- 1.02	1.59 +/- 2.06	0.1393
GGT donneur (UI/l)	38.34 +/- 52.05	51.09 +/- 50.14	37.06 +/- 52.13	0.1401
Bilirubine donneur (mmol/l)	14.44 +/- 12.08	10.63 +/- 5.35	14.82 +/- 12.51	0.0005
TP donneur (%)	66.40 +/- 15.33	72.53 +/- 13.89	65.76 +/- 15.36	0.0141
Natrémie donneur (mmol/l)	146.97 +/- 9.20	147.18 +/- 10.36	146.95 +/- 9.08	0.8889
DSA positifs jour de greffe	15 (4.64%)	2 (6.90%)	15 (4.64%)	0.6668
Cross Match positif	0	0	0	1
Inhibiteurs de Calcineurine	100%	100%	100%	1
Antiprolifératif (MMF/MPA)	100%	100%	100%	1
Corticothérapie initiale	73,67%	69,70%	74,05%	0,5874
Thrombose veineuse pancréatique	18.70%	29.41%	17.61%	0.0927

b) Survie patient/greffon

L'analyse de la survie des patients selon la présence d'une HTA du donneur retrouvait une probabilité de survie significativement inférieure pour les patients du groupe HTA-D en comparaison à ceux du groupe No HTA-D, $p = 0,0170$. Après ajustement sur le sexe du receveur, l'âge du donneur, l'IMC du donneur et la présence d'une dyslipidémie du donneur, cette différence restait significative ($p = 0,0078$; HR = 3,59 ; IC95% = [1,40 ; 9,20]), **Figure 14 A**.

L'analyse de la survie du greffon pancréatique selon la présence d'une HTA du donneur retrouvait une probabilité de survie significativement inférieure pour les patients du groupe HTA-D en comparaison à ceux du groupe No HTA-D, $p = 0,0014$. Après ajustement sur le sexe du receveur, l'âge du donneur, l'IMC du donneur et la présence d'une dyslipidémie du donneur, cette différence restait significative ($p = 0,0068$; HR = 3,07 ; IC95% = [1,37 ; 6,93]), **Figure 14 B**.

Enfin, l'analyse de la survie patient/greffon pancréatique selon la présence d'une HTA du donneur retrouvait une probabilité de survie significativement inférieure pour les patients du groupe HTA-D en comparaison à ceux du groupe No HTA-D, $p = 0,0004$. Après ajustement sur le sexe du receveur, l'âge du donneur, l'IMC du donneur et la présence d'une dyslipidémie du donneur, cette différence restait significative ($p = 0,0029$; HR = 2,54 ; IC95% = [1,37 ; 4,69]), **Figure 14 C**.

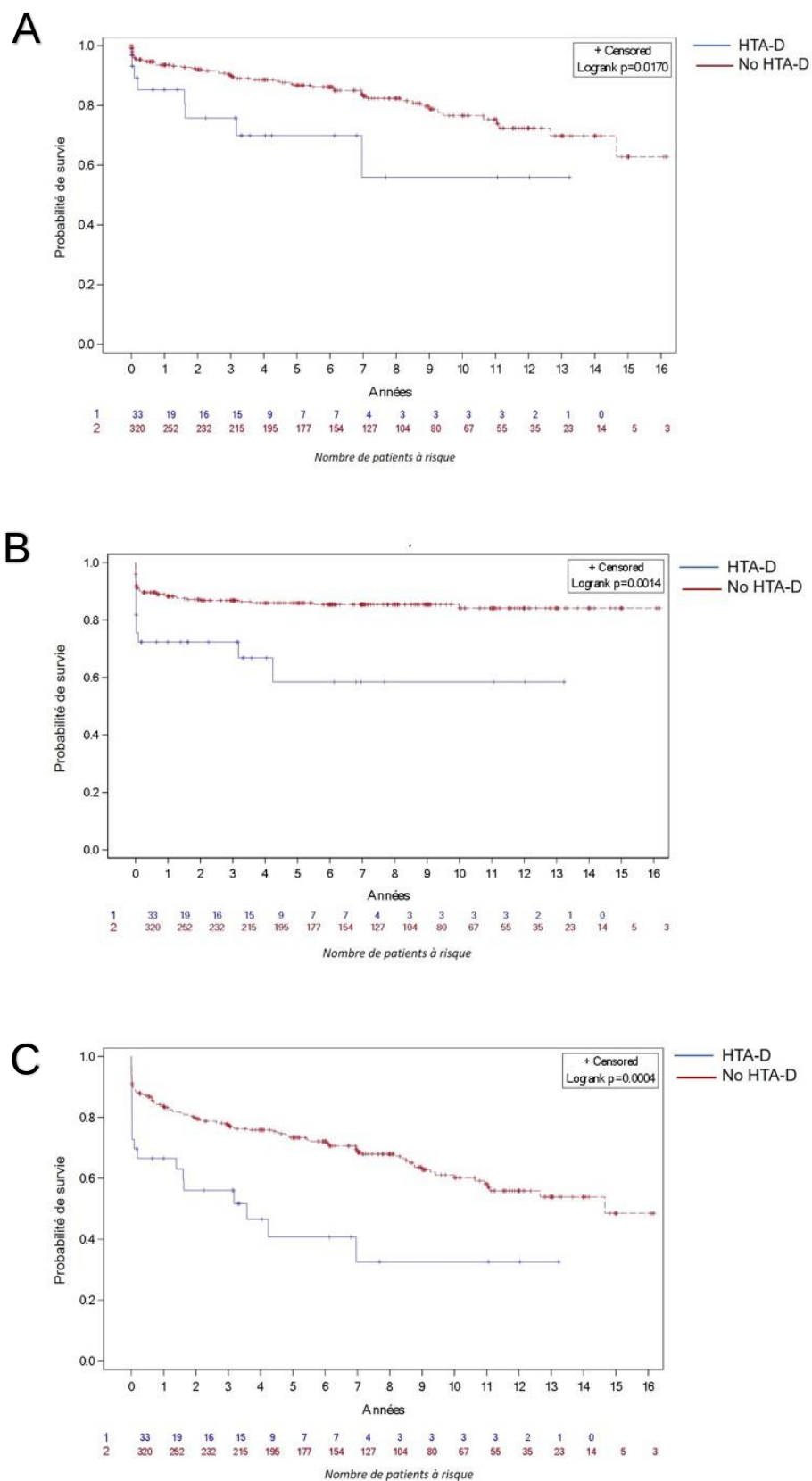


Figure 14 : Courbes de survie patient (A), greffon (B) et patient/greffon (C) selon la présence d'une HTA chez le donneur

c) Evolution de la fonction rénale

L'analyse de la fonction rénale durant la 1^{ère} année post-transplantation selon la présence d'une hypertension chez le donneur révélait que les patients ayant reçu un greffon d'un donneur hypertendu avaient une reprise de fonction plus tardive (4^e jour de greffe vs 3^e jour de greffe). Surtout, la fonction rénale était inférieure à J7 (41,30 vs 66,40 ml/min ; $p = 0,0111$), et ceci perdurait lors de la première année (53,40 vs 69,10 ml/min ; $p = 0,0004$ à 3 mois, 45,30 vs 66,20 ml/min ; $p < 0,0001$ à 6 mois, 46,50 vs 65,30 ml/min ; $p < 0,0001$ à un an), **Figure 15 A**.

En excluant de l'analyse les patients ayant présenté un échec de greffe pancréatique lors de la 1^{ère} année, l'effet délétère de l'HTA du donneur sur la fonction rénale à long terme était toujours retrouvé, **Figure 15 B**.

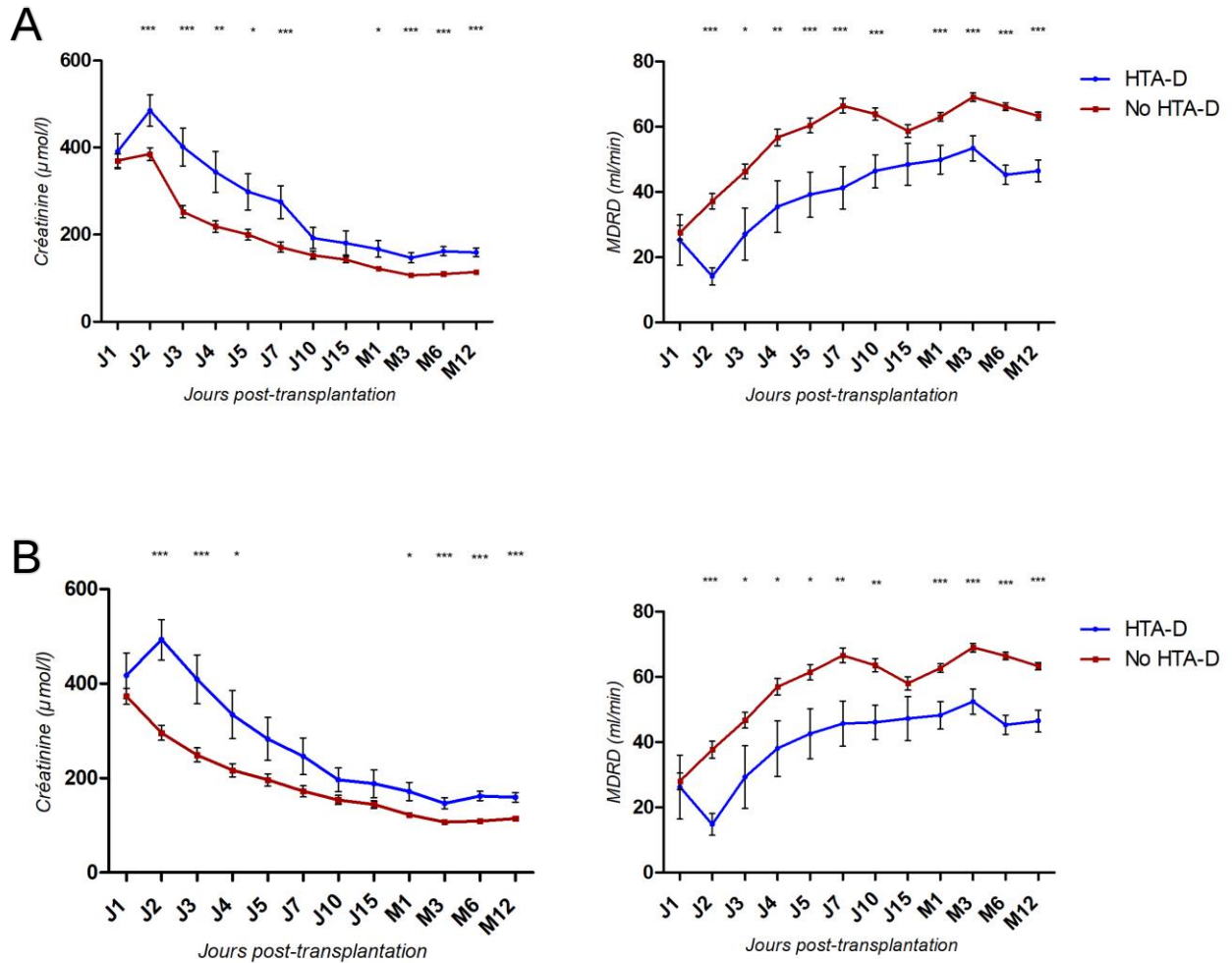


Figure 15 : Evolution de la fonction du greffon rénal au décours de la 1^{ère} année post-transplantation selon la présence ou non d'une hypertension chez le donneur, évaluée sur l'ensemble de la cohorte de transplantés Rein-Pancréas (A) et sur les patients transplantés Rein-Pancréas ayant un greffon pancréatique fonctionnel à un an (B). Les valeurs sont représentées avec l'Erreur Standard Moyenne correspondante ; * correspond à une valeur $p = 0,05$; ** correspond à une valeur $p = 0,01$; *** correspond à une valeur $p \leq 0,001$.

4) Evolution de la glycémie, du peptide-C et du PAFS dans les groupes EchP et SuccG

Les nombres de valeurs biologiques disponibles pour l'analyse statistique comparative sont représentés dans les **Tableaux 5 à 7**.

Tableau 5. Evolution des valeurs biologiques suivant la greffe pancréatique dans le groupe EchP

		J1 N=33	J2 N=33	J3 N=33	J4 N=33	J5 N=33	J7 N=33
Glycémie (mmol/l)	Manquant	2	10	15	20	21	27
	N	31	23	18	13	12	6
	Moyenne	10.55	9.84	8.53	8.02	9.78	7.50
	Ecart Type	5.24	3.83	3.67	3.58	5.47	3.71
	Médiane	9.10	9.50	7.35	6.80	7.90	7.10
PAFS	Manquant	6	10	16	20	21	27
	N	27	23	17	13	12	6
	Moyenne	27.97	14.25	20.26	29.70	12.05	3.41
	Ecart Type	32.23	22.70	33.25	55.03	24.04	4.41
	Médiane	23.62	2.03	6.92	8.38	3.55	1.60
Peptide-C (ng/ml)	Manquant	3	8	16	19	21	27
	N	30	25	17	14	12	6
	Moyenne	10.21	6.26	5.15	6.79	3.22	0.65
	Ecart Type	12.38	9.31	5.57	6.79	3.92	0.62
	Médiane	5.40	1.00	1.80	5.50	1.50	0.60

Tableau 6. Evolution des valeurs biologiques suivant la greffe pancréatique dans le groupe SuccG

		J1 N=344	J2 N=344	J3 N=344	J4 N=344	J5 N=344	J7 N=344
Glycémie (mmol/l)	Manquant	161	125	81	55	48	53
	N	183	219	263	289	296	291
	Moyenne	6.71	6.67	6.72	6.85	6.55	6.18
	Ecart Type	3.04	1.71	1.50	2.15	1.63	2.30
	Médiane	6.10	6.50	6.60	6.50	6.20	5.80
PAFS	Manquant	172	138	105	76	79	74
	N	172	206	239	268	265	270
	Moyenne	63.29	54.78	61.22	68.95	70.97	73.93
	Ecart Type	103.85	41.55	41.77	51.85	47.99	48.14
	Médiane	35.84	45.03	53.41	60.34	61.95	63.90
Peptide-C (ng/ml)	Manquant	28	35	32	27	34	25
	N	316	309	312	317	310	319
	Moyenne	13.87	12.21	10.63	9.53	8.71	7.64
	Ecart Type	8.86	8.39	8.85	8.25	7.25	6.04
	Médiane	11.70	10.40	8.10	7.30	6.80	6.05

Tableau 7. Evolution des valeurs biologiques rétrospectivement par rapport au jour d'échec de greffe

		J - 7 N=3	J - 6 N=7	J - 5 N=11	J - 4 N=13	J - 3 N=18	J - 2 N=23	J - 1 N=31	Echec N=27
C-peptide (ng/ml)	Manquant	0	1	1	1	0	0	1	4
	N	3	6	10	12	18	23	30	23
	Moyenne	13.20	9.07	8.97	9.06	5.76	7.06	2.66	1.97
	Ecart type	15.39	10.55	12.45	9.10	7.79	11.73	4.36	3.64
	Médiane	9.20	6.15	4.25	6.60	2.45	1.70	0.75	0.60
Glycemia (mmol/l)	Manquant	0	2	0	0	1	1	3	4
	N	3	5	11	13	17	22	28	23
	Moyenne	9.63	9.68	6.94	10.73	10.51	10.64	10.77	12.35
	Ecart Type	6.01	2.87	1.80	4.99	6.90	6.15	5.91	6.13
	Médiane	7.60	8.80	6.80	8.40	8.40	8.05	9.90	11.20
PAFS	Manquant	1	5	5	4	5	8	8	7
	N	2	2	6	9	13	15	23	20
	Moyenne	53.68	33.62	45.08	25.79	27.28	36.87	10.39	4.08
	Ecart type	12.30	2.15	51.11	30.31	36.22	51.46	20.00	11.56
	Médiane	53.68	33.62	30.79	8.38	14.33	15.80	1.57	1.21

L'évolution des valeurs biologiques étudiées durant les premiers jours variait selon les groupes EchP et SuccG. De manière attendue, la glycémie à jeun était discrètement élevée dans le groupe SuccG (6,71 +/- 3,04 mmol/l à J1 ; 6,72 +/- 1,50 mmol/l à J3 ; 6,18 +/- 2,30 mmol/l à J7) et significativement plus haute dans le groupe EchP (10,55 +/- 5,24 mmol/l à J1 ; 8,53 +/- 3,67 mmol/L à J3 ; 7,50 +/- 3,71 mmol/l à J7 ; valeurs respectives de p : p < 0,0001 à J1 ; p = 0,0005 à J3 ; p = 0,2186 à J7). Pour le peptide-C, les patients du groupe SuccG avaient en moyenne des valeurs élevées à J1 (13,87 +/- 8,86 ng/ml), qui diminuaient progressivement durant la 1^{ère} semaine (10,63 +/- 8,85 ng/ml à J3 ; 7,64 +/- 6,04 ng/ml à J7). Au contraire, les patients du groupe EchP avaient en moyenne une élévation significativement plus faible à J1 (10,21 +/- 12,38 ng/ml) mais surtout, il était observé une décroissance rapide durant la 1^{ère} semaine (5,15 +/- 5,57 ng/ml à J3 ; 0,65 +/- 0,62 ng/ml à J7 ; valeurs respectives de p : p = 0,0397 à J1 ; p = 0,0026 à J3 ; p = 0,0550 à J7). Enfin, le PAFS dans le groupe SuccG était de 63,29 +/- 103,85 à J1 ; 61,22 +/- 41,77 à J3 et 73,93 +/- 48,14 à J7. En comparaison, dans le groupe EchP, les valeurs étaient significativement plus basses : 27,97 +/- 33,23 à J1 ; 20,26 +/- 33,25 à J3 et 3,41 +/- 4,41 à J7 ; valeurs respectives de p : p = 0,0109 à J1 ; p < 0,0001 à J3 ; p = 0,0260 à J7.

Dans le groupe EchP, les valeurs biologiques étaient ensuite analysées rétrospectivement par rapport au jour d'échec de greffe. Les données de 31 patients sur 33 étaient renseignées. L'analyse révélait que la glycémie restait globalement stable les jours précédant l'échec de greffe. Au contraire, il était observé une importante chute de la valeur du peptide-C entre 2 jours avant l'échec et la veille de l'échec de greffe (7,06 +/- 11,73 ng/ml à J-2 ; 2,66 +/- 4,36 ng/ml à J-1). De même, le PAFS chutait à la même période avant l'échec de greffe : 36,87 +/- 51,46 à J-2 ;

10,39 +/- 20,00 à J-1). La **Figure 16** représente l'évolution des valeurs biologiques durant la 1^{ère} semaine post transplantation.

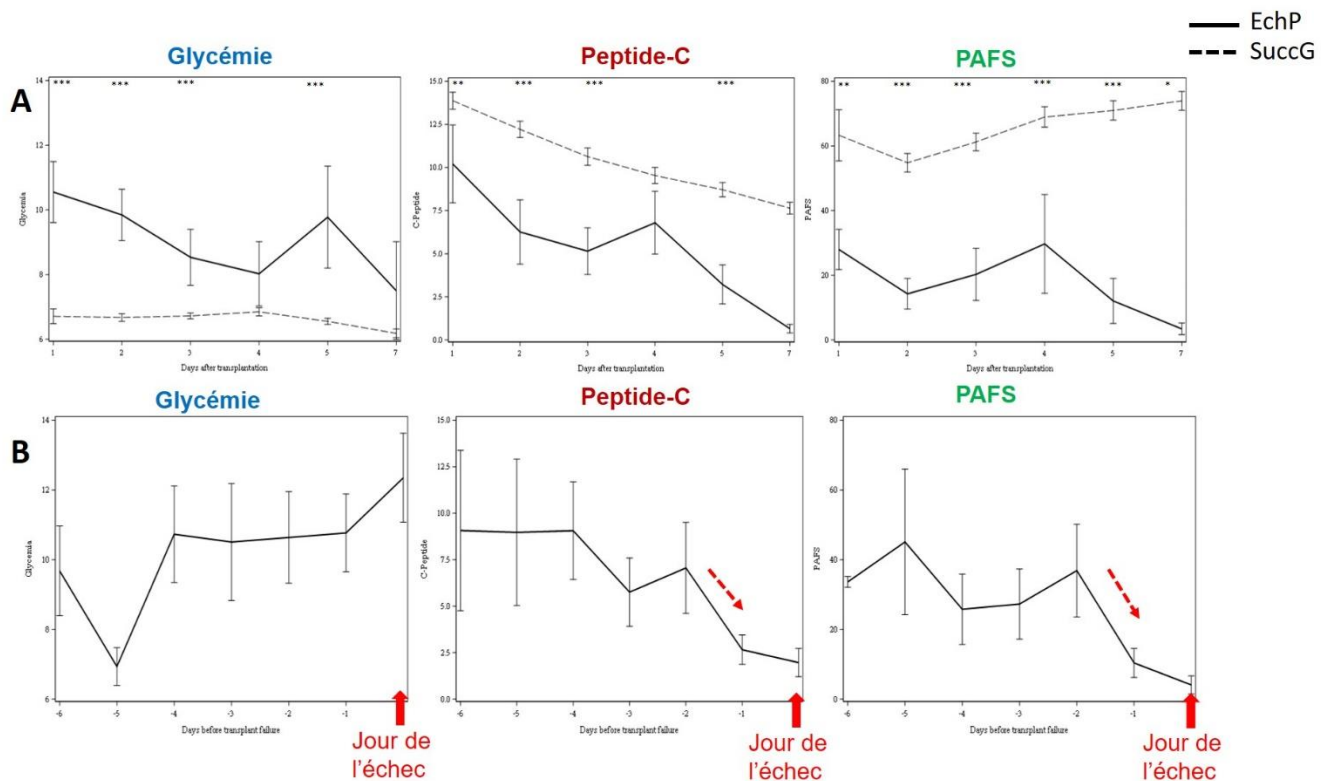


Figure 16: A. Evolution de la glycémie, du peptide-C et du PAFS durant la 1^{ère} semaine post transplantation dans le groupe EchP (trait plein) et le groupe SuccG (trait pointillé). **B.** Evolution des valeurs biologiques les jours précédant l'échec de greffe dans le groupe EchP. Les valeurs sont représentées avec l'Erreur Standard Moyenne correspondante ; * correspond à une valeur $p = 0,05$; ** correspond à une valeur $p = 0,01$; *** correspond à une valeur $p \leq 0,001$.

Le suivi biologique de la 1^{ère} semaine des patients du groupe SuccG révélait que très peu d'entre eux avaient au moins une fois une valeur de peptide-C ≤ 1 ng/ml. En effet, en considérant l'ensemble des dosages de l'ensemble des patients du groupe SuccG, seuls 3 sur 1883 étaient ≤ 1 ng/ml, (0,001% des dosages réalisés), et seuls 3 patients avaient au moins une fois un peptide-C ≤ 1 ng/ml (0,008% des patients). Au contraire, dans le groupe EchP, 40% des dosages de peptide-C étaient inférieurs à ≤ 1 ng/ml (42/104) et surtout, 80% des patients avaient au moins une fois un dosage de peptide-C ≤ 1 ng/ml. De plus, 4 patients du groupe EchP avaient un peptide-C

prégreffe > 1ng/ml, et tous les 4 avaient un peptide-C < 1 ng/ml juste avant l'échec de greffe. La **Figure 17** représente l'ensemble des dosages de peptide-C réalisés chez les patients du groupe EchP et SuccG.

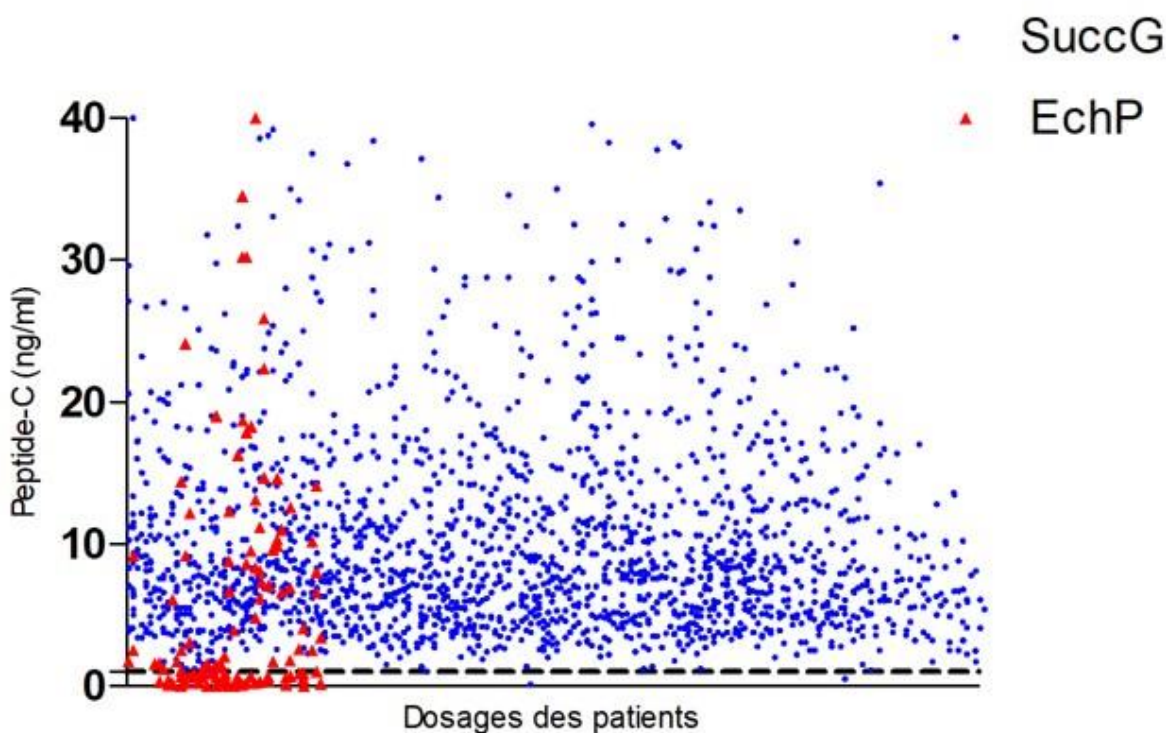


Figure 17: Représentation de l'ensemble des dosages de peptide-C des patients du groupe EchP (triangles rouges) et du groupe SuccG (points bleus). La ligne horizontale pointillée délimite la valeur de 1ng/ml de peptide-C.

Enfin, pour les patients du groupe SuccG, nous avons comparé l'évolution du PAFS durant la 1^{ère} semaine selon la survie du greffon pancréatique à un an (**Figure 18**). Ainsi, le PAFS avait tendance à être plus élevé lors de la 1^{ère} semaine post-transplantation chez les patients ayant un greffon fonctionnel à un an en comparaison avec les patients insulino-requérants à un an de greffe (mais n'ayant pas présenté d'échec précoce par thrombose).

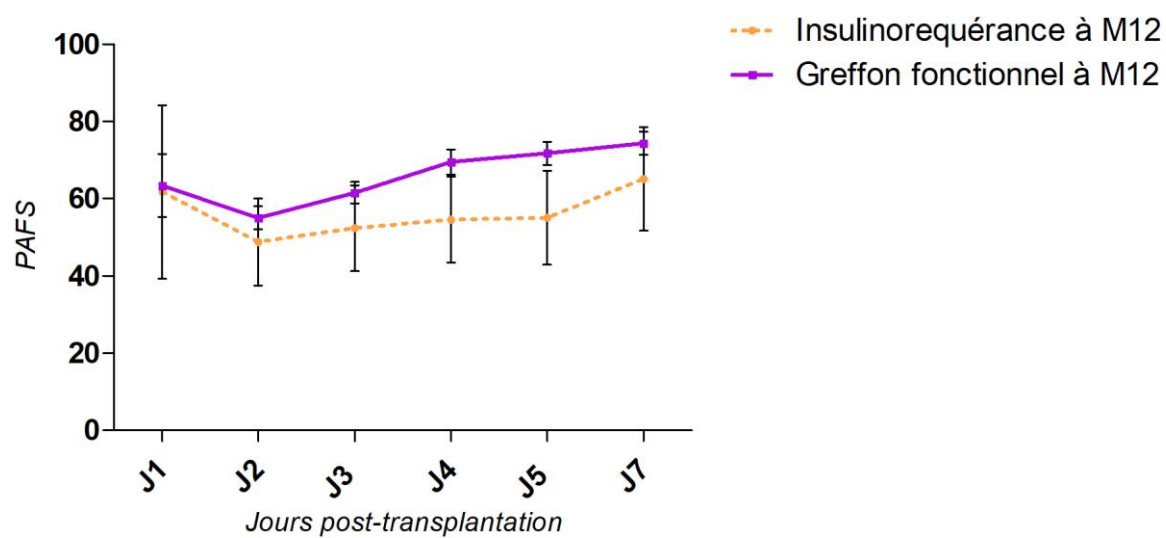


Figure 18 : Evolution de la glycémie, du peptide-C et du PAFS durant la 1^{ère} semaine post-transplantation des patients du groupe SuccG selon la survie du greffon pancréatique à un an.

5) Performance diagnostique de la glycémie, du peptide-C et du PAFS pour prédire l'échec de greffe précoce.

La performance diagnostique de la glycémie, du peptide-C et du PAFS pour prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24h était évaluée selon l'AUC des courbes ROC (**Figure 19**). L'AUC de la glycémie était de 0,63 (Intervalle de confiance à 95% - IC95% : [0,45 ; 0,80]). En considérant le seuil médical usuel d'hyperglycémie ≥ 7 mmol/l, la sensibilité était de 58,8% (IC95% : [32,9% ; 82,5%]) et la spécificité de 60,4% (IC95% : [58,2% ; 62,6%]). En se basant sur l'index de Youden de la courbe ROC, la sensibilité était de 47,1% (IC95% : [22,9% ; 72,2%]) et la spécificité de 82,5% (IC95% : [80,5% ; 83,9%]) pour un seuil d'hyperglycémie ≥ 9 mmol/l.

Le peptide-C avait une AUC de 0,84 (IC95% : [0,72 ; 0,97]), avec une sensibilité de 76,5% (IC95% : [50,1% ; 93,2%]) et une spécificité de 82,9% (IC95% : [81,3% ; 84,4%]), pour une valeur seuil de peptide-C $\leq 2,5$ ng/ml (déterminée par l'index de Youden). La comparaison des courbes ROC confirmait que le peptide-C était significativement meilleur que la glycémie pour prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24 heures ($p = 0,0341$).

Enfin, l'AUC du PAFS était de 0,91 (IC95% : [0,81 ; 1,00]). La valeur seuil de PAFS ≤ 16 , déterminée par l'index de Youden, correspondait à une Sensibilité de 88,2% (IC95% : [63,6% ; 98,5%]) et une Spécificité de 90,2% (IC95% : [88,6% ; 91,6%]). La comparaison des courbes ROC confirmait que le PAFS était significativement meilleur que la glycémie pour prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24 heures ($p = 0,0014$).

Le **Tableau 8** résume l'ensemble des performances diagnostiques évaluées.

Tableau 8. Performances diagnostiques de la glycémie, du peptide-C et du PAFS à prédire un échec de greffe pancréatique durant les 24 prochaines heures.

	AUC	Sensibilité	Spécificité
Glycémie $\geq 9\text{mmol/l}$	0,63 (IC95% = 0,45; 0,80)	47,1% (IC95% = 22,9%; 72,2%)	82,5% (IC95% = 80,5%; 83,9%)
Peptide-C $\leq 2,5\text{ ng/ml}$	0,84 (IC95% = 0,72; 0,97)	76,5% (IC95% = 50,1%; 93,2%)	82,9% (IC95% = 81,3%; 84,4%)
PAFS ≤ 16	0,91 (IC95% = 0,81; 1,00)	88,2% (IC95% = 63,6%; 98,5%)	90,2% (IC95% = 88,6%; 91,6%)

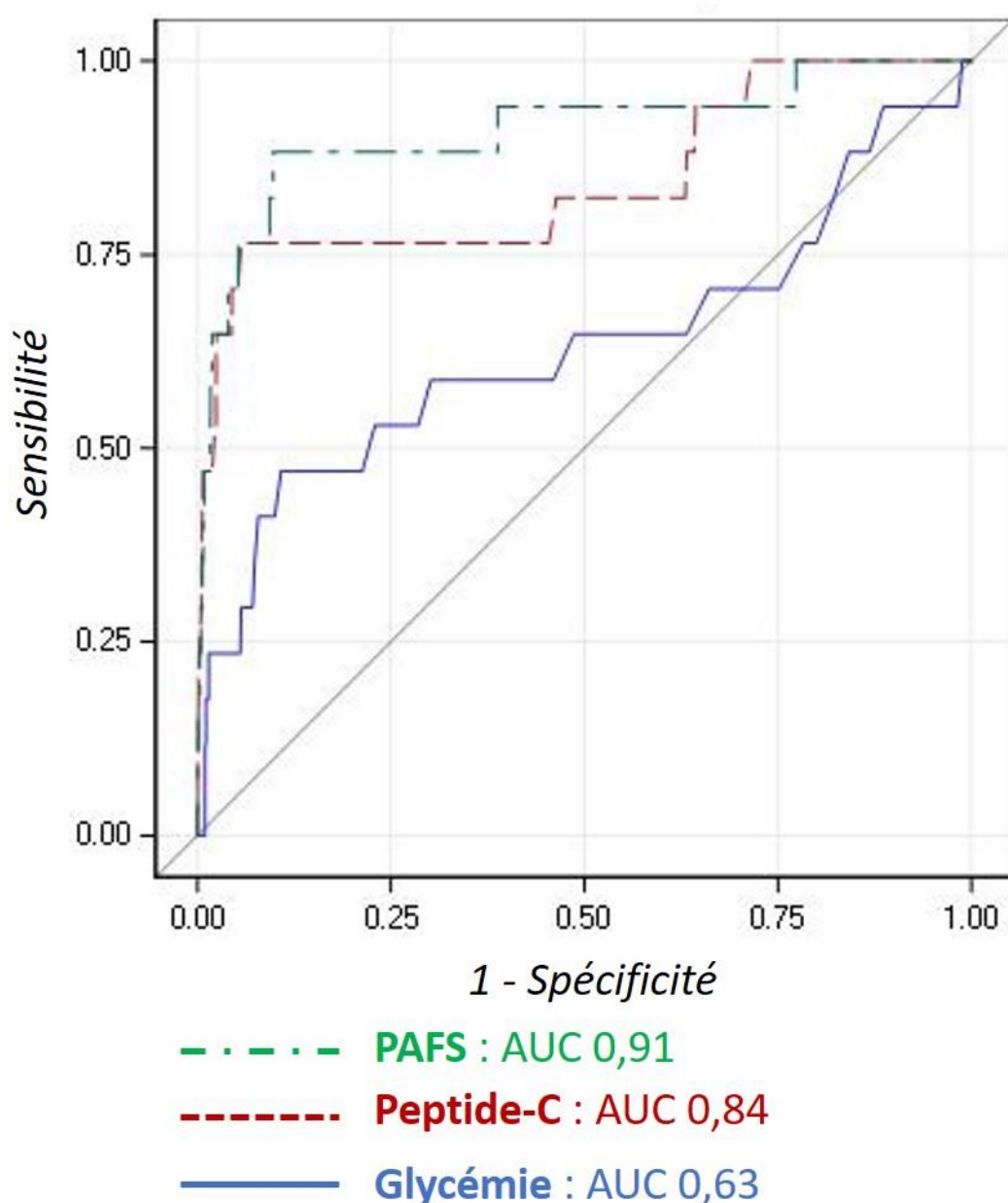


Figure 19 : Courbes ROC de la Glycémie (bleu), du Peptide-C (rouge) et du PAFS (vert) évaluant la capacité à diagnostiquer un échec de greffe pancréatique dans les 24 heures.

6) Performance diagnostique de la variation de glycémie, de peptide-C et de PAFS pour prédire l'échec de greffe précoce.

La performance diagnostique de la cinétique de variation entre J-2 et J-1 des valeurs biologiques pour prédire l'échec de greffe dans les prochaines 24h était évaluée selon l'AUC des courbes ROC (**Figure 20**). L'AUC de la cinétique de glycémie était évaluée à 0,55 (IC95% : [0,38 ; 0,73]). Le seuil de variation estimé à – 4% par l'index de Youden correspondait à une Sensibilité de 62,5% (IC95% : [35,4% ; 84,8%]) et une Spécificité de 54,6% (IC95% : [51,7% ; 57,4%]).

L'AUC de la cinétique de peptide-C était de 0,85 (IC95% : [0,73 ; 0,96]). Le seuil de variation estimé à – 71% par l'index de Youden correspondait à une Sensibilité de 64,7% (IC95% : [38,3% ; 85,8%]) et une Spécificité de 97,5% (IC95% : [96,6% ; 98,2%]).

L'AUC de la cinétique de PAFS était de 0,79 (IC95% : [0,66 ; 0,93]). Le seuil de variation estimé à – 36% par l'index de Youden correspondait à une Sensibilité de 62,5% (IC95% : [32,5% ; 84,8%]) et une Spécificité de 88,25% (IC95% : [86,1% ; 90,1%]). La comparaison des courbes AUC entre elles ne montrait pas de différence significative entre la cinétique de peptide-C et celle de PAFS ($p = 0,4548$), et une tendance à une meilleure performance de la cinétique de PAFS comparée à la glycémie ($p = 0,0791$). La cinétique de peptide-C était significativement plus performante que celle de la glycémie ($p = 0,0075$). Le **Tableau 9** résume l'ensemble des performances diagnostiques des cinétiques de variation des valeurs biologiques.

Tableau 9. Performances diagnostiques de la cinétique de glycémie, de peptide-C et de PAFS à prédire un échec de greffe pancréatique durant les 24 prochaines heures.

	AUC	Sensibilité	Spécificité
Variation de Glycémie $\leq -4\%$	0,55 (IC95% = 0,38; 0,73)	62,5% (IC95% = 35,4%; 84,8%)	54,6% (IC95% = 51,7%; 57,4%)
Variation de Peptide-C $\leq -71\%$	0,85 (IC95% = 0,73; 0,96)	64,7% (IC95% = 38,3%; 85,8%)	97,5% (IC95% = 96,6%; 98,2%)
Variation de PAFS $\leq -36\%$	0,79 (IC95% = 0,66; 0,93)	62,5% (IC95% = 35,4%; 84,8%)	88,25% (IC95% = 86,1%; 90,1%)

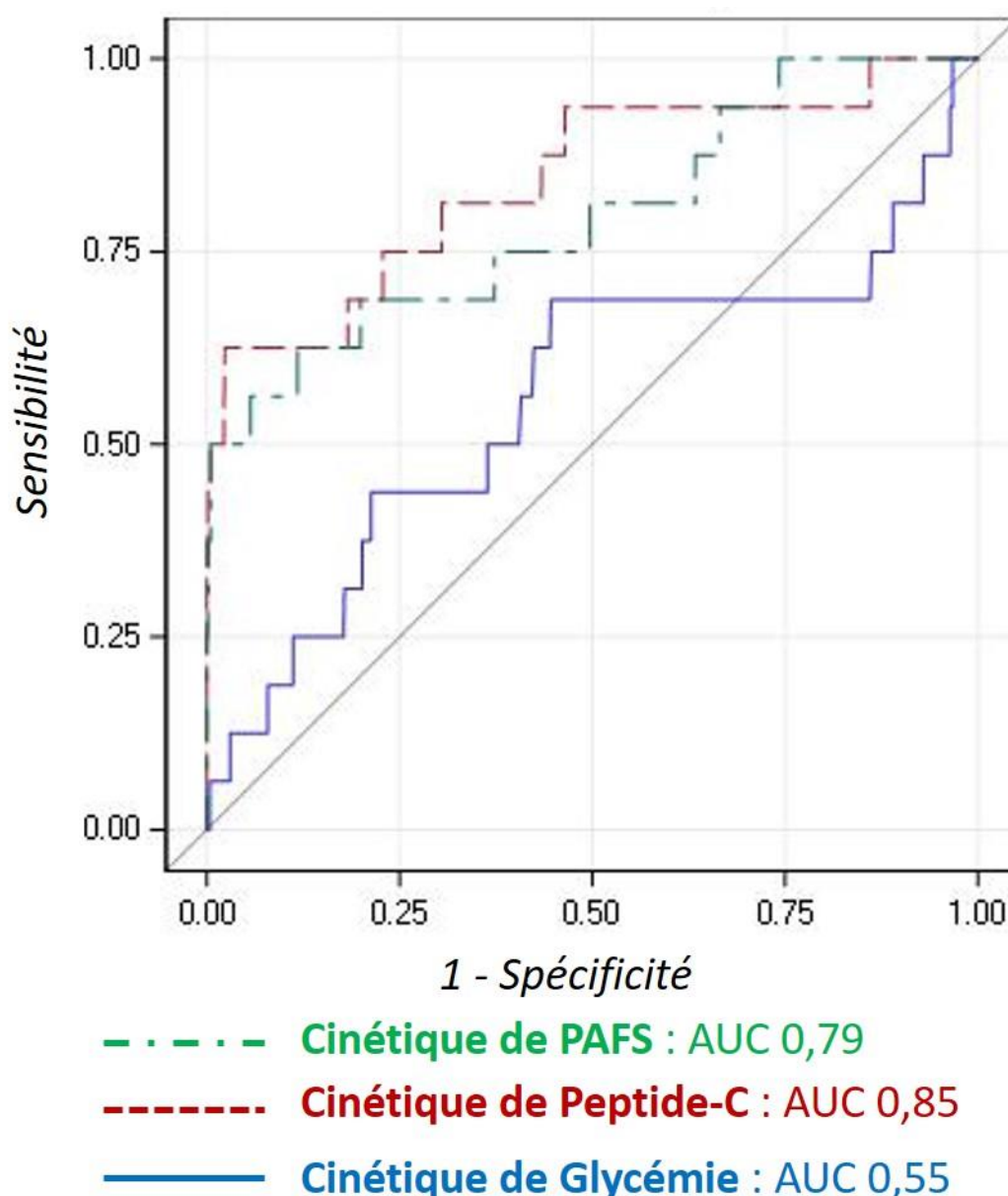


Figure 20 : Courbes ROC de la Cinétique de Glycémie (bleu), de la Cinétique de Peptide-C (rouge) et de la Cinétique du PAFS (vert) évaluant la capacité à diagnostiquer un échec de greffe pancréatique dans les 24 heures

DISCUSSION

Notre étude s'est intéressée principalement à l'évaluation du peptide-C sérique mais aussi à l'évaluation de la glycémie durant la semaine suivant la transplantation pancréatique, selon la survenue ou non d'un échec précoce de la greffe par thrombose. Basé sur les valeurs de glycémie et de peptide-C, ainsi que sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire, nous avons créé un score nommé PAFS (*Pancreas Allograft Failure Score*). Nous avons supposé que le PAFS permettait de suivre de manière plus sensible et plus spécifique la fonction du greffon pancréatique. En effet, le PAFS dépend du peptide-C et de la glycémie, et l'on sait que la sécrétion du peptide-C par les cellules β pancréatiques répond au taux du glucose (58). De plus, le peptide-C est éliminé de manière exclusive par voie urinaire, ce qui nous a conduit à considérer le débit de filtration glomérulaire dans la formule du PAFS.

Dans notre cohorte, le pourcentage d'échecs précoces liés à une thrombose du greffon pancréatique était similaire à celui décrit dans la littérature, soit de 10% (33). Une donnée intéressante était l'observation faite sur l'hypertension artérielle du donneur. En effet, l'analyse univariée et multivariée de notre cohorte concluait qu'une hypertension artérielle chez le donneur était associée significativement avec un échec de la greffe pancréatique, multipliant le risque par plus de 3. A notre connaissance, il s'agit de la première description de cette association. De plus, en analysant les patients de la cohorte selon la présence ou non d'une HTA du donneur, on retrouvait un effet délétère sur la fonction du greffon rénal à un an de la transplantation pour les patients ayant reçu un greffon d'un donneur hypertendu, et ceci indifféremment de la fonctionnalité du greffon pancréatique. En greffe rénale

seule, il a été montré que la présence d'une HTA chez le donneur était associée à une moins bonne survie du greffon rénal (106,107). De plus, l'HTA du donneur était associée à une survie patient et greffon significativement inférieure ($HR = 3,59$; $IC95\% = [1,40 ; 9,20]$). Cette différence de survie patient est très probablement liée à une moins bonne survie des greffons pancréatique (majoration du risque de thrombose précoce) et rénal (moins bonne fonction du greffon), et donc aux comorbidités de la maladie diabétique et de l'insuffisance rénale chronique. Physiologiquement, nous supposons que l'HTA induit des remaniements et des lésions endothéliales vasculaires, ce qui favoriserait la survenue de phénomènes inflammatoires locaux et le développement de la thrombose pancréatique(108). L'effet délétère de l'HTA (via l'activation du système rénine angiotensine aldostérone) sur la glande pancréatique a été montré induisant notamment une augmentation de la fibrose des îlots pancréatiques (109–112). De plus, il a été observé un plus grand nombre de patients diabétiques chez les patients hypertendus, mais cela peut aussi être lié au phénotype différent de ces patients (syndrome dysmétabolique) voir même à certains traitements anti-hypertenseurs (113–115). Néanmoins, si nos données actuelles ne permettent pas de conclure formellement (faible effectif, données sur l'HTA du donneur parfois incomplètes et hétérogènes : HTA primitive ou secondaire, traitée, équilibrée, durée d'évolution), l'association statistique d'une HTA du donneur avec un risque accru de thrombose du pancréatique mérite d'être notée. Ainsi, il serait intéressant de mener ultérieurement une étude multicentrique de grande échelle afin de pouvoir conclure sur le risque lié à l'HTA du donneur.

Dans notre cohorte, l'IMC et la durée d'ischémie froide n'étaient pas associés à un risque significatif de thrombose du greffon. Nous supposons que cette différence par rapport à la littérature est liée à l'IMC relativement faible et à la durée d'ischémie

froide courte observée sur l'ensemble de nos patients. La présence d'une cytolyse prédominant sur ALAT était associée en analyse multivariée à une majoration du risque de thrombose, reflétant probablement une situation hémodynamique instable chez le donneur avec une souffrance cellulaire avérée.

L'analyse et la comparaison du suivi biologique dans les groupes EchP et SuccG a révélé plusieurs choses. L'équipe de Niederhaus a étudié les valeurs de peptide-C de patients provenant de plusieurs centres, en pré-transplantation, au moment du retour à une insulinothérapie, et à l'échec de greffe (**Figure 10** représentée précédemment (102)). 415 patients présentant un échec de greffe pancréatique survenant à tout moment du suivi étaient analysés. L'objectif était de déterminer si le peptide-C pouvait être inclus dans la définition de l'échec de greffe pancréatique. Dans leur cohorte, seuls 94 patients avaient les valeurs de peptide-C lors du retour à l'insuline, 233 lors de l'échec de greffe, et seulement 61 patients avaient une valeur de peptide-C post transplantation renseignée avec un peptide-C prégreffe bas (seuil fixé à 0,75 ng/ml). Leur analyse concluait que le peptide-C ne peut pas être utilisé dans la définition de l'échec de greffe pancréatique, car de nombreux patients conservaient une sécrétion de peptide-C détectable. Cependant, ces résultats ne doivent pas conclure à l'inutilité du peptide-C en greffe pancréatique. Premièrement, il semble qu'il y avait tout de même une proportion importante de patients en échec de greffe avec un peptide-C < 1 ng/ml. Deuxièmement, leur représentation graphique peut laisser supposer un effet centre, avec le Centre 4 qui concentre 8 patients en échec de greffe avec un peptide-C > 1ng/ml. Ceci est d'autant plus important que la définition de l'échec de greffe utilisée n'est pas renseignée (ce qui peut sembler logique puisque l'étude vise à uniformiser la définition de l'échec de greffe), et

probablement que celle-ci est hétérogène entre les centres. Enfin, tous les échecs de greffe ont été considérés ; or la dysfonction chronique du greffon pancréatique est liée à des causes différentes (toxicité des inhibiteurs de calcineurine, récurrence du diabète, rejet chronique) de celles de l'échec précoce (thrombose aiguë dans la grande majorité des cas (52)). Ainsi, les causes et mécanismes liés à l'échec aigu ou chronique diffèrent, et dans ce dernier cas la survenue progressive peut donner lieu à une sécrétion persistante de peptide-C à la phase initiale. Nos résultats corroborent notre argumentaire, puisque dans notre cohorte, la proportion de patients ayant un dosage de peptide-C < 1ng/ml était respectivement de 80% dans le groupe EchP et de 0,008% dans le groupe SuccG.

Un des principaux résultats de notre étude comparait l'évolution de la glycémie, du peptide-C et du score PAFS des patients EchP par rapport au SuccG. L'analyse des moyennes quotidiennes retrouvait, de manière attendue, une glycémie plus haute et un peptide-C plus bas dans le groupe EchP. Concernant le PAFS, la différence de valeurs observée entre les groupes était plus importante que pour la glycémie et le peptide-C, significativement plus faible dans le groupe EchP, et ceci pour tous les jours évalués. L'analyse de nos données, confortées par les connaissances physiologiques sur le peptide-C, nous ont poussé à analyser l'évolution des valeurs biologiques du groupe EchP rétrospectivement par rapport à la date d'échec de greffe. En effet, la demi-vie du peptide-C étant de l'ordre de 30 minutes (63), la variation de sa valeur biologique ne survient qu'au moment de l'évènement thrombotique – ou quelques instants avant. Ainsi, la moyenne quotidienne des patients du groupe EchP pouvait être biaisée par des valeurs très différentes de peptide-C, car la survenue de l'échec de greffe variait selon les patients durant la première semaine. L'évaluation de la glycémie, du peptide-C et du PAFS

rétrospectivement par rapport au jour d'échec de greffe nous montrait que la glycémie restait globalement stable, ne s'élevant que tardivement (le jour de l'échec de greffe, qui était souvent le jour de transplantectomie), alors que le peptide-C et le PAFS diminuaient franchement entre J-2 et J-1, soit une baisse observée cliniquement 24h avant la survenue de l'échec de greffe.

L'analyse des performances diagnostiques montrait que le PAFS était le meilleur biomarqueur prédictif d'un échec de greffe dans les prochaines 24h, avec une AUC de 0,91. Le seuil de $\text{PAFS} \leq 16$ avait une sensibilité de 88% et une spécificité de 90% pour prédire l'échec du greffon dans les 24 heures. En comparaison, un $\text{peptide-C} \leq 2,5 \text{ ng/ml}$ avait une sensibilité de 76% et une spécificité de 82%, et une $\text{glycémie} \geq 9 \text{ mmol/l}$ une sensibilité de 47% et une spécificité de 82%. Ainsi, la glycémie, qui reste actuellement la méthode de suivi dans de nombreux centres, se révélait être un mauvais marqueur prédictif d'échec du fait des nombreux facteurs confondants présents en post-opératoire immédiat (corticothérapie, inhibiteurs de calcineurine, nutrition parentérale et solutés glucosés, insulinothérapie). Au contraire, le PAFS se révélait être un très bon marqueur prédictif du fait des différents composants de sa formule. Ainsi, on peut supposer que le PAFS pourrait être utilisé en pratique clinique pour suivre quotidiennement la fonction du greffon pancréatique et tenter de prédire la survenue d'une thrombose précoce. De plus, l'utilisation du PAFS pourrait être réalisée indépendamment du dosage de peptide-C prégreffe. En effet, 4 patients du groupe EchP avaient une sécrétion résiduelle de peptide-C prégreffe, et pour ces 4 patients la survenue de l'échec de greffe a été associée à une baisse drastique du peptide-C, en dessous des valeurs prégreffe. Nous supposons que cette surprenante observation s'explique par le fait que la sécrétion

endocrine résiduelle de peptide-C par le pancréas natif est abolie par le contexte post-opératoire, associée aux traitements hyperglycémisants et toxiques (corticoïdes et inhibiteurs de calcineurine). Donc, le peptide-C et le PAFS mesurés en post-transplantation reflètent exclusivement le greffon pancréatique, et pourraient ainsi être facilement utilisés quotidiennement durant les premiers jours post-transplantation.

Concernant la performance diagnostique des cinétiques de la glycémie, du peptide-C et du PAFS, la sensibilité était moins bonne et ceci pour les 3 marqueurs évalués, mais la spécificité du peptide-C et du PAFS restait supérieure à celle de la glycémie (respectivement pour des valeurs seuils de peptide-C de – 71%, de PAFS de – 36%, et de glycémie de – 4%). On remarque que le seuil de glycémie, déterminé statistiquement par l'index de Youden est très faible et négatif alors que la glycémie augmente lors de la survenue de l'échec de greffe, corrélant le fait que la glycémie et ses variations ne sont pas de bons marqueurs pour prédire l'échec de greffe pancréatique.

En greffe d'ilots pancréatiques, le β -score est utilisé afin d'évaluer la fonctionnalité des ilots greffés (104). Ce dernier est basé sur la glycémie, le peptide-C, l'HbA1c et la dose d'insuline. Le score PAFS que nous proposons présente ainsi plusieurs similarités, puisqu'il est aussi dépendant des valeurs de peptide-C et de la glycémie. Cependant, du fait de la temporalité précoce, l'utilisation de l'HbA1c dans le PAFS, dont le dosage représente l'équilibre glycémique des 3 derniers mois, n'était pas judicieux. De même, la dose d'insuline varie beaucoup en post-opératoire et est souvent utilisée pour compenser les hyperglycémies iatrogènes de l'alimentation parentérale et des médicaments diabétogènes utilisés.

Si notre étude suggère un bénéfice potentiel du suivi quotidien du PAFS durant la première semaine après transplantation, son intérêt dans l'évaluation de la dysfonction chronique du greffon reste à démontrer. En effet, nous avons déjà souligné le fait que les étiologies de l'échec chronique du greffon pancréatique différaient de celles de l'échec aigu, et qu'il pouvait persister une sécrétion résiduelle de peptide-C. Cependant, chez les patients du groupe SuccG, le PAFS semblait plus élevé chez les patients ayant une survie de greffon supérieure à un an. Ceci montre la capacité du PAFS à évaluer la fonction endocrine du greffon pancréatique et l'intérêt de son monitoring lors du suivi clinique, surtout à la période initiale.

Nous supposons que le principal bénéfice du monitoring quotidien du PAFS est le potentiel impact thérapeutique obtenu en détectant précocement des thromboses incomplètes du greffon. Les résultats de notre étude montrent que les patients avec un $\text{PAFS} \leq 16$ ont un risque important de thrombose et d'échec de greffe dans les 24 prochaines heures. Nous avons aussi montré qu'une baisse brutale du peptide-C (de plus de 70%) était à haut risque de thrombose du greffon dans les prochaines 24 heures. Physiologiquement, ces données apparaissent concordantes, puisque le développement rapide d'une thrombose du greffon va conduire à une ischémie des cellules pancréatiques et donc à une chute rapide de leurs sécrétions. Nous suggérons donc que les patients ayant un $\text{PAFS} \leq 16$ associé à une baisse de 70% du peptide-C bénéficient d'une évaluation scanographique urgente afin de détecter précocement une thrombose du greffon pancréatique en cours de constitution. En effet, si le scanner reste l'examen de référence pour l'évaluation morphologique du greffon pancréatique, le moment de sa réalisation en post-opératoire n'est pas clairement défini (116). Lorsqu'il est réalisé précocement il vise à détecter une complication thrombotique du greffon, et lorsqu'il est réalisé après la première

semaine ce sont plutôt les complications à type de collection péri-greffon qui sont dépistées. Il n'existe cependant aucune recommandation sur le jour post-opératoire exact permettant la détection précoce au scanner d'une thrombose du greffon. Nous proposons ainsi de rechercher au scanner une complication thrombotique en se basant sur les données biologiques du patient et notamment le PAFS et le peptide-C. Cette approche diagnostique pourrait permettre de détecter précocement les thromboses du greffon, à un stade encore incomplet, permettant ainsi une thérapeutique de sauvetage par anticoagulation curative (60) et/ou traitement invasif (chirurgical ou radio-interventionnel (117)). La **Figure 21** schématise la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique suggérée par nos résultats.

Notre étude comporte plusieurs limites. D'une part, le nombre relativement faible de patients ayant un échec précoce de greffe affaiblit la puissance de notre analyse statistique. Ceci s'explique à la fois par le faible nombre de centres réalisant des greffes de pancréas en France, et par l'incidence de la thrombose du greffon qui est de l'ordre de 10%. D'autre part, les conclusions de notre étude reposent sur une analyse rétrospective, et il apparaît important de confirmer ces résultats sur une cohorte prospective, notamment concernant le bénéfice du PAFS à prédire précocement une thrombose du greffon et les applications thérapeutiques qui en découlent. Enfin, les données biologiques manquaient pour certains patients, pouvant potentiellement influencer les résultats observés. Néanmoins, si le nombre de valeurs biologiques évaluées dans le groupe EchP décroissait durant la 1^{ère} semaine, la raison principale était la survenue de l'échec de greffe conduisant à l'interruption du suivi biologique. L'analyse des valeurs rétrospectivement par rapport à la date d'échec permet ainsi de s'affranchir de la variabilité liée au faible nombre de valeurs biologiques disponibles durant les derniers jours du suivi. De fait, la majorité des

données biologiques manquantes appartenaient au groupe SuccG, ce qui limite la potentielle modification des résultats au vu du grand nombre de patients de ce groupe.

Une des forces de notre étude est l'observation du suivi biologique quotidien d'une large cohorte de patients greffés de pancréas, comportant notamment la glycémie et le peptide-C. Dans la littérature, les données sur le peptide-C en post-transplantation pancréatique sont limitées, souvent disponibles sur de petites cohortes, avec une hétérogénéité importante tant au niveau de la méthode de dosage (stimulé ou dosage à jeun) qu'au niveau de la variabilité inter-centre et inter-laboratoire. De plus, la définition de l'échec de greffe utilisée dans notre étude était robuste, basée sur la transplantectomie et/ou une absence totale de perfusion du greffon au scanner. Cette définition est en accord avec la nouvelle définition proposée par l'OPTN(101,102).

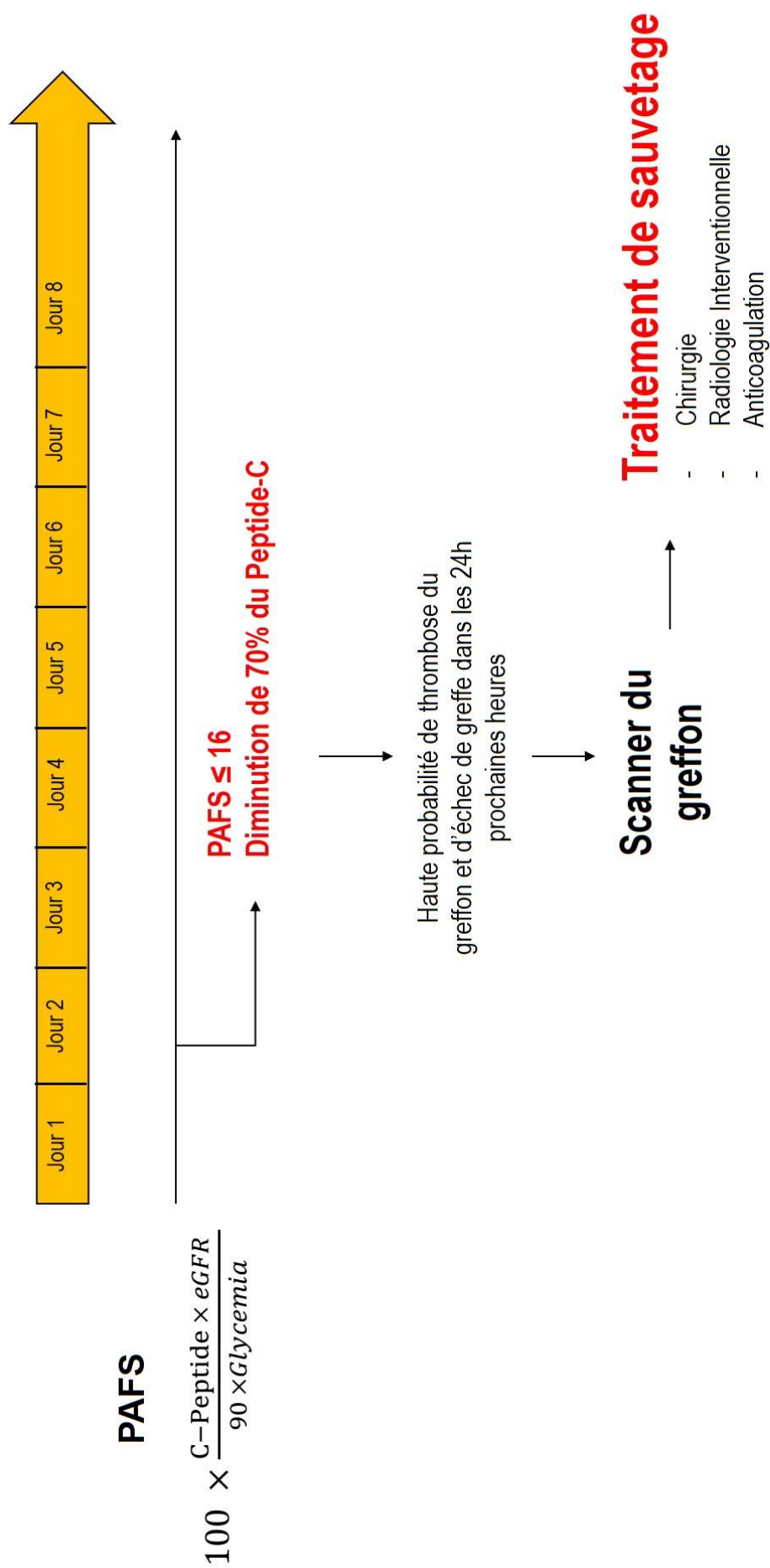


Figure 21 : Représentation schématique de l'approche diagnostique et thérapeutique proposée, basée sur le monitoring du PAFS et du peptide-C.

CONCLUSION

L'évaluation quotidienne du PAFS, un score proposé basé sur le peptide-C, la glycémie et la fonction rénale, peut-être d'un grand intérêt durant la 1^{ère} semaine après la transplantation afin de détecter précocement une possible thrombose. Un PAFS ≤ 16 , à fortiori associé à une baisse du peptide-C plasmatique de 70%, prédit avec une très bonne sensibilité et spécificité la survenue d'un échec de greffe pancréatique durant les prochaines 24 heures. Nous suggérons que la survenue de ces critères biologiques conduise à la réalisation d'un scanner en urgence afin de détecter une thrombose en cours de constitution. Ainsi, le monitoring du PAFS pourrait potentiellement éviter la perte du greffon pancréatique liée à une thrombose précoce, en permettant un diagnostic et une prise en charge thérapeutique de sauvetage précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. 2018;8.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *JASN*. févr 2013;24(2):302-8.
3. on behalf of the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry, Assogba FGA, Couchoud C, Hannedouche T, Villar E, Frimat L, et al. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007–2011. *Diabetologia*. avr 2014;57(4):718-28.
4. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting Diabetic Nephropathy in Insulin-Dependent Patients. *N Engl J Med*. 12 juill 1984;311(2):89-93.
5. Roscioni SS, Heerspink HJL, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. févr 2014;10(2):77-87.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
7. Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, et al. Expression of Advanced Glycation End Products and Their Cellular Receptor RAGE in Diabetic Nephropathy and Nondiabetic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. :11.
8. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE Drives the Development of Glomerulosclerosis and Implicates Podocyte Activation in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *The American Journal of Pathology*. avr 2003;162(4):1123-37.
9. Franceschini N, Shara NM, Wang H, Voruganti VS, Laston S, Haack K, et al. The association of genetic variants of type 2 diabetes with kidney function. *Kidney International*. juill 2012;82(2):220-5.
10. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. 2009;373:10.
11. Ojo AO, Meier-Kriesche H-U, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. THE IMPACT OF SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION ON LONG-TERM PATIENT SURVIVAL1: Transplantation. janv 2001;71(1):82-9.
12. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin Transplant*. oct 2000;14(5):505-8.
13. Fioretto P, Mauer M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *JN*. 2012;25(1):13-8.

14. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, et al. Results of Pancreas Transplantation Alone with Special Attention to Native Kidney Function and Proteinuria in Type 1 Diabetes Patients. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(2):259-67.
15. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia.* déc 2006;49(12):2977-82.
16. Fiorina P, La Rocca E, Astorri E, Lucignani G, Rossetti C, Fazio F, et al. Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. *Diabetes Care.* 1 déc 2000;23(12):1804-10.
17. Joseph JT, Baines LS, Morris MC, Jindal RM. Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *American Journal of Kidney Diseases.* sept 2003;42(3):431-45.
18. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo H-T, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity Was Associated With Inferior Outcomes in Simultaneous Pancreas Kidney Transplant: Transplantation. mai 2010;89(9):1117-25.
19. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland DE, Humar A. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus: Pancreas transplants in type 2 DM. *Clinical Transplantation.* 19 juill 2005;19(6):792-7.
20. Gruessner AC, Laftavi MR, Pankewycz O, Gruessner RWG. Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation—Is It a Treatment Option for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus? An Analysis of the International Pancreas Transplant Registry. *Curr Diab Rep.* juin 2017;17(6):44.
21. Gruessner AC, Gruessner 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(1):35-58.
22. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):940-50.
23. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DER, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clinical Transplantation.* août 2009;23(4):437-46.
24. Vantyghem M-C, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Annales d'Endocrinologie.* sept 2006;67(4):287-94.
25. Fioretto P, Goetz FC. Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation. *The New England Journal of Medicine.* 1998;7.
26. Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD. How to Recognize a Suitable Pancreas Donor: A Eurotransplant Study of Preprocurement Factors. *Transplantation Proceedings.* juin 2008;40(5):1275-8.

27. Rudolph EN, Dunn TB, Sutherland DER, Kandaswamy R, Finger EB. Optimizing outcomes in pancreas transplantation: Impact of organ preservation time. *Clin Transplant*. sept 2017;31(9):e13035.
28. Branchereau J, Renaudin K, Kervella D, Bernadet S, Karam G, Blancho G, et al. Hypothermic pulsatile perfusion of human pancreas: Preliminary technical feasibility study based on histology. *Cryobiology*. déc 2018;85:56-62.
29. Prudhomme T, Kervella D, Le Bas-Bernardet S, Cantarovich D, Karam G, Blancho G, et al. Ex situ Perfusion of Pancreas for Whole-Organ Transplantation: Is it Safe and Feasible? A Systematic Review. *J Diabetes Sci Technol*. 13 août 2019;1932296819869312.
30. Karam G, Maillet F, Normand LL, Glemain P, Drapier E, Bouchot O, et al. Résultats et complications chirurgicales de la transplantation pancréatique avec dérivation intestinale. *Progrès en Urologie*. 2004;5.
31. Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, Singh SK, Norgate A, McGilvray ID, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage - characteristics and risk factors. *Transpl Int*. juin 2015;28(6):720-8.
32. Kuhr CS, Bakthavatsalam R, Marsh CL. Urologic aspects of kidney-pancreas transplantation. *Urologic Clinics of North America*. nov 2001;28(4):751-8.
33. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Urban R, Fox A, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant*. févr 2019;19:124-83.
34. Perosa M, Boggi U, Cantarovich D, Robertson P. Pancreas transplantation outside the USA: an update: Current Opinion in Organ Transplantation. *févr 2011*;16(1):135-41.
35. Cantarovich D, Karam G, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, et al. Randomized comparison of triple therapy and antithymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney International*. oct 1998;54(4):1351-6.
36. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int*. juill 2013;26(7):704-14.
37. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. *Transplant International*. janv 2009;22(1):61-8.
38. Berney T, Andres A, Toso C, Majno P, Squifflet J-P. mTOR Inhibition & Clinical Transplantation: Pancreas & Islet. *Transplantation*. févr 2017;1.
39. Mujtaba MA, Sharfuddin AA, Taber T, Chen J, Phillips CL, Goble M, et al. Conversion From Tacrolimus to Belatacept to Prevent the Progression of Chronic Kidney Disease in Pancreas Transplantation: Case Report of Two Patients: Belatacept in Pancreas Transplant. *American Journal of Transplantation*. nov 2014;14(11):2657-61.
40. Cantarovich D, Karam G, Hourmant M, Dantal J, Blancho G, Giral M, et al. Steroid Avoidance Versus Steroid Withdrawal After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. juin 2005;5(6):1332-8.

41. Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ, Arend L, Bajema IM, Bruijn JA, et al. Banff Schema for Grading Pancreas Allograft Rejection: Working Proposal by a Multi-Disciplinary International Consensus Panel. *American Journal of Transplantation*. juin 2008;8(6):1237-49.
42. Drachenberg CB, Torrealba JR, Nankivell BJ, Rangel EB, Bajema IM, Kim DU, et al. Guidelines for the Diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Pancreas Allografts-Updated Banff Grading Schema: Antibody-Mediated Rejection in the Pancreas. *American Journal of Transplantation*. sept 2011;11(9):1792-802.
43. Klassen DK, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Johnson L, et al. ISOLATED PANCREAS REJECTION IN COMBINED KIDNEY PANCREAS TRANSPLANTATION: Results of Percutaneous Pancreas Biopsy. *Transplantation* [Internet]. 1996;61(6). Disponible sur: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1996/03270/ISOLATED_PANCREAS_REJECTION_IN_COMBINED_KIDNEY.24.aspx
44. Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, Devys A, Vistoli F, Karam G, et al. Posttransplant Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Negatively Impact Pancreas Transplantation Outcome: DSA and Pancreas Graft Outcome. *American Journal of Transplantation*. déc 2011;11(12):2737-46.
45. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [Internet]. 2010;15(1). Disponible sur: https://journals.lww.com/co-transplantation/Fulltext/2010/02000/Complications_after_pancreas_transplantation.22.aspx
46. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2007;14.
47. Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruneel M, Kacso I, Desnos-Ollivier M, Guerrini P, et al. Evidence That Graft-Site Candidiasis after Kidney Transplantation Is Acquired during Organ Recovery: A Multicenter Study in France. *CLIN INFECT DIS*. 15 janv 2009;48(2):194-202.
48. Zaragoza R, Aguado JM, Ferrer R, Rodríguez AH, Maseda E, Llinares P, et al. EPICO 3.0. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Revista Iberoamericana de Micología*. oct 2016;33(4):187-95.
49. Neidlinger N, Singh N, Klein C, Odorico J, Munoz del Rio A, Becker Y, et al. Incidence of and Risk Factors for Posttransplant Diabetes Mellitus after Pancreas Transplantation. *American Journal of Transplantation*. févr 2010;10(2):398-406.
50. Vendrame F, Hopfner Y, Diamantopoulos S, Virdi SK, Allende G, Snowwhite IV, et al. Risk Factors for Type 1 Diabetes Recurrence in Immunosuppressed Recipients of Simultaneous Pancreas–Kidney Transplants. *American Journal of Transplantation*. janv 2016;16(1):235-45.
51. Occhipinti M, Lampasona V, Vistoli F, Bazzigaluppi E, Scavini M, Boggi U, et al. Zinc Transporter 8 Autoantibodies Increase the Predictive Value of Islet Autoantibodies for Function Loss of Technically Successful Solitary Pancreas Transplant: *Transplantation*. sept 2011;92(6):674-7.

52. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Farney A, Wiland A, Blahut S, Fink JC, et al. PANCREAS TRANSPLANTATION: THE HISTOLOGIC MORPHOLOGY OF GRAFT LOSS AND CLINICAL CORRELATIONS: Transplantation. juin 2001;71(12):1784-91.
53. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. Current Opinion in Organ Transplantation. févr 2012;17(1):87-92.
54. Troppmann C, Gruessner A, Benedetti E, E Papalois B, L Dunn D, S Najarian J, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: Univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. Vol. 182. 1996. 285 p.
55. P. Grewal H, Garland L, Novak K, Gaber L, A. Tolley E, Gaber A. Risk factors for postimplantation pancreatitis and pancreatic thrombosis in pancreas transplant recipients. Vol. 56. 1993. 609 p.
56. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Dagher NN, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) Is Associated with Reduced Graft Survival in Pancreas Transplantation: Reduced Pancreas Graft Survival with HTK. American Journal of Transplantation. 4 nov 2008;9(1):217-21.
57. Carr ME. Diabetes mellitus A hypercoagulable state\$. Journal of Diabetes and Its Complications. 2001;11.
58. Vaidya A, Muthusamy AS, Hadjianastassiou VG, Roy D, Elker DE, Moustafellos P, et al. Simultaneous pancreas?kidney transplantation: to anticoagulate or not? Is that a question? Clin Transplant. juill 2007;21(4):554-7.
59. Schenker P, Vonend O, Ertas N, Wunsch A, Schaeffer M, Rump L-C, et al. Incidence of pancreas graft thrombosis using low-molecular-weight heparin. Clinical Transplantation. juin 2009;23(3):407-14.
60. Hakeem A, Chen J, Iype S, Clatworthy MR, Watson CJE, Godfrey EM, et al. Pancreatic allograft thrombosis: Suggestion for a CT grading system and management algorithm. Am J Transplant. janv 2018;18(1):163-79.
61. Steiner DF. Proinsulin and the Biosynthesis of Insulin. N Engl J Med. 15 mai 1969;280(20):1106-13.
62. ZAVARONI I, DEFERRARI G, LUGARI R, BONORA E, GARIBOTTO G, DALL'AGLIO E, et al. Renal metabolism of C-peptide in man. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1987;65(3):494–498.
63. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti K. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. Diabetologia. 1987;30(1):16–21.
64. Rigler R, Pramanik A, Jonasson P, Kratz G, Jansson OT, Nygren P-AA, et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(23):13318–13323.
65. Ohtomo Y, Aperia A, Sahlgren B, Johansson B-L, Wahren J. C-peptide stimulates rat renal tubular Na⁺, K⁺-ATPase activity in synergism with neuropeptide Y. Diabetologia. 1 févr 1996;39(2):199-205.

66. Akaike N. Contribution of an electrogenic sodium pump to membrane potential in mammalian skeletal muscle fibres. *The Journal of physiology*. 1975;245(3):499–520.
67. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current.
68. Katz AI. Renal Na-K-ATPase: its role in tubular sodium and potassium transport. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1 mars 1982;242(3):F207-19.
69. FORST T, DUFAYET DE LA TOUR D, KUNT T, PFÜTZNER A, GOITOM K, POHLMANN T, et al. Effects of proinsulin C-peptide on nitric oxide, microvascular blood flow and erythrocyte Na⁺,K⁺-ATPase activity in diabetes mellitus type I. *Clin Sci*. 1 mars 2000;98(3):283.
70. Wallerath T, Kunt T, Forst T, Closs EI, Lehmann R, Flohr T, et al. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide. *Nitric Oxide*. 1 sept 2003;9(2):95-102.
71. Zanchi A, Moczulski DK, Hanna LS, Wantman M, Warram JH, Krolewski AS. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney International*. 1 oct 2000;57(2):405-13.
72. Cifarelli V, Geng X, Styche A, Lakomy R, Trucco M, Luppi P. C-peptide reduces high-glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells. *Diabetologia*. 20 juill 2011;54(10):2702.
73. Luppi P, Kallas Å, Wahren J. Can C-peptide mediated anti-inflammatory effects retard the development of microvascular complications of type 1 diabetes? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 1 juill 2013;29(5):357-62.
74. Luppi P, Cifarelli V, Tse H, Piganelli J, Trucco M. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-κB pathway. *Diabetologia*. 21 mai 2008;51(8):1534.
75. Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1 mars 2000;17(3):181-9.
76. Ido Y, Vindigni A, Chang K, Stramm L, Chance R, Heath WF, et al. Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide. *Science*. 1997;277(5325):563–566.
77. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark Å, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 1 févr 2012;13(1):45-50.
78. Thunander M, Törn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *European Journal of Endocrinology*. juin 2012;166(6):1021-9.

79. Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, et al. Utility of indices using C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2011;2(4):297–303.
80. Meier JJ, Menge BA, Breuer TKG, Muller CA, Tannapfel A, Uhl W, et al. Functional Assessment of Pancreatic β -Cell Area in Humans. *Diabetes*. 1 juill 2009;58(7):1595-603.
81. Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2000;60(8):687–693.
82. Aoki Y. Variation of endogenous insulin secretion in association with treatment status: assessment by serum C-peptide and modified urinary C-peptide. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 déc 1991;14(3):165-73.
83. HSIEH SD, IWAMOTO Y, MATSUDA A, KUZUYA T. Reduction in Urine C-Peptide Clearance Rate after Metabolic Control in NIDDM Patients. *Endocrinologia Japonica*. 1988;35(4):601-6.
84. Esmatjes E, Fernández C, Rueda S, Nicolau J, Chiganer G, Ricart MJ, et al. The utility of the C-peptide in the phenotyping of patients candidates for pancreas transplantation. *Clinical Transplantation*. mai 2007;21(3):358-62.
85. Cantarovich D, Murat A, Krempf M, Paineau J, P Soullillou J. Simultaneous pancreas and kidney transplantation in a type II (non-insulin-dependent) diabetic uremic patient requiring pregraft insulin therapy. *Transplantation proceedings*. 1 mai 1990;22:662.
86. Sasaki TM, Gray RS, Ratner RE, Currier C, Aquino A, Barhyte DY, et al. Successful long-term kidney-pancreas transplants in diabetic patients with high C-peptide levels. *Transplantation*. 1998;65(11):1510–1512.
87. Light JA, Sasaki TM, Currier CB, Barhyte DY. Successful long-term kidney-pancreas transplants regardless of C-peptide status or race. *Transplantation*. 2001;71(1):152–153.
88. Knight RJ, Lawless A, Patel SJ, Gaber AO. Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation for End-Stage Renal Disease Patients with Insulin-Dependent Diabetes and Detectable C-Peptide. *Transplantation Proceedings*. déc 2010;42(10):4195-6.
89. Chakkera HA, Bodner JK, Heilman RL, Mulligan DC, Moss AA, Mekeel KL, et al. Outcomes After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation and the Discriminative Ability of the C-peptide Measurement Pretransplant Among Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings*. sept 2010;42(7):2650-2.
90. Stratta RJ, Rogers J, Farney AC, Orlando G, El-Hennawy H, Gautreaux MD, et al. Pancreas Transplantation in C-Peptide Positive Patients: Does “Type” of Diabetes Really Matter? *Journal of the American College of Surgeons*. avr 2015;220(4):716-27.
91. Chakkera HA, Kudva YC, Chang Y-HH, Heilman RL, Singer AL, Mathur AK, et al. Glucose homeostasis after simultaneous pancreas and kidney transplantation: a comparison of subjects with C-peptide-positive non-type 1 diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus. *Clinical Transplantation*. janv 2016;30(1):52-9.

92. Shin S, Jung CH, Choi JY, Kwon HW, Jung JH, Kim YH, et al. Long-term Metabolic Outcomes of Functioning Pancreas Transplants in Type 2 Diabetic Recipients: Transplantation. juin 2017;101(6):1254-60.
93. Singh RP, Rogers J, Farney AC, Hartmann EL, Reeves-Daniel A, Doares W, et al. Do Pretransplant C-Peptide Levels Influence Outcomes in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation? Transplantation Proceedings. mars 2008;40(2):510-2.
94. Light J, Tucker M. Simultaneous pancreas kidney transplants in diabetic patients with end-stage renal disease: the 20-yr experience. Clinical Transplantation. mai 2013;27(3):E256-63.
95. Shah AP, Mangus RS, Powelson JA, Samy KP, Taber TE, Goble ML, et al. Impact of recipient age on whole organ pancreas transplantation. Clinical Transplantation. janv 2013;27(1):E49-55.
96. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo H-T, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity Was Associated With Inferior Outcomes in Simultaneous Pancreas Kidney Transplant: Transplantation. mai 2010;89(9):1117-25.
97. Orlando G, Stratta RJ, Light J. Pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus: Current Opinion in Organ Transplantation. févr 2011;16(1):110-5.
98. Weems P. Pancreas transplantation in type II diabetes mellitus. World Journal of Transplantation. 2014;4(4):216.
99. SMITH JL, HUNSICKER LG, YUH WT c., WRIGHT FH, VOORHIS LV, CORRY RJ. APPEARANCE OF TYPE II DIABETES MELLITUS IN TYPE I DIABETIC RECIPIENTS OF PANCREAS ALLOGRAFTS. Transplantation [Internet]. 1989;47(2). Disponible sur: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1989/02000/APPEARANCE_OF_TYPE_II_DIABETES_MELLITUS_IN_TYPE_I.23.aspx
100. Dean PG, Kudva YC, Larson TS, Kremers WK, Stegall MD. Posttransplant Diabetes Mellitus After Pancreas Transplantation. Am J Transplant. 31 oct 2007;0(0):071105081616006-???
101. Proposal for the Definition of Pancreas Graft Failure. :22.
102. Niederhaus SV, Carrico RJ, Prentice MA, Fox AC, Mujtaba MA, Dunn TB, et al. C-peptide levels do not correlate with pancreas allograft failure: Multicenter retrospective analysis and discussion of the new OPT definition of pancreas allograft failure. American Journal of Transplantation [Internet]. 22 oct 2018 [cité 15 déc 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.15118>
103. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. The Lancet. juin 1999;353(9168):1915-9.
104. Forbes S, Oram RA, Smith A, Lam A, Olateju T, Imes S, et al. Validation of the BETA-2 Score: An Improved Tool to Estimate Beta Cell Function After Clinical Islet

- Transplantation Using a Single Fasting Blood Sample. *Am J Transplant.* sept 2016;16(9):2704-13.
105. Gołębiewska J, Solomina J, Kijek MR, Kotukhov A, Basto L, Gołąb K, et al. External Validation of the Newly Developed BETA-2 Scoring System for Pancreatic Islet Graft Function Assessment. *Transplantation Proceedings.* déc 2017;49(10):2340-6.
 106. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index: Transplantation. *juill 2009;88(2):231-6.*
 107. Heilman RL, Mathur A, Smith ML, Kaplan B, Reddy KS. Increasing the Use of Kidneys From Unconventional and High-Risk Deceased Donors. *Am J Transplant.* nov 2016;16(11):3086-92.
 108. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial Function and Oxidative Stress in Renovascular Hypertension. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1954-62.
 109. Satoh M, Nagasu H, Haruna Y, Ihoriya C, Kadoya H, Sasaki T, et al. Hypertension promotes islet morphological changes with vascular injury on pre-diabetic status in SHRsp rats. *Clinical and Experimental Hypertension.* mai 2014;36(3):159-64.
 110. Nowińska P, Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(4):591-5.
 111. Luther JM, Brown NJ. The renin–angiotensin–aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences.* déc 2011;32(12):734-9.
 112. Gletsu N, Doan TN, Cole J, Sutliff RL, Bernstein KE. Angiotensin II-induced hypertension in mice caused an increase in insulin secretion. *Vascular Pharmacology.* févr 2005;42(3):83-92.
 113. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: An Update. *Hypertension.* avr 2001;37(4):1053-9.
 114. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, Metabolism, and the Sympathetic Nervous System. *American Journal of Hypertension.* mars 1989;2(3_Pt_2):125S-132S.
 115. Gress TW, Wofford MR. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine.* 2000;8.
 116. Kim YH, Park JB, Lee SS, Byun JH, Kim S-C, Han D-J. How to Avoid Graft Thrombosis Requiring Graftectomy: Immediate Posttransplant CT Angiography in Pancreas Transplantation. *Transplantation Journal.* nov 2012;94(9):925-30.
 117. David A, Frampas E, Perret C, Douane F, Cantarovich D, Karam G, et al. Successful percutaneous thrombolysis and aspiration thrombectomy for graft salvage after pancreas transplant venous thrombosis: Transplantation. *juill 2019;1.*

ANNEXES

1) Annexe 1 : Protocole de greffe rein-pancréas sans DSA au CHU de Nantes

Avant le Bloc Opératoire

- **Prise en charge du patient en pré-opératoire**
 - La prémédication anesthésique
 - La recherche d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant dans le traitement en cours
 - La recherche d'allergie
- **Réaliser la cartographie Candida** (avant BO et **à refaire à J4**)
 - Ecouvillon oro-pharyngé à envoyer en parasitologie
 - Ecouvillon rectal à envoyer en parasitologie
 - Urines à envoyer en parasitologie
 - Prélever un tube sec de 9ml pour dosage **du BetaD glucane** (envoi extérieur)
- **Traitement médicamenteux pré-opératoire**

A faire dès l'arrivée du patient au moment du grand bilan :

 - Bactrim Faible po 1cp de 400 mg (sauf si allergie)
si allergie : aérosol de pentamidine une fois par mois pendant 6 mois
 - Rocéphine 1gr IVL dans 50ml de NaCl 0,9% sur 30mn
 - Flagyl 500mg IVL sur 30mn
 - Mycamine 100 mg IVL dans 100ml de NaCl 0,9% sur 1 heure à l'abri de la lumière
 - Glucose 10% IV 1 L sur 24h selon glycémie
 - Insuline rapide (Novorapid ou Humalog) IVSE selon protocole «
Insuline IVSE Transplantation Pancréas ou Rein/Pancréas »

A faire quand la greffe est confirmée par le Néphrologue :

 - Solumedrol 500 mg IV dans 100 ml de NaCl 0.9% sur 30mn avant si possible la

Thymoglobuline

- **Thymoglobuline 1,5mg/kg IV** (3 ampoules de 25mg maximum) dans 500ml de NaCl 0,9 % à poser sur KT central ou FAV (ou VVP si : ni FAV ni KTC) sur 12h à passer après ou en même temps que Methylprednisolone



Si pose Thymoglobuline sur VVP → cathlon 18G ou 20G et s'assurer de la perméabilité de la voie

Si difficulté de perfusion → envoyer ampoules Thymoglobuline et protocole au bloc opératoire et prévenir anesthésiste Possibilité d'administrer Thymoglobuline et Methylprednisolone sur même voie si uniquement VVP

La Thymoglobuline se conserve au réfrigérateur

- **Enbrel 50mg IVSE sur 1h** (à diluer dans **50ml** de NaCl 0,9%)

- **Myfortic 720mg po** (soit 2cp de 360mg)

Retour du Bloc Opératoire

- **Soins à J0**

- Se référer au Mode opératoire « Prise en charge post-opératoire d'un patient hospitalisé pour une greffe de rein et/ou pancréas »
- **Ionogramme et NFS en post-op immédiat**
- **Sonde nasogastrique** en aspiration à 50 – 100 pendant 24h puis « en siphonage »
- **Réaliser des prélèvements dans les 24 premières heures** (ou retour de réanimation, si non fait en Réa)
 - Redons** : bactériologie et mycologie
 - Liquide gastrique** : mycologie

- **Traitement médicamenteux à J0**

- **Insuline rapide (Novorapid ou Humalog) IVSE** selon protocole « Insuline IVSE Transplantation Pancréas ou Rein/Pancréas »
- **Calciparine s/c à débiter dans les 12 h après déclampage artère du greffon**
 - Dose dite « iso coagulante » = 0,20 ml x 2 / 24 h jusqu'au lever du patient. Pas de contrôle systématique de l'anti-Xa
 - Si patient à haut risque thrombo-embolique (obésité, antécédent de phlébite, situations particulières), calciparine 0,20 ml x 3 / 24h avec contrôle anti-Xa

PERFUSIONS

- Apport IV dit « la Base » = **1 L de G5% IV + 6 gr de NaCl** par 24H (*Potassium en fonction de la kaliémie*)
- **Compensation vol/vol si diurèse > 500 ml** avec NaCl 0,9% et G5% en alternance

→ **EXEMPLE** : si diurèse de 800cc → compensation de 300cc

- **Nutrition parentérale (Mednutriflex) IV 1250 ml / 24H**
- **Glucose 10% IV 1L / 24h**

DIURETIQUES

- **PRN : Furosémide 250 mg IVSE** sur 30mn si diurèse post-op < 300 ml sur 3 heures
 - Pas de Furosémide si TA < 100 mm Hg
 - Dose maxi = 1 gr / 24 h

ANTALGIQUES

- **Paracetamol 1gr IV x 4 / 24h**
- **PCA Morphine selon prescription anesthésiste**
- **Acupan IVSE selon prescription médicale**



Traitements à partir de J1 Post opératoire

- **Traitements antirejet à partir de J1 post opératoire**

- **Thymoglobuline 1,5mg/kg IV** (3 ampoules de 25mg maximum) **1 injection à J1,**

J3, J5

- dilué dans 250ml de NaCl 0,9% à poser sur KT central sur 12h
- dose cumulée max 6mg / kg (sur la durée totale du traitement)
- conservation au réfrigérateur

- **Prednisone per os** : - 1mg / kg de J1 à J5
 - 0,5mg / kg de J6 à J10
 - arrêt à J1

- **Myfortic 720mg per os** (soit 2 cp de 360mg) X 2 par 24H à débiter à J0 post-op ou J1

- **Prograf (tacrolimus) 0,1mg / kg/24h en 2 prises per os** à débiter à J0 post-op ou J1

Soit matin mg et soir..... mg

• Traitements associés à partir de J1

- **Enbrel 25mg s/c** à J3, J7, J10
- **Rocéphine 1gr IVL** dans 50ml de NaCl 0,9% sur 30mn 1 X / 24H de **J1 à J4**
- **Flagyl 500mg IVL flacon de 100ml x 3** / 24h de **J1 à J4**
- **Mycamine 100 mg IVL** dans 100ml de NaCl 0,9% sur 1 heure à l'abri de la lumière de **J1 à J10**
- **Bactrim Faible 400 mg po** 1cp/jour pendant 6 mois (sauf si allergie)
→ **si allergie** : aérosol de pentamidine une fois par mois pendant 6 mois
- **Esoméprazole 20mg po** 1 cp / jour
- **Lederfoline 5mg po** 1cp / jour
- **Ditropan 5 mg po 1cp** / 8h si besoin
- **Movicol 1** sachet / jour
- **EPO Reprendre posologie prescrite avant la greffe**

→ - **Rovalcyte 450 mg po** selon sérologies CMV: 6 mois de traitement si D+/R-, 3 mois si D+/R+ ou D-/R+ Pas de Rovalcyte si D-/R-

Posologie Rovalcyte à adapter à la clairance MDRD, sur prescription médicale

Clairance MDRD	Posologie du Rovalcyte
10 - 24 ml/min	450 mg x 2 /semaine
25 - 39 ml/min	450 mg / 48 h
40 - 59 ml/min	450 mg / 24 h
Clcr ≥60 ml/min	450 mg x 2 / 24h
Si dialyse	450mg /semaine

Prévention

CANDIDA

A J+10 (à la fin du traitement Mycamine) : prélever un tube sec de 9 ml pour dosage du BetaD glucane (envois extérieurs)

Si persistance de l'un des facteurs de risque suivants :

- Hémodialyse
- Rejet aigu/thrombose/dysfonction du greffon
- Pancréatite
- Ré-intervention par laparotomie

Prolonger le traitement anti-fongique tant que persistance des facteurs de risque.

Prélever un tube sec pour dosage du BetaD glucane 1x/semaine durant toute la durée du traitement. Dans tous les cas, réaliser **une nouvelle cartographie Candida à J+4**

Envoi de selles fraîches en parasitologie

Envoi des urines en parasitologie

Envoi d'un écouvillon oro-pharyngé en parasitologie

2

Pas de prélèvement sur les redons au-delà de 24 heures (colonisation du matériel), sauf si non fait au retour du patient dans le service, par la réanimation.

- **Bilan biologique tous les jours :**

- Iono (urée créatinine, calcémie, phosphorémie, bicarbonates veineux, natrémie, kaliémie, chlorémie), nf + formule (SAL)+ lipasémie + bilan hépatique : ASAT,ALAT, gammaGT et PAL, peptide C, protéinurie et créatinurie + suivi du tableau des prélèvements en cas de protocole de recherche clinique

- Une fois par semaine : ECBU (A J7)

- **Examens complémentaires**

TDM abdominal à J10 avec injection

- **La prescription du traitement personnel (antérieur) du patient**

 Traitements à la sortie

- Ajouter Kardégic 75mg 1 sachet par jour

Protocole d'insuline

IVSE

✓ Objectif du protocole et Objectifs glycémiques

- **Mettre au repos le Pancréas Transplanté** en apportant en continu de l'insuline IVSE.
- **Objectifs glycémiques :**
 - 6 à 9 mmol/l (soit 1g/dl – 1g60/dl)
 - A élargir à 7 – 10 mmol/l (soit 1g30/dl – 1g80/dl) si doute sur une rétinopathie non stabilisée ou si ATC cardiovasculaire récents, insuffisance cardiaque, séquelle AVC.

✓ Avant le Bloc opératoire

- Poser une seringue électrique **d'insuline rapide**, type **Novorapid** ou **Humalog**. (dilution : 1UI/ml), à **démarrer lors de** la préparation du patient pour le bloc opératoire.
- Si le patient est sous pompe à insuline, ou sous insuline s/c : arrêter la pompe et son traitement habituel au moment de la mise en route de la SEIV
- Démarrer à la dose de **0,04ui/kg/heure. Soit : 0.04X.....KG..... UI/H**
(exemple : Si poids 50kg = 0.04X50 = 2ui/h Autre, si poids 80kg = 0.04X80 = 3,2 u/h)
- Préparer et conserver en permanence 2 ampoules de G30 % à passer en cas d'hypoglycémie pendant toute la durée de la SEIV

Se référer au tableau suivant afin d'adapter les doses d'insuline en fonction de la glycémie :

Glycémie à T0	Bolus et débit SEIV analogue rapide (humalog ou novorapid)
- < 4 mmol/l	- 2 ampoules G30% et débiter SEIV quand glycémie > 6 mmol à 0,05 u/kg/heure
- 4-6 mmol/l	- 1 ampoule de G30% et débiter SEIV quand glycémie > 6 mmol à 0,05 u/kg/heure
- 6 à 9 mmol/l	- 0,05 u/kg/heure
- 9 à 12 mmol/l	- 0,05 u/kg/heure
- 12 à 15 mmol/l	- Bolus 2 u IV et SEIV 0,05 u/kg/heure
- 15 à 18 mmol/l	- Bolus 3 u IV et SEIV 0,05 u/kg/heure
- 18 à 21 mmol /l	- Bolus 4 u et SEIV 0,05 u/kg/heure
- > 21 mmol/l	- Bolus 5 u et SEIV 0,05 u/kg/heure

✓ **A partir du retour de bloc opératoire**

- Faire une surveillance régulière de la glycémie :
- Effectuer un changement de dose d'insuline **seulement toutes les 3 heures**, en fonction du protocole (cf tableau ci-dessous). On adaptera les doses en fonction **du niveau de glycémie au temps T (T0) ET de la tendance glycémique sur les 3 dernières heures (T-3H)**
- En cas d'hypoglycémie, poursuivre à un débit minimum de 0.25u/h et sucrer avec du G30% si besoin.
- Dans tous les cas, **NE JAMAIS ARRETER l'IVSE plus de 30 minutes sans avis médical.**
- Réaliser une acétonurie si glycémie > 3 g

Glycémie Mmol/l	Tendance sur 3 h	Tendance à la hausse > 3 mmol/l à H+3	Tendance stable +/-3 mmol à H+3	Tendance à la baisse de 3 à 6 mmol à H+3	Tendance à la baisse > 6 mmol à H+3
< 4 mmol/l	- 0,5 u/h	- 0,5 u/h	- 0,5u/h	- 1 u/h + 2 amp G30% (ou conserver débit mini de 0,25 u/h)	- 1,5 u/h et 2 amp G30% (ou conserver un débit mini de 0,25 u/h)
4-6 mmol/l	Même débit	- 0,25 u/h	- 0,25 u/h	- 0,5 u/h + 1 amp G30% (ou conserver débit mini de 0,25 u/h)	- 1 u/h et 1 amp G30% (ou conserver débit mini de 0,25 u/h)
6 à 9 mmol/l	+ 0,25 u/h	Même débit	- 0,25 u/h	- 0,25 u/h	- 0,5 u/h
9 à 12 mmol/l	+ 0,5u/h	+ 0,25 u/h	Même débit	- 1 u/h	Même débit
12 à 15 mmol/l	+ 1 u/h	+0,5 u/h	+ 0,5 u/h	+ 0,5 u/h	Même débit
15 à 18 mmol/l	+ 1,5 u/h	+ 1 u/h	+ 1 u/h	+ 1 u/h	+ 0,5 u/h
18 à 21 mmol /l	+ 2 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1 u/h
> 21 mmol/l	+ 2,5 u/h	+ 2 u/h	+ 2 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1 u/h

2) Annexe 2 : Protocole de greffe Rein-Pancréas avec DSA au CHU de Nantes

Avant le Bloc Opératoire

- **Prise en charge du patient en pré-opératoire**
 - La prémédication anesthésique
 - La recherche d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant dans le traitement en cours
 - La recherche d'allergie
- **Réaliser la cartographie Candida** (avant BO et **à refaire à J4**)
 - Ecouvillon oro-pharyngé à envoyer en parasitologie
 - Ecouvillon rectal à envoyer en parasitologie
 - Urines à envoyer en parasitologie
 - Prélever un tube sec de 9ml pour dosage **du BetaD glucane** (envoi extérieur)
- **Traitement médicamenteux pré-opératoire**

A faire dès l'arrivée du patient au moment du grand bilan :

- Bactrim Faible po 1cp de 400 mg (sauf si allergie)
si allergie : aérosol de pentamidine une fois par mois pendant 6 mois
- Rocéphine 1gr IVL dans 50ml de NaCl 0,9% sur 30mn
- Flagyl 500mg IVL sur 30mn
- Mycamine 100 mg IVL dans 100ml de NaCl 0,9% sur 1 heure à l'abri de la lumière
- Glucose 10% IV 1 L sur 24h selon glycémie
- Insuline rapide (Novorapid ou Humalog) IVSE selon protocole «
Insuline IVSE Transplantation Pancréas ou Rein/Pancréas »

A faire quand la greffe est confirmée par le Néphrologue :

- Solumedrol 500 mg IV dans 100 ml de NaCl 0.9% sur 30mn avant si possible la Thymoglobuline
- Thymoglobuline 1,5mg/kg IV (3 ampoules de 25mg maximum) dans 500ml de

NaCl 0,9 % à poser sur KT central ou FAV (ou VVP si : ni FAV ni KTC) sur 12h à passer après ou en même temps que Methylprednisolone



Si pose Thymoglobuline sur VVP → cathlon 18G ou 20G et s'assurer de la perméabilité de la voie

Si difficulté de perfusion → envoyer ampoules Thymoglobuline et protocole au bloc opératoire et prévenir anesthésiste Possibilité d'administrer Thymoglobuline et Methylprednisolone sur même voie si uniquement VVP

La Thymoglobuline se conserve au réfrigérateur

- Enbrel 50mg IVSE sur 1h (à diluer dans 50ml de NaCl 0,9%)

- Myfortic 720mg po (soit 2cp de 360mg)

✓ **Retour du Bloc Opératoire**

- **Soins à J0**

- Se référer au Mode opératoire « Prise en charge post-opératoire d'un patient hospitalisé pour une greffe de rein et/ou pancréas »
- **Ionogramme et NFS en post-op immédiat**
- **Sonde nasogastrique** en aspiration à 50 – 100 pendant 24h puis « en siphonage »
- **Réaliser des prélèvements dans les 24 premières heures** (ou retour de réanimation, si non fait en Réa)
 - Redons** : bactériologie et mycologie
 - Liquide gastrique** : mycologie

- **Traitement médicamenteux à J0**

- **Immunoglobulines polyvalentes (Privigen) IV : 0.4g/kg soitg**
- **Insuline rapide (Novorapid ou Humalog) IVSE** selon protocole « Insuline IVSE Transplantation Pancréas ou Rein/Pancréas »
- **Calciparine s/c à débiter dans les 12 h après déclampage artère du greffon**
 - Dose dite « iso coagulante » = 0,20 ml x 2 / 24 h jusqu'au lever du patient. Pas de contrôle systématique de l'anti-Xa
 - Si patient à haut risque thrombo-embolique (obésité, antécédent de phlébite, situations particulières), calciparine 0,20 ml x 3 / 24h avec contrôle anti-Xa

PERFUSIONS

- Apport IV dit « la Base » = **1 L de G5% IV + 6 gr de NaCl** par 24H (*Potassium en fonction de la kaliémie*)
- **Compensation vol/vol si diurèse > 500 ml** avec NaCl 0,9% et G5% en alternance

→ **EXEMPLE** : si diurèse de 800cc → compensation de 300cc

- **Nutrition parentérale (Mednutriflex) IV 1250 ml / 24H**
- **Glucose 10% IV 1L / 24h**

DIURETIQUES

- **PRN : Furosémide 250 mg IVSE** sur 30mn si diurèse post-op < 300 ml sur 3 heures
 - Pas de Furosémide si TA < 100 mm Hg
 - Dose maxi = 1 gr / 24 h

ANTALGIQUES

- **Paracetamol 1gr IV x 4 / 24h**
- **PCA Morphine selon prescription anesthésiste**
- **Acupan IVSE** selon prescription médicale



Traitements à partir de J1 Post opératoire

- **Traitements antirejet à partir de J1 post opératoire**

- **Thymoglobuline 1,5mg/kg IV** (3 ampoules de 25mg maximum) **1 injection à J1, J3, J5**

- dilué dans 250ml de NaCl 0,9% à poser sur KT central sur 12h
- dose cumulée max 6mg / kg (sur la durée totale du traitement)
- conservation au réfrigérateur

- **Immunoglobulines polyvalentes (Privigen) 0.4g/kg** soitg **J1, J2, J3, J4** (soit 5 injections au total)

- **Prednisone per os** : - 1mg / kg de J1 à J5

- 0,5mg / kg de J6 à J10

- arrêt à J10

- **Myfortic 720mg per os** (soit 2 cp de 360mg) X 2 par 24H à débiter à J0 post-op ou J1

- **Prograf (tacrolimus) 0,1mg / kg/24h en 2 prises per os** à débiter à J0 post-op ou J1

Soit matin mg et soir..... mg

- **Traitements associés à partir de J1**

- **Enbrel 25mg s/c** à J3, J7, J10

- **Rocéphine 1gr IVL** dans 50ml de NaCl 0,9% sur 30mn 1 X / 24H de **J1 à J4**

- **Flagyl 500mg IVL** flacon de 100ml x 3 / 24h de **J1 à J4**

- **Mycamine 100 mg IVL** dans 100ml de NaCl 0,9% sur 1 heure à l'abri de la lumière de **J1 à J10**

- **Bactrim Faible 400 mg po** 1cp/jour pendant 6 mois (sauf si allergie)

→ **si allergie** : aérosol de pentamidine une fois par mois pendant 6 mois

- **Esoméprazole 20mg po** 1 cp / jour

- **Lederfoline 5mg po** 1cp / jour

- **Ditropan 5 mg po 1cp** / 8h si besoin

- **Movicol 1** sachet / jour

- EPO Reprendre posologie prescrite avant la greffe

- Rovalcyte 450 mg po selon sérologies CMV: 6 mois de

→ traitement si D+/R-, 3 mois si D+/R+ ou D-/R+ Pas de Rovalcyte si D-/R-

Posologie Rovalcyte à adapter à la clairance MDRD

Clairance MDRD	Posologie du Rovalcyte
10 - 24 ml/min	450 mg x 2 /semaine
25 - 39 ml/min	450 mg / 48 h
40 - 59 ml/min	450 mg / 24 h
Clcr ≥60 ml/min	450 mg x 2 / 24h
Si dialyse	450mg /semaine

Prévention

CANDIDA

A J+10 (à la fin du traitement Mycamine) : prélever un tube sec de 9 ml pour dosage du BetaD glucane (envois extérieurs)

Si persistance de l'un des facteurs de risque suivants :
- Hémodialyse
- Rejet aigu/thrombose/dysfonction du greffon
- Pancréatite
- Ré-intervention par laparotomie

Prolonger le traitement anti-fongique tant que persistance des facteurs de risque.

Prélever un tube sec pour dosage du BetaD glucane 1x/semaine durant toute la durée du traitement. Dans tous les cas, réaliser **une nouvelle cartographie Candida à J+4**

Envoi de selles fraîches en parasitologie

Envoi des urines en parasitologie

Envoi d'un écouvillon oro-pharyngé en parasitologie

Pas de prélèvement sur les redons au-delà de 24 heures (colonisation du matériel), sauf si non fait au retour du patient dans le service, par la réanimation.

- **Bilan biologique tous les jours :**

- Iono (urée créatinine, calcémie, phosphorémie, bicarbonates veineux, natrémie, kaliémie, chlorémie), nf + formule (SAL)+ lipasémie + bilan hépatique : ASAT,ALAT, gammaGT et PAL, peptide C, protéinurie et créatinurie + suivi du tableau des prélèvements en cas de protocole de recherche clinique

- **Une fois par semaine : ECBU (A J7)**

- **Examens complémentaires**

TDM abdominal à J10 avec injection

- **La prescription du traitement personnel (antérieur) du patient**

 Traitements à la sortie

- **Ajouter Kardégic 75mg 1 sachet par jour**

Protocole d'insuline

IVSE



Objectif du protocole et Objectifs glycémiques

- **Mettre au repos le Pancréas Transplanté** en apportant en continu de l'insuline IVSE.
- **Objectifs glycémiques :**
 - 6 à 9 mmol/l (soit 1g/dl – 1g60/dl)
 - A élargir à 7 – 10 mmol/l (soit 1g30/dl – 1g80/dl) si doute sur une rétinopathie non stabilisée ou si ATC cardiovasculaire récents, insuffisance cardiaque, séquelle AVC.



Avant le Bloc opératoire

- Poser une seringue électrique **d'insuline rapide**, type **Novorapid** ou **Humalog**. (dilution : 1UI/ml), à **démarrer lors de** la préparation du patient pour le bloc opératoire.
- Si le patient est sous pompe à insuline, ou sous insuline s/c : arrêter la pompe et son traitement habituel au moment de la mise en route de la SEIV
- Démarrer à la dose de **0,04ui/kg/heure. Soit : 0.04X.....KG..... UI/H**
(exemple : Si poids 50kg = 0.04X50 = 2ui/h Autre, si poids 80kg = 0.04X80 = 3,2 u/h)
- Préparer et conserver en permanence 2 ampoules de G30 % à passer en cas d'hypoglycémie pendant toute la durée de la SEIV

Se référer au tableau suivant afin d'adapter les doses d'insuline en fonction de la glycémie :

Glycémie à T0	Bolus et débit SEIV analogue rapide (humalog ou novorapid)
- < 4 mmol/l	- 2 ampoules G30% et débiter SEIV quand glycémie > 6 mmol à 0,05 u/kg/heure
- 4-6 mmol/l	- 1 ampoule de G30% et débiter SEIV quand glycémie > 6 mmol à 0,05 u/kg/heure
- 6 à 9 mmol/l	- 0,05 u/kg/heure
- 9 à 12 mmol/l	- 0,05 u/kg/heure
- 12 à 15 mmol/l	- Bolus 2 u IV et SEIV 0,05 u/kg/heure
- 15 à 18 mmol/l	- Bolus 3 u IV et SEIV 0,05 u/kg/heure
- 18 à 21 mmol /l	- Bolus 4 u et SEIV 0,05 u/kg/heure
- > 21 mmol/l	- Bolus 5 u et SEIV 0,05 u/kg/heure

✓ **A partir du retour de bloc opératoire**

- Faire une surveillance régulière de la glycémie :
- Effectuer un changement de dose d'insuline **seulement toutes les 3 heures**, en fonction du protocole (cf tableau ci-dessous). On adaptera les doses en fonction **du niveau de glycémie au temps T (T0) ET de la tendance glycémique sur les 3 dernières heures (T-3H)**
- En cas d'hypoglycémie, poursuivre à un débit minimum de 0.25u/h et sucrer avec du G30% si besoin.
- Dans tous les cas, **NE JAMAIS ARRETER l'IVSE plus de 30 minutes sans avis médical.**
- Réaliser une acétonurie si glycémie > 3 g

Glycémie Mmol/l	Tendance sur 3 h	Tendance à la hausse > 3 mmol/l à H+3	Tendance stable +/-3 mmol à H+3	Tendance à la baisse de 3 à 6 mmol à H+3	Tendance à la baisse > 6 mmol à H+3
< 4 mmol/l		- 0,5 u/h	- 0,5u/h	- 1 u/h + 2 amp G30% (ou conserver débit mini de 0,25 u/h)	- 1,5 u/h et 2 amp G30% (ou conserver un débit mini de 0,25 u/h)
4-6 mmol/l		Même débit	- 0,25 u/h	- 0,5 u/h + 1 amp G30% (ou conserver débit mini de 0,25 u/h)	- 1 u/h et 1 amp G30% (ou conserver débit mini de 0,25 u/h)
6 à 9 mmol/l		+ 0,25 u/h	Même débit	- 0,25 u/h	- 0,5 u/h
9 à 12 mmol/l		+ 0,5u/h	+ 0,25 u/h	Même débit	- 1 u/h
12 à 15 mmol/l		+ 1 u/h	+0,5 u/h	+ 0,5 u/h	Même débit
15 à 18 mmol/l		+ 1,5 u/h	+ 1 u/h	+ 1 u/h	+ 0,5 u/h
18 à 21 mmol /l		+ 2 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1 u/h
> 21 mmol/l		+ 2,5 u/h	+ 2 u/h	+ 1,5 u/h	+ 1 u/h

Titre de Thèse : Pancreas Allograft Failure Score (PAFS) : un score pour prédire l'échec précoce de greffe pancréatique

RESUME

Introduction. La thrombose du greffon pancréatique est un problème majeur au décours de la greffe, survenant dans environ 10% des cas, et responsable d'échec précoce de greffe. Depuis le début du programme de transplantation pancréatique à Nantes, le peptide-C est utilisé quotidiennement pour monitorer le pancréas transplanté. Nous avons comparé l'évolution biologique des patients en échec précoce de greffe (EchP) à celle des patients avec un succès de greffe (SuccG) afin de déterminer un potentiel biomarqueur de thrombose du greffon.

Méthodes. 384 greffes de pancréas réalisées entre 2000 et 2016 à Nantes ont été analysées et comparées. Basé sur la physiologie pancréatique, nous avons construit rétrospectivement un score qui pourrait prédire un échec précoce de greffe : le PAFS (*Pancreas Allograft Failure Score*) est calculé selon le peptide-C, la glycémie et la fonction rénale. Les AUC du peptide-C, de la glycémie et du PAFS pour prédire un échec de greffe dans les 24h étaient évalués. La détermination des seuils optimaux avec leurs Sensibilité et Spécificité correspondantes étaient basés sur l'index de Youden.

Résultats. Les AUC de la glycémie, du peptide-C et du PAFS étaient respectivement de 0,63 (IC95% = [0,45 ; 0,80]), 0,84 (IC95% = [0,71 ; 0,97]) et 0,91 (IC95% = [0,81 ; 1,00]). La sensibilité et la Spécificité pour prédire un échec de greffe dans les 24h pour une glycémie $\geq 9\text{mmol/l}$ étaient respectivement de 47% et 82%, 76% et 82% pour un peptide-C $\leq 2,5\text{ng/ml}$ et 87% et 90% pour un PAFS ≤ 16 . Les AUC du peptide-C et du PAFS étaient significativement meilleures que celles de la glycémie.

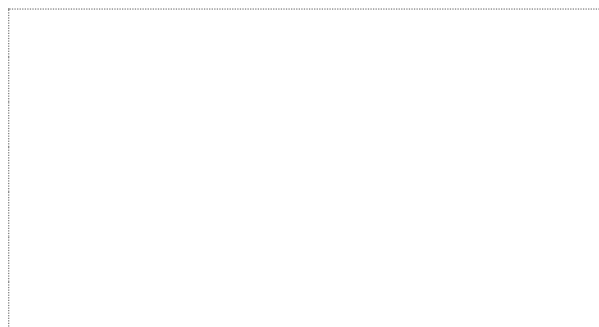
Conclusion. Le monitoring du PAFS durant la 1ère semaine post transplantation pancréatique pourrait permettre de prédire la survenue d'une thrombose, permettant ainsi un diagnostic précoce et une potentielle thérapeutique de sauvetage du greffon.

MOTS-CLES

Greffe rein-pancréas/Peptide-C/Thrombose/Pancreas Allograft Failure Score

Vu, le Président du Jury,

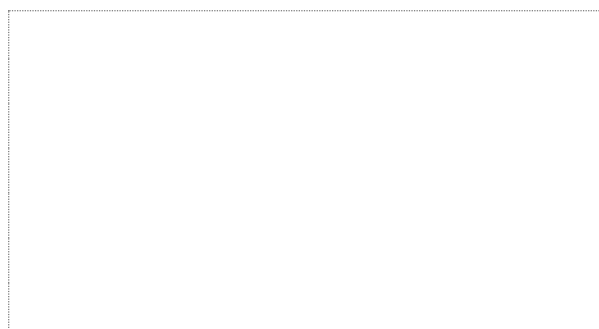
(Tampon et signature)



Professeur Jacques DANTAL

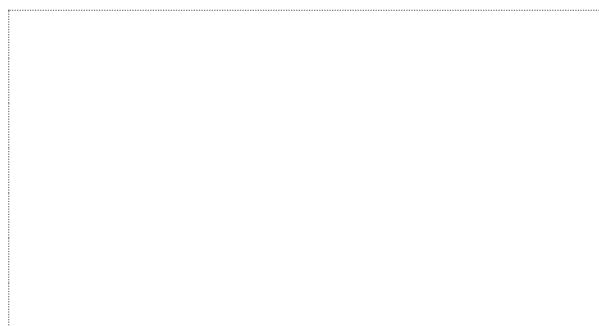
Vu, le Directeur de Thèse,

(Tampon et signature)



Docteur Diego CANTAROVICH

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET