

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2005

N°30

**MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE
BIOLOGIE MEDICALE**

Soutenu devant le jury interrégional le 31 Mai 2005 par

Xavier BONHOURS

Né le 18 Octobre 1977

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 23 janvier 2003 tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**EVALUATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE ET LIPIDIQUE APRES UNE
TRANSPLANTATION PANCREATIQUE**

Etude rétrospective chez 67 patients transplantés au CHU de Nantes de 1999 à 2003

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD
Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrick LUSTENBERGER
Monsieur le Docteur Diego CANTAROVICH
Monsieur le Docteur Georges KARAM

Monsieur le Docteur Damien MASSON (Directeur de thèse)

**EVALUATION DU METABOLISME
GLUCIDIQUE ET LIPIDIQUE APRES UNE
TRANSPLANTATION PANCREATIQUE**

**Etude rétrospective chez 67 patients
transplantés au CHU de Nantes de 1999 à 2003**

INTRODUCTION

En France, on estime à 200 000 le nombre de personnes atteintes du diabète de type 1 ou insulinodépendant, avec une incidence de 50 par million d'habitants et par an. Cette maladie qui survient le plus souvent avant l'âge de 25 ans est caractérisée par une destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans, conduisant à une carence en insuline . Le traitement du diabète de type 1 a pour but de corriger l'hyperglycémie, d'éviter les complications aiguës de la maladie et de prévenir le développement des complications chroniques.

Le traitement du diabète de type 1, outre le contrôle de l'alimentation et les injections d'insuline selon un protocole classique ou intensifié, comporte également la transplantation du pancréas. En 1993, le « *diabetes control and complications trial* » a démontré qu'un contrôle strict de la glycémie permettait à long terme de réduire significativement l'apparition et le développement des complications dégénératives dues au diabète. Ce but a été atteint en l'absence de normalisation de l'hémoglobine glyquée dans la plupart des cas. Actuellement, il n'existe aucun apport exogène d'insuline capable de réguler de façon constante et prolongée les glycémies au cours de la journée . En revanche, la transplantation de pancréas réussie, permet un apport endogène d'insuline « autorégulable » qui répond aux fluctuations journalières de la glycémie ; elle reste la seule méthode qui assure avec succès à long terme, une fonction endocrine satisfaisante, une normalisation du métabolisme glucidique et une amélioration des complications dégénératives du diabète . La transplantation de pancréas est généralement associée à la transplantation de rein chez le patient diabétique de type 1 avec insuffisance rénale terminale, mais elle est aussi indiquée chez le diabétique instable, après une transplantation rénale réussie et après l'échec d'une première transplantation

pancréatique .

L'objectif de notre travail a été d'analyser de façon rétrospective l'impact de la transplantation rein/pancréas combinée sur le métabolisme glucidique et lipidique chez 67 patients transplantés entre novembre 1999 et novembre 2003 à Nantes au sein de l'ITERT (Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation).

GENERALITES SUR LA TRANSPLANTATION PANCREATIQUE

I - HISTORIQUE DE LA TRANSPLANTATION DE PANCREAS

L'idée de greffer des cellules bêta productrices d'insuline n'est pas récente, puisque la publication rapportant la première transplantation non vascularisée de tissu pancréatique chez le chien date de 1893 par Hedon . Il faut attendre 1966 pour que la première transplantation de pancréas vascularisé soit tentée chez l'homme par Lillehei et al . Les résultats initiaux décourageants conduisent à l'abandon de la méthode deux ans plus tard. Une des difficultés majeures de la transplantation de pancréas vascularisé, est due à la présence de sécrétions exocrines, inutiles pour le traitement du diabète mais à l'origine de nombreuses complications, favorisées en partie par d'importantes doses de stéroïdes utilisées à l'époque. Les premières transplantations ont été réalisées en dérivant la sécrétion exocrine dans le tube digestif à la fin des années 1960, puis dans la vessie au début des années 1970, mais les complications restaient nombreuses.

Ce n'est qu'à la fin des années 1970 grâce aux travaux de J.M. Dubernard et de J.Traeger à Lyon, qu'une technique d'injection de néoprène dans les canaux excréteurs du pancréas est mise au point. Cette procédure permet de neutraliser (voire détruire) la fonction exocrine du pancréas. La transplantation du pancréas est alors relancée, mais un nombre important de fistules

pancréatiques cutanées, de surinfections et de reprises chirurgicales sont rencontrées. Cette transplantation pancréatique segmentaire est maintenant pratiquement abandonnée au profit de la transplantation de pancréas total , ceci grâce aux avancées chirurgicales des techniques de dérivation des sécrétions exocrines , mais surtout grâce à l'utilisation dès 1981 des nouveaux immunosuppresseurs plus efficaces dans la prévention du rejet. Ces avancées font définitivement admettre la transplantation pancréatique comme l'un des traitements du diabète de type 1, et même le meilleur dans le cas du diabète insulino-dépendant avec insuffisance rénale terminale .

A ce jour, le registre international créé en 1980 (*International Pancreas Transplant Registry*, IPTR : <http://www.iptr.umn.edu>) dénombre plus de 21.000 transplantations de pancréas. A Nantes, le programme de transplantation pancréatique a été initié en 1987 et à ce jour, plus de 300 patients ont bénéficié de cette transplantation.

II - LES TROIS CATEGORIES DE TRANSPLANTATION DE PANCREAS

La transplantation pancréatique peut être classée en trois sous-groupes suivant son association ou non à une transplantation rénale et suivant le moment de cette association. On distingue alors :

- La transplantation rein /pancréas combinée ou SPK (Simultaneous Pancreas/Kidney).
- La transplantation de pancréas après transplantation rénale ou PAK (Pancreas after Kidney).
- La transplantation de pancréas seule ou PTA (Pancreas Transplant Alone).

Le nombre de transplantations de pancréas tout type confondu recensé par

l'IPTR entre 1987 et 2003 est de 21.208. Toutes les transplantations de pancréas effectuées aux Etats-Unis depuis 1987, ainsi que celles transmises par Eurotransplant sont recensées par l'IPTR. Cependant pour les transplantations effectuées en dehors des Etats-Unis le recensement reste volontaire. La majorité des transplantations de pancréas ont été des transplantations rein /pancréas combinées, mais depuis quelques années, le nombre de transplantations de pancréas après transplantation rénale augmente (Tableau I).

TRANSPLANTATIONS PANCREATIQUES PAR CATEGORIES (%)						
	US 1988-2003 N=15953	US 2002 n=1444	Non-US 1988-2003 n=5555	Non-US 2002 n=500	France 2003 n=70	Nantes 2003 n=26
SPK	80	65	91	83	93	92
PAK	14	26	5	11		
PTA	6	9	4	6	7	8

Tableau I - Activité des transplantations de pancréas par catégories selon l'IPTR et l'établissement français des greffes

III - LES INDICATIONS

Les trois principales indications de la transplantation pancréatique selon Roberston sont :

- La transplantation rein / pancréas combinée

La transplantation du pancréas doit être considérée comme une alternative thérapeutique à l'injection d'insuline chez des patients diabétiques atteints d'une insuffisance rénale terminale imminente ou établie en attente d'une transplantation rénale. La transplantation du pancréas ne compromet pas la survie du patient, améliore la survie du greffon rénal et permet de restaurer l'euglycémie.

- La transplantation du pancréas seul

Si il n'y a pas d'indication de transplantation rénale, la transplantation du pancréas peut être considérée comme une indication au traitement du diabète, seulement pour des patients présentant les trois critères suivants :

- Des antécédents fréquents de complications métaboliques aiguës et sévères (hypoglycémies, hyperglycémies, acidocétose) nécessitant une surveillance médicale soutenue.

- Des difficultés croissantes à l'utilisation d'insuline.

- L'impossibilité d'équilibrer le diabète.

- La greffe des îlots de Langherans

La greffe des îlots de Langherans possède peu d'avantages significatifs par rapport à la transplantation de pancréas total. Actuellement, la transplantation des îlots de Langherans reste une technique en évaluation,

nécessitant aussi une immunosuppression systémique, qui doit être seulement pratiquée sous le contrôle d'une équipe expérimentée. Les résultats encourageants publiés à un an (~ 80 % de succès) ont considérablement baissé à trois ans avec un succès de 15%.

IV - LE BILAN PRE-TRANSPLANTATION DES RECEVEURS

Le bilan pré-transplantation est semblable à celui d'une transplantation rénale seule, avec quelques points spécifiques liés aux dysfonctionnements organiques souvent asymptomatiques rencontrés chez le diabétique. Il comprend :

- Un bilan cardiovasculaire

Son objectif est de rechercher une insuffisance cardiaque, un épisode récent d'infarctus du myocarde, une hypertension artérielle évolutive et d'évaluer l'état vasculaire permettant l'implantation du greffon.

- Un bilan ophtalmologique

- Un bilan neurologique

- Un bilan endocrinien

Il vise à confirmer un diabète de type 1, par le dosage du peptide C et la recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans ainsi qu'un dosage de l'hémoglobine glyquée. Parfois, un test au glucagon est pratiqué chez les patients ayant une sécrétion de peptide C.

- Un bilan urologique

- Un bilan biologique

Il comprend des sérologies virales (CMV, hépatite C et B, HIV, HTLV), un bilan lipidique, un bilan hépatique et phosphocalcique, une albuminémie, une numération formule sanguine, un bilan de coagulation et un ionogramme.

- Un bilan digestif
- Le bilan immunologique

Il comporte le groupage sanguin, rhésus et tissulaire (HLA-A,-B,-DP, -DQ,-DR) et la recherche dans le sang d'anticorps lymphocytotoxiques. La transplantation est faite en iso-groupe sanguin AB0 et avec un cross match lymphocytaire T négatif. On ne tient pas compte des compatibilités tissulaires pour le choix du receveur, sauf lors d'une deuxième transplantation ou lors de la présence d'anticorps anti-HLA. Une priorité nationale est donnée aux receveurs de moins de 45 ans et non immunisés.

- L'examen psychologique

Il apprécie la compréhension et la volonté de compliance au traitement immunosuppresseur .

V - LA CHIRURGIE

A - Prélèvement du rein et du pancréas chez le donneur

Le prélèvement multi-organes (PMO) est traditionnellement commencé par les chirurgiens urologues. Le donneur est installé de manière à respecter les impératifs liés au travail de différentes équipes.

- Prélèvement et préparation du pancréas

Dans notre étude, le prélèvement du pancréas a pratiquement toujours été

réalisé en même temps qu'un prélèvement hépatique. Le pancréas est prélevé en bloc avec le foie en sectionnant l'artère mésentérique supérieure à son origine, préservant ainsi l'intégralité des artères rénales et en prélevant l'aorte en regard du tronc coeliaque. L'artère mésentérique supérieure et la veine mésentérique supérieure sont liées au niveau du bord inférieur du pancréas en plusieurs prises et à distance du bord inférieur du pancréas pour respecter l'artère duodéno-pancréatique inférieure. Les deux organes sont ensuite séparés *ex vivo*. Le temps d'ischémie froide pancréatique doit rester inférieur à 20 heures.

Pendant la préparation chirurgicale du greffon *ex vivo*, le refroidissement du pancréas est obtenu par contact (sérum glacé. Il est alors immergé dans la même solution de conservation refroidie par de la glace stérile.

- Le prélèvement du rein

La veine cave est sectionnée au-dessus et au dessous de la veine rénale droite. La veine rénale gauche est ensuite sectionnée au ras de la veine cave et le rein est enfin prélevé dans le plan de la néphrectomie simple.

B - La transplantation chez le receveur

La transplantation est réalisée par une voie médiane et transpéritonéale. Les anastomoses vasculaires sont faites au niveau de l'origine de l'artère iliaque primitive droite et **de la veine mésentérique supérieure** en première intention (en deuxième intention en cas de contre-indication au niveau de la **veine cave inférieure**). La dérivation intestinale est réalisée par anastomose latéro-latérale entre le duodénum du donneur et le jéjunum du receveur. Le rein est greffé à gauche au niveau de l'axe iliaque externe en extra-péritonéal. La réimplantation

urétéro-vésicale est, en première intention, réalisée selon la technique de Lich-Gregoir. Aucun système de drainage n'est laissé en intra-abdominal .

VI - LA PRISE EN CHARGE ET LA SURVEILLANCE DES TRANSPLANTES

A - Surveillance post-opératoire

Les patients transplantés sont soumis à une surveillance médicale adaptée pendant les 15 premiers jours. Elle comprend :

- Une mesure régulière des constantes vitales (tension artérielle, pouls, température, diurèse)
- Une surveillance biologique

La glycémie est mesurée toutes les 3 ou 4 heures durant les premières heures suivant la transplantation. Parallèlement, la sécrétion d'insuline endogène est évaluée par la mesure de la concentration sanguine et urinaire du peptide C. Les mesures de l'amylasémie, de la lipasémie et de la créatinémie sont également réalisées tous les jours.

- Des examens morphologiques

Une échographie permet la surveillance des transplants et ainsi de déceler des collections. Une tomodensitométrie abdominale est réalisée en présence d'une collection ou d'anomalies à l'échographie. La vascularisation du transplant pancréatique est évaluée soit par des méthodes isotopiques non invasives (scintigraphie au technétium 99), soit par l'échographie doppler. Une TDM injectée n'est pas réalisée de façon routinière ; elle permet par exemple de

confirmer une éventuelle thrombose vasculaire.

B - Surveillance à long terme

Pendant les premières semaines après sa sortie de l'hôpital, le patient est revu 1 à 3 fois par semaine. Le rythme des consultations est ensuite fonction de l'efficacité des transplants. A chaque consultation, sont réalisés, outre, un examen clinique, un bilan biologique (ionogramme, glycémie, créatinémie, mesure de la clairance de la créatinine, amylasémie, numération formule sanguine, protéinurie, peptide C sérique et urinaire, insulïnémie, bilan hépatique, bilan lipidique et dosage des immunosuppresseurs).

Une fois tous les 6 mois, on réalise un dosage de l'hémoglobine glyquée, une hyperglycémie provoquée par voie orale (glycémie, peptide C et insuline) et un écho-doppler des greffons. Une électrophorèse des protéines et des sérologies virales sont effectuées une fois par an avec un bilan radiologique plus complet .

VII - LE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR ENTRE 1999 ET 2003

Il comporte dans cette étude 2 phases :

- La phase d'induction ou prophylactique dure entre 1 à 2 semaines après l'intervention. Pendant cette période, du sérum antithymocytaire (Thymoglobuline®, Genzyme, Polyclonals, Lyon, France) est prescrit en association avec du mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept®, Roche Pharma, Neuilly, France) et des inhibiteurs de la calcineurine (CNI : Ciclosporine, Néoral®, Novartis, Basle, Switzerland ou Tacrolimus, Prograf®, Fujisawa, France) et/ou des corticostéroïdes.

- La phase d'entretien associe à vie un CNI et du MMF.

Les corticostéroïdes :

Le groupe de patients traités avec des corticostéroïdes (n=24) pendant les trois premiers mois ont reçu juste avant la transplantation une dose de 500 mg d'hémisuccinate de méthylprednisolone (Solu-médrol®, Upjohn, Paris-La Défense, France) puis 1 mg/kg/j de prednisone par voie orale (Cortancyl®, Roussel, Puteaux, France) à J0 et J1 suivi d'une diminution de 5 mg tous les 5 jours pour atteindre une dose de 10 mg par jour jusqu'à J90. Les autres patients (n=43) n'ont pas reçu de corticostéroïdes.

Le sérum antithymocytaire :

Tous les patients ont reçu du sérum de lapin antithymocytaire de J0 à J10. La Thymoglobuline était débutée dès le retour du patient du bloc opératoire dans le service de soins des transplantations. Une dose initiale de 75 mg était prescrite et perfusée lentement pendant 12 à 24 heures. La dose de Thymoglobuline était adaptée en fonction du test de rosettes (dose thérapeutique = rosette <10%).

Le mycophénolate mofétil :

Tous les patients ont reçu du MMF. Le MMF était débuté après l'intervention à une dose initiale de 1g deux fois par jour , matin et soir. La dose était par la suite adaptée selon la tolérance clinique et hématologique.

La cyclosporine :

La cyclosporine était dans la plupart des cas débutée à J0 juste après la transplantation, à une dose initiale de 10 mg/kg/j en deux fois et adaptée afin de

maintenir des concentrations de 150 à 200 ng/ml.

LA PHYSIOLOGIE

I - LE PANCREAS

A - Anatomie

Le pancréas humain est une glande digestive volumineuse, sa longueur varie entre 15 et 20 cm, sa largeur est d'environ 3,8 cm, et son épaisseur oscille entre 1,3 et 2,5 cm. Le pancréas pèse de 70 à 80 g. Chez l'homme le pancréas est situé profondément dans l'abdomen, derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins. Il est formé d'une tête enchâssée dans le duodénum, d'un corps et d'une queue (figure 1).

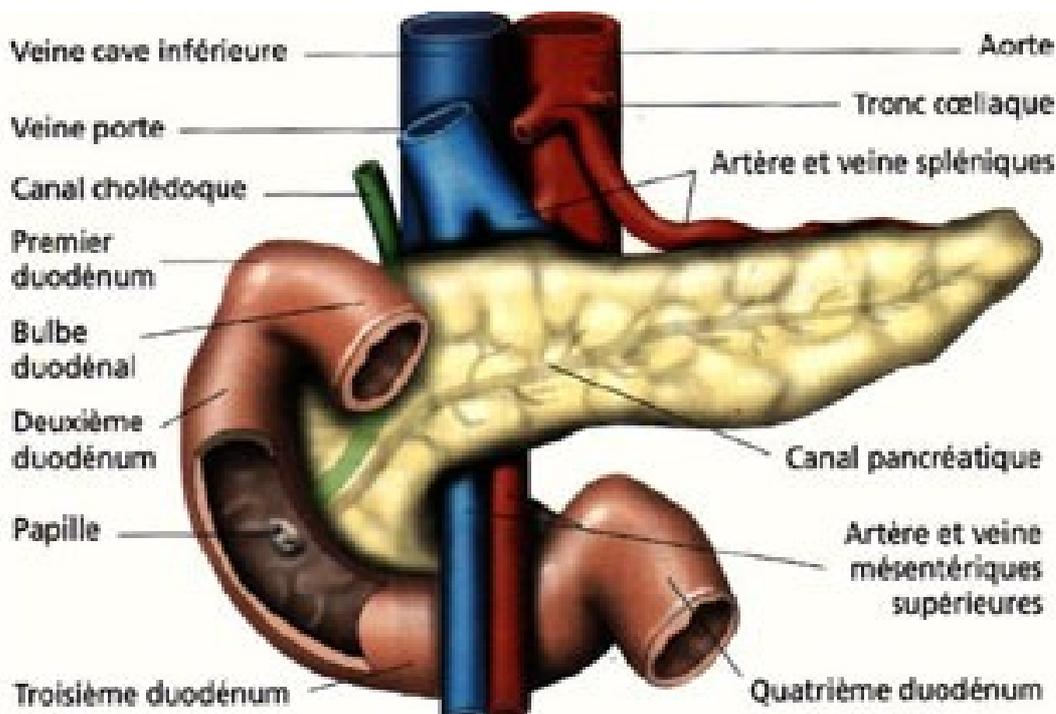


Figure 1 – Représentation schématique et localisation anatomique du pancréas

Le pancréas est un organe complexe capable d'une sécrétion endocrine et exocrine. La différenciation des cellules endothéliales embryonnaires aboutit à la formation de deux tissus distincts : d'une part, des sacs glandulaires ou acini, communiquant par des canaux excréteurs avec le duodénum et l'intestin, qui représentent le tissu glandulaire exocrine ; d'autre part, des éléments glandulaires groupés en amas, ou îlots de Langerhans, dont la sécrétion se déverse dans des capillaires sanguins (sécrétion endocrine). Chez l'homme, le pancréas est donc formé de 3 compartiments épithéliaux comprenant 1) le système canalaire intercalé dans 2) le compartiment exocrine ou acini et 3) les amas cellulaires endocrines.

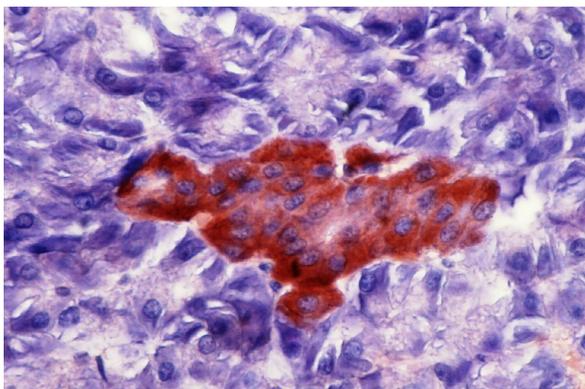
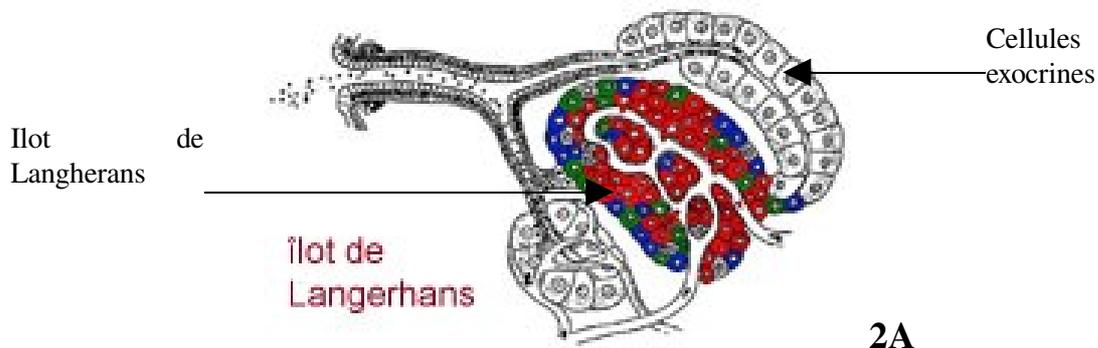
B - Le pancréas exocrine

Le pancréas exocrine se compose de lobules formés par la juxtaposition d'acini (figure 2). Ceux-ci sont constitués par une seule couche de cellules glandulaires pyramidales reposant sur une membrane basale. Ces cellules possèdent une base dense basophile; le sommet renferme des granulations protéiques, les grains de zymogène, qui sont sécrétés au pôle apical des cellules dans la lumière de l'acinus. Le suc pancréatique comprend d'une part de l'eau et des électrolytes, d'autre part des composés organiques, essentiellement des

protéines, constituées par un mélange complexe d'enzymes. Les proenzymes contenues dans les granules de zymogène deviennent actives par protéolyse après leur entrée dans le duodénum. La quantité quotidienne de suc pancréatique sécrétée chez l'homme oscille entre 1.000 et 3.000 ml, soit environ 20 ml par kg .

C - Le pancréas endocrine

Le pancréas comprend environ deux millions d'îlots de Langerhans comprenant chacun 2.000 à 4.000 cellules de plusieurs types disséminés au sein des lobules acineux et sont caractérisés par une vascularisation propre (figure 2). Les îlots de Langerhans constituent environ 1 à 2 % de la masse totale du pancréas, mais ils reçoivent 10 % de la vascularisation totale. Ce sont des amas de cellules ovoïdes mesurant environ 20 x 200 µm, ils sont disséminés dans le



2B

Figure 2 - 2A : Représentation schématique des acini exocrines et d'un îlot de Langerhans - **2B** : Immunomarquage anti-Insuline des cellules B des îlots de Langerhans (d'après C.Cortie)

pancréas, avec une plus forte concentration dans la queue de cet organe . Les îlots sont innervés par des terminaisons sympathiques et parasympathiques. Quatre types cellulaires sont présents dans les îlots, les cellules alpha ou A (15 à 20%), bêta ou B (70 à 80%), delta ou D (5%) et F ; chaque type cellulaire produisant une hormone spécifique, respectivement, le glucagon, l'insuline, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. Les cellules bêta sont situées au centre des îlots, les cellules A et D constituent la couche externe de l'îlot dans la région centrale et dans la queue du pancréas et les cellules D et F constituent la couche externe de l'îlot dans la tête du pancréas .

II - L'INSULINE

L'insuline est produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans, seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Son absence dans le diabète de type 1 est due à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans et mène à une hyperglycémie doublée d'une concentration toxique de corps cétoniques circulants, situation qui aboutit à la mort sans l'apport exogène d'insuline.

A - Historique_

En 1906, Georg Ludwig ZEULZER injecte un extrait pancréatique (qu'il nomme « Acomatol ») à des patients diabétiques en coma acido-cétosique. Le sucre et l'acétone disparaissent des urines, mais de façon transitoire et les injections sont souvent accompagnées de fièvre, vomissements, convulsions. Cependant ces recherches suscitent beaucoup de doute et de critiques de la part des autorités médicales et l'aide financière est supprimée, les « résultats ne justifiant pas le coût ». MacLeod affirme alors « Il y a une sécrétion interne du pancréas mais il n'est pas possible de la garder dans l'extrait ». Ensuite en août 1921, un professeur roumain, Nicolas Paulesco, montre que, chez un chien rendu diabétique par pancréatectomie, l'injection intra veineuse d'un extrait pancréatique (qu'il appelle Pancréïne) provoque une diminution de l'hyperglycémie et parfois même une hypoglycémie. Il décrit la durée d'action de cet extrait. En raison des effets secondaires (forte irritation locale par voie sous cutanée), Paulesco ne fait pas d'essai chez l'homme. Cette même année, Charles Gardin prouve qu'un extrait pancréatique de porc, administré par voie veineuse à six sujets humains, dont quatre diabétiques, diminue la glycémie et un jeune chirurgien canadien de 29 ans (Banting) tente d'extraire le principe actif

des îlots du pancréas après ligature des canaux pancréatiques. Mac Leod, son professeur de physiologie à Toronto lui procure un petit laboratoire et des animaux d'expérimentation, ainsi que l'aide de Best, canadien de 22 ans, diplômé de physiologie et de biochimie et étudiant en médecine. A partir de Mai 1921, ils testent les extraits pancréatiques obtenus (qu'ils nomment « Soletine ») sur des chiens rendus diabétiques par pancréatectomie. Au cours de l'automne, grâce à l'aide du biochimiste Collip, ils obtiennent des extraits aux effets hypoglycémisants. En décembre 1921, les résultats sont présentés à la Société Américaine de Physiologie : « nous avons obtenu, à partir du pancréas d'animal, quelque chose de mystérieux et qui, injecté à un chien diabétique, supprime tous les symptômes cardinaux de la maladie. Si cette substance agit chez l'homme, ce sera un grand bienfait pour la médecine ». En Janvier 1922, les premières injections d'extraits pancréatiques sauvent Leonard Thompson, garçon de 14 ans atteint d'un diabète au stade de coma. La substance extraite des îlots est appelée insuline (du latin insula = île). En 1923, le prix Nobel de Médecine est décerné à Banting et Mac Leod, pour leur découverte de l'insuline (Banting le partage avec Best, Mac Leod avec Collip) .

B - Structure

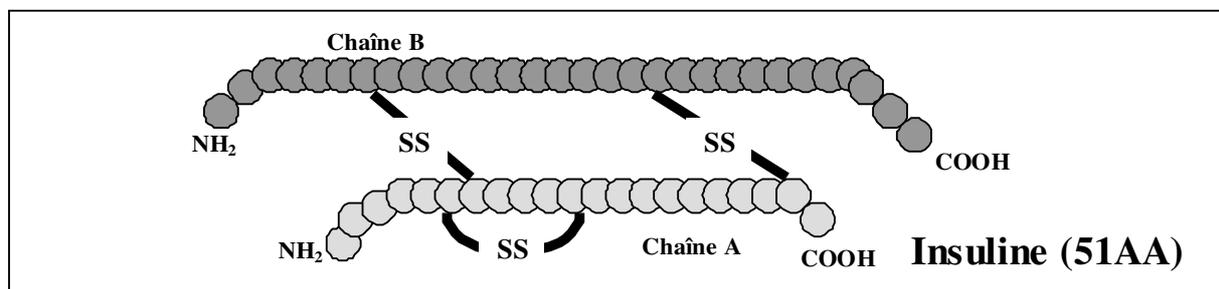


Figure 3 - Représentation schématique de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique formée, après élimination du

peptide C par hydrolyse, de deux chaînes A et B constituées respectivement de 21 et 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfures A7-B7 et A20-B19, un troisième pont disulfure intracaténaire relie A6 et A11. Le poids moléculaire est de 5808 Da. Elle fait partie du groupe des peptides appelés IGF (insuline like growth factors) ou somatomédines (Figure 3).

C - Gène codant pour la protéine

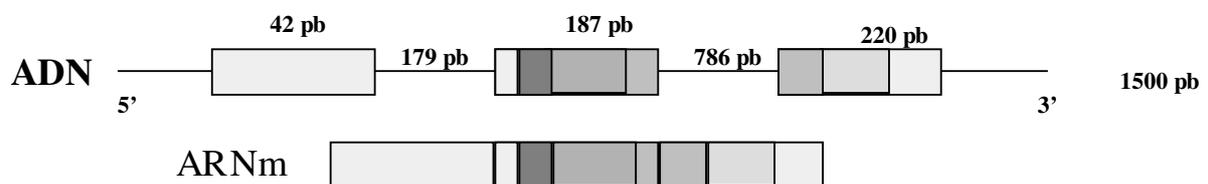


Figure 4 - Gène de l'insuline

Le gène de la proinsuline d'environ 1500 paires de bases est formé de trois exons et deux introns, il est situé sur le bras court du chromosome 11. Les trois exons du gène de l'insuline sont séparés par deux introns. Les exons 1 et 2 codent pour une partie non traduite de l'ARNm, l'exon 2 code pour le peptide signal et pour la chaîne B, les exons 2 et 3 codent pour le peptide C et l'exon 3 code pour la chaîne A et pour une partie non traduite de l'ARNm (Figure 4).

D - Biosynthèse

L'insuline est produite dans les cellules bêta et synthétisée sous forme d'un précurseur, la préproinsuline (109 acides aminés, 11500 Da). Dans le réticulum endoplasmique, le peptide signal N-terminal (23 aa) est clivé pour donner la proinsuline (86 acides aminés, 9600 Da) qui est transportée dans

l'appareil de Golgi pour y être empaquetée dans des granules de sécrétion entourés d'une membrane. Constituée d'une seule chaîne divisée en trois régions appelées A, B, C et comprenant trois ponts disulfures, la proinsuline est clivée par deux endopeptidases (les proconvertases 2 et 3) aux jonctions AC (lys 64-Arg 65) et BC (Arg31-Arg32) ; une carboxypeptidase (la carboxypeptidase H) élimine ensuite les deux paires d'acides aminés situés aux deux points de clivage générant enfin le peptide C et l'insuline. Parallèlement à cette transformation, l'appareil de Golgi émet des vésicules qui vont évoluer en granules de sécrétion où sont concentrés la proinsuline et ses dérivés. Ce processus complexe engendre donc des composés intermédiaires (split-proinsulines) qui, avec la proinsuline intacte, subsistent en faible proportion (2 à 6 %) dans les granules de sécrétion au côté de l'insuline et du peptide C. L'insuline mature se présente sous forme de monomère lorsque sa concentration est faible ($<0,1\mu\text{M}$), ce qui est le cas dans le sang. A concentration plus élevée, comme celle rencontrée dans les granules de stockage, l'insuline se dimérise et, en présence de deux ions Zn^{2+} , trois dimères s'assemblent pour former des hexamères. Les ions Zn^{2+} sont situés au centre de l'hexamère, chacun étant coordonné avec trois résidus His. La stabilité de l'insuline est augmentée à pH acide et par sa polymérisation ; elle peut ainsi être conservée pendant plusieurs jours dans les granules de stockage où le pH est de 5,5 .

E - L'insulinosécrétion

1 - Généralités

Une insulinosécrétion basale est indispensable au maintien d'une euglycémie. Aux conditions basales, le taux de sécrétion est de 0.25 à 1.5 UI/h

chez le sujet normal et représente plus de 50 % de l'insulinosécrétion sur 24 heures. Il existe des oscillations rapides de l'insulinosécrétion basale avec des périodes de 9 à 14 mn. Chez l'homme normal, la quantité moyenne sécrétée par jour est d'environ 40 UI.

Un grand nombre de facteurs peuvent moduler la sécrétion d'insuline. Après chaque repas, la concentration d'insuline circulante passe de 10 mUI/L à 100 mUI/L, les quantités présentes dans la veine porte étant 2 à 10 fois supérieures. Le glucose est le facteur déterminant de ces variations de concentration. Il est le régulateur majeur de la biosynthèse et de la sécrétion de l'insuline ; c'est le seul signal métabolique qui active le processus sécrétoire *in vitro* à des concentrations similaires aux concentrations physiologiques. Il entraîne après injection dans le sang une réponse biphasique : le premier pic de sécrétion, en moins d'une minute, reflète la libération d'insuline préformée, tandis que la deuxième vague est liée à la synthèse d'insuline néoformée. Aucune insuline n'est sécrétée si la glycémie est inférieure à 3 mmol/L ; une réponse maximale se produit lorsqu'elle atteint 18mmol/L. Outre cet effet sur la sécrétion d'insuline, le glucose est un stimulus majeur de la biosynthèse de l'insuline, dont il augmente rapidement la transcription du gène.

Cependant, on connaît de nombreux autres facteurs régulateurs de l'insuline. Parmi eux les nutriments (des sucres autres que le glucose, des acides aminés, les corps cétoniques et les acides gras), des médiateurs du système nerveux (noradrénaline, galanine, acétylcholine, VIP), des signaux hormonaux (GIP, GLP, cholécystokinine, leptine, insuline). Certains signaux hormonaux et les nutriments atteignent la cellule bêta via le système vasculaire de l'îlot, alors que d'autres signaux hormonaux et les neurotransmetteurs sont libérés au voisinage immédiat de la cellule bêta, soit à partir d'autres cellules endocrines (cellules A, cellules D) soit à partir des terminaisons des fibres sympathiques et

parasymphatiques innervant l'îlot .

2 - Mécanismes de stimulation de l'insulinosécrétion par le glucose

L'insulinosécrétion est un mécanisme cellulaire complexe faisant intervenir un transporteur du glucose, une régulation fine de la concentration intracellulaire en ATP et une modulation de la polarité membranaire. Ces principaux éléments sont reportés sur la figure 5.

L'insulinosécrétion dépend en grande partie de l'action de la Na/K ATPase (pompe ionique majeure qui échange des ions K^+ en permanence vers l'intérieur de la cellule tout en extrayant les ions Na^+), ainsi que de l'ATPase à calcium qui pompe en permanence du calcium ionisé libre vers l'extérieur de la membrane plasmique permettant de maintenir un gradient considérable 10.000 fois plus faible d'ions Ca^{2+} entre l'intérieur (100-200 nM) et l'extérieur de la cellule (1.2mM). Le pompage permanent de l'ion potassium vers l'intérieur et sa concentration stable dans une cellule bêta signifie qu'il existe une fuite de potassium qui compense exactement les entrées. Cette fuite est obtenue par un type particulier de canal ionique spécifique de l'ion potassium, canal qui est présent dans les cellules bêta, dans le système nerveux central et quelques autres organes comme le cœur ou les vaisseaux sanguins. Ce canal est appelé canal potassique dépendant de l'ATP ou canal K_{ATP} . Dans une cellule bêta au repos, environ 70 à 80 % des canaux présents dans la membrane sont sous la forme fermée, la régulation portant donc sur les 20 à 30 % restant. Le potentiel membranaire est alors d'environ -70 mV .

Ces canaux dont le cycle d'ouverture/fermeture est régulé par le rapport ATP/ADP vont être activés lorsque ce rapport fluctue suite aux variations du métabolisme du glucose ; lorsque la concentration de glucose s'élève après un

repas (5,5mmol/L), le glucose est disponible dans le milieu extracellulaire et le glucose pénétrera dans la cellule bêta par un transporteur de glucose (GLUT 2), qui a comme propriété d'équilibrer rapidement la concentration du glucose entre le milieu extérieur et l'intérieur de la cellule.

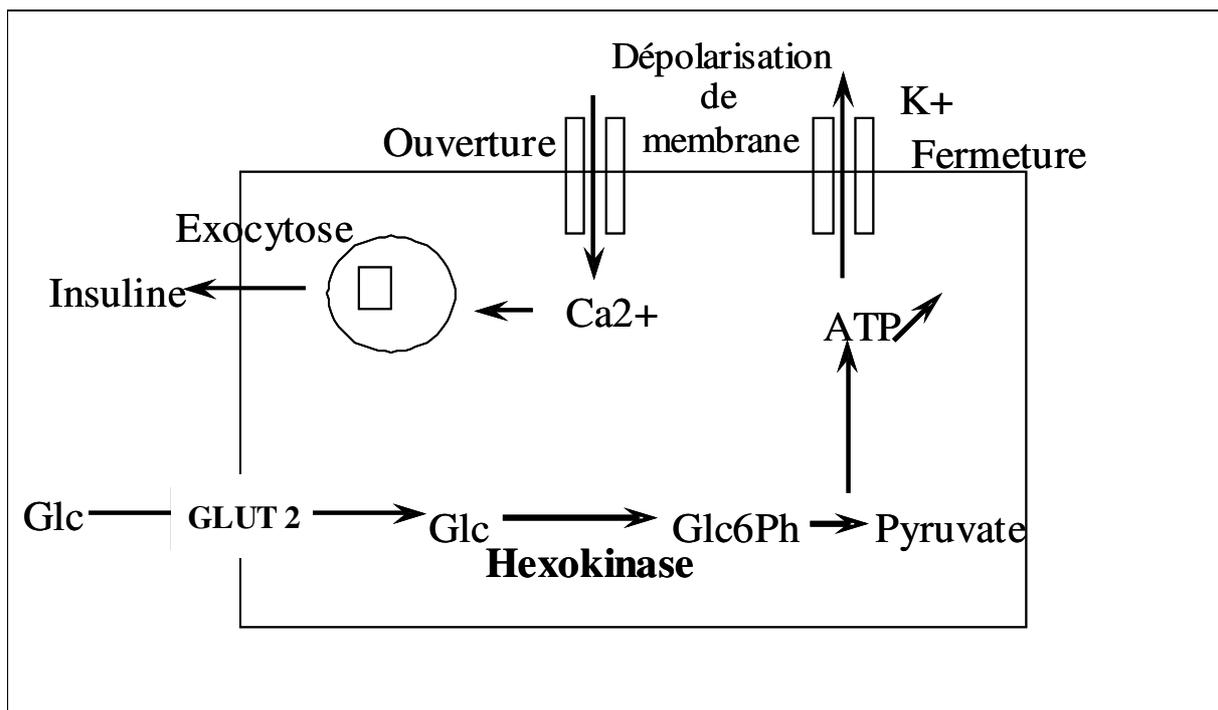


Figure 5 – Mécanisme de l'insulinosécrétion

Une glucokinase phosphoryle le glucose proportionnellement à la

concentration de glucose présente dans l'espace intracellulaire. Le glucose est ensuite métabolisé dans la voie glycolytique jusqu'au pyruvate. Ce dernier entre dans la mitochondrie où il est oxydé, générant des équivalents réduits de NADH et FADH₂, dans la matrice mitochondriale. De l'ATP est généré et ensuite transféré dans le cytoplasme, ce qui entraîne une augmentation du rapport ATP/ADP.

Par le biais des sites sensibles à ces deux nucléotides présents sur les canaux K_{ATP}, ces derniers vont à se fermer. La fuite de potassium diminuant, la polarité de la membrane plasmique diminue, du fait de l'augmentation de charges positives à l'intérieur de la cellule. Lorsque cette polarité atteint le degré d'ouverture de canaux calciques dépendants du voltage (-60 à -55 mV), ces canaux s'ouvrent, laissant passer une bouffée de Ca²⁺. C'est cette entrée de calcium qui déclenche une série d'étapes aboutissant à l'extrusion des grains de sécrétion d'insuline. L'ensemble du cycle réalise une sécrétion pulsatile, dont l'importance est bien connue dans différents types de sécrétions hormonales.

Il existe aussi des mécanismes de stimulation de l'exocytose en absence de dépolarisation membranaire. En effet, le glucose est aussi capable de stimuler la sécrétion d'insuline dans les cellules bêta indépendamment de toute action sur les canaux K_{ATP}. Le rôle de cette voie serait d'accroître l'efficacité des ions Ca²⁺ sur les cibles intracellulaires qui gouvernent l'exocytose de l'insuline. Enfin, il existerait une voie indépendante du canal calcique et du canal potassique K_{ATP}. Le fonctionnement de cette voie dépend de l'activation de protéines G impliquées dans l'exocytose.

3 - L'exocytose

La libération du contenu de la vésicule de sécrétion dans l'espace

extracellulaire se fait par un mécanisme d'exocytose classique ; mais les mécanismes responsables de la fusion du granule avec la membrane plasmique, puis de sa fission, sont mal identifiés. Il est cependant probable que ces mécanismes soient similaires à ceux décrits dans le cas des vésicules synaptiques des neurones selon la séquence ordonnée :

- Accostage ou docking du granule sécrétoire à la membrane

Les vésicules venant du pool cytosolique de réserve, doivent franchir le réseau sous-membranaire d'actine avant d'aller s'accoler à la membrane plasmique. La reconnaissance entre la membrane de la vésicule et la membrane plasmique est assurée par la participation de protéines appelées SNARE, pour SNAP receptors (SNAP étant l'acronyme de Soluble N-ethylmaleimide sensitive fusion Attachment Protein).

- Conditionnement ou priming du granule

Cette étape a pour but de rendre apte le granule à l'exocytose, elle est spécifiquement ATP dépendante.

- Fusion de la membrane du granule avec la membrane plasmique,

Cette étape ne nécessite plus d'ATP mais des quantités relativement élevées de Ca^{2+} .

4 - Modulation de l'exocytose par des hormones et des neurotransmetteurs

a - Les systèmes amplificateurs de l'exocytose

Le glucagon et certaines hormones intestinales peuvent ainsi augmenter la concentration d'AMPc dans la cellule bêta. Par ce mécanisme, ces hormones ne suffisent pas à elles seules à déclencher la sécrétion d'insuline, mais elles peuvent amplifier la réponse sécrétoire au glucose. Parmi les hormones

intestinales les deux principales sont sans doute le GLP-1 (glucagon-like peptide) et le GIP (gastric inhibitory polypeptide). Ces deux hormones, libérées par des cellules de la muqueuse intestinale lors de l'ingestion d'aliments, amplifient la réponse des cellules bêta lors de l'élévation de la glycémie .

D'autre part, la cholécystokinine qui fait partie des hormones gastro-intestinales sécrétées au cours d'un repas et l'acétylcholine qui peut être libérée par certaines terminaisons para-sympathiques présentes dans les îlots, amplifient toutes deux la sécrétion d'insuline en activant l'hydrolyse du phosphatidylinositol biphosphate membranaire .

Enfin, un effet autocrine de l'insuline a été caractérisé. Avec l'identification du récepteur de l'insuline sur la cellule bêta, il est rapidement apparu que la voie de signalisation intracellulaire dépendant de ce récepteur est aussi présente dans la cellule bêta. Elle est impliquée dans le rôle et la croissance des cellules bêta et suggère qu'il existe une régulation autocrine positive de l'exocytose de l'insuline .

b - Les systèmes atténuateurs

La modulation de la sécrétion d'insuline par le système neurohormonal fait appel non seulement à des mécanismes d'amplification mais également à des mécanismes d'atténuation. Les principaux responsables de cette atténuation sont les catécholamines, la galanine et la somatostatine . Elles agissent sur des récepteurs distincts mais leur mode d'action est semblable. Il est bien établi, que l'activation de leur récepteur entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase et une diminution de la concentration d'AMPC. Les catécholamines, la galanine, et la somatostatine repolarisent partiellement la membrane des cellules bêta. La repolarisation a pour effet de ralentir l'entrée des ions Ca^{2+} . La leptine exerce elle aussi un effet atténuateur sur la sécrétion d'insuline .

Finalement l'ensemble des cellules bêta pancréatiques fonctionne de façon intégrée au sein d'un microsysteme élaboré : l'îlot de Langherans. Il existe en effet des interactions fonctionnelles entre les différents types de cellules insulaires (A, B, D et F) ; le produit de sécrétion d'un type cellulaire donné peut influencer la fonction d'un autre type cellulaire. L'ensemble de ces propriétés, qui commence seulement à être répertorié, contribue à faire de l'îlot de Langherans un système remarquablement équipé pour régler à chaque instant l'utilisation des substrats énergétiques et, au premier chef, le glucose.

F - Distribution et catabolisme

L'insuline, ainsi que le peptide C, sont libérés par exocytose dans la veine pancréatico-duodénale qui les conduit directement au foie, le reste de l'insuline se distribue dans l'ensemble de l'organisme.

L'insuline circule dans le sang sous forme de monomère. Son volume de distribution est égal au volume du liquide extracellulaire, soit environ 20% du poids corporel.

Le foie capte environ 50 % de l'insuline plasmatique à chaque passage tandis que le peptide C et les proinsulines sont principalement éliminés par le rein. Une fois la barrière hépatique franchie, l'insuline a une demie vie d'environ 5 minutes dans la circulation. Elle se lie aux récepteurs insuliniques et elle est ensuite internalisée. Elle est détruite dans les endosomes qui se forment lors de l'endocytose, la principale enzyme responsable est l'insuline protéase présente dans la membrane cellulaire et internalisée avec l'insuline. Presque tous les tissus peuvent métaboliser l'insuline. Cependant, 80% de l'insuline sécrétée sont dégradés par le foie.

Comme évoqué ci-dessus, la synthèse de l'insuline et du peptide C à partir

de la proinsuline intacte entraîne la formation d'intermédiaires qui subsistent en faibles quantités dans les granules de sécrétion. La demie vie plus longue des proinsulines (90 mn) est le fait d'un métabolisme différent qui explique que leurs concentrations plasmatiques représentent environ 15 à 20 % de l'ensemble de l'insuline et proinsuline à l'état basal. Les proinsulines ont une activité biologique insulinique faible, 5 à 10 % de celle de l'insuline.

Les principales formes retrouvées dans la circulation sanguine sont la proinsuline intacte et la des31,32proinsuline qui représentent environ 80 % de l'ensemble des proinsulines circulantes. La des64,65proinsuline est généralement indosable à jeun (<1pmol/L) et ne dépasse pas quelques pmol/L sous charge en glucose. L'élimination rénale de l'insuline est faible car, après filtration, elle est réabsorbée par le tubule .

G - Mécanisme d'action

Au niveau de ses cellules cibles, l'insuline se lie à son récepteur membranaire (340 000 Da) qui est un tétramère composé de deux sous unités glycosylées alpha de 130 kDa liées par des ponts disulfures à deux sous unités bêta de 95 kDa. Le dimère alpha bêta provient de l'expression d'un seul gène situé sur le chromosome 19. La sous-unité alpha liant l'insuline est extracellulaire. La sous-unité bêta est transmembranaire et sa portion intracellulaire présente une activité tyrosine kinase (figure 6).

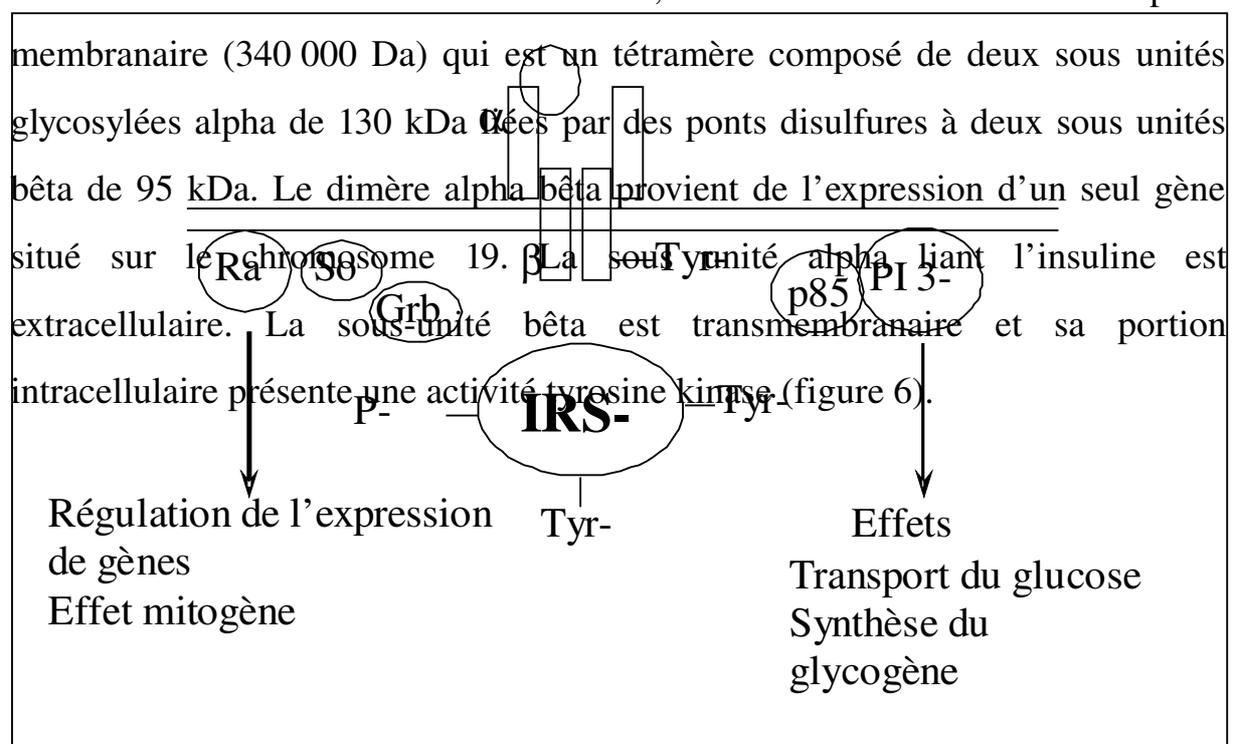


Figure 6 – Fixation de l'insuline à son récepteur et conséquences cellulaires

La liaison de l'insuline déclenche l'activité tyrosine kinase des sous-unités bêta, ce qui entraîne l'autophosphorylation réciproque des résidus tyrosine de ces sous-unités. Cette réaction déclenche la phosphorylation de certaines protéines cytoplasmiques au niveau de résidus sérine et thréonine. L'autophosphorylation de la tyrosine kinase est à l'origine d'une série d'interactions protéine-protéine qui font intervenir des domaines de reconnaissance SH2 et SH3. Après phosphorylation sur des tyrosines, ces protéines, en particulier IRS-1 peuvent interagir avec d'autres protéines comme la PI 3 kinase. Par l'intermédiaire de GRB-2 et de SOS, *ras* est activé, interagit avec *raf-1* mettant ainsi en œuvre la voie des MAP kinases. On connaît au moins trois conséquences importantes de cette activation de la cascade des MAP kinases :

- l'induction de c-jun et de fos, et donc l'activation de l'expression de nombreux gènes.

- la phosphorylation de la RSK-S6 kinase, responsable de la phosphorylation de la protéine S6 et de la protéine phosphatase 1. Ceci aboutit à la déphosphorylation et l'activation de la glycogène synthase.

- la phosphorylation de la protéine PHAS-1 (protein heat and acid stable insulin phosphorylated), levant ainsi le rôle inhibiteur qu'elle exerce sur l'initiation de la traduction des messagers en protéines.

Concernant l'augmentation du recrutement membranaire du transporteur GLUT-4 son mécanisme n'est pas encore élucidé même si l'activation de la PI3 kinase semble impliquée dans ce phénomène.

Lorsque l'insuline se lie à ses récepteurs, ceux-ci se regroupent en plaques et sont internalisés dans la cellule par un processus d'endocytose. L'insuline est dégradée et le récepteur est recyclé vers la membrane. La demi-vie du récepteur est d'environ sept heures et une diminution du nombre des récepteurs induit une atténuation de l'action de l'insuline.

Le nombre et l'affinité des récepteurs peuvent être modifiés par l'insuline ou par d'autres hormones, mais aussi par des facteurs comme l'exercice et la prise d'aliments. L'exposition à de fortes quantités d'insuline diminue le nombre de récepteurs, tandis que de faibles concentrations en augmentent l'affinité. D'autre part, le nombre de récepteurs par cellule augmente au cours du jeûne et il est diminué chez les obèses. Enfin l'affinité des récepteurs augmente dans l'insuffisance surrénalienne et diminue sous l'effet d'un excès de glucocorticostéroïdes .

H - Les effets de l'insuline

1 - Généralités

Les principales actions de l'insuline**Rapides (secondes)**

-Augmentation du transport du glucose, des acides aminés et du K dans les cellules insulinosensibles

Intermédiaires (minutes)

- Stimulation de la synthèse protéique
- Inhibition du catabolisme protéique
- Activation de la glycogène synthase et des enzymes glycolytiques
- Inhibition de la phosphorylase et des enzymes néoglucogéniques

Tardives (heures)

- Augmentation des ARNm des enzymes lipogéniques

Tableau II: liste des principaux effets de l'insuline

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est le plus connu, mais elle agit aussi sur le transport des acides aminés, des électrolytes, ainsi que sur plusieurs enzymes et sur la croissance. L'effet de cette hormone est la mise en réserve des glucides et des graisses. Ces effets physiologiques sont étendus et complexes. On les classe souvent en actions rapides, intermédiaires et tardives (tableau II) .

2 - Effets de l'insuline sur les différents tissus**a - Effets sur le muscle et le tissu adipeux**

Le glucose pénètre dans la plupart des cellules de l'organisme au moyen d'un mécanisme de transport. Ce transport du glucose dans le muscle et le tissu adipeux est régulé par l'insuline. Cette hormone provoque en effet l'insertion, dans la membrane plasmique du transporteur mis en réserve dans le cytoplasme.

Il en résulte une entrée plus importante de glucose dans les cellules. L'insuline régule ensuite l'activité et la concentration des enzymes qui participent aux voies métaboliques du glucose.

Dans le muscle l'insuline favorise la transformation du glucose en glycogène par trois mécanismes distincts. L'augmentation du transport du glucose stimule la synthèse du glycogène en augmentant la disponibilité du glucose. L'insuline augmente l'activité de la glycogène synthétase et inhibe la glycogène phosphorylase qui catalyse le catabolisme du glycogène.

Dans les adipocytes, l'insuline favorise la mise en réserve des triacylglycérols par trois mécanismes distincts. La stimulation du transport du glucose dans les adipocytes fournit les précurseurs nécessaires à la synthèse des acides gras et elle inhibe la lipase intracellulaire qui catalyse la dégradation des triacylglycérols. Enfin l'insuline stimule la lipoprotéine lipase des cellules endothéliales des capillaires du tissu adipeux. Cette enzyme catalyse la dégradation des triacylglycérols plasmatiques et libère des acides gras qui peuvent pénétrer dans les adipocytes et y reformer des triacylglycérols. Il faut distinguer la lipoprotéine lipase située sur la surface des cellules endothéliales favorisant la mise en réserve des lipides, et la lipase intracellulaire qui catalyse la lipolyse, favorisant ainsi la mobilisation des lipides.

Enfin dans le muscle, l'insuline stimule le système de transport actif qui fait pénétrer les acides aminés dans les cellules musculaires augmentant la disponibilité des acides aminés pour la synthèse des protéines. L'insuline stimule aussi les enzymes ribosomiales qui effectuent la synthèse des protéines à partir des acides aminés et elle inhibe les enzymes qui catalysent le catabolisme des protéines .

b - Effets sur le foie

Certains des effets de l'insuline sur le métabolisme des glucides et des lipides dans le foie sont les mêmes que ceux qui s'exercent dans le muscle et le tissu adipeux. Ainsi, dans le foie, l'insuline favorise la synthèse de glycogène et la synthèse des triacylglycérols avec le même profil de stimulation et d'inhibition enzymatiques que pour le muscle et le tissu adipeux.

Cependant certaines actions de l'insuline sont propres au foie et se distinguent de celles que l'on observe dans les autres tissus. L'insuline abolit ainsi la néoglucogenèse (processus propre au foie) en inhibant des enzymes clés de cette voie. Le foie stimulé par l'insuline ne libère plus de glucose. De plus, l'insuline n'influence pas le transporteur qui effectue la diffusion facilitée du glucose dans le foie, à l'inverse du muscle et du tissu adipeux. Cependant dans le foie, l'insuline stimule la glucokinase qui catalyse la première étape métabolique et inhibe la glucose-6-phosphatase. Par conséquent, la concentration cytosolique du glucose reste faible. Il en résulte un gradient de concentration qui favorise beaucoup le mouvement du glucose dans les cellules hépatiques .

3 - Effets biologiques principaux de l'insuline

a - Action hypoglycémiante

Elle résulte de l'augmentation de la captation du glucose par certains tissus, en particulier le muscle squelettique et le tissu adipeux qui le métabolisent. La pénétration du glucose y est insulino-dépendante. A l'inverse dans les hépatocytes elle en diminue la libération. Dans tous ces tissus, elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et inhibe la

transformation du glycogène en glucose .

b - Action sur les protides

L'insuline a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse. Elle favorise la captation des acides aminés par les tissus, ce qui entraîne une diminution de leur concentration plasmatique. Enfin, l'insuline inhibe la néoglucogenèse, c'est-à-dire la transformation des acides aminés en sucres .

c - Action sur le métabolisme des lipides

L'insuline favorise la lipogenèse et inhibe la lipolyse au niveau du foie, du tissu adipeux et des muscles striés. En l'absence d'insuline, le catabolisme des acides gras par bêta oxydation est très augmenté, avec production excessive d'acétyl-CoA à l'origine de la céto-genèse, c'est-à-dire de la production d'acétone et de bêta-hydroxybutyrate. Enfin, l'insuline favorise la libération de leptine par les adipocytes, celle-ci agit au niveau hypothalamique en réduisant l'appétit et augmentant la thermogenèse .

d - Transport de potassium

L'insuline, en augmentant la captation de potassium par les cellules, tend à entraîner une hypokaliémie. Elle a le même effet sur le magnésium. Un déficit en potassium diminue l'effet hypoglycémiant de l'insuline .

e - Effets centraux

En agissant sur des récepteurs cérébraux, l'insuline module le

comportement alimentaire. Un déficit en insuline provoque une libération de neuropeptide Y, responsable de l'augmentation de l'appétit et une diminution de la libération par les adipocytes, de leptine ou protéine OB qui en agissant au niveau hypothalamique, réduit l'appétit et augmente la thermogénèse .

I - Concentrations physiologiques

A jeun, l'insulinémie plasmatique, déterminée par techniques immunométriques spécifiques chez les sujets normoglycémiques et non obèses, est de 11 à 15 mUI/L. Les enfants ont des insulinémies plus faibles que les adultes.

J - Hormones à activité analogue à l'insuline

Outre l'insuline, le plasma contient un certain nombre de substances possédant une activité analogue à l'insuline. L'activité qui n'est pas supprimée par des anticorps anti-insuline est appelée activité analogue à l'insuline non suppressible. Cette activité persiste en tout ou en grande partie après la pancréatectomie, elle est due à des facteurs de croissance analogues à l'insuline, les IGF-I et IGF-II. Ces substances sont des polypeptides. Toutefois, l'activité de l'IGF-I et l'IGF-II est faible par rapport à celle de l'insuline .

III - LE PEPTIDE C

A - Historique

Le peptide C a été découvert bien après l'insuline en 1967 par Steiner et Loyer . Suite à la découverte du peptide C, des études ont été menées sans succès afin de définir son rôle physiologique. Les effets du peptide C sur le métabolisme du glucose ont été recherchés sans découverte majeure. Il était alors convenu de considérer le peptide C comme une protéine sans effet physiologique propre et qui n'avait d'autre rôle que de participer à la biosynthèse de l'insuline . Le peptide C était utilisé par ailleurs comme marqueur de la sécrétion endogène d'insuline par les cellules bêta . Pendant la dernière décennie, des études ont cependant prouvé que le peptide C était une hormone peptidique douée d'une activité endogène capable de se fixer spécifiquement sur des membranes cellulaires entraînant l'activation d'un signal intracellulaire spécifique.

B - Structure

Le peptide C est un polypeptide constitué d'une chaîne unique de 31 acides aminés (AA), sa masse moléculaire est de 3 020 Da. Le peptide C joue un rôle important dans la connexion structurale des chaînes A et B, en reliant les régions A et B de la proinsuline en position 33-63, il facilite la formation de deux ponts disulfure dans la proinsuline. Le peptide C est une molécule très acide puisqu'elle comprend 5 AA acides chez l'homme et jusqu'à 7 dans d'autres espèces. Le peptide C est une molécule dont la structure moléculaire est considérablement variable d'une espèce à l'autre ce qui contraste avec la conservation de la structure moléculaire de l'insuline. Chez les mammifères cependant, 8 AA sont assez bien conservés, correspondant aux positions suivantes sur le peptide C humain :

1 (Glu), 3 (Glu) ,6 (Gln), 11 (Glu) ,12 (Leu) ,26 (Leu) ,27 (Glu) et 31 (Gln).

Cette conservation structurale suggère l'importance de la présence des AA acides dans l'activité biologique du peptide C. La variabilité de séquence du peptide C est plus importante que celle des autres protéines douées d'une activité biologique mais elle ressemble à celle de la relaxine, une autre hormone de la même famille protéique.

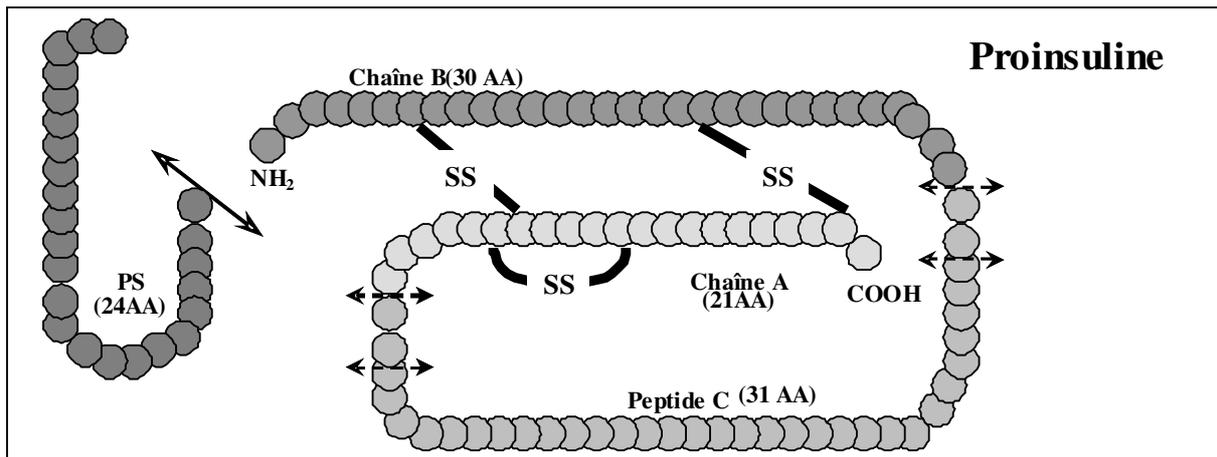


Figure 7 - Représentation schématique de la proinsuline

En solution aqueuse, le peptide C n'adopte pas une conformation définie mais se replie au hasard. Bien que des éléments de la structure secondaire aient été proposés pour expliquer les interactions du peptide C avec la membrane, ils n'ont pas encore été démontrés. La variabilité de la structure du peptide C permet de penser que l'interaction avec son récepteur est d'un type particulier, comparé aux autres hormones peptidiques. Une hypothèse avancée est une évolution récente des interactions du peptide C avec son site de fixation, elle serait si récente dans l'évolution que seuls les mammifères supérieurs auraient besoin d'une activité biologique du peptide C. Cette hypothèse peut expliquer l'extrême variabilité du peptide C entre espèces .

C - Synthèse

Le peptide C est généré lors du clivage de la proinsuline dans l'appareil de Golgi des cellules bêta pancréatiques, il est co-sécrété de manière équimolaire avec l'insuline dans la veine porte. Le clivage incomplet de la proinsuline peut générer également un peptide C de 33 acides aminés (3304 Da) comprenant deux résidus supplémentaires (lysine et arginine) en position C-terminale. Ce peptide C peut représenter jusqu'à 10% des concentrations plasmatiques du peptide C total. D'autres formes correspondant à des molécules de peptide C plus ou moins dégradées ont parfois été signalées. Mal caractérisés, ces fragments pourraient être générés lors de la conservation des prélèvements.

D - Métabolisme

En raison de sa faible extraction hépatique, la demi-vie du peptide C est plus longue (20 à 30 minutes) que celle de l'insuline (3 à 5 minutes). Les concentrations de peptide C persistent dans les veines périphériques et sont moins sujettes aux variations que les concentrations d'insuline. Le peptide C n'est pas métabolisé par le foie mais filtré dans le rein puis dégradé. Environ 10 % du peptide C produit est retrouvé intact dans les urines où il est possible de le doser.

E - Mécanismes d'actions

1 - Les études de liaison

Le peptide C peut se fixer spécifiquement aux cellules tubulaires rénales,

aux fibroblastes et aux cellules endothéliales . Cette fixation aux cellules dépend de la conformation du peptide C et le pentapeptide C terminal est le segment impliqué dans l'interaction. Il n'y a pas de réactivité croisée entre le peptide C, l'insuline, la proinsuline, l'IGF-1, l'IGF-II, ou le NPY et leurs récepteurs respectifs. Aux concentrations physiologiques, les sites de fixation sont saturés, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet lors de l'administration exogène de peptide C à des animaux ou à des individus sains. Des effets physiologiques de l'administration de peptide C ont seulement pu être démontrés chez des patients ou des animaux diabétiques ne synthétisant plus de peptide C .

2 - Influence sur la concentration intracellulaire en Ca^{2+}

L'exposition des cellules tubulaires humaines en culture à des concentrations physiologiques du peptide C humain ou du pentapeptide C-terminal entraîne l'élévation intracellulaire de calcium. Puisque l'addition d'un chélateur de calcium abolit les effets du peptide C, il semble que les effets soient médiés par un flux extracellulaire de calcium vers la cellule plutôt que par une libération du calcium intracellulaire . L'addition de la toxine pertussique au milieu prévient les effets du peptide C et du pentapeptide sur la concentration intracellulaire de calcium et permet d'impliquer une protéine G dans la voie de signalisation intracellulaire du peptide C .

3 - La voie des MAP kinases

Il a été démontré que le peptide C induit l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire impliquant la phosphorylation des MAP kinases et stimule ainsi la prolifération cellulaire .

4 - La Na, K-ATPase

Le peptide C ainsi que le pentapeptide exerce une stimulation de l'activité de Na, K-ATPase . L'injection de peptide C à des rats diabétiques restaure l'activité de la Na, K-ATPase des nerfs sciatiques . Il a été prouvé que l'activité de la Na, K-ATPase des hématies est réduite chez les patients diabétiques de type 1, de plus cette réduction est proportionnelle à la diminution de la concentration du peptide C sérique et peut être corrigée par l'administration de peptide C .

5 – NO synthétase endothéliale

Le peptide C entraîne l'augmentation de la production de NO par les cellules endothéliales, elle résulte de l'augmentation de l'activité de la NO synthétase par activation de la transcription du gène codant la eNOS. Cette activation serait médiée par la voie de MAP kinases.

Le peptide C apparaît ainsi, comme une molécule contribuant à la régulation de la circulation sanguine dans les tissus et permet de penser que le défaut du peptide C chez les patients diabétiques de type 1 est impliqué dans la physiopathologie des complications microvasculaires.

6 - Effets insulino-mimétiques du peptide C

Il a été démontré que le peptide C aux concentrations physiologiques mime les effets de l'insuline sur des cellules humaines de neuroblastome, ces

effets sont médiés par l'activation du récepteur à l'insuline. Cependant, des études sur des cellules musculaires humaines montrent que le peptide C peut aussi stimuler le transport de glucose sans l'implication du récepteur à l'insuline.

Le peptide C à des concentrations supraphysiologiques stimule la synthèse du glycogène dans les muscles de souris. Finalement, d'autres systèmes de récepteurs ont été associés au peptide C. Des interactions entre le peptide C et des récepteurs doués d'une activité catalytique ont démontré à l'évidence que le peptide C atténue l'activité d'une tyrosine phosphatase, enzyme pouvant influencer la voie de signalisation de l'insuline en déphosphorylant le récepteur à l'insuline .

F - Concentrations physiologiques

A jeun, les valeurs usuelles plasmatiques vont de 0,5 à 4 ng/ml. Les enfants ont des concentrations de peptide C plus basses que les adultes, d'environ 50 à 60 % chez les moins de 6 ans ; les concentrations augmentent ensuite régulièrement jusqu'à la fin de la puberté. Lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, les concentrations de base sont multipliées par 4 environ à la 60^{ème} minute.

Les valeurs usuelles du peptide C urinaire sont comprises entre 8 et 40 ng/24 heures ; les concentrations de peptide C urinaire peuvent varier d'un jour à l'autre chez une même personne.

G - Effets biologiques

1 - Effets sur les nerfs périphériques

Plusieurs études sur des diabétiques de type 1 ont montré que l'administration de peptide C chez ces patients améliore la fonction nerveuse périphérique et prévient les altérations nerveuses .

2 - Effets sur le système nerveux autonome

Les effets du peptide C sur le système nerveux autonome chez des patients diabétiques de type 1 atteints de neuropathie ont été évalués. Ces patients étaient examinés (dans une étude en double aveugle) la première fois dans un état normoglycémique et la deuxième fois pendant une perfusion intraveineuse de 3 heures, soit de peptide C humain, soit d'une solution saline isotonique. Les concentrations plasmatiques de peptide C pendant l'injection intraveineuse étaient de l'ordre des concentrations physiologiques. La fréquence cardiaque lors de respirations profondes (indicateur de l'activité du nerf vague) augmentait de 50% pendant l'injection de peptide C tandis qu'elle ne se modifiait pas durant la perfusion d'une solution saline isotonique .

3 - Effets sur la fonction rénale

Les signes précoces de la néphropathie diabétique incluent l'hypertrophie rénale, la protéinurie glomérulaire, l'hyperfiltration glomérulaire et la perte de la capacité fonctionnelle de réserve. Après quelques années, apparaissent des modifications structurales, entraînant l'épaississement de la membrane basale et l'expansion glomérulaire. La microalbuminurie apparaît, fréquemment associée à l'hypertension. L'albuminurie augmente progressivement proportionnellement

à la diminution de la filtration glomérulaire pour aboutir à une macroalbuminurie.

L'administration de peptide C chez des patients diabétiques de type 1 diminue l'albuminurie et limite l'hyperfiltration glomérulaire .

4 - Effets sur la circulation sanguine

Des études *in vitro* sur des cellules endothéliales ont montré la capacité du peptide C à activer la transcription du gène codant pour eNOS. Des études *in vivo* ont confirmé la stimulation de la circulation sanguine par le peptide C *via* l'augmentation de NO. Ces effets sur la circulation sanguine ont été démontrés sur de nombreux tissus, le muscle squelettique, le rein, la peau, les nerfs périphériques, le myocarde permettant d'expliquer la correction des dysfonctions endothéliales chez les patients diabétiques de type 1 après supplémentation en peptide C .

OBJECTIFS DE L' ETUDE

Les 24 transplantations rein/pancréas combinées réalisées au CHU de Nantes en 2003 (sur 65 au total en France en 2003), font de l'équipe médicochirurgicale nantaise de transplantation rein/pancréas (ITERT) une équipe expérimentée et la première en nombre de transplantations au niveau national.

Le Laboratoire de Biochimie Spécialisée du CHU de Nantes, réalise les examens biochimiques nécessaires avant la transplantation, durant l'hospitalisation, ainsi que le suivi biochimique lors des consultations post-greffe. Il paraissait donc intéressant, d'étudier plus précisément les paramètres biochimiques de ce groupe de patients, unique par sa dimension dans un seul centre.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 67 patients transplantés entre 1999 et 2003 en suivant à court terme (de J0 à J14) et à long terme (1 mois, 3 mois, 6 mois et un an) 12 paramètres biochimiques (insuline, peptide C, peptide C urinaire, glycémie, HbA1c, urée, créatinine, apo B, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, cholestérol, triglycérides) intéressant le métabolisme glucidique et lipidique.

L'objectif de l'étude est d'analyser la cinétique des paramètres sélectionnés et d'évaluer l'impact métabolique de la transplantation rein/pancréas combinée sur des patients diabétiques insulino-dépendants en insuffisance rénale.

PATIENTS, MATERIELS ET METHODES

I - POPULATION ETUDIEE

A - Les donneurs

Cette étude rétrospective porte sur une période de 4 ans au cours de laquelle 67 patients ont bénéficié d'une transplantation rein/pancréas combinée.

Les principales caractéristiques des donneurs en état de mort cérébrale sont données dans le tableau III.

Age (ans)	34 (17-56)	
Femmes	25 (37%)	
Hommes	42 (63%)	
Causes des décès	AVC ischémique	3 (4,5%)
	AVC hémorragique	24 (35,8%)
	AVP	12 (17,9%)
	TC	18 (26,9%)
	DIVERS	10 (14,9%)
Ischémie froide pancréas (heures)	13,5 (6-20)	
Ischémie froide rein (heures)	14,5 (8-23)	
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	81(34-234)	

Tableau III - Principales caractéristiques des donneurs

B - Les receveurs

De novembre 1999 à novembre 2003, soixante sept patients ont bénéficié d'une transplantation rein/pancréas combinée au CHU de Nantes. Au sein de cette population, on distingue plusieurs groupes de patients, ceux qui ont bénéficié d'une anastomose au niveau de la veine cave inférieure (49 patients) ou anastomose systémique **AS** (patients majoritairement opérés entre novembre

1999 et novembre 2002) et ceux qui ont bénéficié d'une anastomose veineuse au niveau de la veine mésentérique supérieure (18 patients), ou anastomose porte **AP** (majoritairement entre novembre 2002 et novembre 2003). Enfin, nous distinguerons les patients qui ont bénéficié d'un traitement d'induction avec corticostéroïdes dans les trois premiers mois qui ont suivi la transplantation ou **SAC** de ceux qui n'en ont pas reçu ou **SSC**. Les principales caractéristiques des receveurs sont données dans le tableau IV.

Hommes	41 (62,2%)
Femmes	26 (38,8%)
Sexe ratio H/F	1,56
Taille H (cm)	172 (160-190)
Taille F (cm)	159,5 (148-178)
Poids moyen H en prétransplantation (kg)	68,7 (47-95)
Poids moyen F en prétransplantation (kg)	58,3 (40-98)
BMI H	23,15 (17,8-30)
BMI F	22,5 (30,9-16,4)
BMI > 25	16 (24%)
Poids > 80 kg	7 (10%)
Patients dyslipidémiques	21(31,3%)
Age (ans)	41,2 (24-61)
Nombre > 45 ans	21 (31,3%)
Age (ans) de découverte du diabète	17 (3-40)
Durée moyenne de dialyse (mois)	20 (1-70)
Nombre de patients dialysés avant la transplantation:	45 (69,2%)
-Hémodialyse	38 (84,4%)
-Dialyse intrapéritonéale	6 (13,3%)
-Hémodialyse et dialyse intrapéritonéale	1 (2,3%)

Tableau IV - Principales caractéristiques des receveurs

Séquelles du diabète au moment de la transplantation:	
- Rétinopathie	100 %
- Neuropathie	100 %
Incompatibilité HLA A, B, Dr	3,95 (0-6)
Nombre de patients présentant des anticorps anti-B	10 (15%)
Nombre de patients présentant des anticorps anti-T	10 (15%)
Patients avec une anastomose systémique ou AS	49 (73%)
Patients avec une anastomose porte ou AP	18 (27%)
Patients AS avec corticostéroïdes en phase d'induction ou SAC	24 (36%)
Patients AS sans corticostéroïdes en phase d'induction ou SSC	25 (37%)

Tableau IV suite - Principales caractéristiques des receveurs

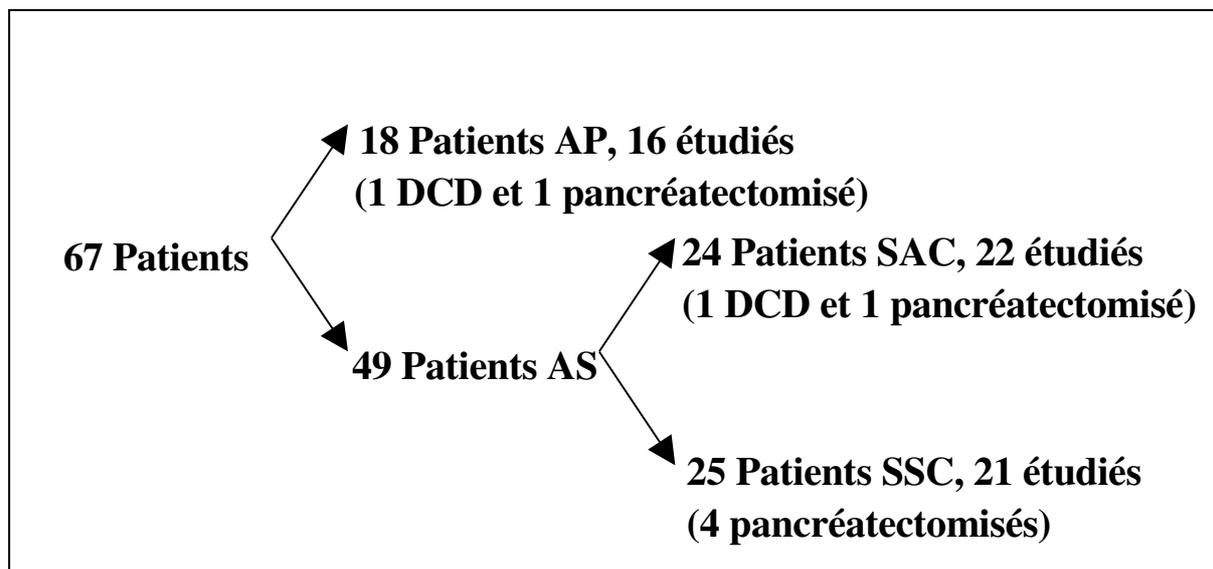


Tableau V – Tableau récapitulatif des groupes de patients et du nombre de patients dans chaque groupe suivant le type d'anastomose veineuse et l'utilisation ou non de corticostéroïdes lors du traitement d'induction

II – MATERIELS ET METHODES

Chaque patient transplanté a bénéficié d'un suivi biochimique adapté. Les analyses ont été réalisées au Laboratoire de Biochimie Générale, ainsi qu'au Laboratoire de Biochimie Spécialisée de l'Institut de Biologie du CHU de Nantes.

A - Le peptide C

Fournisseur	DiaSorin
Technique	Test radioimmunométrique
Echantillon	Sérum, plasma (EDTA, héparine) ou urines des 24 heures
Conservation	24 heures entre 2 et 8 °C
Sensibilité analytique	0,02 nmol/L
Linéarité	0,02-5,4 nmol/L
Standard de calibration	Peptide C 1986, WHO 84/510
Valeurs de référence	0,35-1,17 nmol/L

Tableau VI - Principales caractéristiques de la trousse de dosage du peptide C

La technique de dosage utilisée est un test immuno-radiométrique en phase solide, en une étape. Le dosage comprend la réaction simultanée du peptide C présent dans les étalons ou les échantillons à doser avec un anticorps monoclonal anti-peptide C lié à la phase solide (tubes revêtus) et avec un anticorps monoclonal anti-peptide C marqué à l'iode 125 (en solution). Après une période d'incubation permettant la formation du complexe sandwich, le traceur non lié est éliminé par lavage. La quantité de traceur lié aux tubes est directement proportionnelle à la concentration de peptide C présent dans les échantillons. La concentration de peptide C des échantillons peut être interpolée en mesurant la quantité de traceur lié dans les étalons, contenant des quantités connues de peptide C. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage du peptide C sont reportées dans le tableau VI.

B - L'insuline

Fournisseur	Schering SA
Technique	Test radioimmunométrique
Echantillon	Sérum, plasma (EDTA, héparine)
Conservation	24 heures entre 2 et 8 °C
Sensibilité analytique	0,2 mUI/L
Linéarité	0,2-500 mUI/L
Standard de calibration	MRC insuline, WHO 66/304
Valeurs de référence	2-17 mUI/L

Tableau VII - Principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'insuline

La technique de dosage utilisée est un test radioimmunométrique (technique sandwich). Afin de séparer l'insuline libre de l'insuline liée aux anticorps anti-insuline, une technique de précipitation par le polyéthylène glycol est effectuée. Les immuns complexes circulants sont ainsi éliminés. Après centrifugation, l'insuline libre, biologiquement active est dosée dans le surnageant. Le dosage comprend la réaction simultanée de l'insuline libre présent dans les étalons ou les échantillons à doser avec un anticorps monoclonal anti-insuline adsorbé à la phase solide et avec un anticorps monoclonal anti-insuline marqué à l'iode 125 (en solution). Après une période d'incubation permettant la formation du complexe sandwich, le traceur non lié est facilement éliminé par lavage. La quantité de traceur lié aux tubes est directement proportionnelle à la concentration d'insuline libre présente dans les échantillons. La concentration de l'insuline libre des échantillons peut être interpolée en mesurant la quantité de traceur lié dans les étalons, contenant des quantités connues d'insuline libre. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'insuline sont reportées dans le tableau VII.

C - HbA1c

Fournisseur	TOSOH
Technique	HPLC
Echantillon	Sang total sur EDTA
Conservation	Une semaine à 4°C
Reproductibilité	CV < 1%
Standard de calibration	DCCT
Valeurs de référence	< 6,5 %

Tableau VIII - Principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'HbA1c

La technique de dosage utilisée est une chromatographie liquide haute performance automatisée. Le sang est mélangé automatiquement avec un réactif hémolysant puis injecté à travers la colonne de résine non poreuse échangeuse de cations. La séparation des fractions se fait par trois tampons de concentrations salines différentes et la détection des fractions se fait par lecture spectrophotométrique à 415 nm. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'HbA1c sont reportées dans le tableau VIII.

D - La glycémie

La technique de dosage utilisée est un test colorimétrique enzymatique. En présence de glucose oxydase, le glucose est oxydé par l'oxygène de l'air en gluconolactone. L'eau oxygénée formée réagit dans une réaction catalysée par la peroxydase, avec l'amino-4-phénazone et le phénol avec formation d'un seul dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration développée, directement proportionnelle à la concentration en glucose, est mesurée par photométrie. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage du glucose sont reportées dans le tableau IX.

Fournisseur	Roche Hitachi
Technique	Test colorimétrique enzymatique
Echantillon	Sérum ou plasma sur héparine ou fluorure

Conservation	72 heures entre +2 et +8°C
Sensibilité analytique	0,11 mmol/L
Linéarité	0,11-25 mmol/L
Standard de calibration	Calibrator 759 350
Valeurs de référence	3,5-5,3 mmol/L

Tableau IX - Principales caractéristiques de la trousse de dosage du glucose

E - La créatinine

Fournisseur	Roche Hitachi
Technique	Test colorimétrique en cinétique
Echantillon	Sérum, plasma (EDTA, héparine)
Conservation	7 jours entre 2 et 8 °C
Sensibilité analytique	18 µmol/L
Linéarité	18-2210 µmol/L
Standard de calibration	SRM 914
Valeurs de référence hommes	62-106 µmol/L
femmes	44-80 µmol/L

Tableau X - Principales caractéristiques de la trousse de dosage de la créatinine

La technique de dosage utilisée est un test colorimétrique en cinétique. En milieu alcalin la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. L'intensité de la coloration développée directement proportionnelle à la concentration en créatinine est mesurée par photométrie. La méthode de dosage en cinétique tenant compte du témoin-essai minimise l'interférence de la bilirubine. Les échantillons de sérum et de plasma contiennent des protéines qui réagissent de manière non spécifique dans la réaction de Jaffé. Pour obtenir des résultats exacts il est nécessaire de soustraire 3 mg/L des valeurs obtenues. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage de la créatinine sont

reportées dans le tableau X.

F - L'urée

Fournisseur	Roche Hitachi
Technique	Test enzymatique en cinétique
Echantillon	Sérum, plasma (héparine, EDTA)
Conservation	7 jours entre 2 et 8 °C
Sensibilité analytique	0,88 mmol/L
Linéarité	0,88-66,4 mmol/L
Standard de calibration	SRM 909b
Valeurs de référence	2,14-7,14 mmol/L

Tableau XI - Principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'urée

La technique de dosage utilisée est un test (UV) enzymatique en cinétique. Sous l'action catalytique de l'uréase, l'urée est hydrolysée en CO₂ et ammoniac. L'ammoniac formé réagit ensuite avec l'alpha-cétoglutarate et le NADH en présence de GLDH avec formation de glutamate et de NAD⁺. La diminution de l'absorption à 340nm due à la consommation de NADH est ensuite mesurée par une méthode cinétique. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'urée sont reportées dans le tableau XI.

G - Les triglycérides

La technique de dosage utilisée est un test colorimétrique en phase homogène, les triglycérides sont hydrolysés par une lipase en glycérol et acides gras. Le glycérol est phosphorylé en glycérol-3-phosphate en présence de

glycérokinase et d'ATP puis sous l'action de la glycérol-3-phosphate oxydase transformé en dihydroxy-acétone-phosphate et en peroxyde d'hydrogène qui en présence de peroxydase oxyde la 4-aminophénazone et le 4-chlorophénol pour former un composé rouge dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage des triglycérides sont reportées dans le tableau XII.

Fournisseur	Biogène France
Technique	Test colorimétrique en phase homogène
Echantillon	Sérum, plasma (héparine, EDTA)
Conservation	1 semaine entre 2 et 8 °C
Sensibilité analytique	0,1 mmol/L
Linéarité	0,1 -10 mmol/L
Standard de calibration	N.I.S.T
Valeurs de référence	< 2,3 mmol/L

Tableau XII - Principales caractéristiques de la trousse de dosage des triglycérides

H - Le cholestérol

Fournisseur	Biogène France
Technique	Test colorimétrique en phase homogène
Echantillon	Sérum, plasma (héparine, EDTA)
Conservation	7 jours à température ambiante

Sensibilité analytique	0,08 mmol/L
Linéarité	0,08-20 mmol/L
Standard de calibration	N.I.S.T
Valeurs de référence	< 5,2 mmol/L

Tableau XIII - Principales caractéristiques de la trousse de dosage du cholestérol

La technique de dosage utilisée est un test colorimétrique en phase homogène. Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol et acides gras. Le cholestérol est oxydé par une oxydase en 4-cholesténone et en peroxyde d'hydrogène qui en présence de peroxydase oxyde la 4-aminophénazone et l'acide hydroxybenzoïque pour former un composé rouge dont l'intensité est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage du cholestérol sont reportées dans le tableau XIII.

I – HDL

En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme de manière sélective des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiés par le PEG. La concentration en cholestérol des HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiés par du PEG. Sous l'action de la cholestérol-estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et acides gras. Dans une réaction catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en delta 4 cholesténone avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l'amino-4-phénazone et l'HSDA avec formation d'un dérivé coloré. L'intensité de la coloration développée directement proportionnelle à la

concentration en cholestérol HDL, est mesurée par photométrie. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage du HDL sont reportées dans le tableau XIV.

Fournisseur	Roche Hitachi
Technique	Test colorimétrique enzymatique en phase homogène
Echantillon	Sérum, plasma (héparine)
Conservation	7 jours entre 2 et 8 °C
Sensibilité analytique	0,08 mmol/L
Linéarité	0,08 mmol/L-3,12 mmol/L
Standard de calibration	CRMLN 1994
Valeurs de référence	> 1,04 mmol/L

Tableau XIV - Principales caractéristiques de la trousse de dosage du HDL

J - LDL

La concentration en LDL cholestérol est calculée à partir de la formule de Friedwald :

$$\text{LDL-Cho(g/L)} = \text{Cho total(g/L)} - \text{HDL Cho} - \frac{\text{Tg}}{5}(\text{g/L})$$

Cette formule n'est applicable que si les Tg < 4 g/L

K - Apoprotéine B

La technique de dosage utilisée est un test néphélométrique, l'Apo B contenue dans le sérum humain forme avec les anticorps spécifiques des complexes immuns sur lesquels est envoyé un faisceau lumineux. L'intensité du

faisceau dispersé est fonction de la concentration de l'Apo B dans l'échantillon. Les principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'Apo B sont reportées dans le tableau XV.

Fournisseur	Dade Behring
Technique	Test néphélométrique
Echantillon	Sérum
Conservation	8 jours entre +2 et +8°C
Sensibilité analytique	0,22 g/L
Linéarité	0,22-3,6 g/L
Standard de calibration	IRP SP3-07
Valeurs de référence hommes	0,55-1,40 g/L
femmes	0,55-1,25 g/L

Tableau XV - Principales caractéristiques de la trousse de dosage de l'Apo B

III - TESTS STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Statview F-4.5 (Abacus Concept, Berkeley, CA, USA). Le test apparié de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les paramètres lipidiques des patients à J0 et 6 mois après la transplantation pancréatique. Le test de Spearman a été utilisé pour étudier les corrélations entre la concentration plasmatique d'insuline libre et les paramètres lipidiques des patients 1 mois après la transplantation. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les concentrations plasmatiques de l'insuline libre, du peptide C et du glucose (aires sous la courbe) entre les patients ayant reçu une transplantation de pancréas avec une anastomose veineuse systémique ou portale. Pour toutes les analyses, une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme étant significative.

RESULTATS

I - SURVIE

A - Survie des patients

La survie des patients à un an était de 97 %. Deux patients sont décédés : l'un à J2 suite à une défaillance cardiaque et l'autre à 9 mois d'un lymphome avec un rein et un pancréas fonctionnels (Figure 8).

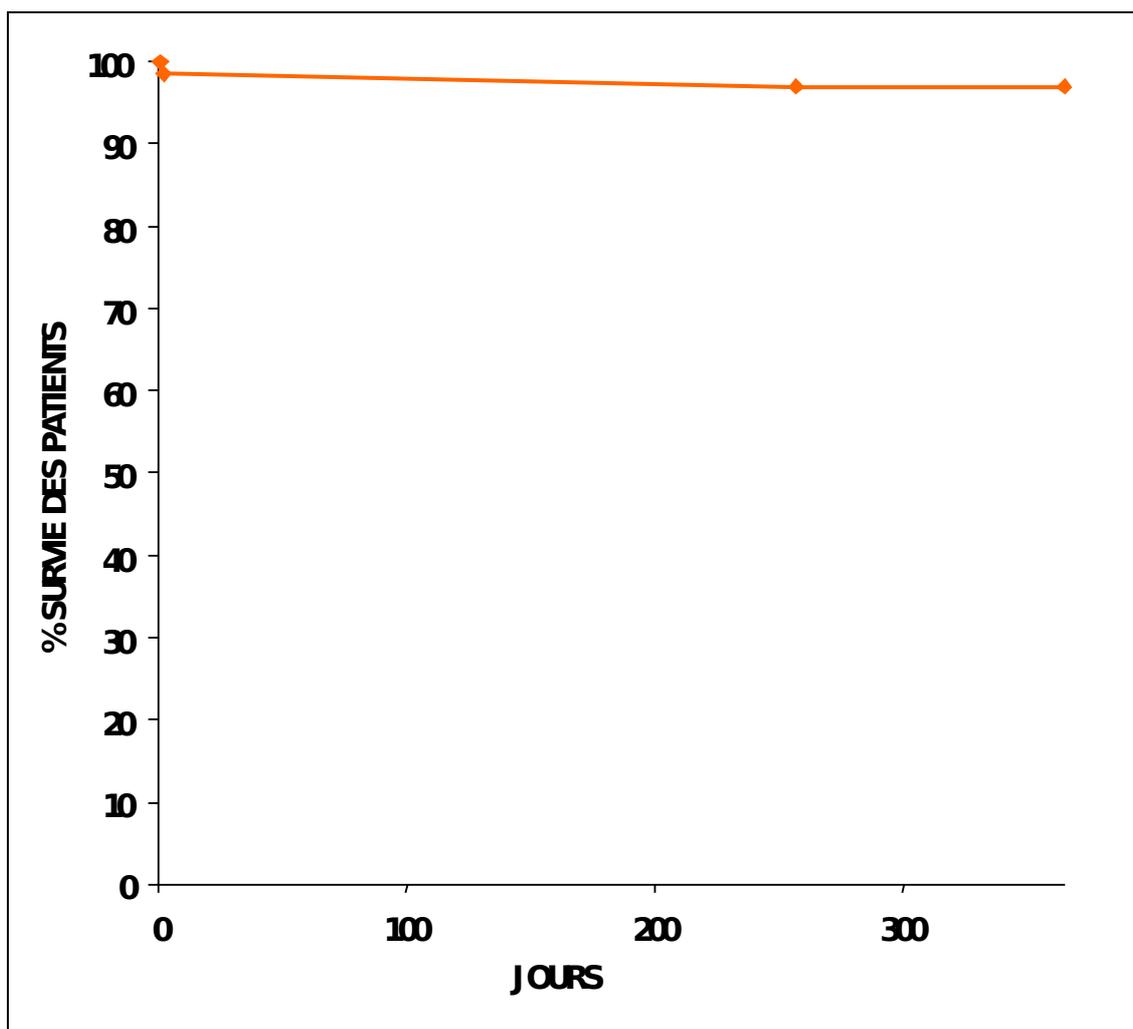
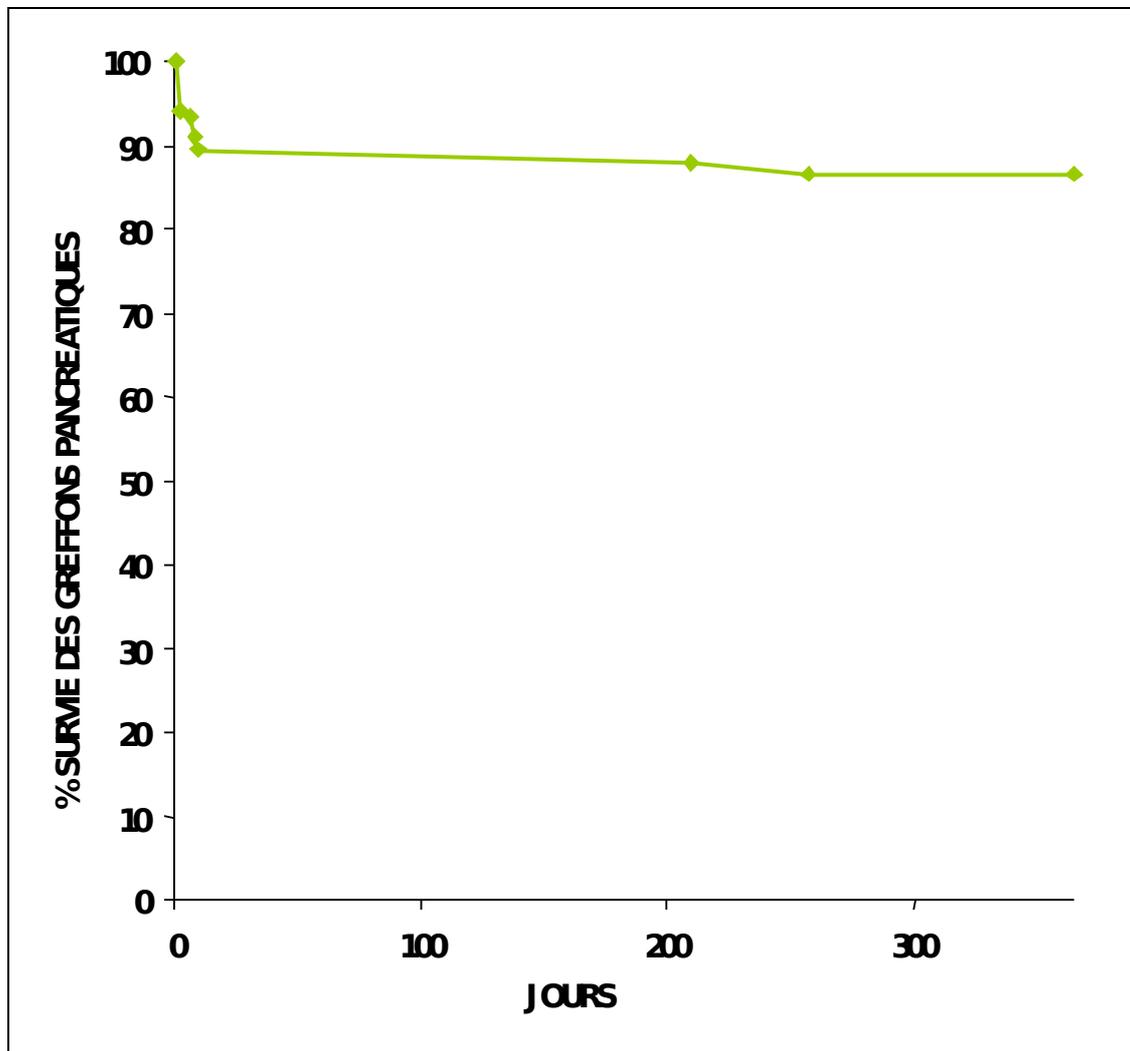


Figure 8 – Courbe de survie à un an des patients transplantés rein/pancréas**B - Survie du transplant pancréatique****Figure 9** - Courbe de survie à un an des transplants pancréatiques

Dans notre série, une transplantectomie pancréatique a été nécessaire dans 7 cas, dont 6 au cours du premier mois et une au septième mois. Les causes des pancréatectomies sont résumées dans le tableau XVI.

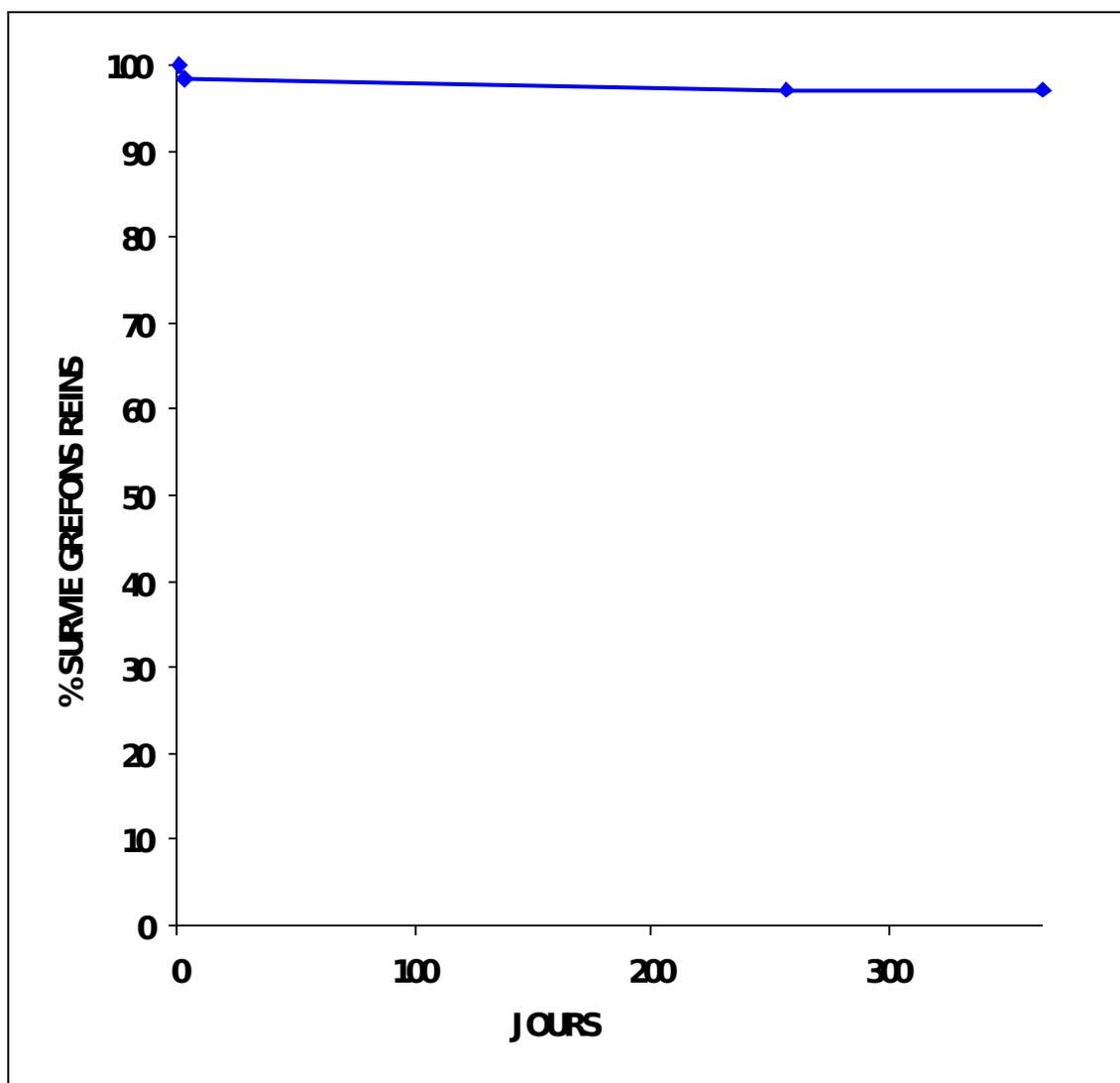
- Thromboses veineuses :	4
- Pancréatite nécrosante :	1

- Nécrose totale du duodénum :	1
- Faux kyste de la tête du pancréas avec syndrome hémorragique	1

Tableau XVI – Causes des pancréatectomies

Dans notre population, la survie à un an du greffon pancréatique est de 86.5%. La perte du greffon pancréatique était liée majoritairement à des complications chirurgicales dans le mois suivant la transplantation (Figure 9).

Un patient a eu deux transplantations de pancréas, la première transplantation ayant échoué par thrombose veineuse avec transplantectomie, suivie d'une deuxième transplantation réussie.



C - Survie du transplant rénal

Figure 10 - Courbe de survie à un an des transplants rénaux

La survie à un an du greffon rénal est de 97%. Aucun rejet chronique n'a été relevé, 7 patients ont présenté des signes de rejet aigu rénal (un patient a présenté 2 épisodes de rejet aigu), ils ont tous été traités avec succès par de l'OKT3® (Cilag, France) associé ou non à des corticostéroïdes.

II - LES COMPLICATIONS CHIRURGICALES PANCREATIQUES

Dix huit réinterventions (26.8%) ont été réalisées dans l'année dont 7 pancréatectomies (dont une suivie d'une nouvelle transplantation rein/pancréas réussie combinée). Les causes de ces reprises sont résumées dans le tableau XVII.

Pancréatectomie	7
Epanchement	3
Eventration à un an	1
Eviscération (1mois)	1
Occlusion fonctionnelle (1 mois)	2
Occlusion sur bride à 6 mois	1
Hémorragie queue du pancréas	1
Fistule artérioveineuse tête du pancréas	1
Hémorragie massive	1

Tableau XVII – Causes des reprises chirurgicales

Face à toute complication chirurgicale susceptible de compromettre la fonction des organes transplantés, un bilan biochimique adapté est réalisé.

Quatorze complications chirurgicales au cours du premier mois sont rapportées soit 21%. Dans notre série de 67 patients, les 6 patients ayant subi une pancréatectomie et les deux patients décédés dans l'année n'ont évidemment pas fait l'objet d'une analyse. Ainsi les paramètres n'ont été relevés que chez 59 des 67 patients.

III - LA FONCTION RENALE

A - Cinétique à court terme de la créatininémie (J0-J14)

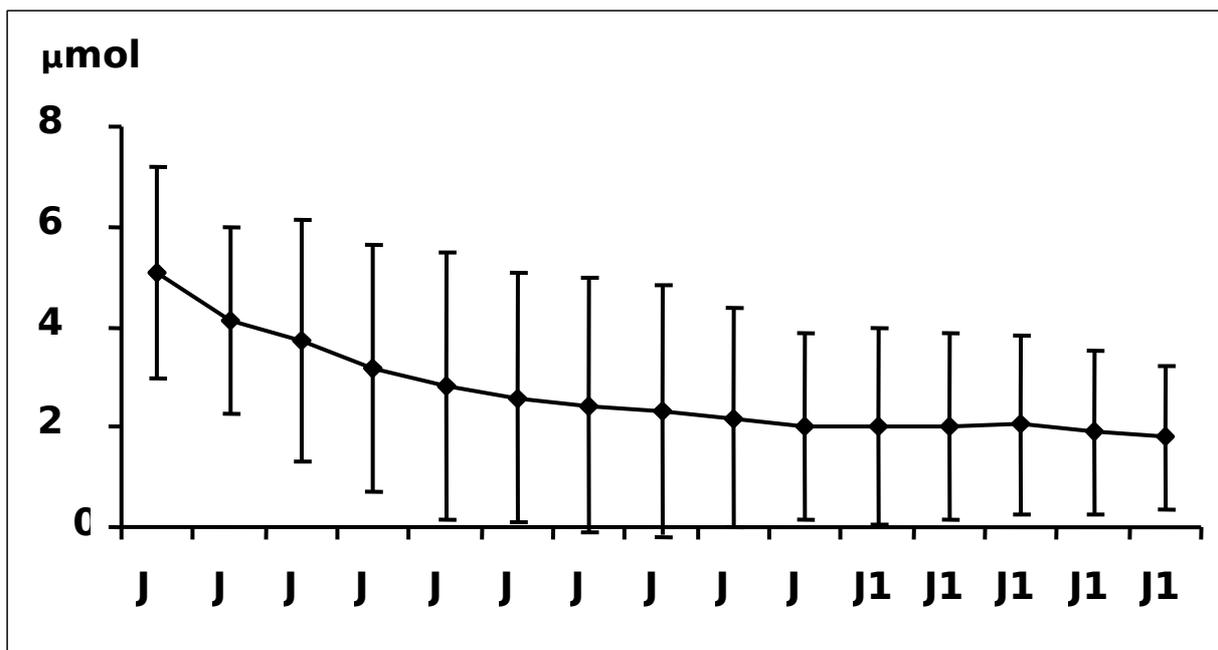


Figure 11 - Cinétique à court terme de la créatininémie

Chez ces patients insuffisants rénaux et dialysés avant la transplantation, dans 70% des cas, la créatininémie moyenne à J0 atteint 508 µmol/L, puis diminue progressivement suite à la transplantation rénale pour atteindre à J14 une

valeur moyenne de 179 $\mu\text{mol/L}$ (figure 11). La créatininémie s'abaisse rapidement suite à la transplantation, le greffon rénal assurant son rôle et permet aux patients de s'affranchir des séances de dialyse. Il n'y a pas de différence significative des cinétiques à court terme de la créatinine entre le groupe de patients ayant subi une transplantation de pancréas en systémique (ou **AS**) ou en porte (ou **AP**). Il en est de même entre le groupe de patients traités avec corticostéroïdes (ou **SAC**) et ceux traités sans corticostéroïde (ou **SSC**).

B - Urémie et créatininémie à long terme

La créatininémie et l'urémie diminuent progressivement à long terme passant d'une créatininémie moyenne de 508 $\mu\text{mol/L}$ et d'une urémie moyenne de 18,3 mmol/L à J0 pour atteindre respectivement 120 $\mu\text{mol/L}$ et 10,6 mmol/L à un an (Figure 12 et 13). Il n'y a pas de différence significative des cinétiques à long terme de la créatininémie et de l'urémie entre le groupe de patients ayant subi une transplantation de pancréas en systémique (ou **AS**) ou en porte (ou **AP**), il en est de même entre le groupe de patients systémique traités avec corticostéroïdes (ou **SAC**) et ceux traités sans corticostéroïde (ou **SSC**).

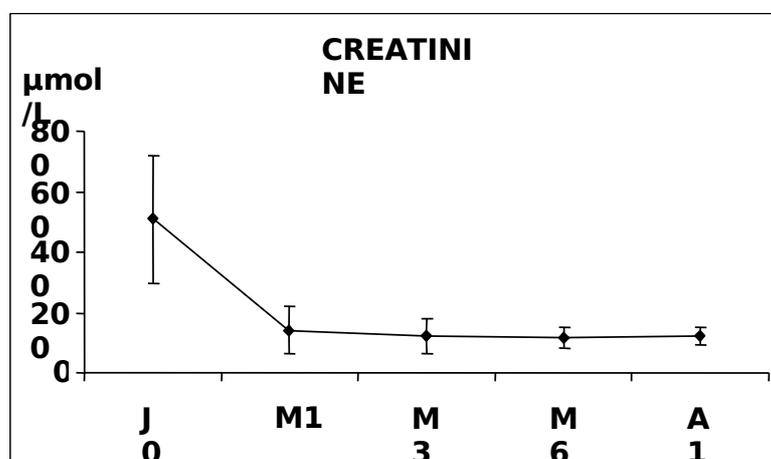


Figure 12 - Cinétique à long terme de la créatininémie

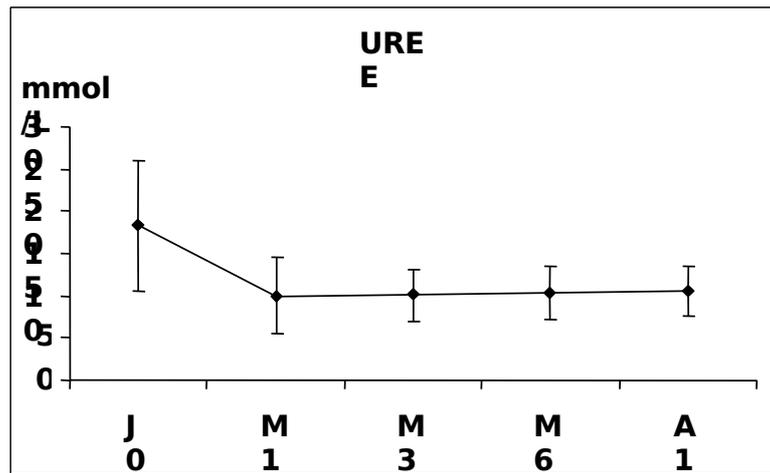


Figure 13 - Cinétique à long terme de l'urée

IV - LA FONCTION PANCREATIQUE

A - Cinétique du peptide C à court terme (J0-J14)

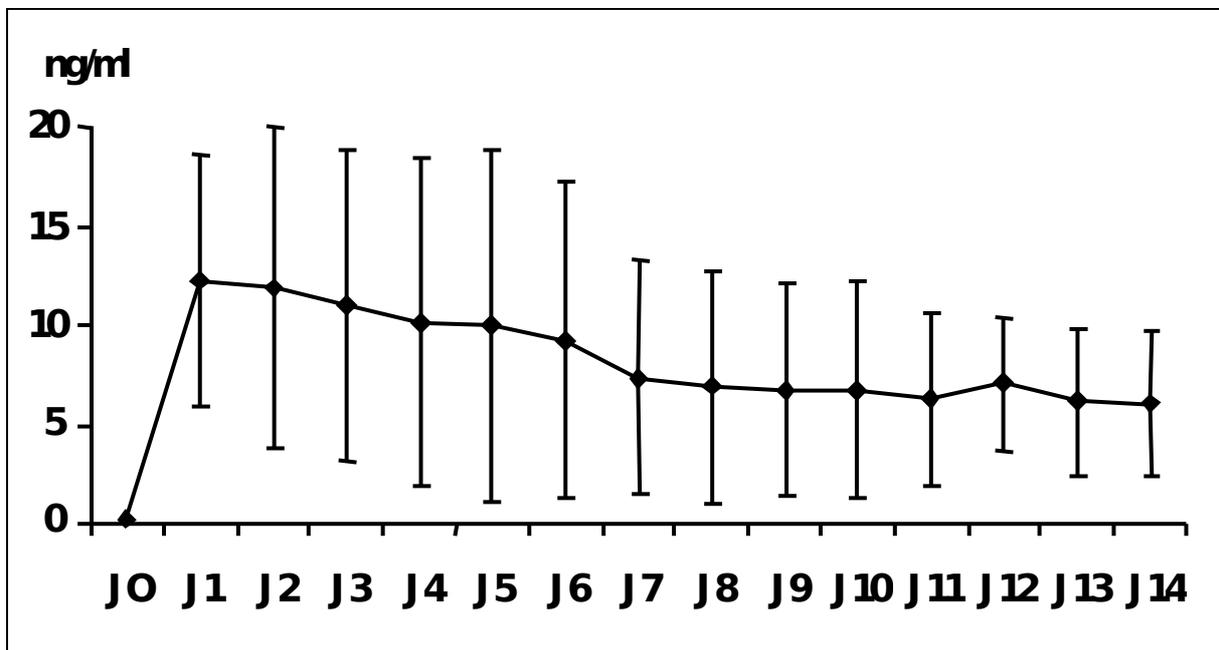


Figure 14 - Cinétique du peptide C à court terme

Par définition, les patients atteints d'un diabète de type 1 ont un taux basal de peptide C sérique nul ou presque nul. Dans notre série tous groupes confondus (**AS [SAC + SSC] + AP**), la cinétique du peptide C sérique à court terme (de J0 à J14) est caractéristique, passant de 0 ng/ml à J0, à un maximum de 12,2 ng/ml en moyenne dès J1, pour diminuer progressivement jusqu'à 6,1 ng/ml en moyenne à J14 (Figure 14). Chez certains patients, l'augmentation à J1 du peptide C est parfois importante et peut atteindre des concentrations supérieures à 40 ng/ml sans être péjorative. Cette augmentation supra-physiologique du peptide C sérique provient d'une reprise de la fonction pancréatique suite à la revascularisation du pancréas mais aussi d'un défaut de la clairance rénale du peptide C dans les jours suivant la transplantation.

L'intérêt du dosage du peptide C par rapport à l'insuline réside dans la distinction par le peptide C de la synthèse endogène d'insuline par le pancréas transplanté et de l'apport exogène éventuel d'insuline pendant l'hospitalisation (la synthèse physiologique par le pancréas d'insuline et de peptide C étant équimolaire). Cette distinction est impossible par le simple dosage de l'insuline.

Le suivi du peptide C sérique est indispensable dans les 15 jours suivant la transplantation, il permet d'évoquer une thrombose veineuse devant une concentration sérique de peptide C nulle ou très basse (<0,5 ng/ml). Cette complication est généralement précoce (4,8 jours en moyenne dans notre série) et aboutit à une transplantectomie.

Entre le groupe de patients **AS** et le groupe de patients **AP**, les valeurs de peptide C sérique de J0 à J14 sont différentes, le profil cinétique est inférieur au groupe **AP** (Figure 15).

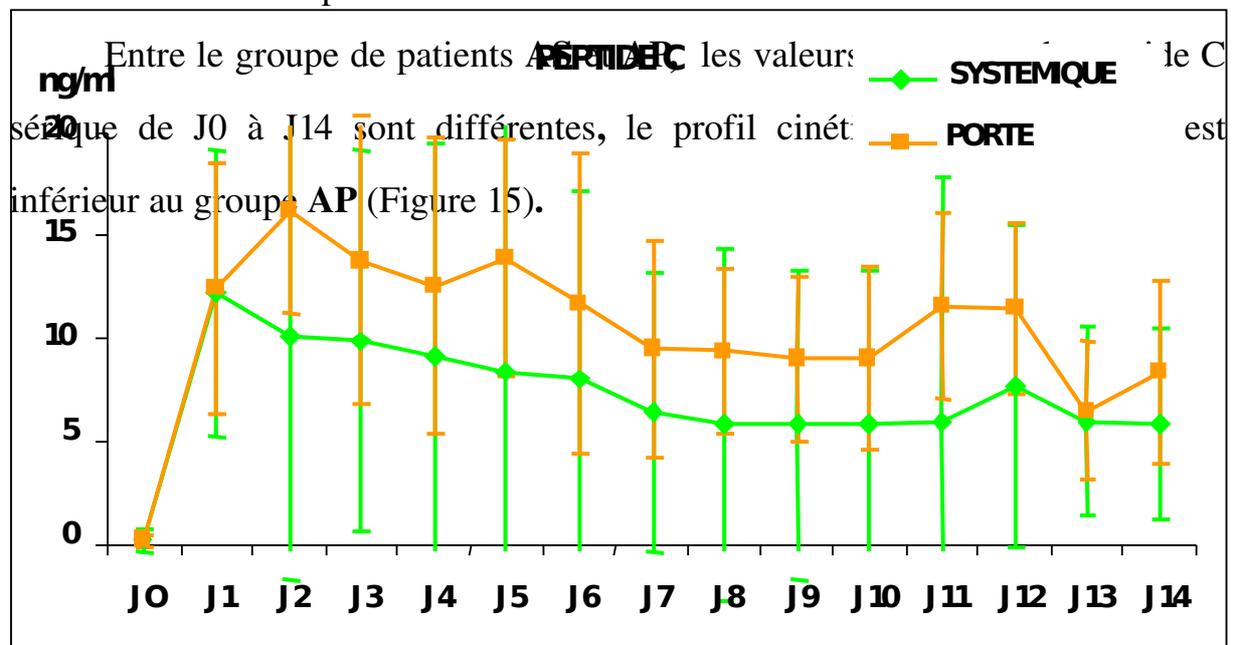


Figure 15 - Cinétique du peptide C à court terme AS vs AP

Entre le groupe de patients **SAC** et **SSC**, les valeurs moyennes de peptide C sérique de J0 à J14 ne sont pas significativement différentes, le profil cinétique du groupe **SAC** est équivalent au groupe **SSC**.

B - Cinétique de l'insuline libre à court terme (J0-J14)

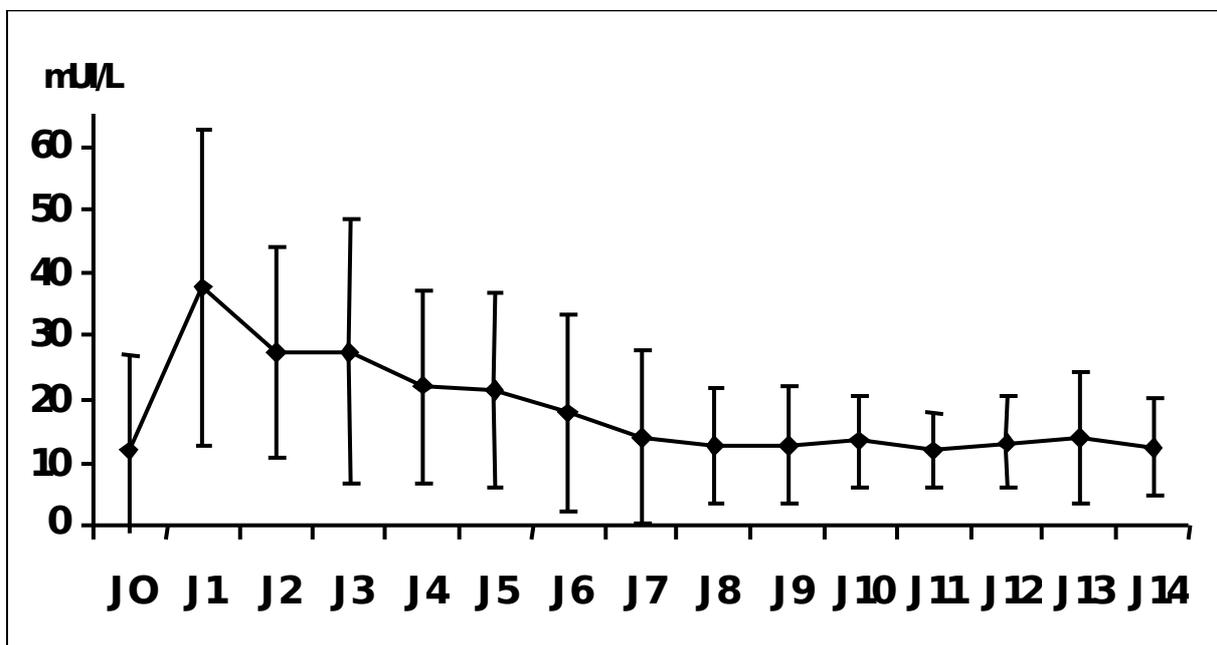


Figure 16 - Cinétique de l'insuline libre à court terme

Dans notre série tous groupes confondus, le profil cinétique moyen de l'insuline libre à court terme de la transplantation est comparable au profil cinétique moyen du peptide C à court terme, mais à J0 contrairement au peptide C l'insulinémie n'est pas nulle (12 mUI/L en moyenne). Le patient est sous insuline exogène avant la transplantation en attendant que la fonction pancréatique prenne le relais. Puis de la même façon l'insulinémie passe par un pic à J1 de 38 mUI/L en moyenne pour diminuer progressivement et atteindre une moyenne à J14 de 12,5 mUI/L (Figure 16).

Entre le groupe de patients **AS** et **AP**, les valeurs moyennes d'insuline libre de J0 à J14 sont différentes, le profil cinétique du groupe **AS** est supérieur au groupe **AP** (Figure 17). Dans le cas de l'insuline, cette différence est cohérente du fait d'un effet de premier passage hépatique important (physiologiquement 50%) lors d'une anastomose porte.

Entre le groupe de patients **SAC** et **SSC**, les valeurs moyennes d'insuline libre de J0 à J14 ne sont pas significativement différentes, le profil cinétique du groupe **SAC** est équivalent au groupe **SSC**.

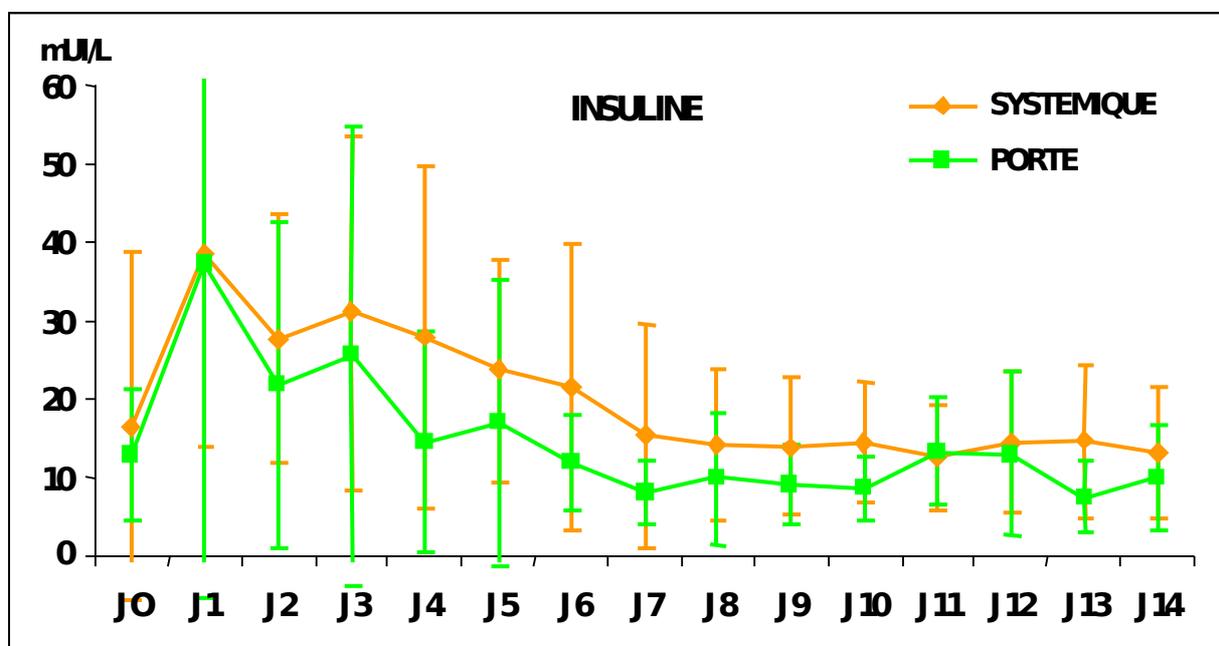


Figure 17 – Cinétique à court terme de l'insuline libre AS vs AP

C - Exemple d'un échec suite à une thrombose veineuse

De J0 à J9, les cinétiques du peptide C sérique et de l'insuline libre suivent l'évolution des cinétiques normales après transplantation (une augmentation suivie d'une diminution), associée à une normalisation rapide de la glycémie dès J1. A J10 le peptide C s'effondre suite à une thrombose veineuse induisant la perte fonctionnelle du pancréas transplanté et précède la chute de l'insuline à J11 entraînant l'augmentation de la glycémie. Dès J12 une

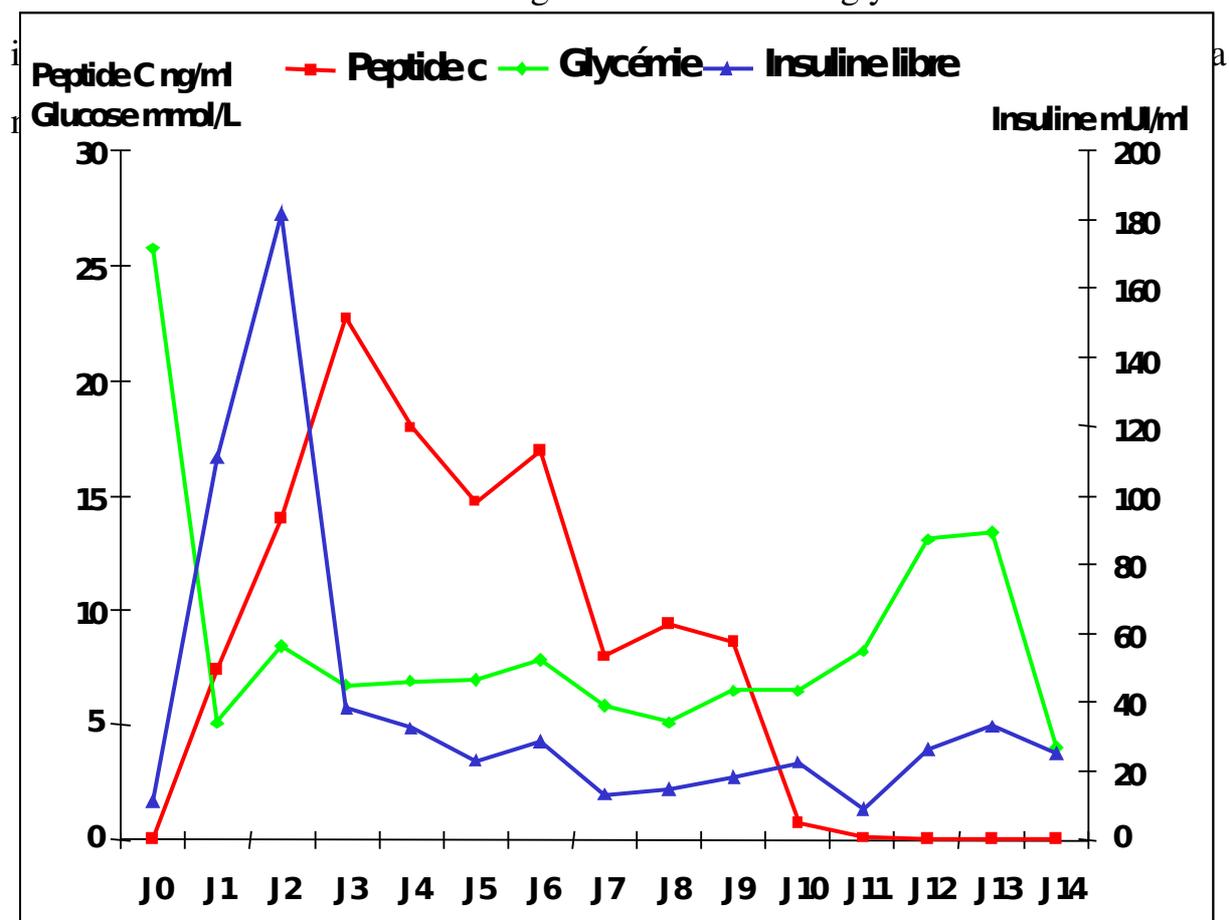




Figure 18- Cinétique du peptide C, de l'insuline libre et de la glycémie suite à une thrombose veineuse à J10 de la transplantation

D - Evolution à long terme du peptide C

Dans notre série, tous groupes de patients confondus, le peptide C sérique diminue pour atteindre des concentrations moyennes à 1 mois, 3 mois et 6 mois respectivement de 4,5 ; 3,1 et 2,6 ng/ml. A un an la valeur moyenne du peptide C est de 2,4 ng/ml.

Entre le groupe de patients **AS** et **AP**, les valeurs moyennes de peptide C sérique à long terme sont différentes, le profil cinétique du groupe **AS** est inférieur au groupe **AP**.

Entre le groupe de patients **SAC** et **SSC**, les valeurs moyennes de peptide C sérique à long terme ne sont pas significativement différentes, le profil cinétique du groupe **SAC** est équivalent au profil cinétique du groupe **SSC**.

E - Evolution à long terme de l'insuline libre

Dans notre série, tous groupes de patients confondus, l'insulinémie diminue pour atteindre des concentrations moyennes à 1 mois, 3 mois et 6 mois respectivement de 10,9 ; 10,8 et 10,3 mUI/L. A un an la valeur moyenne d'insuline libre est de 8,9 mUI/L.

Entre le groupe de patients **AS** et **AP**, les valeurs moyennes d'insuline libre à long terme sont différentes, les insulinémies du groupe **AS** sont supérieures au groupe **AP** (Figure 19).

Entre le groupe de patients **SAC** et **SSC**, les valeurs moyennes d'insuline libre à long terme ne sont pas significativement différentes, les insulinémies du groupe **SAC** sont équivalentes au groupe **SSC**.

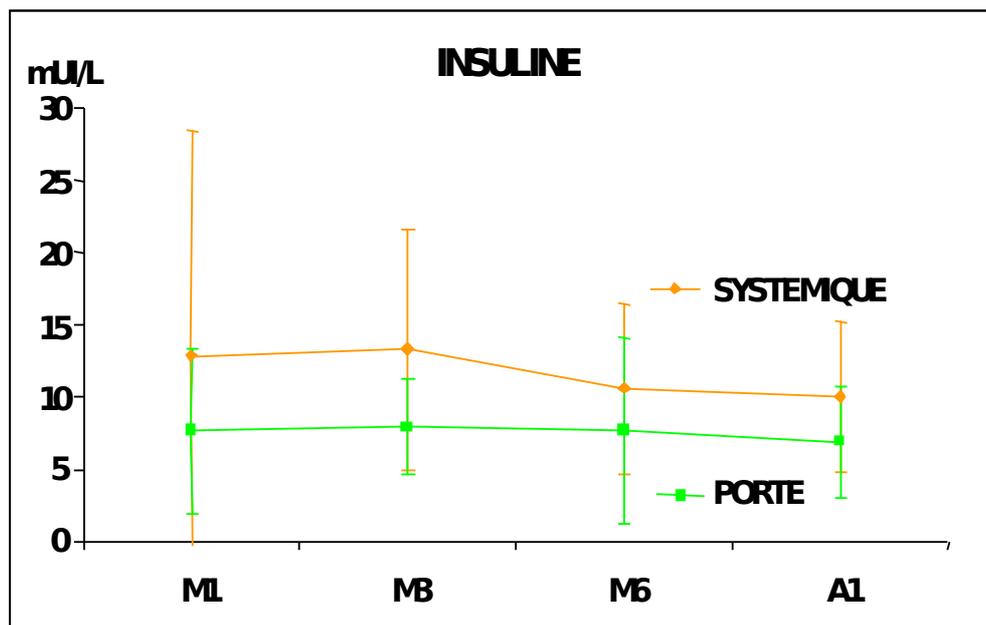


Figure 19 – Evolution à long terme de l'insuline AS vs AP

F - Cinétique du peptide C urinaire

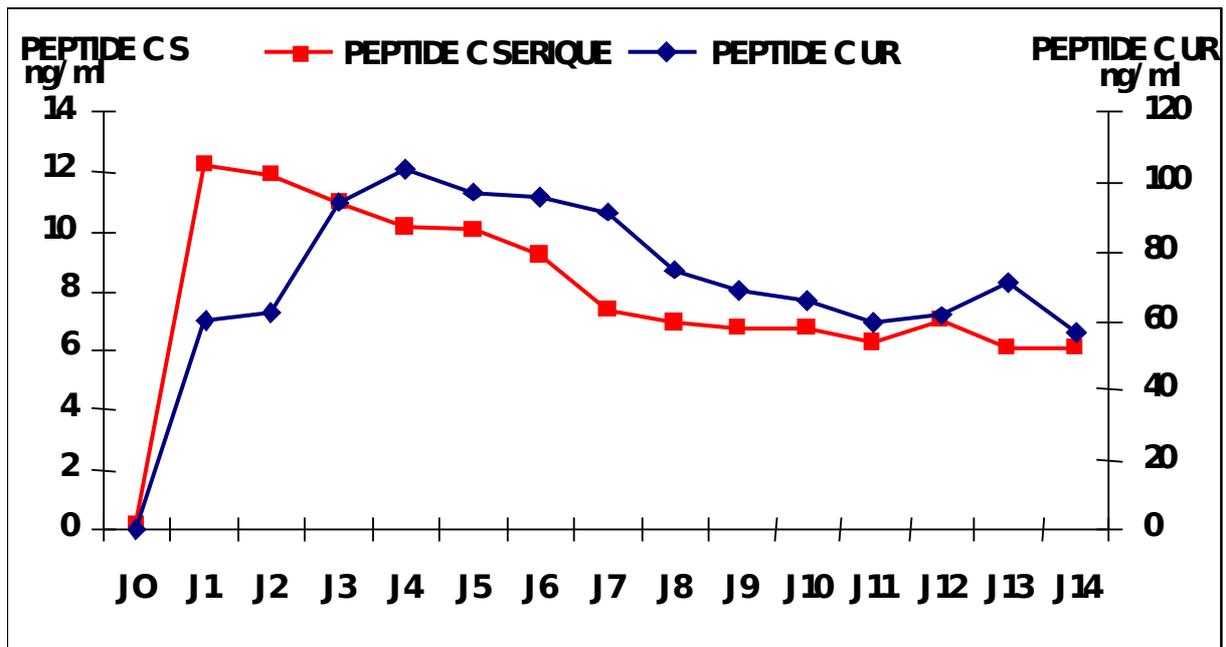


Figure 20 – Cinétique à court terme du peptide C urinaire comparée à celle du peptide C sérique

Dans notre série, tous groupes confondus, le profil cinétique du peptide C urinaire à court terme est décalé par rapport au profil cinétique à court terme du peptide C sérique, le peptide C urinaire représentant la sécrétion de peptide C dans les 24-48 heures précédant le recueil urinaire. Le peptide C urinaire augmente par conséquent de 0 ng/ml à J0, à 103 ng/ml en moyenne à J4 pour diminuer progressivement à 57 ng/ml à J14. Le peptide C urinaire n'est donc que le reflet décalé du peptide C sérique, reflet de la sécrétion pancréatique (Figure 20).

Le peptide C urinaire continue de diminuer à long terme passant à un 1 mois, 3 mois et 6 mois respectivement de 40 à 31 puis 24 ng/ml pour atteindre à un an une valeur moyenne de 23 ng/ml. Si l'on compare, les valeurs moyennes de peptide C urinaire à long terme aux valeurs de peptide C sériques aux mêmes

temps, on constate que la concentration en peptide C urinaire représente environ 10 fois celle du peptide C sérique. Elles sont respectivement à un 1 mois, 3 mois, 6 mois et un an de 40 vs 4,4 ng/ml, 31 vs 2,99 ng/ml, 24 vs 2,5 ng/ml et 23 vs 2,28 ng/ml.

G - Cinétique de la glycémie, de l'insuline et du peptide C lors d'une HGPO

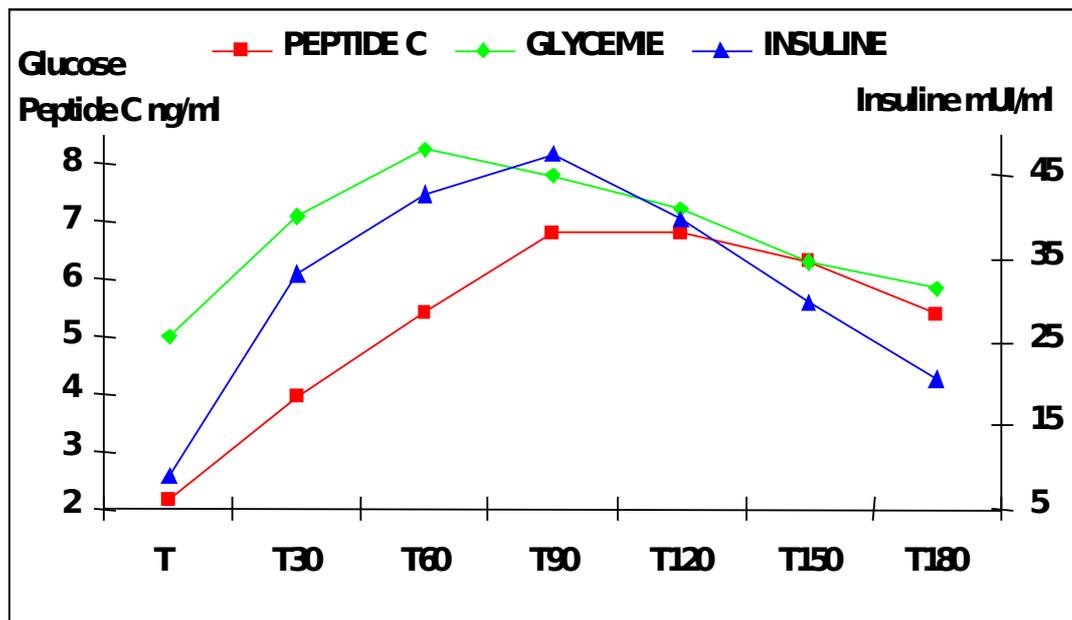


Figure 21 - HGPO à un an : Cinétique de la glycémie, du peptide C, de l'insuline

Les concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C et de glucose ont été mesurées à 0, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale de 75 g de glucose pour chaque patient à un an de la transplantation. La figure représente les valeurs moyennes des paramètres obtenues à chaque temps pour tous les patients étudiés. On observe un décalage dans les cinétiques, la courbe de la glycémie atteint son

maximum à T60, suivie de l'insuline à T90 et enfin du peptide C à T120. L'ordre des cinétiques est celle attendue, l'ingestion de glucose entraîne l'augmentation de la glycémie, suivie de l'augmentation de l'insuline en réponse à l'hyperglycémie et parallèlement celle du peptide C synthétisé de manière équimolaire. La demie vie du peptide C étant plus longue que celle de l'insuline, l'élimination du peptide C est moins rapide expliquant une pente d'élimination plus faible (Figure 21). Si l'on compare les ratio des concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C et de glucose T60/T0 et T120/T0 après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale de 75 g de glucose chez nos sujets transplantés (en bleu) par rapport à des sujets sains (en rouge) on observe une augmentation plus importante de la glycémie par rapport à des sujets sains et à l'inverse la réponse insulinaire est retardée dans le temps. Ainsi les concentrations sériques en peptide C et insuline sont plus faibles à T60 et plus élevées à T120 (Tableau XVIII).

	PEPTIDE C		GLYCEMIE		INSULINE	
	T	N	T	N	T	N
R T60/T0	2,48	3,62	1,65	1,13	4,71	5,11
R T120/T0	3,12	2,95	1,45	0,89	4,38	2,73

Tableau XVIII – Ratio T60/T0 et T120/T0 du peptide C, de l'insuline et de la glycémie chez des sujets transplantés rein/pancréas (T) et des sujets sains (N)

La cinétique de la glycémie, de l'insuline et du peptide C lors d'une HGPO a été étudiée à 6 mois de la transplantation. Nous avons distingué la

réponse de ces paramètres lors d'une HGPO en fonction du type d'anastomose (AS, AP)

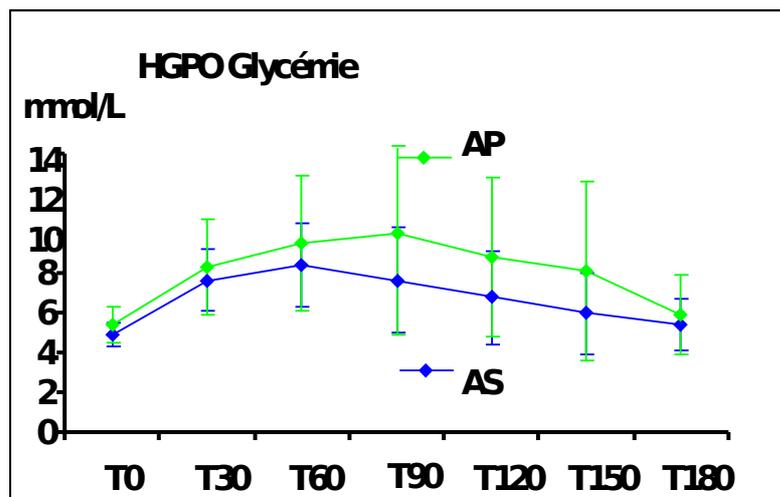


Figure 22– Cinétique de la glycémie lors d'une HGPO à 6 mois

L'aire sous la courbe de la glycémie moyenne lors de l'HGPO est différente dans les groupes de patients **AP** et **AS**. La glycémie reste globalement supérieure chez les patients **AP**, cette augmentation est probablement liée à l'insulinémie globalement plus faible dans le groupe de patients **AP** (Figure 22).

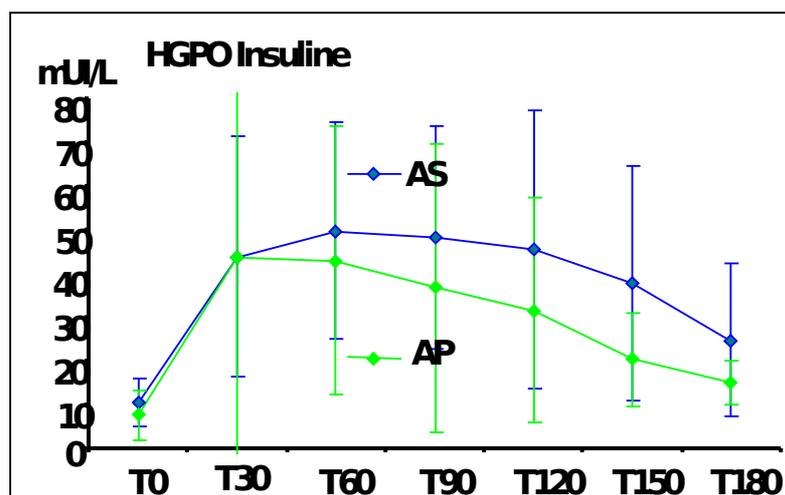


Figure 23 – Cinétique de l'insuline lors d'une HGPO à 6 mois

L'aire sous la courbe de l'insulinémie moyenne lors de l'HGPO est différente dans les groupes de patients **AP** et **AS**. L'insulinémie reste globalement inférieure chez les patients **AP**, l'effet de premier passage hépatique de l'insuline dans cette chirurgie explique cette différence.

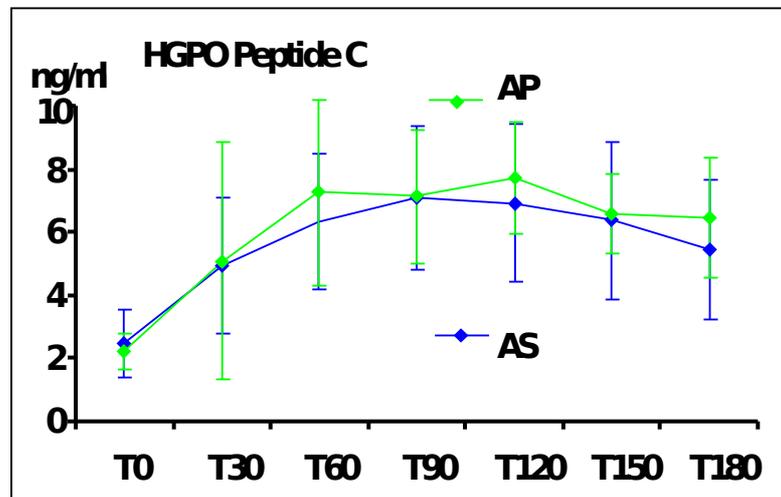


Figure 24 – Cinétique du peptide C lors d'une HGPO à 6 mois

L'aire sous la courbe du peptide C sérique moyen lors de l'HGPO n'est pas significativement différente dans les groupes de patients **AP** et **AS**, néanmoins on observe une cinétique du peptide C dans le groupe **AP** globalement supérieure au groupe **AS**.

V - LE METABOLISME GLUCIDIQUE

A - Evolution de la glycémie.

1 - Cinétique de la glycémie à court terme

Dans notre série tous groupes de patients confondus, la caractéristique principale du profil cinétique de la glycémie à court terme, est de se normaliser rapidement après la transplantation passant en moyenne de 11,4 mmol/L à J0, à 6,3 mmol/L dès J1 et de diminuer sensiblement pendant les 15 premiers jours pour atteindre 4,9 mmol/L à J14. La glycémie revient donc très vite à la normale, la fonction endocrine du pancréas transplanté débutant dès sa revascularisation.

Il est important de suivre la glycémie parallèlement au peptide C pendant les 15 jours suivant la transplantation afin d'évoquer une thrombose du greffon qui se traduit par une hyperglycémie et un effondrement du peptide C.

Il n'y a pas de différence significative des cinétiques à court terme de la glycémie entre les groupes de patients **AS** et **AP**, il en est de même entre les groupes de patients **SAC** et **SSC**.

2 - Evolution de la glycémie à long terme

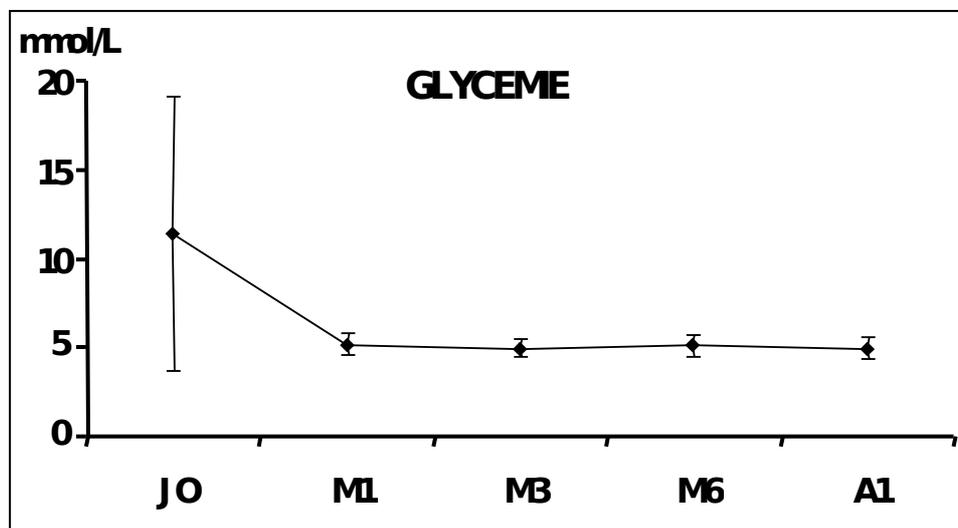


Figure 25 – Evolution de la glycémie à long terme

Dans notre série tous groupes de patients confondus, la glycémie reste stable à long terme, les moyennes des glycémies sont proches de 5 mmol/L témoignant de l'efficacité du pancréas transplanté à réguler la glycémie des patients diabétiques maintenant insulino-indépendants (Figure 25).

Il n'y a pas de différence significative des cinétiques à long terme de la glycémie entre les groupes de patients **AS** et **AP** (à un an 4,83 vs 5,21 mmol/L), il en est de même entre les groupes de patients **SAC** et **SSC** (à un an 4,82 vs 4,83 mmol/L) et plus particulièrement pendant la période de traitement par corticostéroïdes (**JO – M3**).

B - Evolution de l'hémoglobine glyquée

1 - Evolution de l'HbA1c

Dans notre série tous groupes de patients confondus, l'hémoglobine glyquée se normalise à long terme passant de 8,33 % en moyenne à J0, à 5,31 % en moyenne à un an

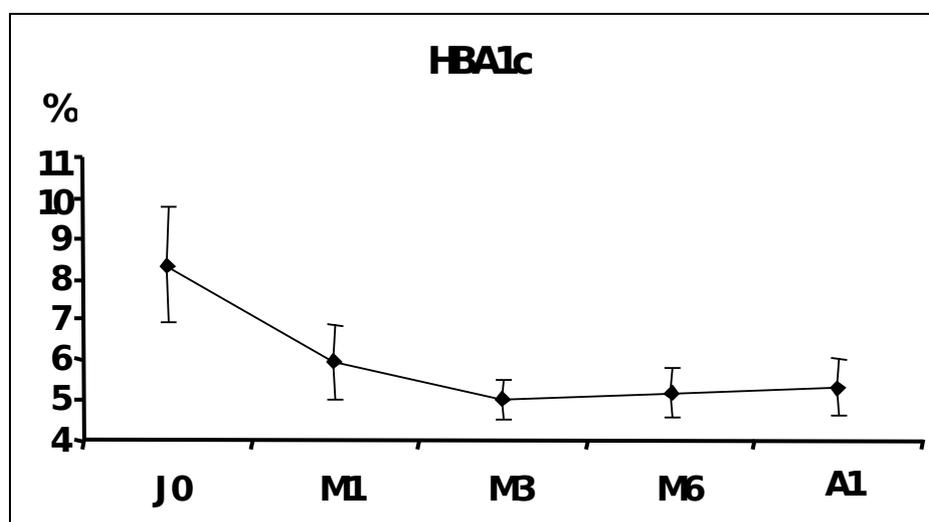


Figure 26 – Cinétique de HbA1c

Ces patients normalisent leur hémoglobine glyquée (<6%) après la transplantation (Figure 26). La valeur obtenue chez ces patients transplantés est inférieure à la valeur cible rarement obtenue chez les patients diabétiques traités par insuline exogène.

2 - Cinétique HbA1c dans les groupes AS et AP

Les cinétiques de l'HbA1c du groupe **AS** et du groupe **AP** sont identiques à la cinétique de l'HbA1c tous groupes confondus, l'HbA1c se normalise à long terme passant en moyenne à J0 de 8,35 % (**AS**) et 8,35 % (**AP**), à 5,16 % (**AS**) et 5,67 % (**AP**) en moyenne à un an (Figure 27). Il n'y a pas de différence significative des cinétiques à un an de l'HbA1c entre le groupe **AS** et **AP**.

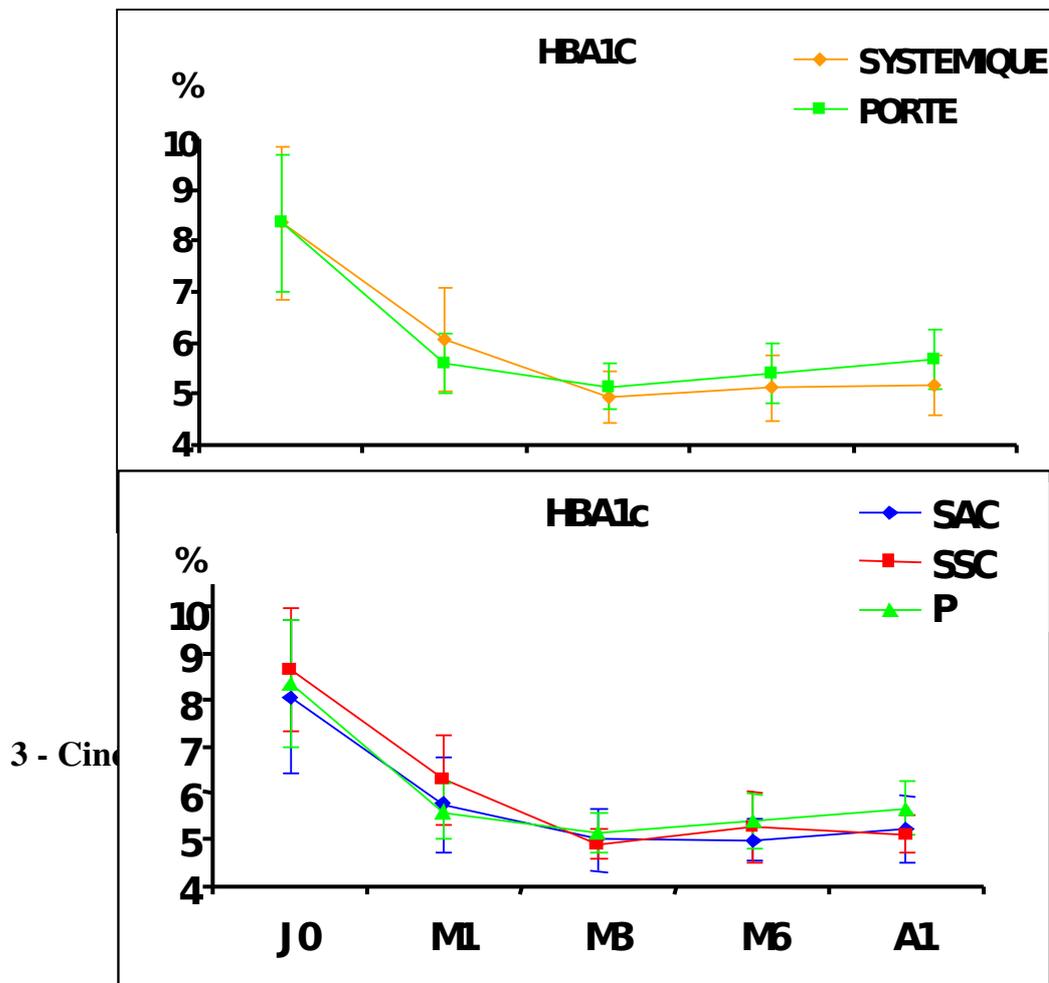


Figure 28 – Cinétique de HbA1c SAC, SSC et P

Les cinétiques de l'HbA1c du groupe **SAC** et **SSC** sont identiques à la cinétique de l'HbA1c tous groupes confondus, l'HbA1c se normalise à long terme passant en moyenne à J0 de 8,05 % (**SAC**) et 8,66 % (**SSC**), à 5,22 % (**SAC**) et 5,11 % (**SSC**) en moyenne à un an (Figure 28). Il n'y a pas de différence significative des cinétiques à un an de l'HbA1c entre les groupes **SAC** et **SSC**.

VI - LE METABOLISME LIPIDIQUE

Dans notre étude, seulement 2 patients ont pris un traitement hypolipémiant à long terme et pour cette raison, ils ont été exclus de l'étude sur le métabolisme

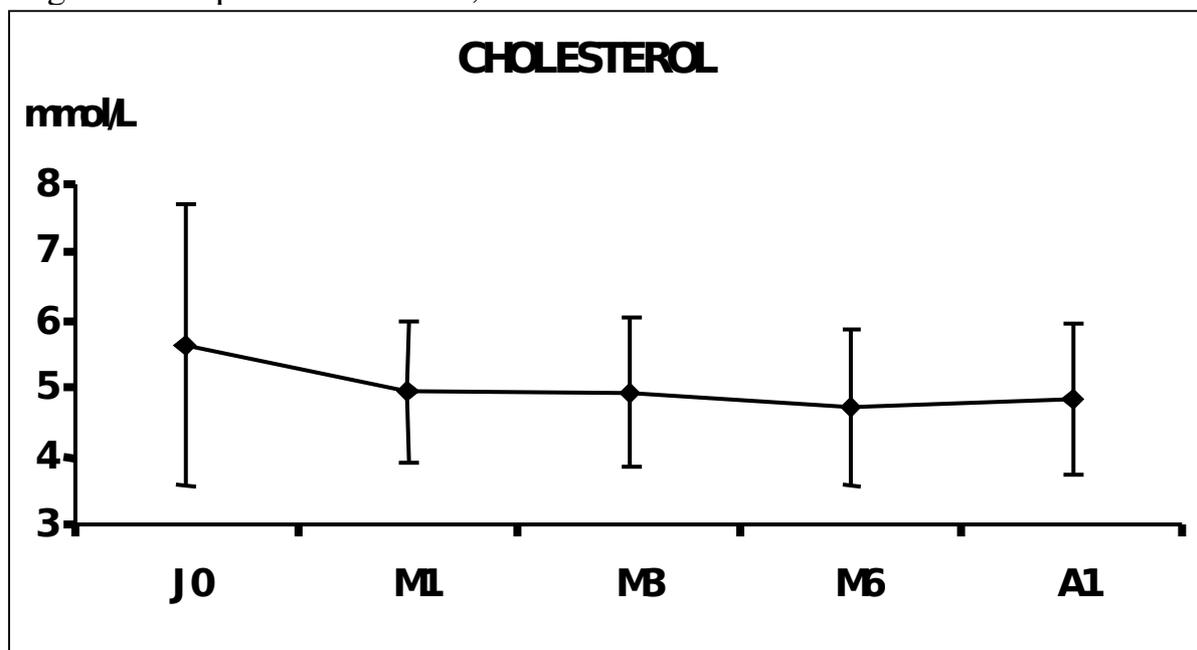


Figure 29 - Evolution du cholestérol à long terme

Dans notre série tous groupes de patients confondus, le cholestérol diminue en moyenne à long terme, passant de 5,63 mmol/L (2,18g/l) avant la transplantation pour atteindre 4,85 mmol/L (1,19g/L) à un an (Figure 29). Chez nos patients transplantés la cholestérolémie était dans la majorité des cas normale avant la transplantation, elle diminue cependant de 0,78 mmol/L au cours de la première année malgré un traitement immunosuppresseur potentiellement hypercholestérolémiant.

Il n'y a pas de différence significative de l'évolution à long terme du cholestérol entre les groupes de patients **AS** et **AP**. Il en est de même entre les groupes de patients **SAC** et **SSC**.

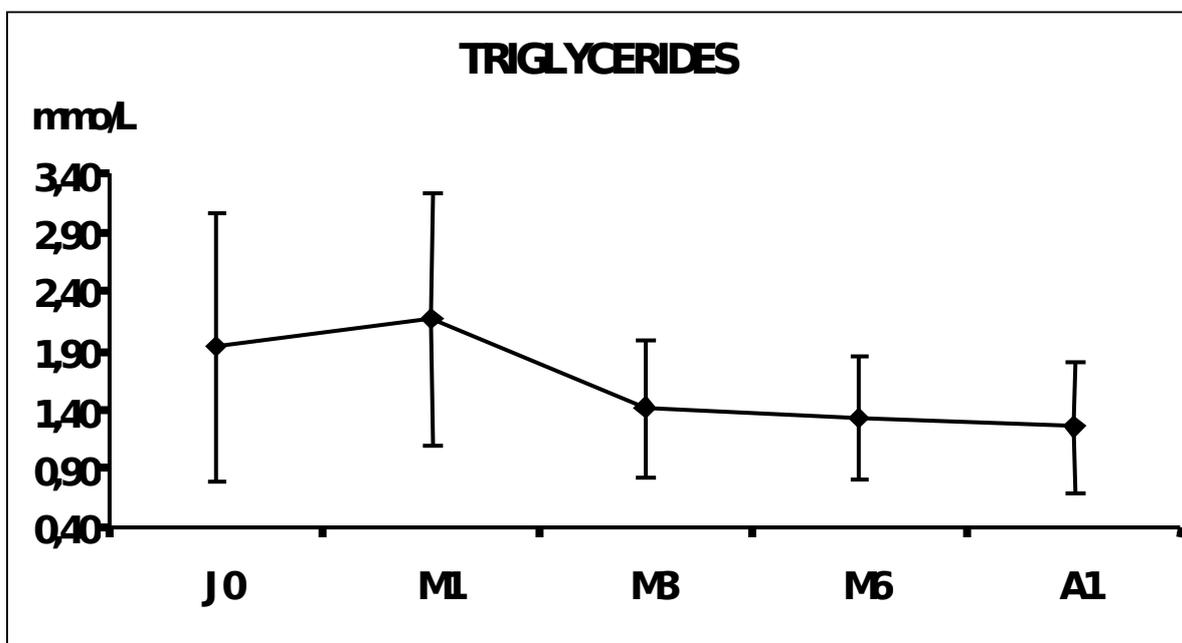


Figure 30 - Evolution des triglycérides à long terme

Dans notre série tous groupes de patients confondus, les triglycérides diminuent en moyenne à long terme, passant de 1,93 mmol/L (1,69g/L) avant la transplantation pour atteindre 1,24 mmol/L (1,08g/L) à un an (Figure 30). Chez nos patients transplantés la triglycéridémie était dans la majorité des cas normale avant la transplantation, elle diminue cependant de 0,69 mmol/L au cours de la première année.

Il n'y a pas de différence significative de l'évolution à long terme des triglycérides entre les groupes de patients **AS** et **AP**. Il en est de même entre le groupe de patients **SAC** et **SSC**.

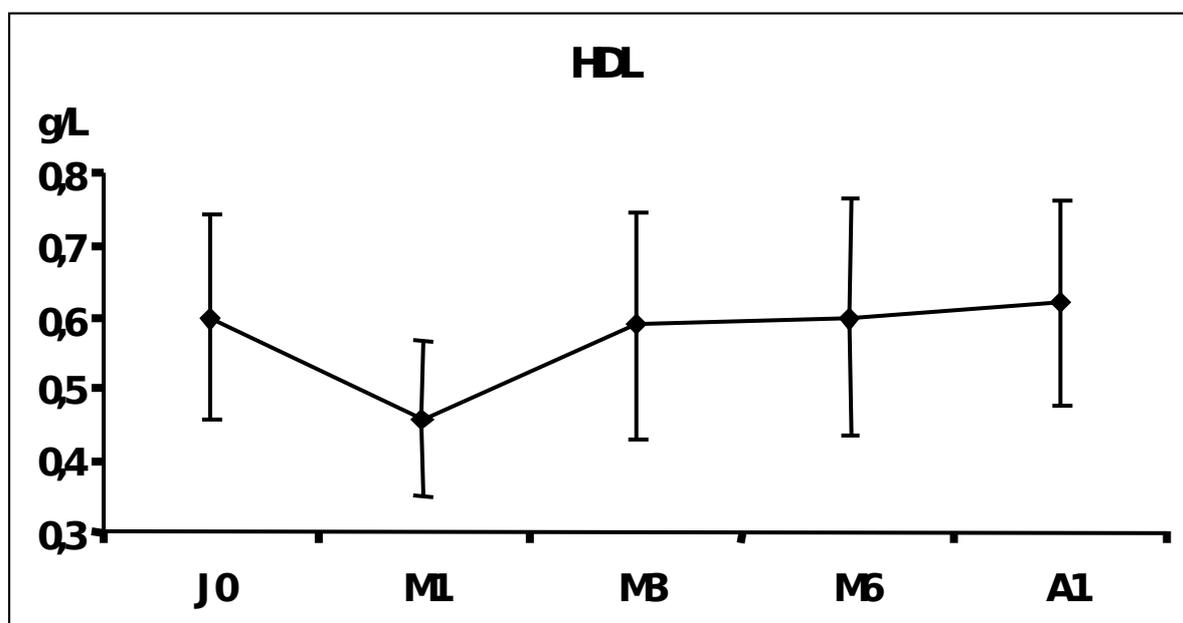
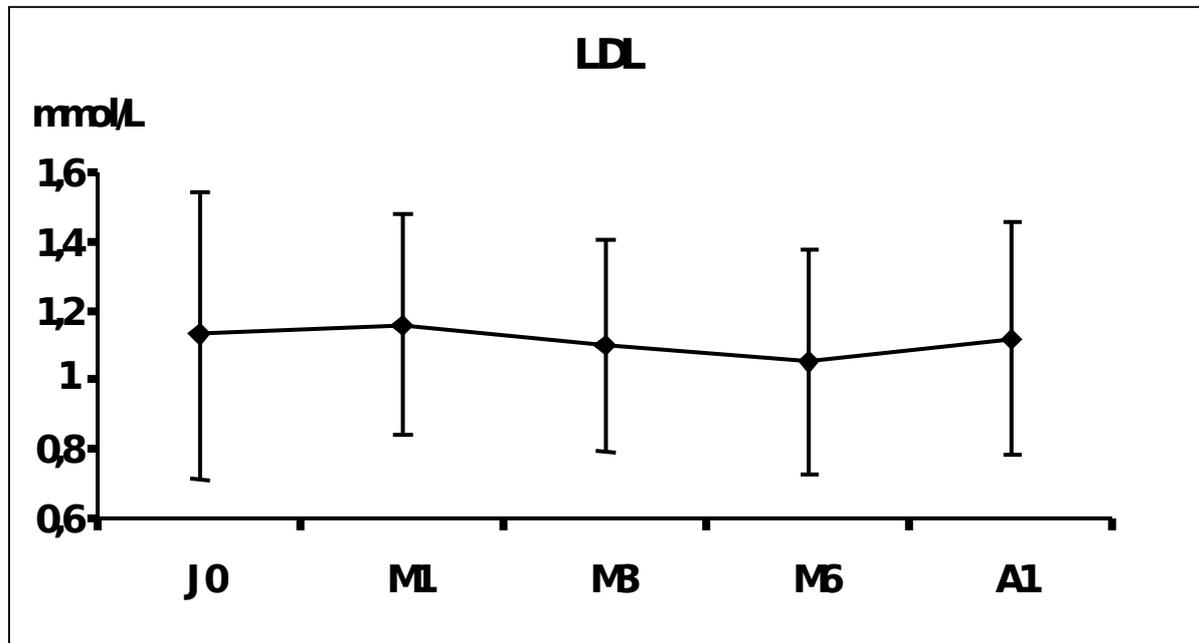


Figure 31 - Evolution du HDL-cholestérol à long terme

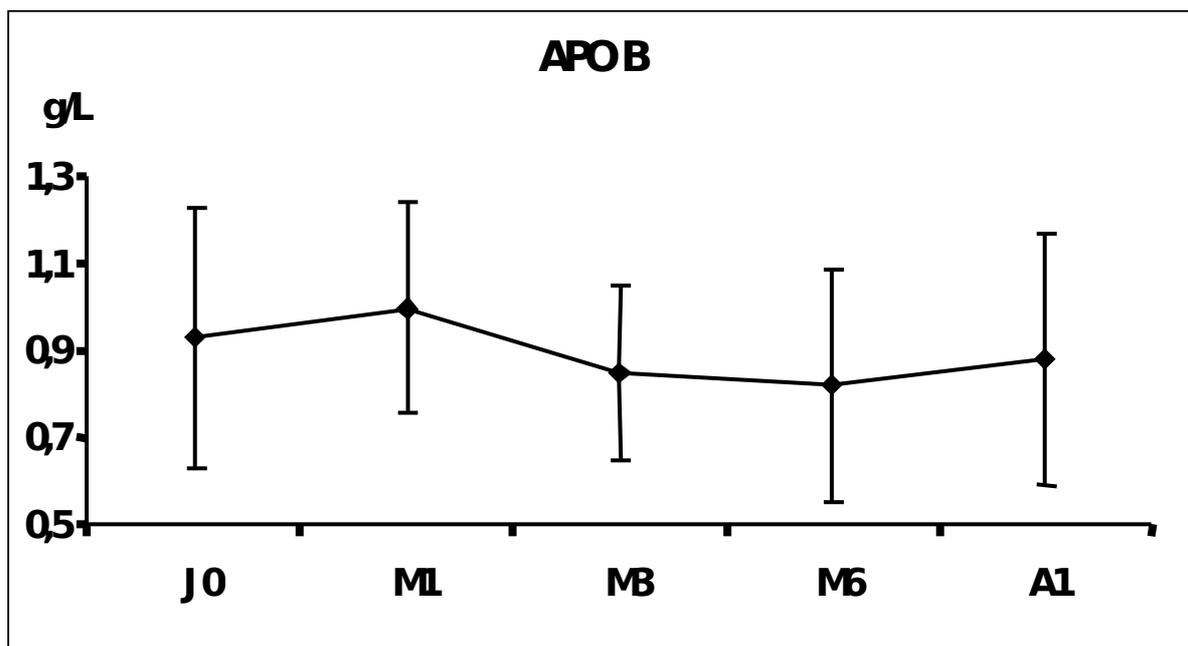
Dans notre série tous groupes de patients confondus, le HDL-cholestérol reste stable à long terme, les valeurs moyennes du HDL-cholestérol sont à J0, 3 mois, 6 mois respectivement de 0,55 ; 0,54 et 0,55 g/L, pour atteindre à un an la valeur moyenne de 0,57 g/L. La transplantation de pancréas ne modifie donc pas l'évolution du HDL-cholestérol à long terme. Il faut cependant noter que le HDL-cholestérol s'abaisse à un mois pour atteindre une valeur moyenne de 0,41 g/L (Figure 31).

Il n'y a pas de différence significative de l'évolution à long terme du HDL-cholestérol entre les groupes de patients **AS** et **AP**. Il en est de même entre les groupes de patients **SAC** et **SSC**.

D - Evolution du LDL-cholestérol à long terme**Figure 32 - Evolution du LDL-cholestérol à long terme**

Dans notre série tous groupes de patients confondus, le LDL-cholestérol reste stable à long terme, les valeurs moyennes du LDL-cholestérol sont à J0, 3 mois et 6 mois respectivement de 1,13 ; 1,1 et 1,05 g/L pour atteindre à un an la valeur moyenne de 1,12 g/L. La transplantation de pancréas ne modifie donc pas l'évolution du LDL-cholestérol à long terme. Il faut cependant noter que le LDL-cholestérol passe par un pic à un mois pour atteindre 1,16 g/L (Figure 32).

Il n'y a pas de différence significative de l'évolution à long terme du LDL-cholestérol entre les groupes de patients **AS** et **AP**. Il en est de même entre les groupes de patients **SAC** et **SSC**.

E - Evolution de l'Apoprotéine B à long terme**Figure 33** - Evolution de l'Apoprotéine B à long terme

Dans notre série tous groupes de patients confondus, l'Apo B reste stable à long terme, les valeurs moyennes de l'Apo B sont à J0, 3 mois et 6 mois respectivement de 0,93 ; 0,95 et 0,82 g/L pour atteindre à un an la valeur moyenne de 0,88 g/L. La transplantation de pancréas ne modifie donc pas l'évolution de l'Apo B à long terme. Il faut cependant noter que l'Apo B passe par un pic à un mois pour atteindre 1 g/L (Figure 33).

Il n'y a pas de différence significative de l'évolution à long terme de l'Apo

B entre les groupes de patients **AS** et **AP**. Il en est de même entre les groupes de patients **SAC** et **SSC**.

DISCUSSION

Nous rapportons ici l'étude de 67 patients ayant bénéficié d'une transplantation rein/pancréas combinée au CHU de Nantes entre novembre 1999 et novembre 2003.

I – ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE

Seuls 59 des 67 patients de la série ont pu être étudiés car six patients ont été pancréatectomisés de façon précoce et deux patients sont décédés dans l'année. L'effectif de la série est malgré tout important et comparable aux autres études menées sur les transplantations rein/pancréas . Les caractéristiques des receveurs (âge, ratio homme/femme, durée moyenne d'évolution du diabète, durée moyenne de dialyse, BMI) et des donneurs (âge, ratio homme/femme, causes du décès, créatininémie) sont équivalentes aux caractéristiques des receveurs et des donneurs de l'Etablissement Français des Greffes 2003. Les durées d'ischémie froide du pancréas (14,5 heures) et du rein (13,5 heures) sont plus élevées que dans d'autres études mais restent en dessous des seuils recommandés de 24 heures . Dans notre étude la survie des patients, des transplants rénaux et pancréatiques à un an étaient respectivement de 97%, 97% et de 86,5%. Ces taux étaient équivalents à ce qui a été rapporté par l'IPTR 2001-2003, respectivement 95%, 91,6% et 84,7%. Les complications chirurgicales au cours du premier mois de la transplantation pancréatique avec dérivation intestinale dans cette série étaient de 21%, ce taux est équivalent voire inférieur à ce qui a déjà été rapporté (26% à 38%) . A Nantes, la technique opératoire de transplantation pancréatique a suivi la tendance mondiale avec une préférence à la transplantation avec dérivation exocrine intestinale associée à une anastomose veineuse portale. Dans notre série, il semble que le nombre de thromboses veineuses soit plus faible avec une anastomose porte que lors d'une

anastomose systémique (5,5% vs 10%), observation non retrouvée dans la littérature.

Au sein de la série, nous avons distingué des groupes de patients afin de comparer les cinétiques à court terme et l'évolution à long terme des paramètres analysés entre ces groupes. Le nombre de patients étudiés dans chaque groupe est homogène 16 pour **AP**, 22 pour **SAC**, 21 pour **SSC**. Cette distinction basée sur le type d'anastomose veineuse (systémique vs porte) d'une part et l'utilisation ou non de faibles doses de corticostéroïdes lors de la phase d'induction (Systémique avec corticostéroïdes vs Systémique sans corticostéroïdes) pendant les 3 premiers mois suivant la transplantation d'autre part, semblait pouvoir influencer la cinétique et les valeurs de ces paramètres. Les corticostéroïdes sont connus pour être diabétogènes et potentiellement néfastes à long terme sur le métabolisme glucidique et lipidique . D'autre part l'hyperinsulinisme de la transplantation avec anastomose systémique pouvait altérer le métabolisme insulinique et lipidique.

II – EVALUATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Dans notre série, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée, de l'insuline libre endogène et du peptide C sérique de tous les patients avec un pancréas fonctionnel se sont normalisées entre J0 et un an. Entre J0 et un an les valeurs moyennes de la glycémie étaient respectivement de $11,4 \pm 7,72$ mmol/L et $4,93 \pm 0,61$ mmol/L, celles de l'hémoglobine glyquée de $8,83 \pm 1,42$ % et $5,31 \pm 0,71$ %, celles de l'insuline libre endogène 0 mUI/L et $8,87 \pm 4,99$ mUI/L et enfin celles du peptide C sérique 0 ng/ml et $2,36 \pm 1,19$ ng/ml. Ces résultats sont comparables aux autres études sur les résultats métaboliques à long terme de la transplantation rein/pancréas .

On retrouve dans notre étude l'hyperinsulinémie caractéristique déjà décrite dans de nombreuses études après une transplantation rein/pancréas combinée avec anastomose systémique comparée à une transplantation avec anastomose porte . Cette hyperinsulinémie est liée à une diminution de la clairance hépatique et non pas simplement liée à une hypersécrétion compensatoire due au traitement immunosuppresseur ou à la dénervation du pancréas. Dans ces études comme dans la nôtre, il n'y a pas de répercussion sur la glycémie et sur l'HbA1c à long terme selon le type d'anastomose.

L'utilisation de faible dose de corticostéroïdes pendant la phase d'induction de 3 mois ne modifie pas le métabolisme glucidique. Les glycémies et l'hémoglobine glyquée ne sont pas significativement différentes entre le groupe **SAC** et **SSC**, plus particulièrement à 3 mois lors de l'arrêt des corticostéroïdes. A 3 mois les valeurs moyennes des glycémies étaient respectivement de $4,87 \pm 0,5$ mmol/L vs $5,01 \pm 0,52$ mmol/L et celles de l'hémoglobine glyquée de $5 \pm 0,69$ % vs $4,89 \pm 0,33$ %. Notre étude ne montre pas une insulinémie différente entre ces 2 groupes contrairement à une étude comparant un traitement immunosuppresseur utilisant des corticostéroïdes à faible dose en phase d'entretien à un traitement immunosuppresseur avec corticostéroïdes sur des patients transplantés rein/pancréas avec dérivation exocrine intestinale et anastomose systémique . Ils observent une insulinémie plus élevée chez le groupe de patients dont le traitement comporte des corticostéroïdes mais sans impact sur la glycémie et l'hémoglobine glyquée, cette augmentation est liée à la stimulation chronique de l'insulinosécrétion et à l'insulinorésistance d'un traitement par corticostéroïdes. Les effets métaboliques des corticostéroïdes sont bien décrits dans la littérature. Cependant, ils sont encore utilisés dans de nombreuses transplantations d'organes, bien que la découverte de nouvelles molécules et l'association appropriée des

immunosuppresseurs tentent d'éviter, voire de stopper, l'utilisation des corticostéroïdes. La transplantation de pancréas et la greffe d'îlots de Langherans devraient bénéficier d'un traitement immunosuppresseur sans corticostéroïdes comme le prouvent les résultats obtenus à un an par Shapiro et al sur les greffes d'îlots de Langherans . En effet, utiliser des traitements non diabétogènes est d'autant plus nécessaire chez un receveur diabétique afin d'améliorer le succès de la transplantation et la survie du greffon.

Concernant le peptide C sérique, les concentrations moyennes sont plus élevées dans le groupe **AP** contrairement à l'hyperinsulinisme observé dans le groupe **AS**, cette observation n'est pas retrouvée dans les autres études qui retrouvent des taux similaires dans les deux groupes **AP** et **AS**.

Dans notre étude l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale réalisée chez les patients transplantés rein/pancréas donne une réponse différente d'une HGPO réalisée chez des sujets sains. Cette différence a été retrouvée dans d'autres études . Il est probable que la réponse insulinique d'un pancréas transplanté ne soit jamais identique à la réponse d'un pancréas d'un sujet sain, cette différence pouvant être liée au traitement ou à la dénervation du pancréas.

Néanmoins la normalisation du métabolisme glucidique chez les patients transplantés rein/pancréas est obtenue au prix d'un traitement immunosuppresseur parfois controversé compte tenu de la morbidité de ces traitements (infections opportunistes, cancers).

III – EVALUATION DU METABOLISME LIPIDIQUE

Le diabète de type 1 et l'insuffisance rénale chronique peuvent induire des dyslipidémies. La dyslipidémie étant un facteur de risque d'athérosclérose, il n'est pas surprenant que l'athérosclérose soit une cause majeure de morbidité et

de mortalité dans le diabète de type 1 et dans l'insuffisance rénale chronique .

Des modifications du métabolisme lipidique sont communément décrites après une transplantation d'organe, liées aux effets directs ou indirects des immunosuppresseurs . Cependant dans notre étude, après une transplantation rein/pancréas, les valeurs moyennes de cholestérol et de triglycérides se sont améliorées entre J0 et un an. Entre J0 et un an, les valeurs moyennes des triglycérides étaient respectivement de $1,93 \pm 1,15$ mmol/L et $1,24 \pm 0,55$ mmol/L et celles du cholestérol de $5,63 \pm 2,06$ mmol/L et $4,85 \pm 1,10$ mmol/L (les patients avaient en général avant la transplantation des valeurs de cholestérol et de triglycérides dans la normale supérieure). Ces résultats sont comparables aux résultats de la plupart des séries sur les transplantés rein/pancréas , d'autres études ayant rapporté une persistance des triglycérides élevées après la transplantation . Cependant, la présence dans cette étude de patients obèses ou ayant gagné du poids après la transplantation pouvait expliquer les différences entre ces études (Dans notre étude le BMI moyen des hommes étaient de 23,15 et des femmes de 22,5). La diminution des triglycérides serait liée à l'augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase endothéliale qui accélère le métabolisme des particules riches en triglycérides en particulier les VLDL . Dans notre étude, les concentrations moyennes du HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et de l'Apo B étaient similaires entre J0 et un an. D'autres études retrouvaient les mêmes résultats sur le LDL-cholestérol et l'Apo B mais observaient une augmentation du HDL-cholestérol. Entre J0 et un an, les valeurs moyennes du HDL-cholestérol étaient respectivement de $0,55 \pm 0,14$ g/L et $0,57 \pm 0,14$ g/L, celles du LDL-cholestérol de $1,13 \pm 0,41$ g/L et $1,12 \pm 0,33$ g/L et enfin celles de l'Apo B de $0,93 \pm 0,3$ g/L et $0,88 \pm 0,29$ g/L. Aucune différence n'a été retrouvée entre les profils lipidiques des groupes AP et AS et les groupes SAC et SSC.

On sait que l'hyperinsulinémie secondaire à l'insulinorésistance est associée à une augmentation du risque d'athérosclérose dans la cadre du diabète de type 2 . En revanche l'hyperinsulinémie secondaire à une transplantation rein/pancréas combinée avec anastomose systémique n'entraîne pas a priori les mêmes risques puisque de nature différente. Le profil lipidique du groupe **AS** étant identique au groupe **AP**, l'hyperinsulinisme du groupe **AS** ne modifie pas le métabolisme lipidique de ce groupe. Cependant, la stabilité des concentrations en lipoprotéines ne signifie pas qu'il n'existe pas une modification de leur composition au cours des transplantations rein/pancréas combinées et plus particulièrement dans les groupes **AS** et **AP**. Ces modifications seraient intéressantes à évaluer car capables d'induire une augmentation ou une diminution du risque d'athérosclérose.

Finalement, l'impact de la transplantation pancréatique sur le métabolisme lipidique dépendra des prédispositions génétiques du patient, du traitement immunosuppresseur, de la transplantation rénale, du régime alimentaire et des autres traitements médicamenteux associés.

IV – EVOLUTION DU SUIVI BIOCHIMIQUE

Notre étude a démontré l'intérêt d'un dosage journalier du peptide C sérique entre J0 et J15. Il permet à lui seul la surveillance de la fonction endocrine du pancréas. Notre étude montre bien que le profil cinétique du peptide C urinaire n'est que le reflet décalé du peptide C sérique et qu'il n'apporte pas de renseignements supplémentaires. De plus, la cinétique du peptide C urinaire est en retard sur le peptide C sérique et ne reflète pas en temps réel la fonction endocrine du pancréas contrairement au peptide C sérique. Le dosage du peptide C urinaire n'est donc plus justifié pour le suivi des

transplantés rein/pancréas. Suite à cette étude, le dosage du peptide C urinaire a été abandonné définitivement dans le bilan biologique des patients transplantés rein/pancréas permettant une économie importante pour l'hôpital et un gain de temps de technicien au laboratoire RIA. En 2004, 1000 dosages de peptide C urinaire coté B140 à la nomenclature ont été réalisés.

Actuellement, on peut se demander si le dosage systématique de l'insuline libre réalisé conjointement au dosage du peptide C sérique est justifié. Encore récemment le dosage du peptide C sérique était basé sur une technique radioimmunologique ou chaude nécessitant deux heures de réalisation et effectuée seulement 3 fois par semaine. Depuis peu, le dosage du peptide C sérique fait appel à une technique froide effectuée quotidiennement, ne nécessitant plus que 18 minutes de réalisation et par conséquent plus appropriée à l'urgence. Le dosage de l'insuline libre est encore basé sur une technique radioimmunologique soumise aux contraintes citées précédemment. Il y a donc un retard de transmission de 24 à 48 heures entre les résultats de peptide C sérique et d'insuline libre au clinicien. Le suivi de la fonction pancréatique chez ces patients dans les 15 premiers jours pourrait se limiter au dosage du peptide C sérique et de la glycémie réalisables en urgence, facilement interprétables et permettant de suspecter une thrombose veineuse (complication chirurgicale principale de la transplantation) caractérisée par un effondrement du peptide C sérique et une augmentation de la glycémie. Le dosage de l'insuline pourrait se limiter au suivi à long terme, lors d'une HGPO ou devant toute situation particulière nécessitant un dosage d'insuline libre.

En mars 2005, l'AFSSAPS a publié les nouvelles recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Les objectifs thérapeutiques de ces patients sont fixés en fonction du nombre de facteurs de risque présents. Suivant ces recommandations les patients de notre étude

diabétique de type 1, en insuffisance rénale présentant plusieurs autres complications cardiovasculaires sont classés dans la catégorie des patients à haut risque cardiovasculaire. L'objectif thérapeutique pour ces patients est d'obtenir des concentrations en LDL-cholestérol inférieures à 1g/L. Dans notre étude, on observe une diminution moyenne du cholestérol et des triglycérides à un an mais pas de modification des concentrations en LDL-cholestérol ($1,13 \pm 0,41$ g/L vs $1,12 \pm 0,33$ g/L) qui restent supérieures au seuil de recommandation de 1g/L. Dans notre étude, le bilan lipidique de ces patients comprenait plus fréquemment l'association d'un dosage de cholestérol et de triglycérides à intervalles réguliers et moins souvent un bilan étendu comprenant un dosage de triglycérides, de cholestérol, de HDL-cholestérol, de LDL-cholestérol, et d'Apo B (il n'y a pas d'objectifs thérapeutiques pour ce paramètre). Les traitements médicamenteux hypolipémiants ne sont en pratique pas utilisés chez ces patients après la transplantation compte tenu des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. Il est donc important de suivre le bilan lipidique de ces patients. Par conséquent, on pourrait améliorer la fréquence de ces bilans en les espaçant mais en effectuant un bilan étendu comprenant le dosage du LDL-cholestérol sans dosage d'Apo B.

CONCLUSION

Entre novembre 1999 et novembre 2003, 67 patients diabétiques de type 1 et insuffisants rénaux en phase terminale ont bénéficié d'une transplantation pancréatique au CHU de Nantes. Cette procédure permet de normaliser la glycémie et l'hémoglobine glyquée A1c sans apport d'insuline exogène chez 86.5 % des patients à court terme et à long terme. Une amélioration significative du bilan lipidique étudié est également obtenue.

L'analyse détaillée du métabolisme hydrocarboné ne montre pas de différence significative entre les patients ayant une sécrétion d'insuline dans la circulation systémique ou dans la veine porte; ceci tant sur la glycémie que sur

l'hémoglobine glyquée A1c.

L'hyperinsulinémie retrouvée chez les patients ayant une sécrétion d'insuline dans la circulation systémique et sous corticostéroïdes pour le traitement immunosuppresseur n'a pas d'impact négatif sur la glycémie et l'hémoglobine glyquée A1c.

Nous pensons que la dérivation d'insuline dans la dérivation portale est plus physiologique et doit être conseillée comme la technique chirurgicale de référence. L'absence de corticostéroïdes dans le protocole immunosuppresseur se traduit par des résultats satisfaisants non inférieurs aux résultats des protocoles comprenant des corticostéroïdes durant les trois premiers mois suivant la transplantation.

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE

TRIGLYCERIDES

	TG	EC
J0	1,93	1,15
M1	2,16	1,07
M3	1,41	0,58
M6	1,31	0,52
A1	1,24	0,55

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	1,98	1,87	1,27	1,03
M1	2,00	2,31	0,73	0,95
M3	1,43	1,34	0,58	0,59
M6	1,26	1,40	0,47	0,55
A1	1,24	1,23	0,59	0,44

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	2,07	1,87	1,87	1,58	0,73	1,03
M1	1,99	2,01	2,31	0,68	0,80	0,95
M3	1,63	1,23	1,34	0,57	0,54	0,59
M6	1,32	1,21	1,40	0,40	0,53	0,55
A1	1,27	1,22	1,23	0,51	0,68	0,44

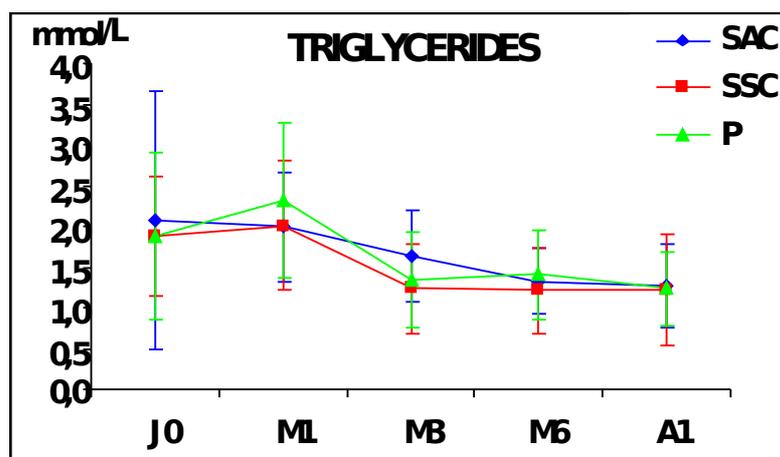
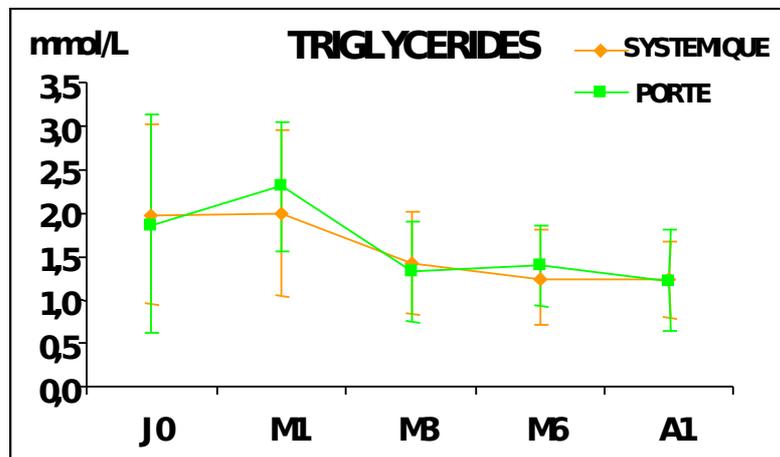
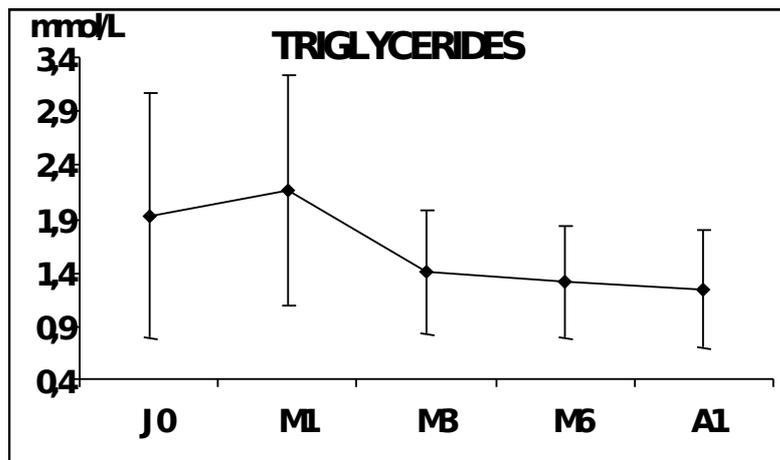
CHOLESTEROL

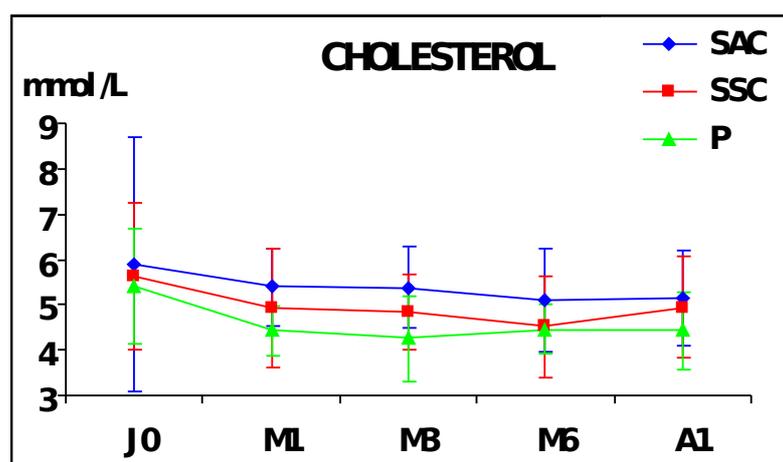
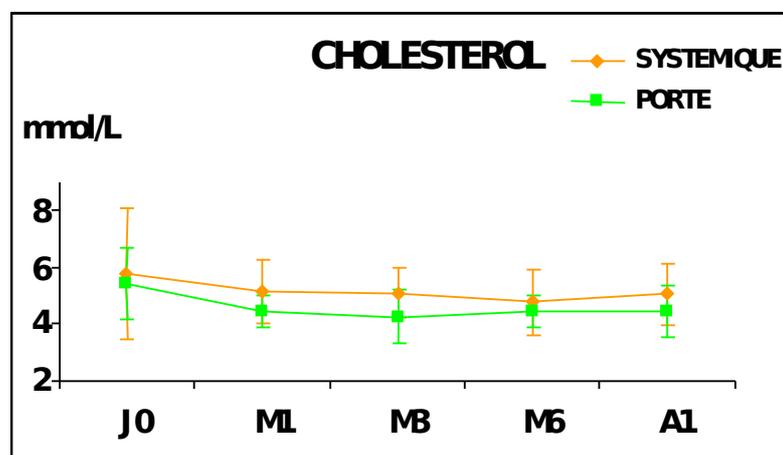
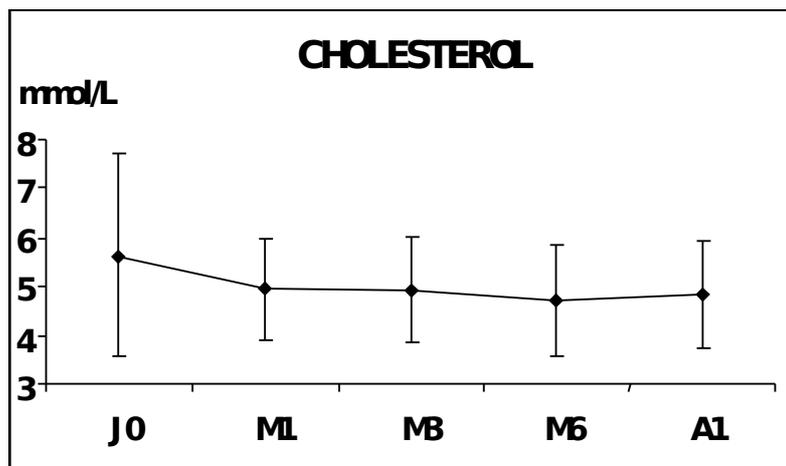
	CHO	EC
J0	5,63	2,06
M1	4,95	1,04
M3	4,94	1,08
M6	4,73	1,14
A1	4,85	1,10

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	5,78	5,41	2,34	1,26
M1	5,16	4,43	1,10	0,56
M3	5,11	4,26	0,9	0,93
M6	4,79	4,45	1,16	0,55
A1	5,05	4,44	1,07	0,90

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	5,89	5,64	5,41	2,82	1,62	1,26

M1	5,39	4,93	4,43	0,84	1,30	0,56
M3	5,39	4,83	4,26	0,90	0,84	0,93
M6	5,09	4,51	4,45	1,14	1,13	0,55
A1	5,14	4,95	4,43	1,03	1,13	0,86





HDL

	HDL	EC
J0	0,55	0,14
M1	0,41	0,11
M3	0,54	0,16
M6	0,55	0,17
A1	0,57	0,14

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	0,55	0,54	0,15	0,14
M1	0,42	0,40	0,12	0,09
M3	0,55	0,52	0,16	0,16
M6	0,56	0,51	0,18	0,13
A1	0,58	0,53	0,14	0,14

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SAC	EC P
J0	0,57	0,54	0,54	0,14	0,15	0,13
M1	0,44	0,41	0,40	0,10	0,14	0,09
M3	0,54	0,55	0,53	0,14	0,17	0,17
M6	0,55	0,57	0,54	0,14	0,21	0,11
A1	0,58	0,59	0,53	0,11	0,16	0,16

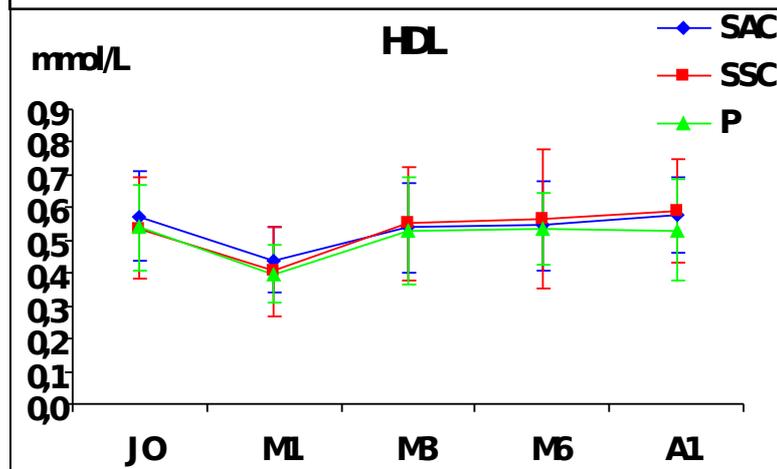
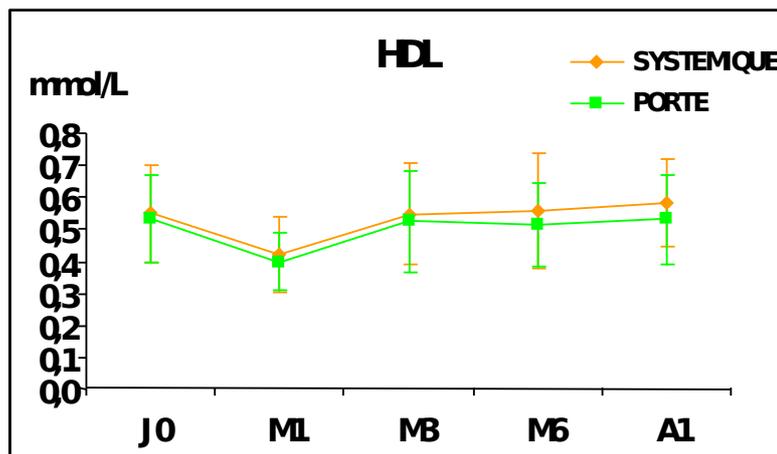
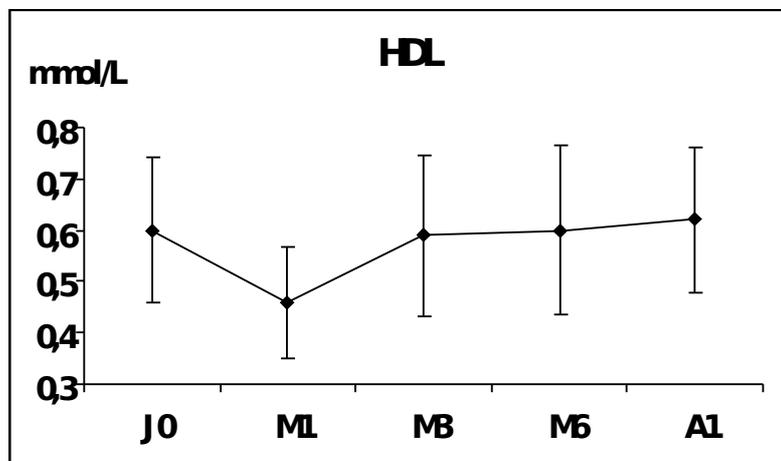
LDL

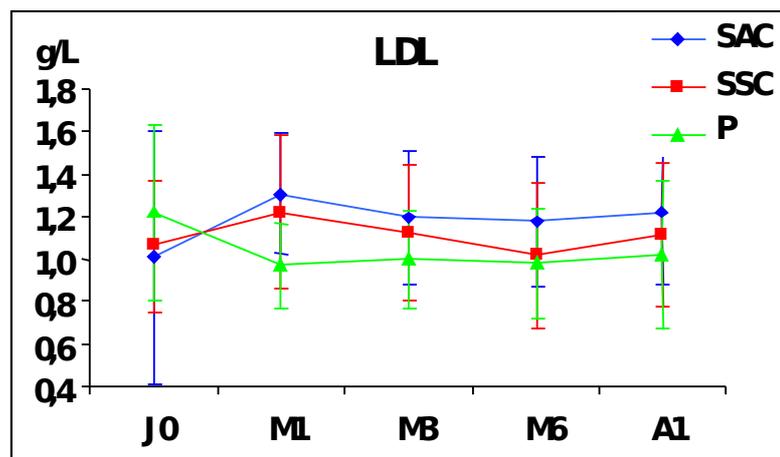
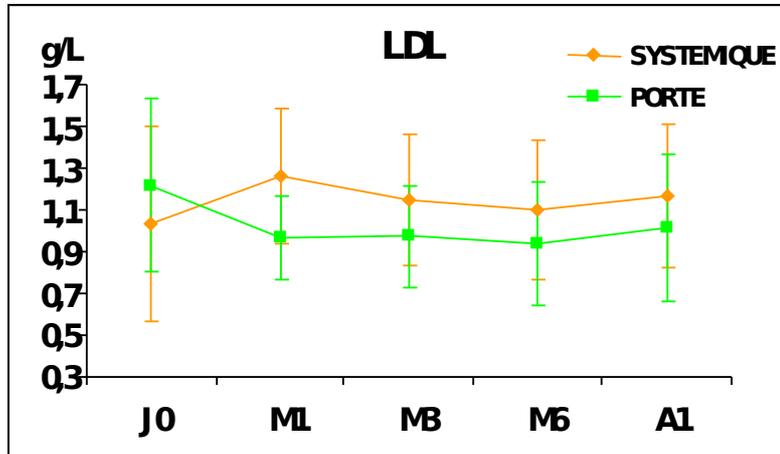
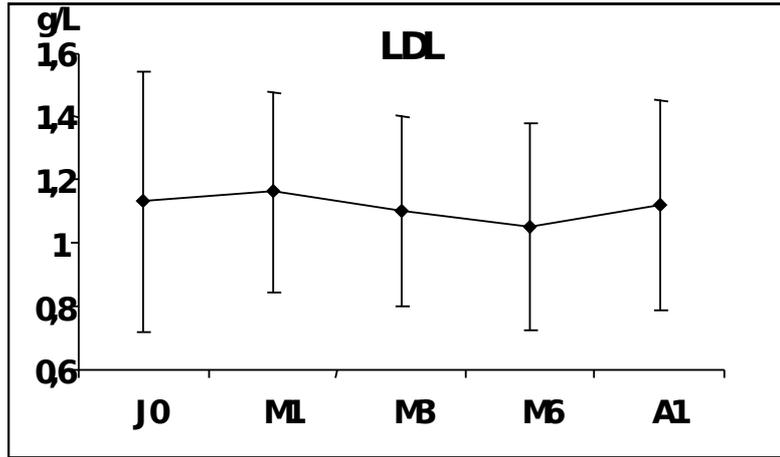
	LDL	EC
J0	1,13	0,41
M1	1,16	0,32
M3	1,1	0,30
M6	1,05	0,32
A1	1,12	0,33

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	1,03	1,22	0,46	0,41
M1	1,26	0,97	0,33	0,20
M3	1,15	0,97	0,31	0,24
M6	1,10	0,94	0,33	0,29

A1	1,17	1,02	0,35	0,35
-----------	------	------	------	------

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	1,01	1,06	1,22	0,60	0,31	0,41
M1	1,31	1,22	0,97	0,28	0,37	0,20
M3	1,19	1,12	1,00	0,31	0,32	0,23
M6	1,18	1,02	0,98	0,31	0,35	0,26
A1	1,22	1,11	1,02	0,35	0,34	0,35



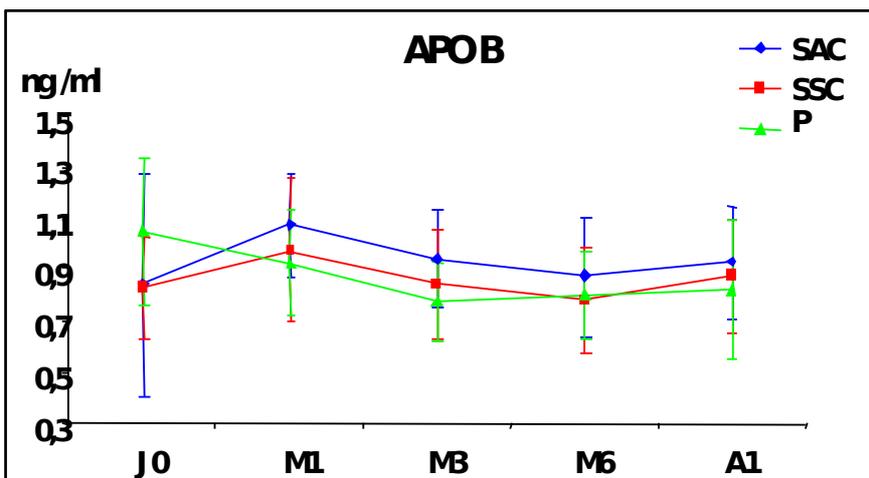
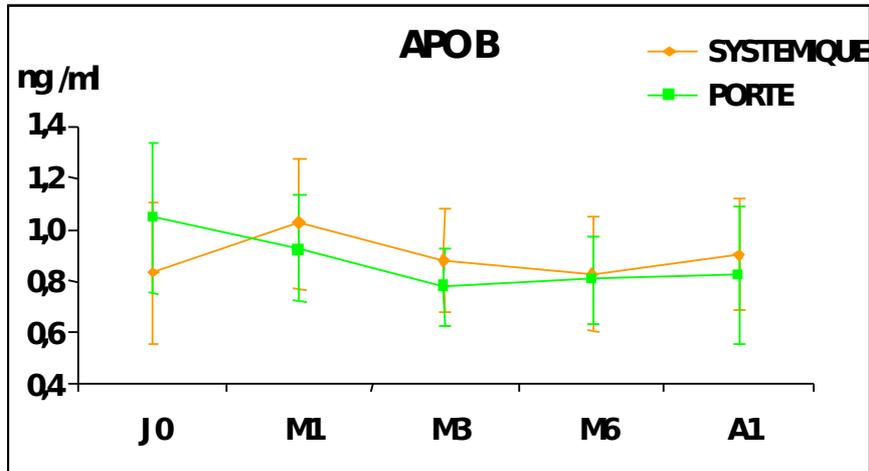
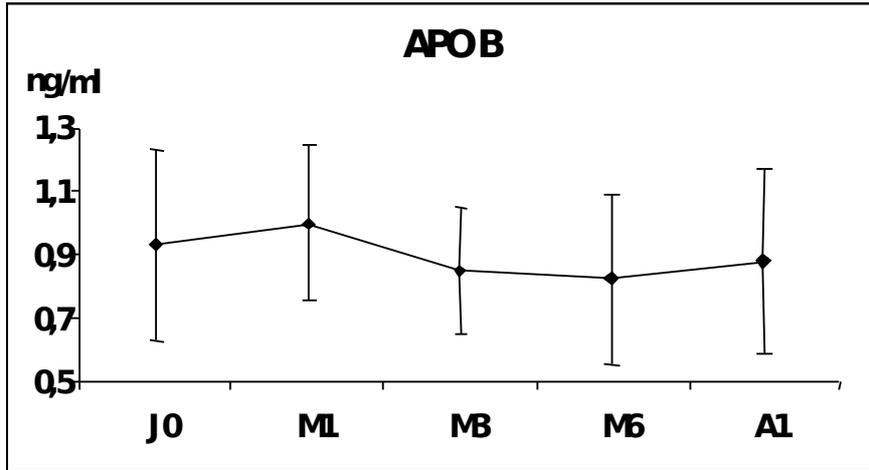


APO B

	APO B	EC
J0	0,93	0,3
M1	1	0,24
M3	0,85	0,2
M6	0,82	0,27
A1	0,88	0,29

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	0,83	1,05	0,28	0,29
M1	1,02	0,93	0,25	0,21
M3	0,88	0,78	0,21	0,15
M6	0,83	0,80	0,22	0,17
A1	0,90	0,82	0,22	0,27

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	0,84	0,83	1,05	0,44	0,20	0,29
M1	1,08	0,98	0,93	0,21	0,28	0,21
M3	0,94	0,85	0,78	0,19	0,21	0,15
M6	0,87	0,78	0,80	0,23	0,21	0,17
A1	0,93	0,87	0,82	0,22	0,22	0,27



UREE

	UREE	EC
J0	18,30	7,78
M1	9,98	4,51
M3	10,11	3,09
M6	10,40	3,20
A1	10,62	2,97

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	17,93	18,49	8,19	7,29
M1	9,91	9,99	4,73	9,03
M3	9,82	11,31	2,7	9,03
M6	10,2	11,44	2,6	4,54
A1	10,32	11,9	3,01	6,06

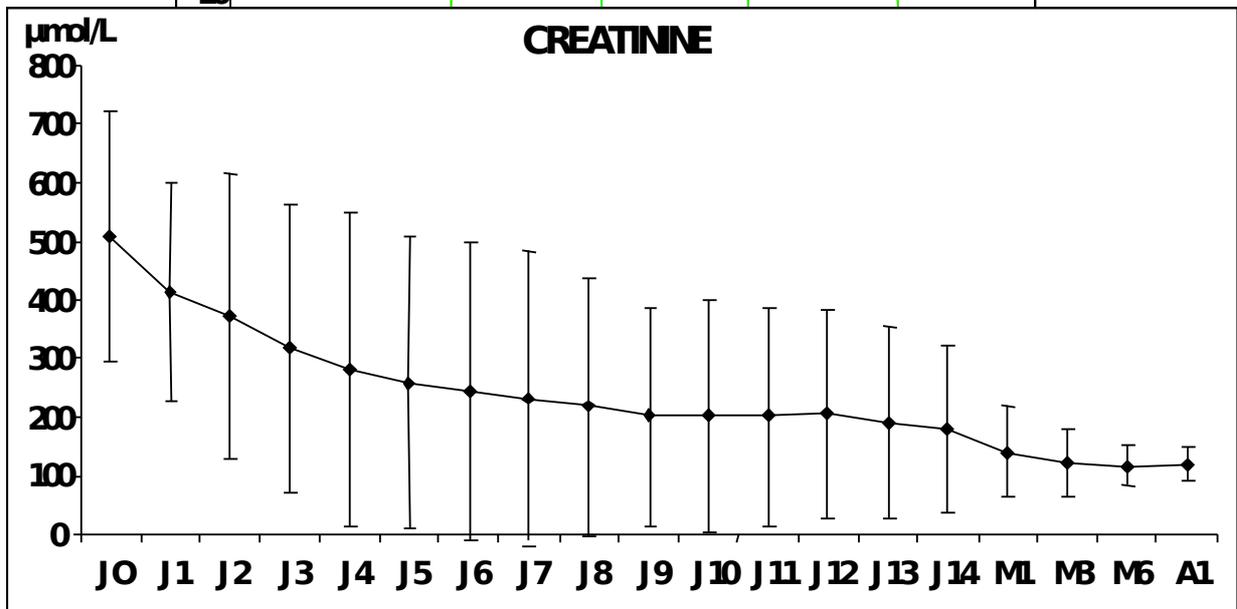
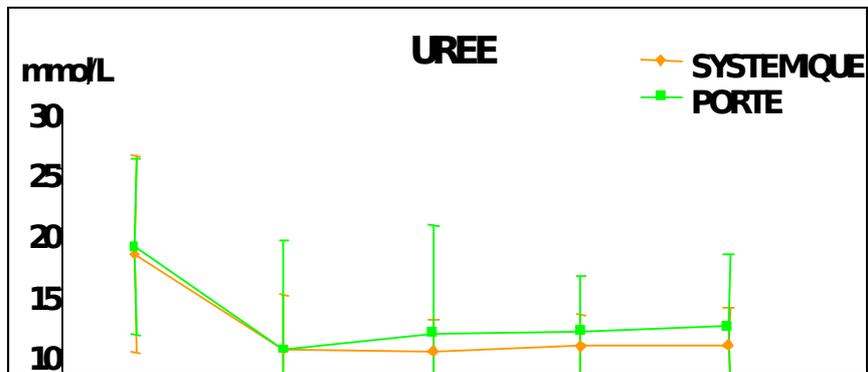
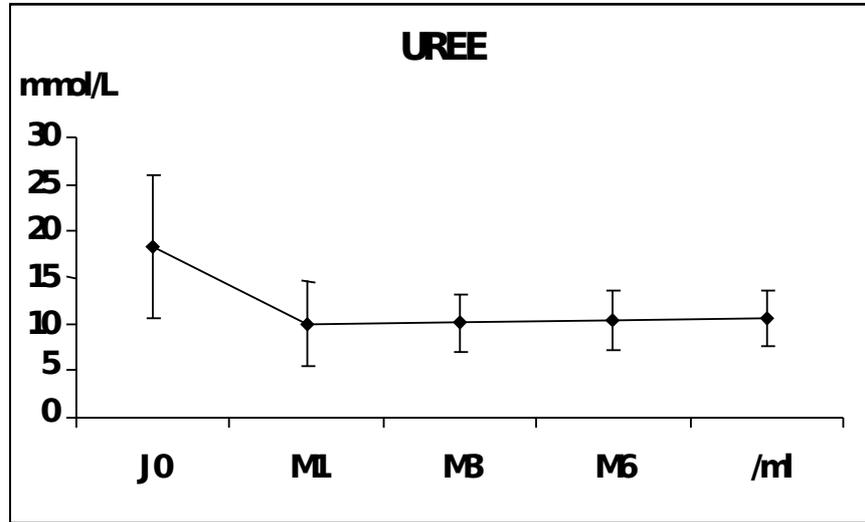
CREATININE

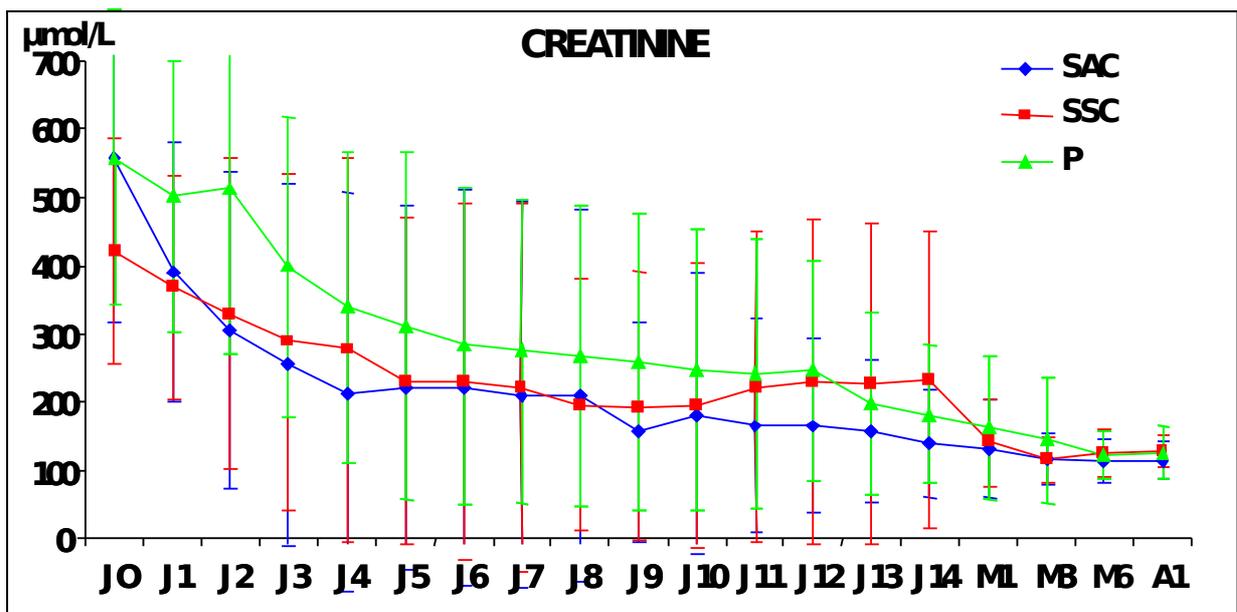
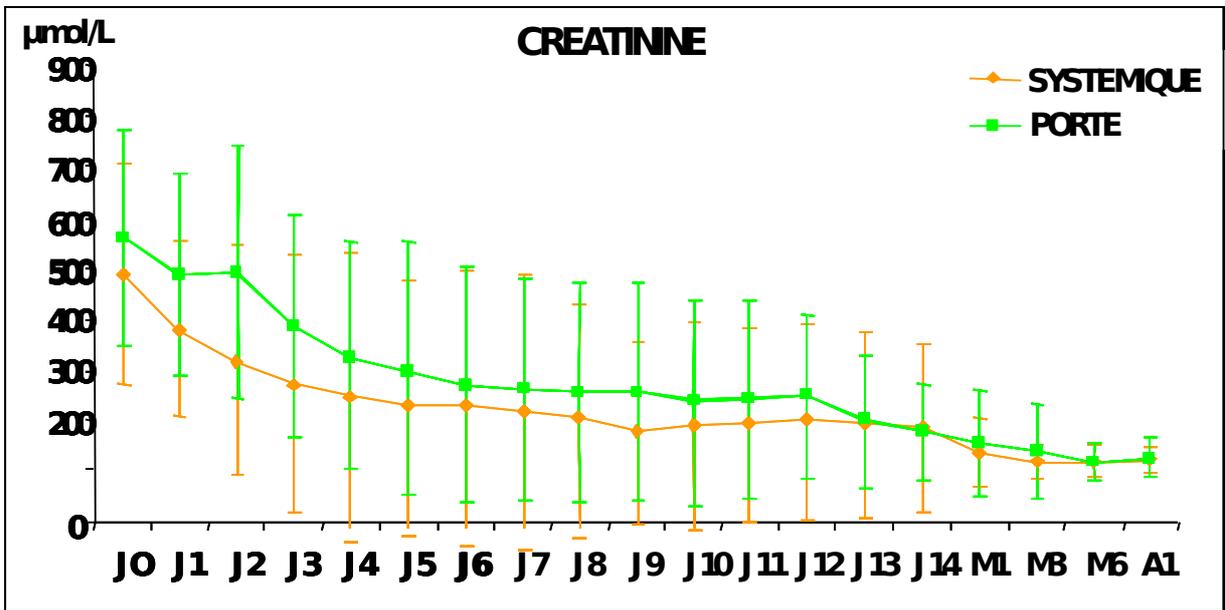
	CREAT	EC
J0	508,26	213,40
J1	412,53	185,32
J2	372,50	243,08
J3	316,65	246,93
J4	281,61	267,46
J5	258,75	249,44
J6	243,40	254,86
J7	232,02	250,41
J8	217,16	219,53
J9	200,24	186,89
J10	201,75	196,88
J11	200,04	185,63
J12	204,82	177,24
J13	189,43	163,49
J14	178,96	143,04
M1	140,19	77,90
M3	120,76	56,80
M6	117,29	33,49
A1	120,48	29,48

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	490,25	561,28	215,56	210,45
J1	380,03	490,18	174,65	196,79
J2	318,34	493,25	227,41	247,05
J3	272,17	386,56	254,03	219,19
J4	246,33	327,33	285,11	226,53
J5	226,05	301,44	250,74	250,60
J6	225,24	271,11	273,55	232,04
J7	216,05	261,94	272,67	221,06
J8	201,71	255,35	230,88	219,25
J9	176,21	257,63	180,22	218,07
J10	189,48	235,50	204,50	203,80
J11	191,54	241,58	192,13	198,02
J12	198,41	246,82	192,92	162,15
J13	193,07	198,17	184,42	132,28
J14	185,88	176,69	168,67	99,49
M1	136,31	155,06	67,11	104,32
M3	116,02	138,29	34,92	92,51
M6	118,57	118,06	32,81	37,54
A1	119,95	125,35	25,60	38,67

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	559,10	421,40	559,29	240,79	165,60	216,75
J1	391,20	368,85	501,31	188,77	163,43	197,64
J2	307,00	329,14	512,40	231,98	228,15	243,12
J3	255,45	288,10	398,59	266,07	247,51	219,72
J4	213,74	277,30	339,12	292,48	281,89	227,75
J5	221,67	230,43	311,88	266,83	240,10	254,25
J6	221,00	229,48	282,41	291,52	261,49	234,02
J7	210,48	221,62	273,63	283,13	268,68	222,83
J8	208,67	194,40	266,56	272,53	184,19	221,36
J9	155,72	193,76	257,63	162,31	196,50	218,07
J10	182,21	196,05	245,93	204,72	209,13	206,48
J11	165,68	222,25	241,58	156,59	228,89	198,02
J12	165,79	228,87	246,82	129,11	238,54	162,15
J13	155,92	227,57	198,17	103,55	235,50	132,28
J14	139,00	232,75	181,67	79,00	218,78	100,89
M1	131,62	141,00	160,59	71,47	63,85	104,78
M3	116,71	115,33	143,38	37,48	33,09	93,06
M6	112,19	124,95	122,50	31,04	34,02	33,85

A1	113,62	126,60	125,35	26,77	23,12	38,67
----	--------	--------	--------	-------	-------	-------



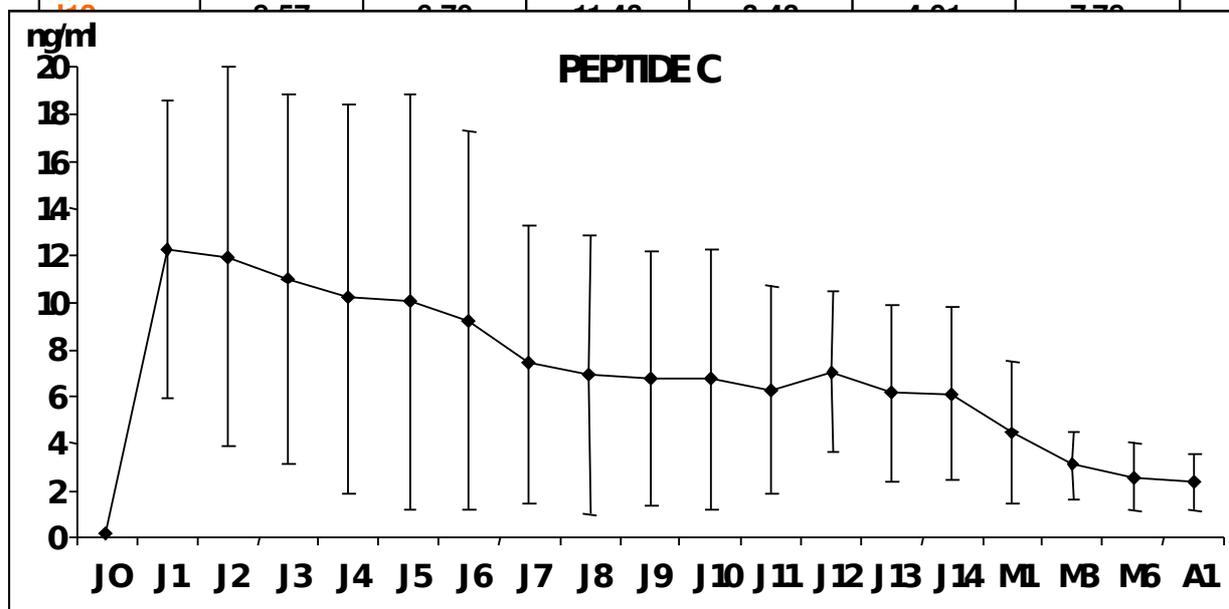


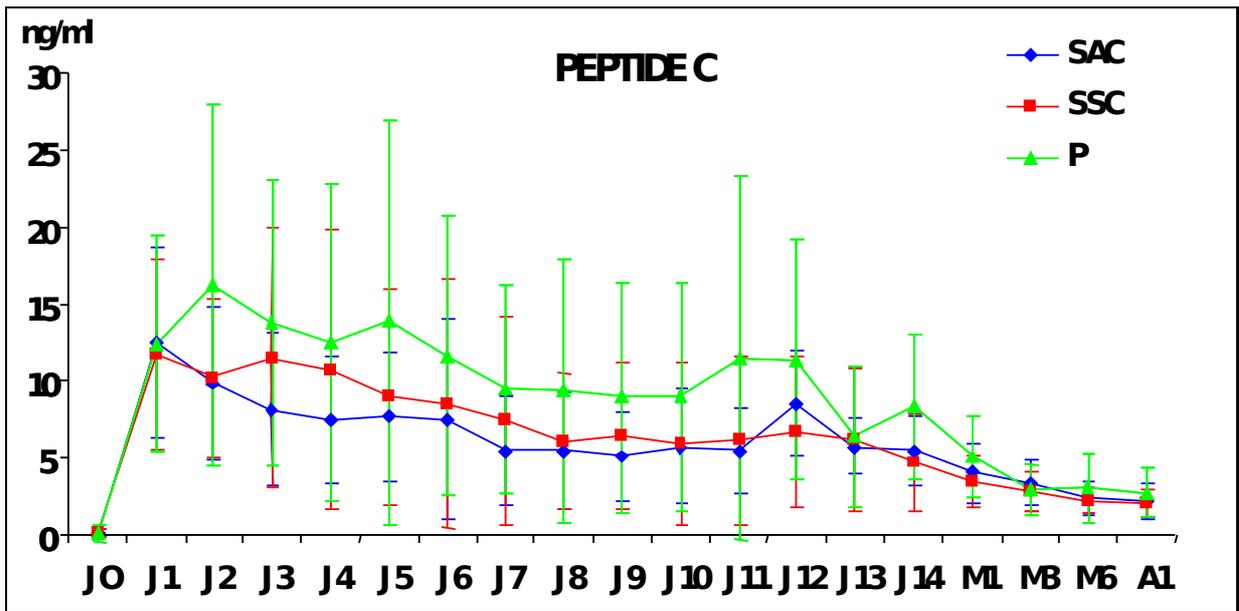
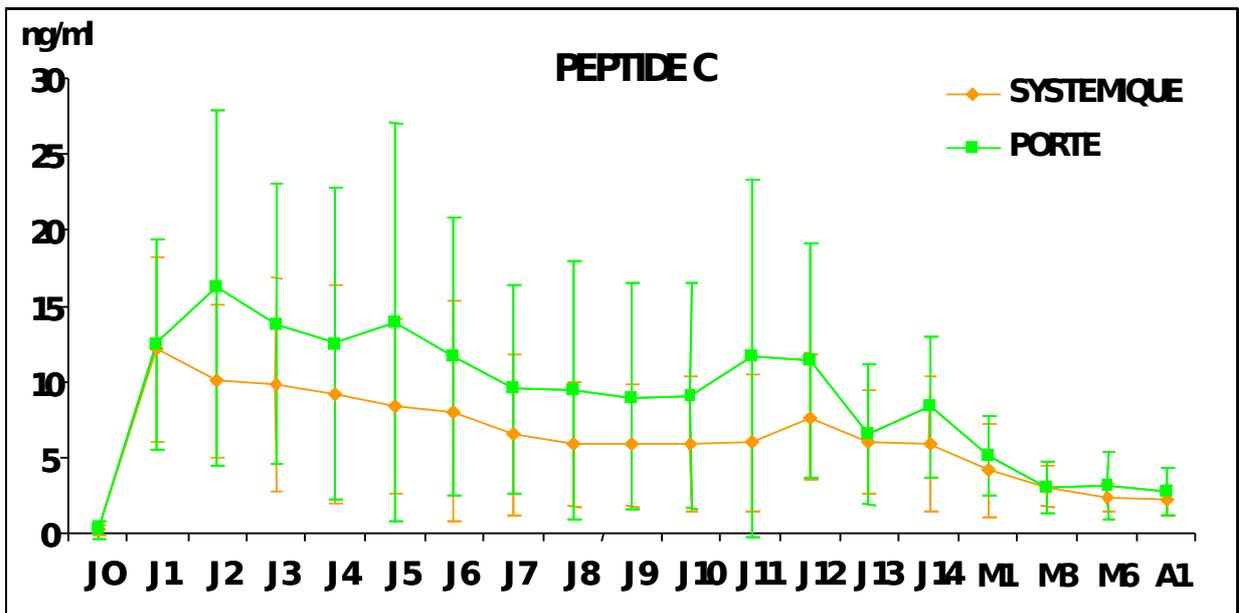
PEPTIDE C

	PEPTIDE C	EC
J0	0,20	
J1	12,26	6,31
J2	11,93	8,09
J3	11,01	7,86
J4	10,17	8,30
J5	10,03	8,83
J6	9,24	8,02
J7	7,37	5,88
J8	6,92	5,92
J9	6,76	5,39
J10	6,76	5,50
J11	6,28	4,41
J12	7,03	3,40
J13	6,15	3,75
J14	6,11	3,65
M1	4,48	2,99
M3	3,09	1,45
M6	2,58	1,44
A1	2,36	1,19

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	0,20	0,22	0,32	0,56
J1	12,17	12,47	6,11	6,93
J2	10,08	16,26	5,04	11,73
J3	9,87	13,81	7,03	9,24
J4	9,13	12,57	7,15	10,33
J5	8,42	13,91	5,77	13,11
J6	8,08	11,68	7,30	9,10
J7	6,45	9,52	5,28	6,78
J8	5,86	9,42	4,05	8,55
J9	5,84	9,00	4,01	7,50
J10	5,91	9,03	4,45	7,39
J11	5,96	11,57	4,51	11,83
J12	7,68	11,43	4,14	7,78
J13	6,03	6,50	3,37	4,58
J14	5,85	8,36	4,46	4,69
M1	4,19	5,16	3,11	2,65
M3	3,13	3,00	1,36	1,68
M6	2,37	3,15	0,94	2,23
A1	2,21	2,78	1,00	1,57

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	0,19	0,21	0,22	0,30	0,35	0,56
J1	12,53	11,80	12,47	6,15	6,20	6,93
J2	9,88	10,28	16,26	4,97	5,22	11,73
J3	8,21	11,53	13,81	4,95	8,43	9,24
J4	7,50	10,77	12,57	4,14	9,06	10,33
J5	7,75	9,07	13,91	4,21	7,00	13,11
J6	7,56	8,55	11,68	6,48	8,10	9,10
J7	5,52	7,47	9,52	3,48	6,69	6,78
J8	5,51	6,21	9,42	3,76	4,39	8,55
J9	5,12	6,53	9,00	2,90	4,81	7,50
J10	5,81	6,03	9,03	3,71	5,32	7,39
J11	5,55	6,23	11,57	2,77	5,48	11,83
J12	6,57	6,78	11,43	4,18	4,81	7,78
J13	6,15	3,75	6,50	3,37	4,58	4,58
J14	6,11	3,65	8,36	4,46	4,69	4,69
M1	4,48	2,99	5,16	3,11	2,65	2,65
M3	3,09	1,45	3,00	1,36	1,68	1,68
M6	2,58	1,44	3,15	0,94	2,23	2,23
A1	2,36	1,19	2,78	1,00	1,57	1,57





INSULINE

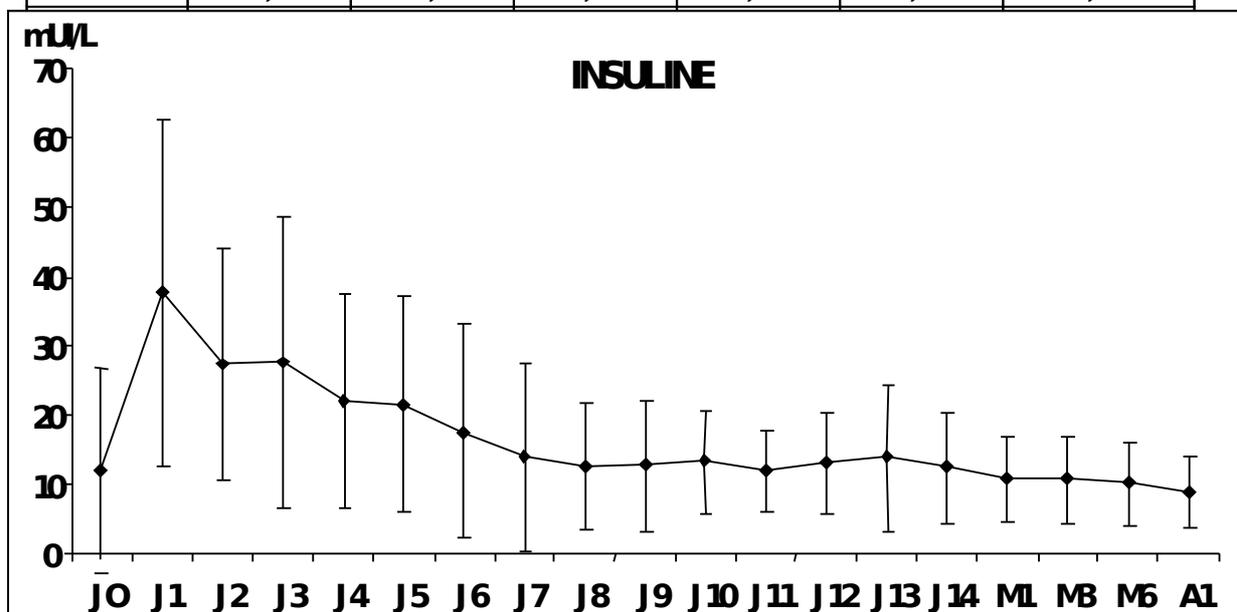
INSULINE	EC
----------	----

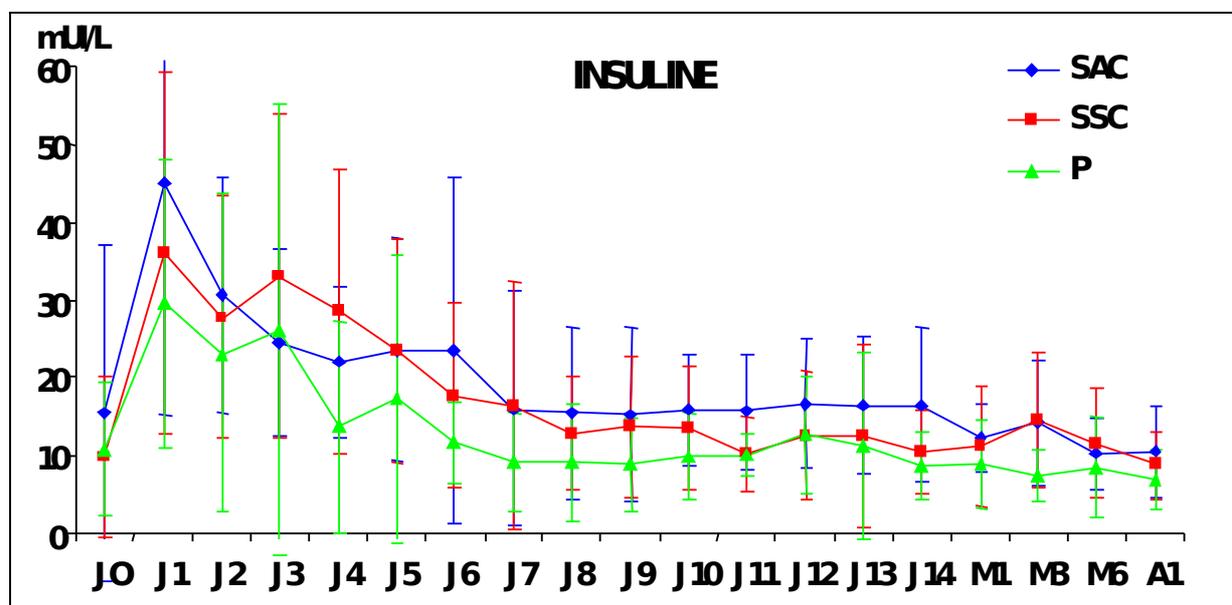
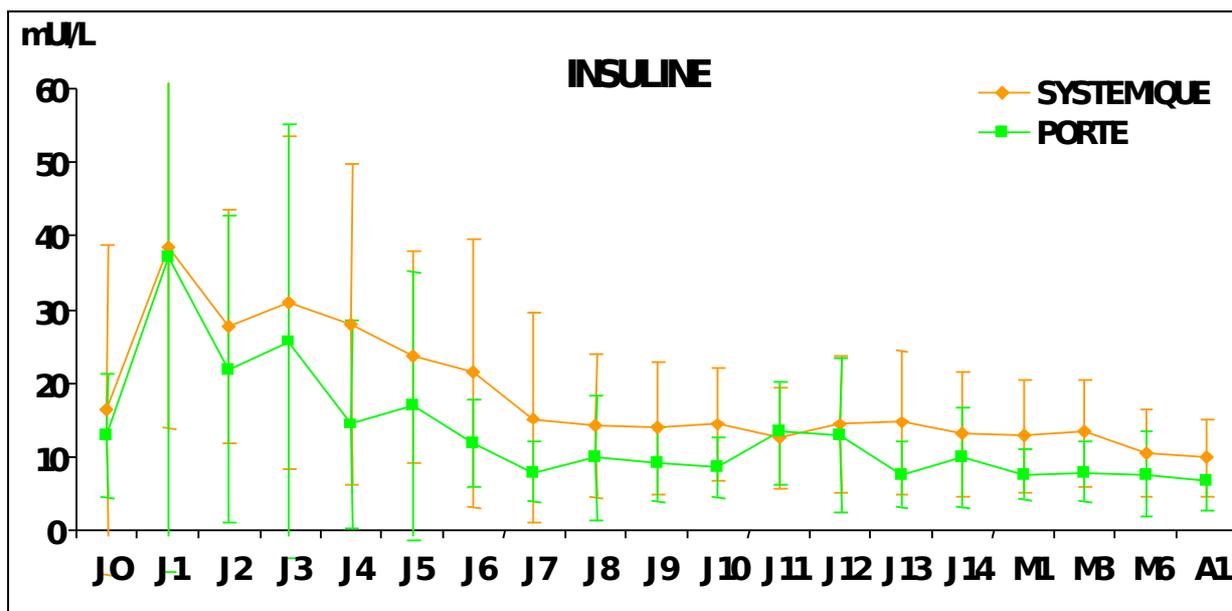
SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
------------	-------	------	------

J0	12,04	14,75
J1	37,55	24,91
J2	27,44	16,74
J3	27,51	20,90
J4	22,00	15,29
J5	21,53	15,51
J6	17,69	15,46
J7	13,96	13,60
J8	12,65	9,05
J9	12,75	9,31
J10	13,32	7,35
J11	11,94	5,89
J12	13,13	7,34
J13	13,84	10,41
J14	12,44	7,86
M1	10,89	6,14
M3	10,80	6,21
M6	10,29	5,99
A1	8,87	4,99

J0	16,48	12,86	22,40	8,47
J1	38,49	37,33	24,74	42,81
J2	27,68	21,84	15,83	20,84
J3	30,98	25,59	22,60	29,38
J4	28,05	14,45	21,85	14,14
J5	23,60	16,92	14,40	18,31
J6	21,43	11,88	18,23	5,97
J7	15,28	7,96	14,21	4,12
J8	14,10	9,93	9,76	8,50
J9	13,91	9,04	8,81	5,08
J10	14,40	8,58	7,58	4,06
J11	12,59	13,31	6,69	6,96
J12	14,43	12,91	9,11	10,43
J13	14,61	7,53	9,65	4,51
J14	13,09	9,88	8,32	6,78
M1	12,88	7,61	7,65	3,49
M3	13,30	7,95	7,24	4,06
M6	10,58	7,66	5,87	5,78
A1	10,01	6,86	5,27	4,23

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	15,45	9,71	10,83	21,53	10,31	8,64
J1	45,08	36,12	29,51	29,95	23,27	18,47
J2	30,66	27,75	23,06	15,23	15,50	20,44
J3	24,55	33,07	26,06	11,95	20,77	29,05
J4	22,02	28,55	13,60	9,67	18,33	13,55
J5	23,53	23,40	17,28	14,31	14,41	18,45
J6	23,52	17,69	11,69	22,28	11,86	5,30
J7	15,96	16,35	9,11	15,05	15,92	6,34
J8	15,51	12,86	9,03	11,01	7,26	7,53
J9	15,24	13,72	8,75	11,11	9,01	5,96
J10	15,82	13,49	9,85	7,25	7,97	5,53
J11	15,57	10,17	10,03	7,38	4,79	2,68
J12	16,63	12,53	12,66	8,40	8,18	7,46
J13	16,38	12,55	11,33	8,78	11,72	12,02
J14	16,49	10,58	8,67	9,92	5,45	4,27





GLYCEMIE

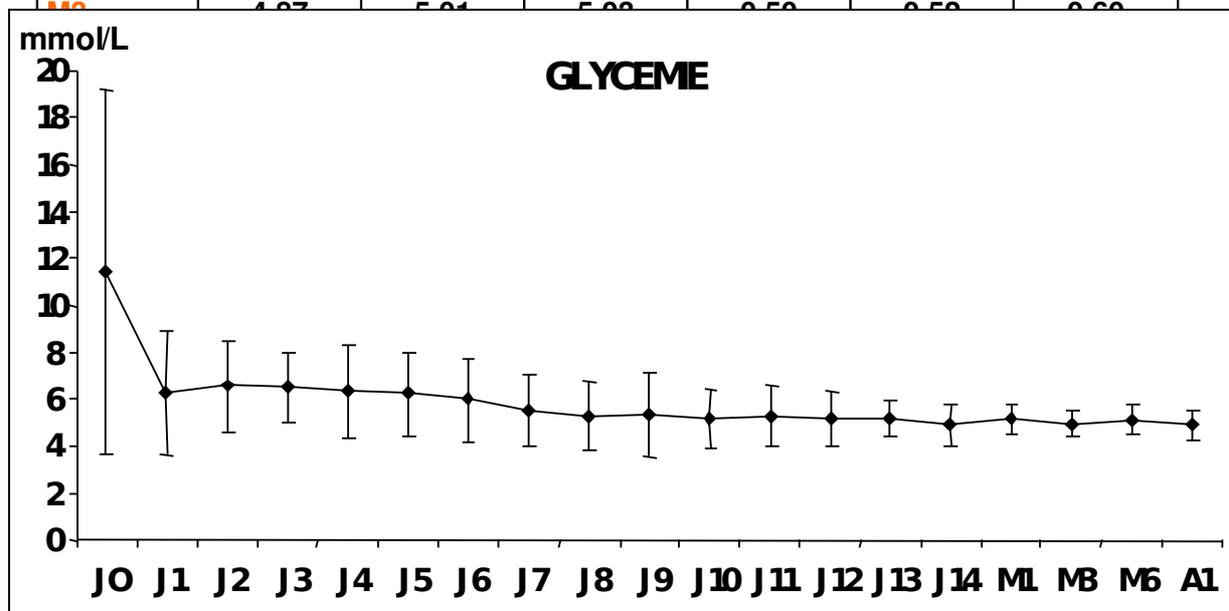
	GLYCEMIE	EC
J0	11,43	7,72

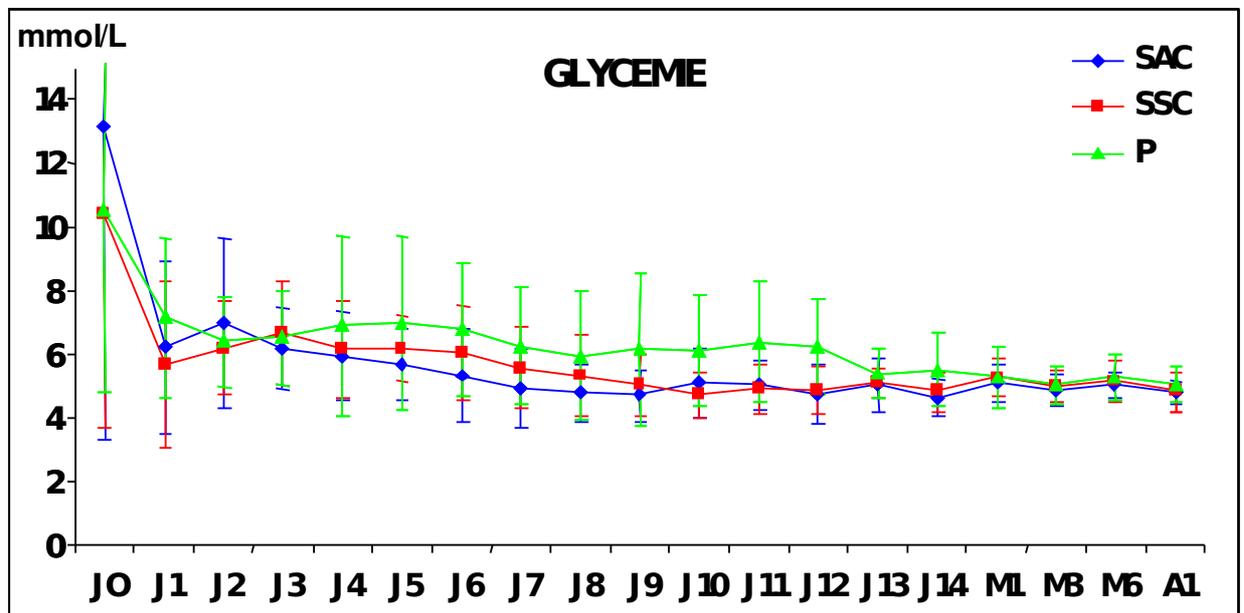
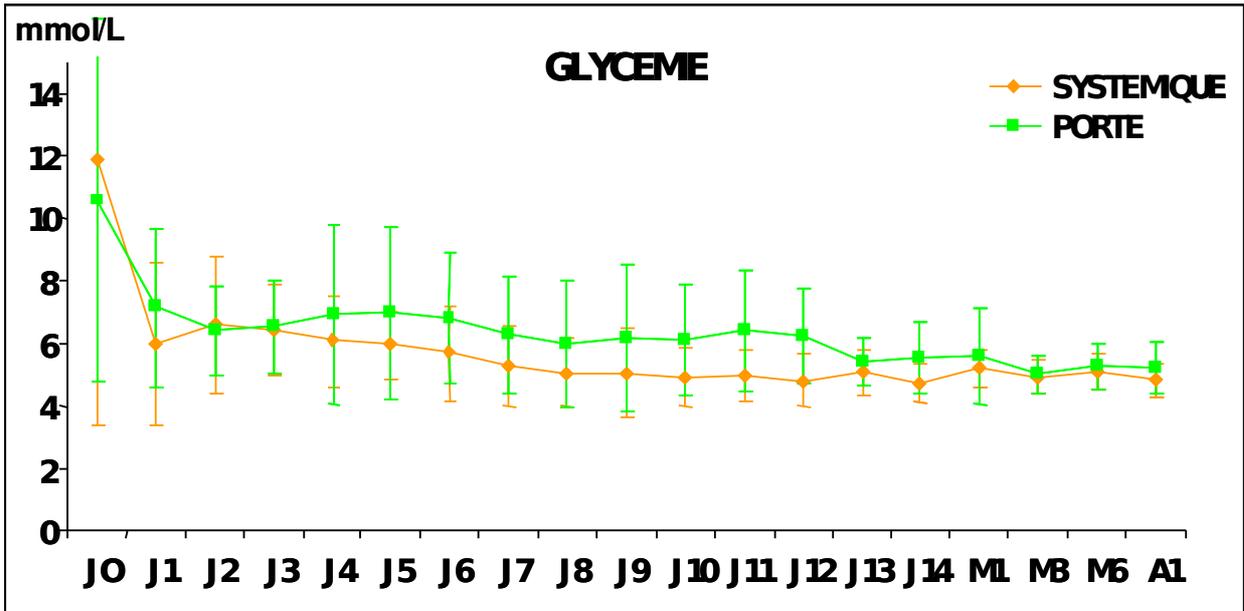
	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	11,86	10,57	8,50	5,80

J1	6,27	2,61
J2	6,55	1,96
J3	6,51	1,49
J4	6,34	1,98
J5	6,24	1,76
J6	5,99	1,75
J7	5,53	1,52
J8	5,30	1,47
J9	5,35	1,78
J10	5,18	1,25
J11	5,30	1,28
J12	5,18	1,18
J13	5,18	0,72
J14	4,90	0,87
M1	5,17	0,63
M3	4,96	0,53
M6	5,13	0,62
A1	4,93	0,61

J1	5,97	7,14	2,63	2,51
J2	6,59	6,41	2,16	1,44
J3	6,43	6,55	1,48	1,48
J4	6,07	6,89	1,46	2,85
J5	5,95	6,98	1,11	2,73
J6	5,71	6,79	1,51	2,09
J7	5,27	6,28	1,29	1,86
J8	5,07	5,98	1,11	2,05
J9	5,07	6,17	1,43	2,38
J10	4,92	6,13	0,92	1,76
J11	4,97	6,39	0,78	1,92
J12	4,82	6,25	0,83	1,51
J13	5,07	5,41	0,70	0,77
J14	4,73	5,54	0,60	1,15
M1	5,21	5,59	0,60	1,54
M3	4,94	5,03	0,51	0,60
M6	5,09	5,27	0,57	0,71
A1	4,83	5,21	0,50	0,79

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	13,20	10,45	10,57	9,88	6,75	5,80
J1	6,23	5,72	7,14	2,68	2,62	2,51
J2	6,98	6,22	6,41	2,66	1,51	1,44
J3	6,19	6,67	6,55	1,27	1,65	1,48
J4	5,97	6,17	6,89	1,39	1,56	2,85
J5	5,69	6,21	6,98	1,14	1,04	2,73
J6	5,35	6,07	6,79	1,48	1,49	2,09
J7	4,95	5,61	6,28	1,26	1,26	1,86
J8	4,80	5,35	5,98	0,89	1,26	2,05
J9	4,71	5,05	6,17	0,83	0,99	2,38
J10	5,11	4,74	6,13	1,09	0,71	1,76
J11	5,03	4,91	6,39	0,80	0,78	1,92
J12	4,76	4,88	6,25	0,93	0,76	1,51
J13	5,04	5,12	5,41	0,86	0,48	0,77
J14	4,62	4,83	5,54	0,58	0,62	1,15
M1	5,12	5,30	5,29	0,60	0,61	0,97
M3	4,97	5,04	5,00	0,50	0,50	0,60
M6	5,07	5,13	5,13	0,50	0,50	0,60
A1	4,83	5,21	5,21	0,50	0,50	0,60





HbA1c

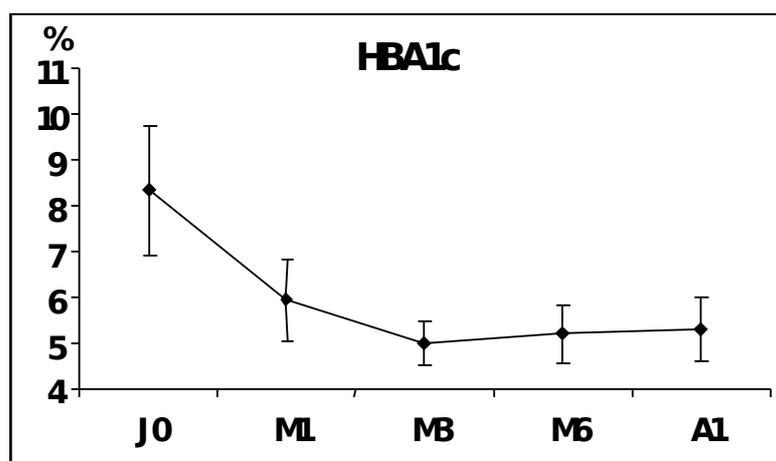
HBA1C

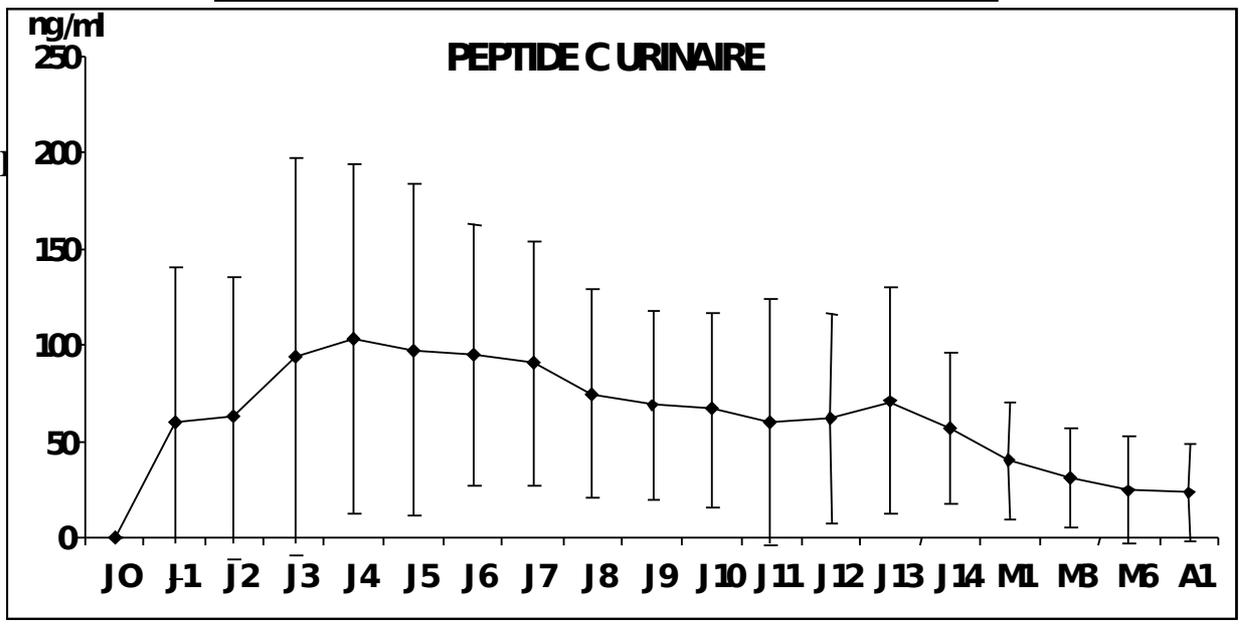
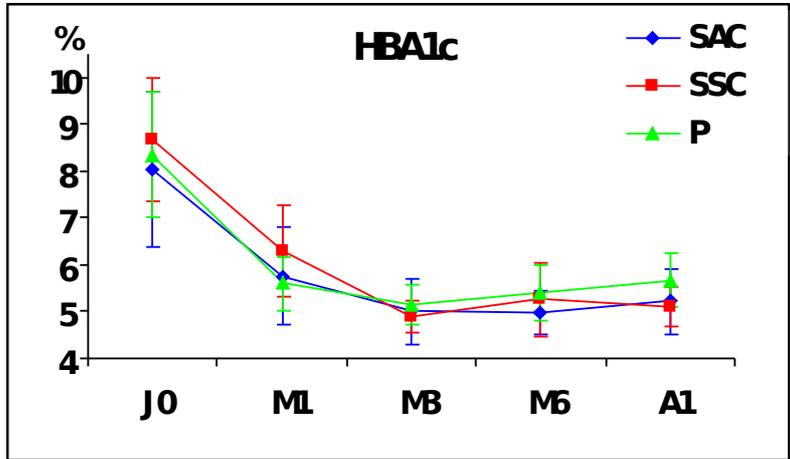
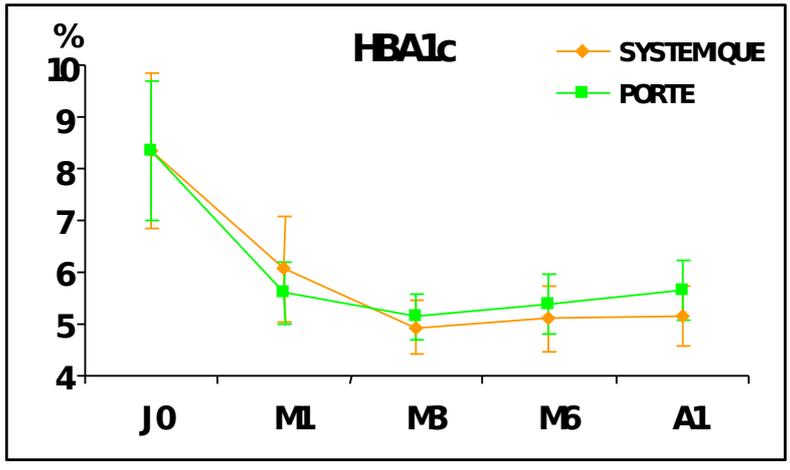
EC

J0	8,33	1,42
M1	5,94	0,91
M3	5	0,49
M6	5,2	0,62
A1	5,31	0,71

	SYSTEMIQUE	PORTE	EC S	EC P
J0	8,35	8,35	1,51	1,34
M1	6,06	5,60	1,01	0,59
M3	4,94	5,15	0,51	0,44
M6	5,11	5,39	0,63	0,59
A1	5,16	5,67	0,58	0,58

	SAC	SSC	P	EC SAC	EC SSC	EC P
J0	8,05	8,66	8,35	1,65	1,32	1,34
M1	5,75	6,28	5,60	1,04	0,97	0,59
M3	5,00	4,89	5,15	0,69	0,33	0,44
M6	4,98	5,25	5,39	0,45	0,77	0,59
A1	5,22	5,11	5,67	0,71	0,42	0,58





	PEPTIDE C UR	EC
JO	0,00	0,00
J1	60,06	81,13
J2	62,52	73,60
J3	94,20	103,31
J4	103,17	90,92
J5	97,30	86,58
J6	95,50	67,87
J7	90,94	63,28
J8	74,78	54,84
J9	68,70	49,28
J10	66,33	50,70
J11	59,93	64,14
J12	61,94	54,48
J13	71,32	59,16
J14	56,92	39,52
M1	40,17	30,62
M3	30,89	25,98
M6	24,41	27,92
A1	23,23	25,62

HGPO

HGPO PEPTIDE C

HGPO	HGPO	HGPO	HGPO
-------------	-------------	-------------	-------------

	6 MOIS	UN AN	6 MOIS	UN AN
T0	2,44	2,18	1,02	0,97
T30	4,95	3,95	2,39	2,47
T60	6,45	5,42	2,27	2,58
T90	7,09	6,79	2,24	3,57
T120	7,05	6,80	2,38	3,22
T150	6,40	6,29	2,36	2,95
T180	5,57	5,39	2,16	2,56

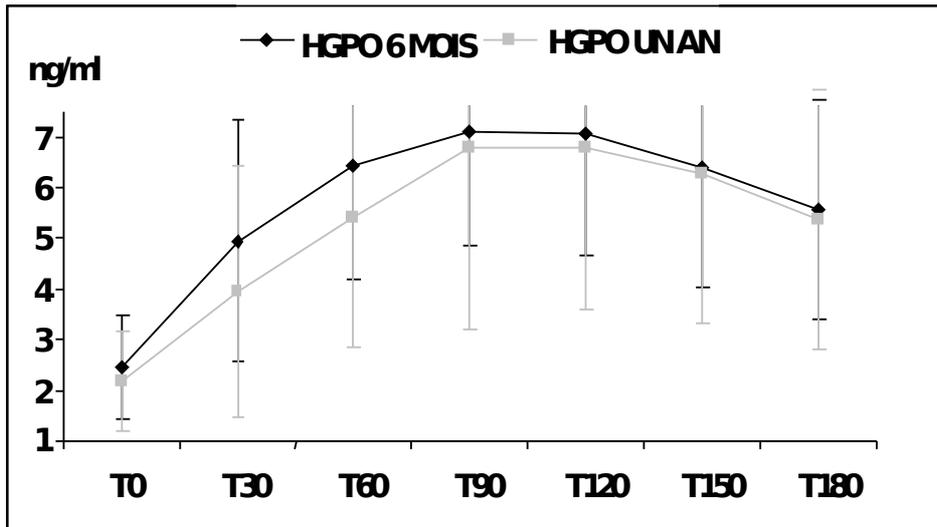
HGPO INSULINE

	HGPO 6 MOIS	HGPO UN AN	EC HGPO 6 MOIS	EC HGPO UN AN
T0	10,07	9,11	5,55	5,14
T30	43,78	33,26	32,45	27,30
T60	48,53	42,93	25,44	26,24
T90	46,59	47,64	26,50	45,89
T120	43,22	39,93	31,07	25,92
T150	35,35	29,86	25,93	18,02
T180	23,38	20,68	16,78	14,60

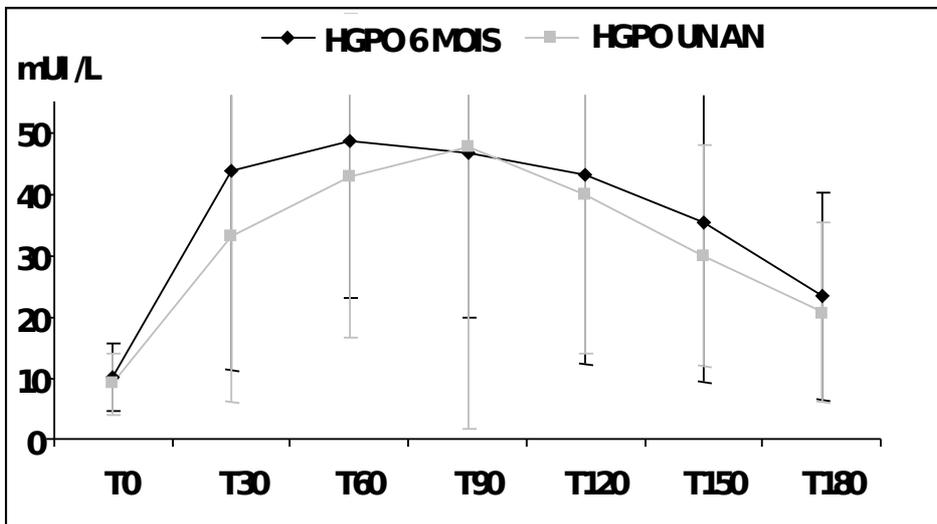
HGPO GLYCEMIE

	HGPO 6 MOIS	HGPO UN AN	EC HGPO 6 MOIS	EC HGPO UN AN
T0	4,91	4,99	0,57	0,77
T30	7,62	7,10	1,55	1,75
T60	8,40	8,24	2,14	2,58
T90	7,63	7,80	2,65	3,31
T120	6,78	7,21	2,33	2,93
T150	5,96	6,29	2,03	2,90
T180	5,39	5,82	1,32	2,66

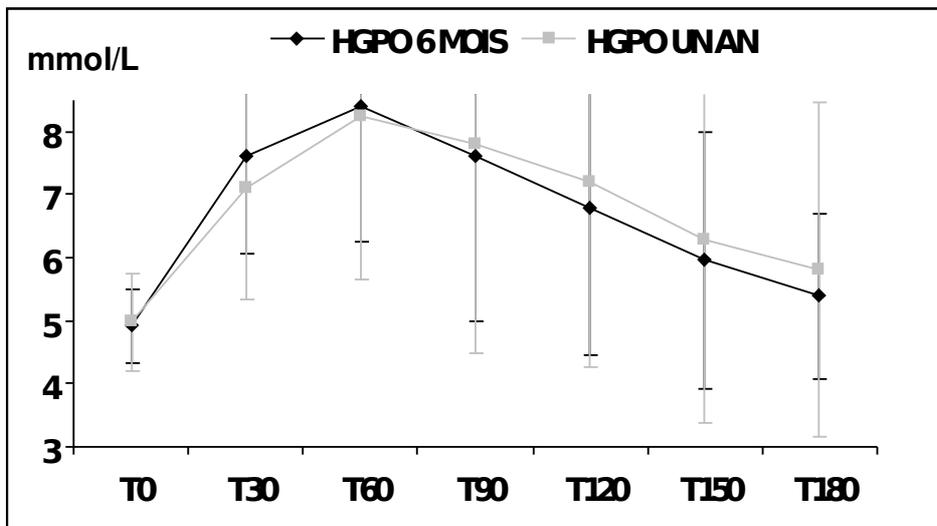
PEPTIDE C



INSULINE LIBRE



GLYCEMIE



PEPTIDE C HGPO

PEPTIDE C HGPO 6 MOIS S vs P

	S HGPO 6 MOIS	P HGPO 6 MOIS	EC S HGPO 6 MOIS	EC P HGPO 6 MOIS
T0	2,48	2,22	1,09	0,59
T30	4,93	5,07	2,14	3,78
T60	6,31	7,25	2,16	2,93
T90	7,08	7,13	2,29	2,12
T120	6,93	7,72	2,47	1,77
T150	6,38	6,57	2,49	1,28
T180	5,44	6,46	2,20	1,87

PEPTIDE C HGPO UN AN S vs P

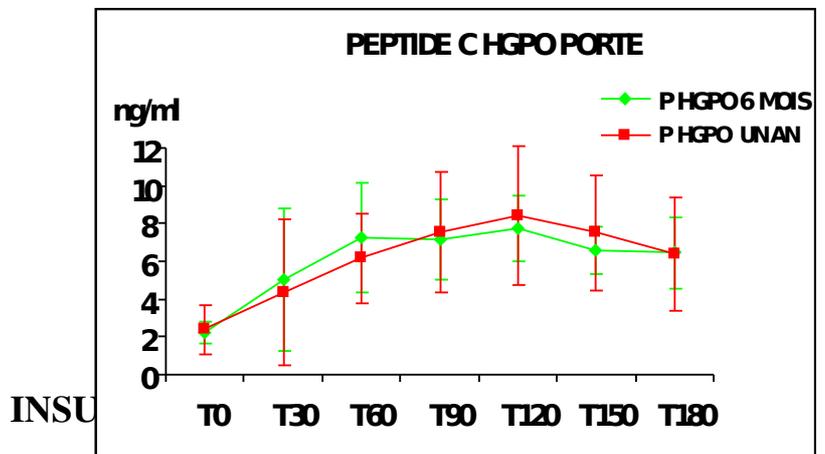
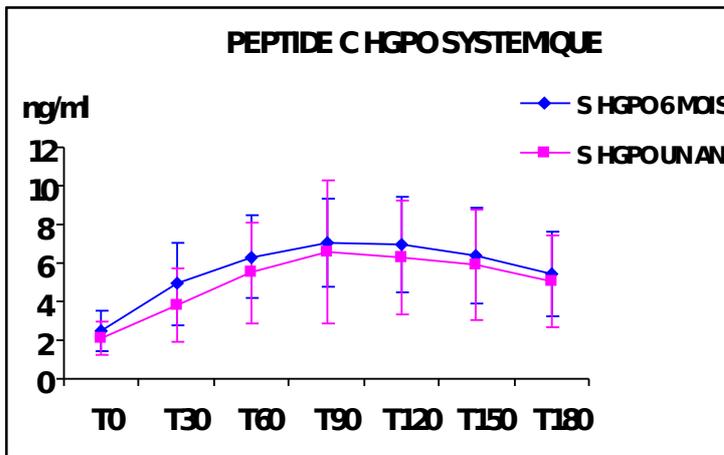
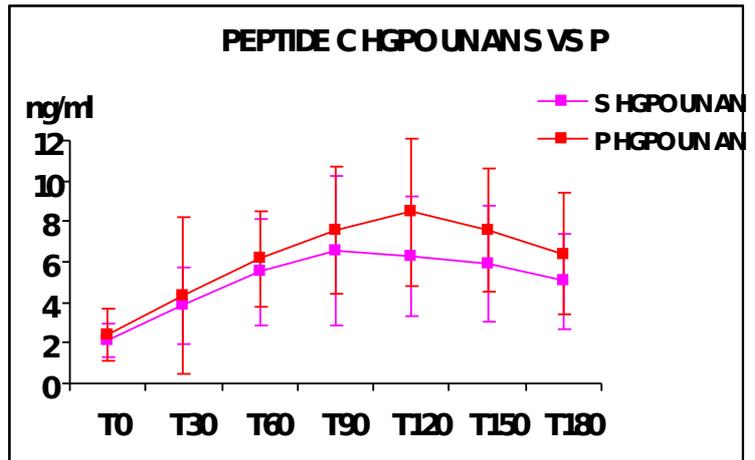
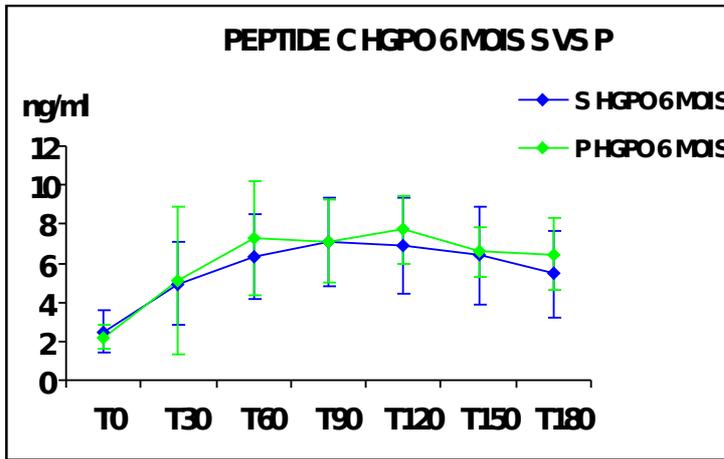
	S HGPO UN AN	P HGPO UN AN	EC S HGPO UN AN	EC P HGPO UN AN
T0	2,12	2,39	0,86	1,31
T30	3,83	4,35	1,92	3,88
T60	5,49	6,16	2,65	2,35
T90	6,57	7,55	3,70	3,16
T120	6,31	8,45	2,96	3,68
T150	5,92	7,53	2,87	3,04
T180	5,06	6,40	2,36	2,99

PEPTIDE C HGPO SYSTEMIQUE

	S HGPO 6 MOIS	S HGPO UN AN	EC S HGPO 6 MOIS	EC S HGPO UN AN
T0	2,48	2,12	1,09	0,86
T30	4,93	3,83	2,14	1,92
T60	6,31	5,49	2,16	2,65
T90	7,08	6,57	2,29	3,70
T120	6,93	6,31	2,47	2,96
T150	6,38	5,92	2,49	2,87
T180	5,44	5,06	2,20	2,36

PEPTIDE C HGPO PORTE

	P HGPO 6 MOIS	P HGPO UN AN	EC P HGPO 6 MOIS	EC P HGPO UN AN
T0	2,22	2,39	0,59	1,31
T30	5,07	4,35	3,78	3,88
T60	7,25	6,16	2,93	2,35
T90	7,13	7,55	2,12	3,16
T120	7,72	8,45	1,77	3,68
T150	6,57	7,53	1,28	3,04
T180	6,46	6,4	1,87	2,99



INSULINE HGPO 6 MOIS S vs P

	S HGPO 6 MOIS	P HGPO 6 MOIS	EC S HGPO 6 MOIS	EC P HGPO 6 MOIS
T0	10,51	7,65	5,51	5,67
T30	43,83	43,48	27,36	56,67
T60	49,58	42,75	24,78	30,69
T90	48,14	36,64	25,63	32,94
T120	45,35	31,53	31,82	25,72
T150	37,64	20,24	26,86	10,82
T180	24,71	14,84	17,61	5,04

INSULINE HGPO UN AN S vs P

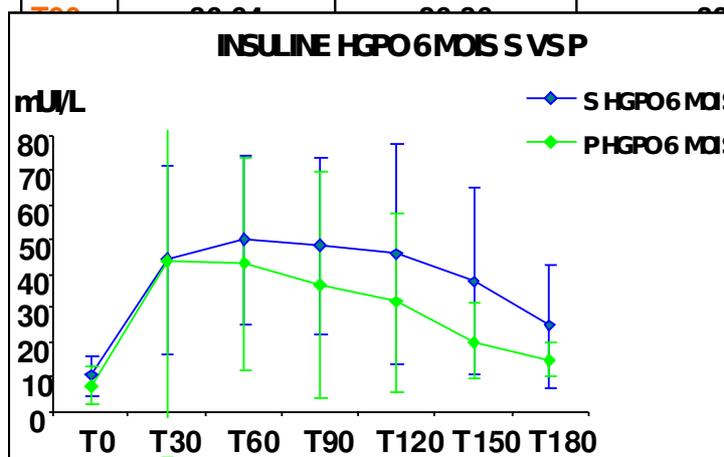
	S HGPO UN AN	P HGPO UN AN	EC S HGPO UN AN	EC P HGPO UN AN
T0	10,02	6,04	5,42	2,25
T30	36,42	22,84	26,23	29,59
T60	46,46	30,93	27,73	16,25
T90	53,90	26,36	50,21	12,97
T120	42,82	30,10	28,23	12,21
T150	32,39	21,29	19,17	9,89
T180	23,09	13,44	15,60	7,83

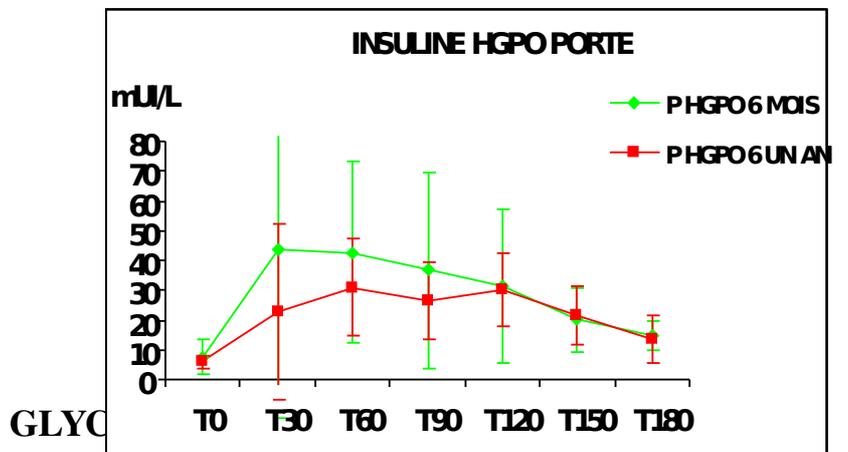
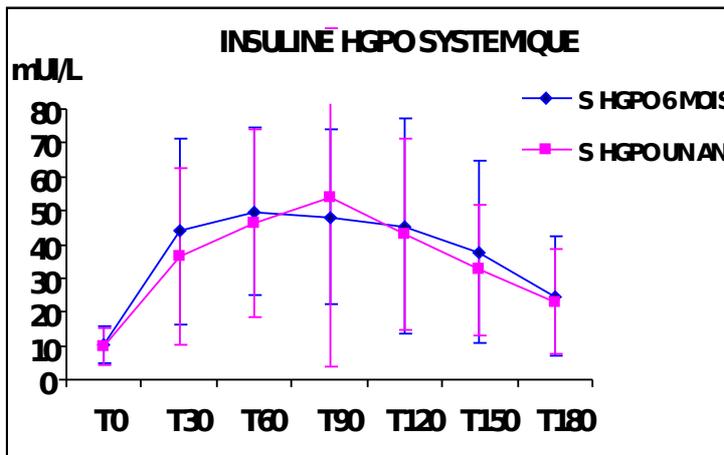
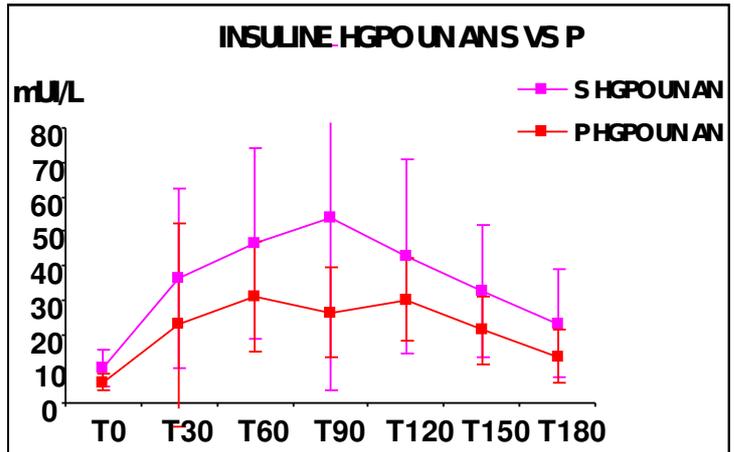
INSULINE HGPO SYSTEMIQUE

	S HGPO 6 MOIS	S HGPO UN AN	EC S HGPO 6 MOIS	EC S HGPO UN AN
T0	10,51	10,02	5,51	5,42
T30	43,83	36,42	27,36	26,23
T60	49,58	46,46	24,78	27,73
T90	48,14	53,9	25,63	50,21
T120	45,35	42,82	31,82	28,23
T150	37,64	32,39	26,86	19,17
T180	24,71	23,09	17,61	15,60

INSULINE HGPO PORTE

	P HGPO 6 MOIS	P HGPO UN AN	EC P HGPO 6 MOIS	EC P HGPO UN AN
T0	7,65	6,04	5,67	2,25
T30	43,48	22,84	56,67	29,59
T60	42,75	30,93	30,69	16,25
T90	36,64	26,36	25,63	12,97
T120	31,53	30,10	31,82	12,21
T150	20,24	21,29	26,86	9,89
T180	14,84	13,44	17,61	7,83





GLYCEMIE HGPO 6 MOIS S vs P

	S HGPO 6 MOIS	P HGPO 6 MOIS	EC S HGPO 6 MOIS	EC P HGPO 6 MOIS
T0	4,91	5,40	0,57	0,88
T30	7,62	8,30	1,55	2,45
T60	8,40	9,52	2,14	3,37
T90	7,63	10,04	2,65	5,13
T120	6,78	8,78	2,33	4,03
T150	5,96	8,10	2,03	4,53
T180	5,39	5,90	1,32	2,02

GLYCEMIE HGPO UN AN S vs P

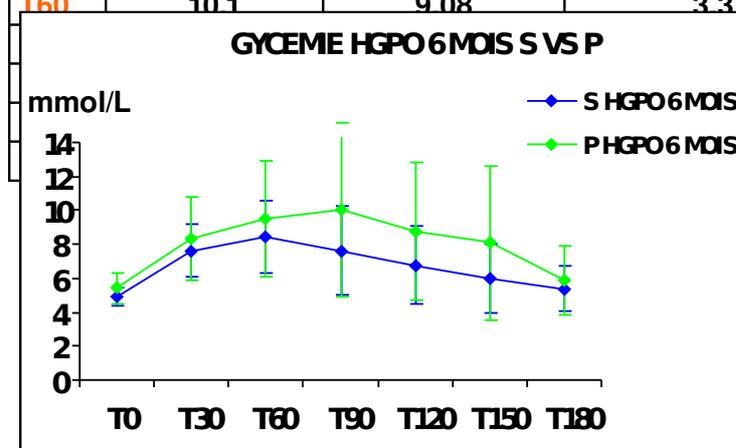
	S HGPO UN AN	P HGPO UN AN	EC S HGPO UN AN	EC P HGPO UN AN
T0	4,99	5,27	0,77	0,76
T30	7,10	6,76	1,75	1,72
T60	8,24	8,80	2,58	3,61
T90	7,80	7,89	3,31	4,63
T120	7,21	8,03	2,93	3,83
T150	6,29	7,23	2,90	3,35
T180	5,82	5,98	2,66	2,23

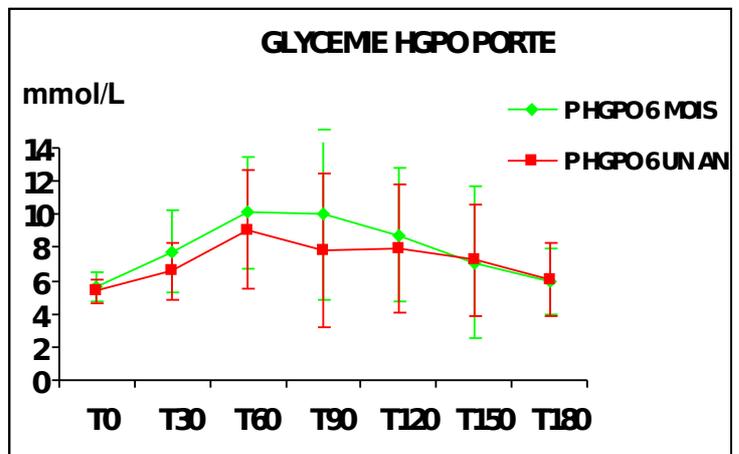
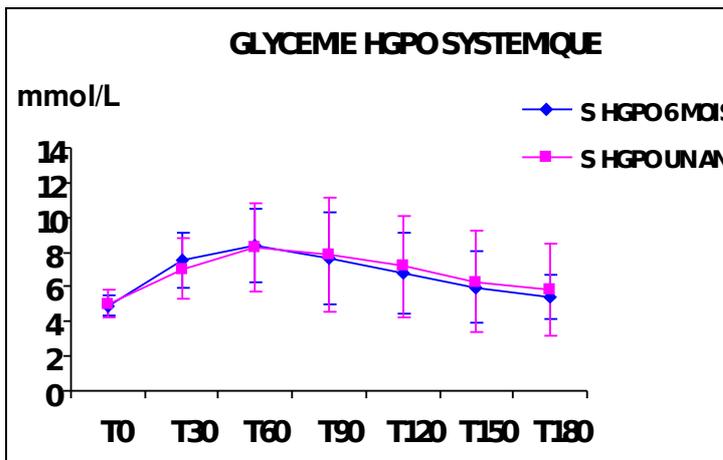
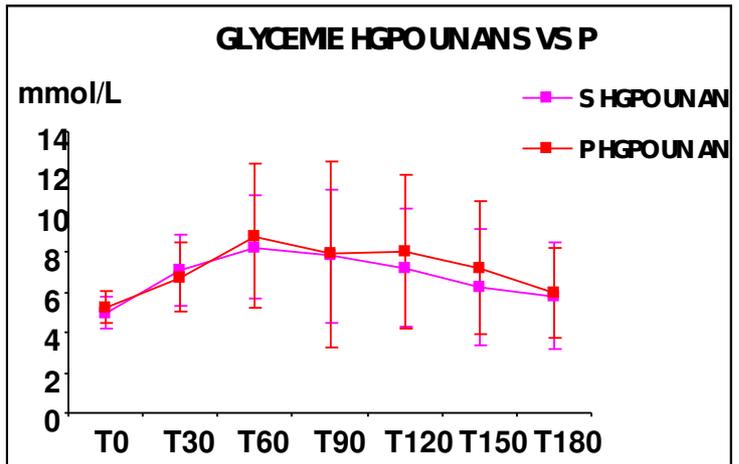
GLYCEMIE HGPO SYSTEMIQUE

	S HGPO 6 MOIS	S HGPO UN AN	EC S HGPO 6 MOIS	EC S HGPO UN AN
T0	4,93	5,02	0,57	0,77
T30	7,53	7,01	1,55	1,75
T60	8,36	8,26	2,14	2,58
T90	7,63	7,84	2,65	3,31
T120	6,83	7,18	2,33	2,93
T150	5,98	6,29	2,03	2,9
T180	5,41	5,8	1,32	2,66

GLYCEMIE HGPO PORTE

	P HGPO 6 MOIS	P HGPO UN AN	EC P HGPO 6 MOIS	EC P HGPO UN AN
T0	5,6	5,35	0,88	0,76
T30	7,77	6,6	2,45	1,72
T60	10,1	9,08	3,37	3,61
T90				4,63
T120				3,83
T150				3,35
T180				2,23





LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ADP : Adénosine Di Phosphate

AMPc : Adénosine Mono Phosphate cyclique
Apo B : Apolipoprotéine B
ARN : Acide Ribo Nucléique
ARN : Acide Ribo Nucléique
ATP : Adénosine Tri Phosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébrale
AVP : Accident de la Voie publique
BMI : Body Mass Index (poids en kg / taille en m²)
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMV : Cyto Mégalo Virus
CNI : Inhibiteurs de la calcineurine
ECG : Electro Cardio Gramme
EDTA : Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique
eNOS : Endothelial nitric oxide synthase
GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP : Glucagon-Like Peptide
GLUT : Glucose
HDL : High Density Lipoprotein
HGPO : Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale
HIV : Human Immunodeficient Virus
HLA : Human Leucocyte Antigen
HPLC : High Performance Liquid Chromatographie
HTLV: Human T Lymphoma Virus
IGF : Insulin Growth Factor
IP3 : Inositol Tri Phosphate
IPTR : International Pancreas Transplant Registry
IR : Insulin Receptor
IRS : Insulin Receptor Substrat
LDL : Low Density Lipoprotein
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MMF : Acide micophénolique
NAD : Nicotinamide Adénosine Dinucléotide
NADH : Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Hydrogène
NOS : Nitric Oxide Synthase
PAK :Pancreas after Kidney
PEG : Poly Ethylène Glycol
PSA : Prostatic Specific Antigen
PTA : Pancreas Transplant Alone
RE : Réticulum Endoplasmique
SPK : Simultaneous Pancreas Kidney
TC : Traumatisme Crânien
UI : Unité International

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Nom-Prénom : BONHOURS Xavier

Titre de la Thèse :

**EVALUATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE ET LIPIDIQUE APRES UNE
TRANSPLANTATION PANCREATIQUE**

Etude rétrospective chez 67 patients transplantés au CHU de Nantes de 1999 à 2003

Résumé de la thèse :

De novembre 1999 à novembre 2003, 67 patients diabétiques de type 1 en insuffisance rénale terminale ont bénéficié d'une transplantation rein/pancréas combinée au sein de l'ITERT à Nantes. L'objectif de cette étude rétrospective, est d'analyser à un an les paramètres biochimiques et endocriniens, afin d'évaluer l'impact de la transplantation sur les métabolismes glucidique et lipidique. Deux traitements immunosuppresseurs (avec et sans corticoïdes), ainsi que deux types de dérivation chirurgicale endocrine du greffon dans la circulation (systémique ou portale) sont comparés. Un an après la transplantation 86,5 % des patients ont normalisé leur HbA1c et leur glycémie, sans apport d'insuline exogène et ont amélioré significativement le bilan lipidique. Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements immunosuppresseurs et entre les deux types de dérivation endocrine sur les paramètres glucidiques et lipidiques étudiés. Nous concluons d'après cette étude, que la technique chirurgicale de dérivation endocrine du greffon dans la circulation portale est plus physiologique que la dérivation systémique, et que la non utilisation de corticoïdes en phase d'induction dans le protocole immunosuppresseur s'accompagne des mêmes résultats qu'un protocole immunosuppresseur incluant des corticoïdes.

**Mots-clés : TRANSPLANTATION - PANCREAS - INSULINE - METABOLISME LIPIDIQUE –
METABOLISME GLUCIDIQUE - CORTICOIDES**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean Marie BARD
Professeur de Biochimie UFR de Pharmacie de Nantes

Asseseurs : Monsieur le Professeur Patrick LUSTENBERGER
PU-PH Biochimie spécialisée CHU Nantes
Monsieur le Docteur Georges KARAM
PH Urologie CHU Nantes
Monsieur le Docteur Diego CANTAROVICH
PH Néphrologie CHU Nantes
Monsieur le Docteur Damien MASSON
MCU-PH Biochimie spécialisée CHU Nantes

Adresse de l'auteur : 9 Route De La Vallée 77710 Lorrez-Le-Bocage-Préaux

