UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

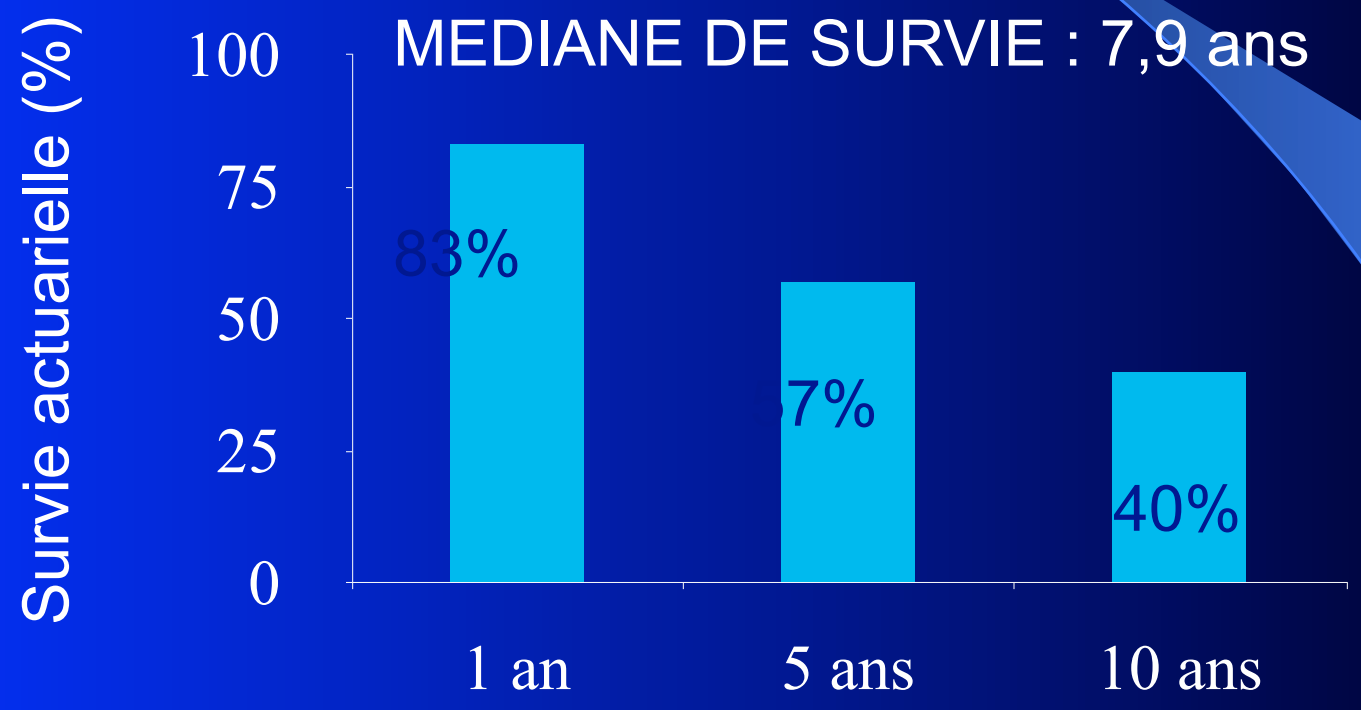
Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

La transplantation combinée poumon îlots pancréatiques dans la mucoviscidose

Laurence KESSLER – GRAGIL
Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CRCM Alsace - Hôpitaux Universitaires - Strasbourg

Collège de Pathologie Respiratoire d'Alsace – 23 octobre 2010

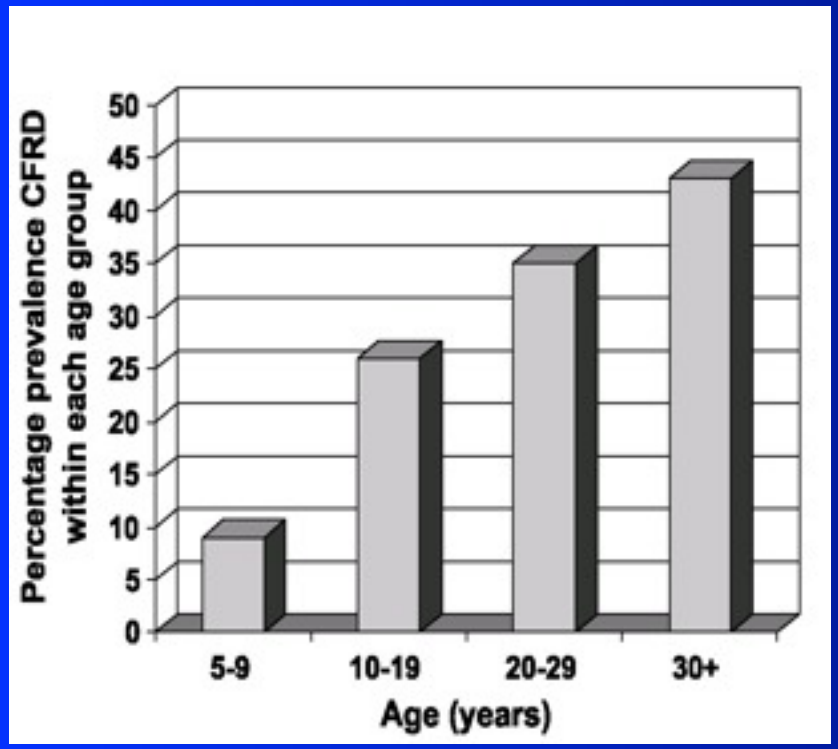
La transplantation pulmonaire le traitement ultime de la mucoviscidose



(Christie JD et al, J Heart Lung Transplant, 2009)

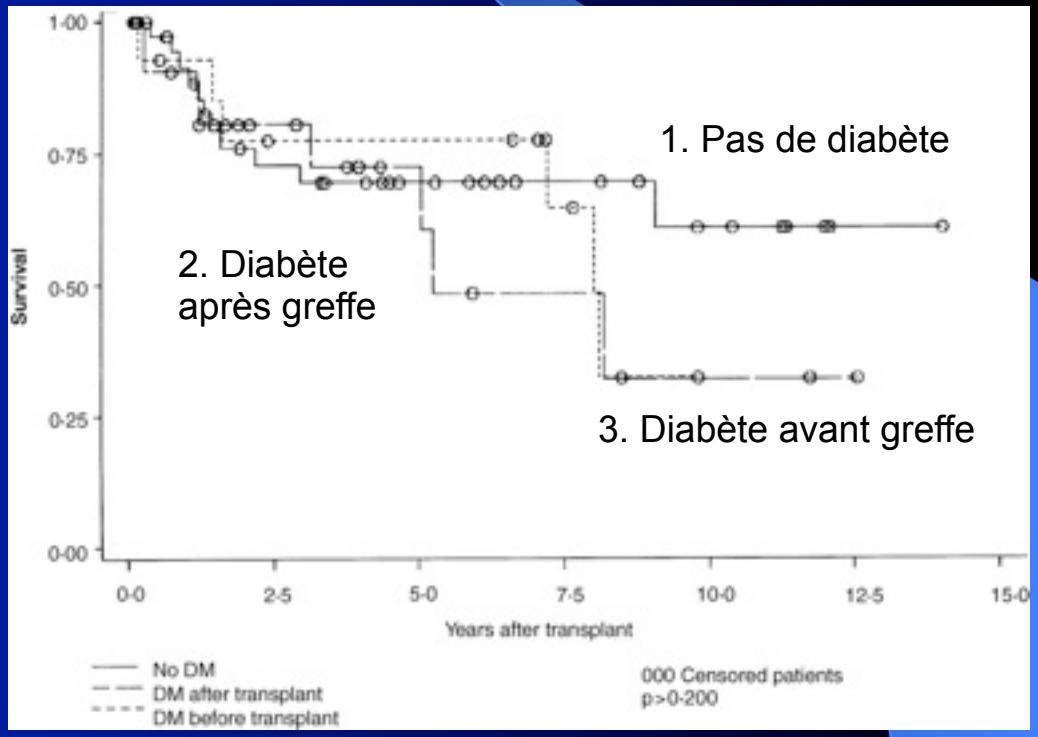
Le diabète: un enjeu majeur en transplantation pulmonaire

Prévalence du diabète



(Moran A, et al, Pediatr Diabetes, 2000, 1, 41-8)

Survie post transplantation



(Hadjiliadis D et al, clin Transplant, 2005, 6, 773-8)

Le diabète de la mucoviscidose une situation métabolique difficile

- Avant la greffe pulmonaire
  - Physiopathologie de la maladie
  - Infection chronique
  - Contexte de dénutrition et alimentation variable
  - Observance thérapeutique difficile
- Après la greffe pulmonaire
  - Effet diabétogène des traitements immuno suppresseurs dose dépendante
  - Insuffisance rénale évolutive

La transplantation de pancréas une alternative biologique envisageable

- Production continue autorégulée d'insuline
- Greffons pulmonaire et pancréatique issus du même donneur limitant l'immunisation dans le système HLA
- Une seule et même immunosuppression
  - Greffe combinée pancréas-foie / pancréas-poumon

Greffe combinée poumon

Pancréas

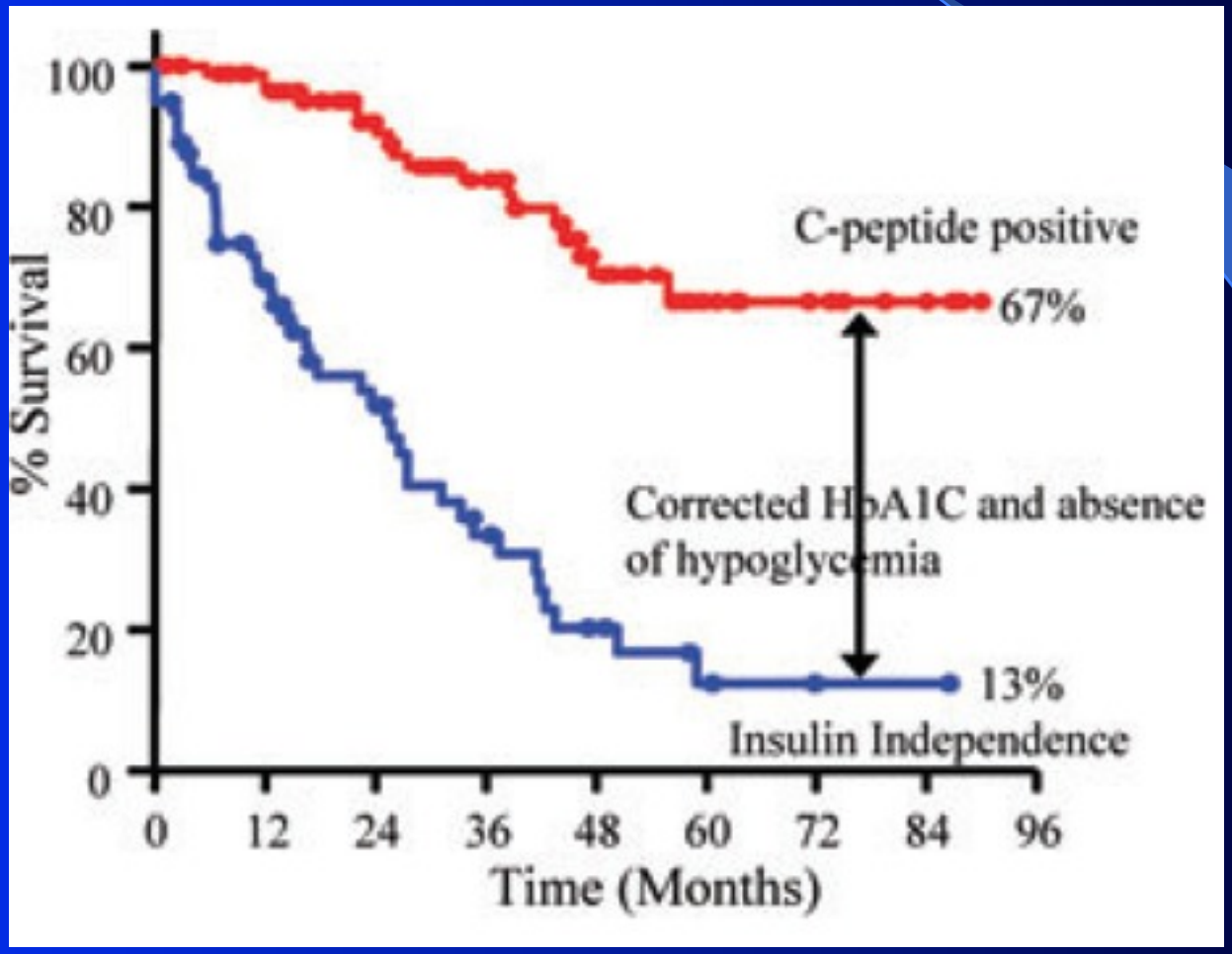
- Correction du déficit pancréatique exocrine et endocrine
- Insulino indépendance durable
- Intervention abdominale
- Complications chirurgicales
  - Thrombose vasculaire
  - Péritonite, abcés

Ilots pancréatiques

- Correction du déficit endocrine
- Restauration d'une normo glycémie en absence d'hypoglycémie
- Recours à un traitement insulinique à faible dose
- Pas d'intervention chirurgicale abdominale
- Anesthésie locale

(JA Fridell et al. J. of Cystic Fibrosis 2008)

Résultats de la greffe d'îlots pancréatiques chez le DT1

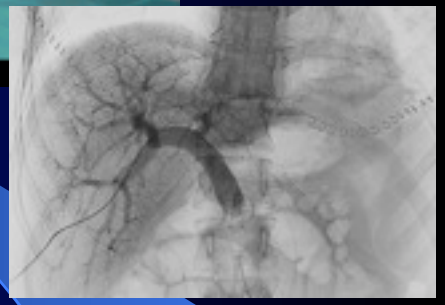


(Alejando R et al, Transplantation, 2008)

Les données actuelles de la greffe combinée poumon îlots

- 4 observations cliniques
- 1 observation historique en 1993 (Genève)
  - Injection des îlots par voie chirurgicale dans le même temps que la greffe pulmonaire
- 3 observations récentes (Strasbourg: 2, Genève: 1)
  - Injection des îlots par voie RX portale
  - Dans la semaine qui suit la greffe pulmonaire

La technique



Prélèvement du bloc bi-pulmonaire et du pancréas chez le même donneur

Greffe bi pulmonaire

Extubation

Greffe Ilots pancréatiques

Diminution de l'immunosuppression

Isolement et culture des îlots

Caractéristiques des patients

Patient n°	1	2	3	4
Centre	G	G	STG	STG
Sexe	M	M	M	M
Age (années)	33	25	20	31
Mutation	Δ 508	Δ 508	R553X/	Δ 508
Diabète (années)	13	18	14	21
IMC (kg/m2)	20	18	18	17
VEMS L (%)	0,42 (11)	0,82 (18)	0,99 (24)	0,92 (21)
C peptide (μg/L)	0,12	0,26	< 0,1	0,21
HbA1c (%)	7,4	12	9,6	9,8
Besoins en insuline (UI/Kg)	102	42	120	100

Caractéristiques de la greffe

Patient n°	1	2	3	4
Nb total d' îlots	232 000	215 000	149 000	234 000
IEQ/Kg	4 146	3 870	3 310	4 680
Purity (%)	-	-	70	5
Islet culture (day)	0	3	5	7
Injection des îlots	Chirurgicale	RX	RX	RX
Traitement immunosuppresseur	Corticoïde Ciclosporine Azathioprine	Corticoïde Ciclosporine Azathioprine	Corticoïde Ciclosporine Azathioprine	Corticoïde Prograf MMF

Evolution patient N°1: greffe en 1994

Paramètres	Pré	0,5 ans	2 ans	**15 ans**
VEMS L (%)	0,4	3,1	3,0	**3,3**
IMC (kg/m^2)	20	21	23	**23**
Glycémies à jeun (mmol/L)	9,1	6	5,8	**5,4**
Besoins en insuline (U/J)	102	60	66	**44**
C peptide à jeun (µg/L)	0,12	1,5	0,6	**1,4**
HbA1c (%)	8,4	6,8	5,2	**5,2**
Nb. hypo /sem	3	0	0	**0**

(Tschopp JM et al, Chest, 1997, 6, 1685-7)

Evolution patient N°2: greffe en juillet 2003

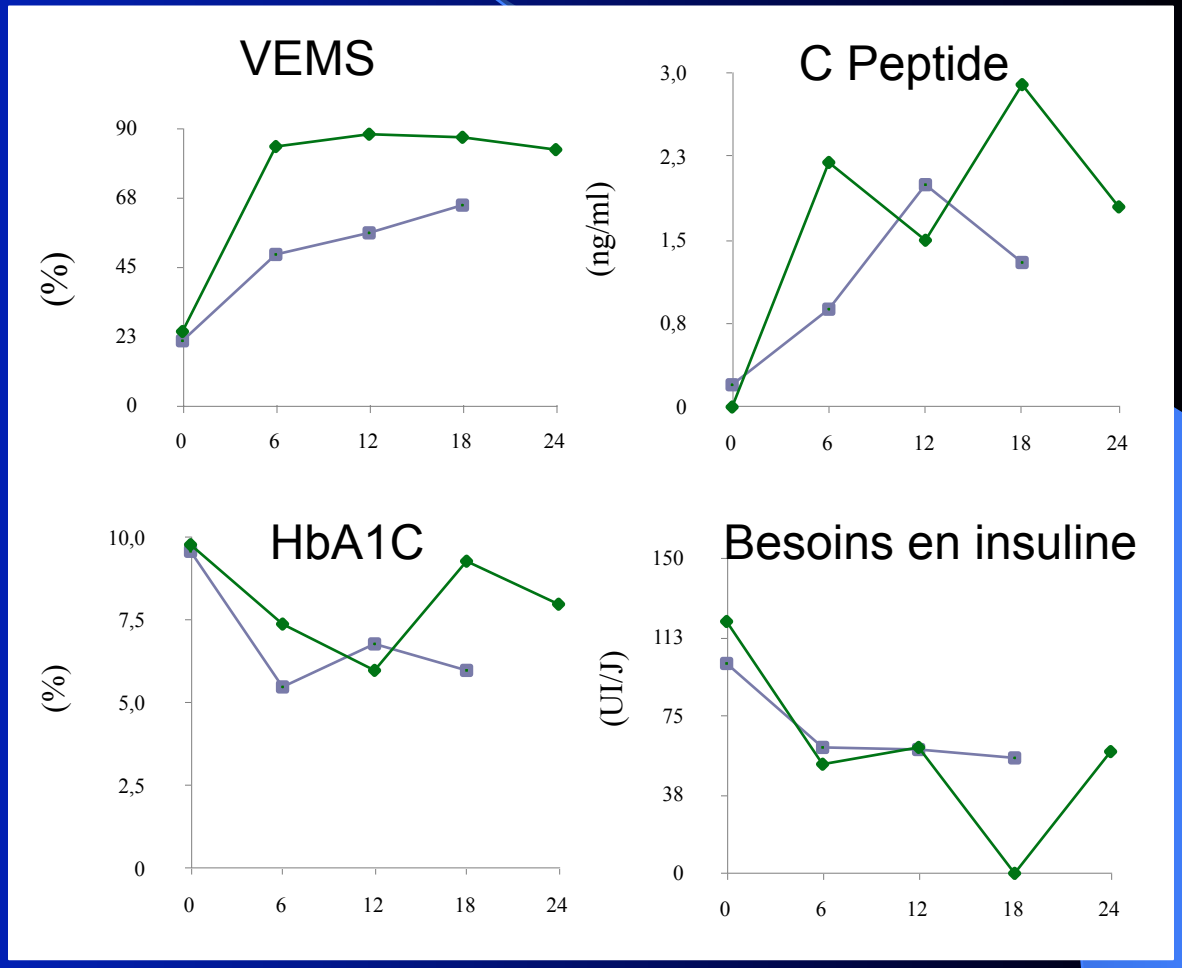
Paramètres	Pré	6 mois	12 Mois
VEMS L (%)	0,6 (18%)	3,4 (75%)	0,8 (20%)
IMC (Kg/m^2)	18	18	16
Glycémie à jeun (mmol/L)	8,1	9	8,7
Besoins en insuline (U/J)	32	60	68
C peptide à jeun (µg/L)	0,46	1,5	0,32
HbA1c (%)	12	8,3	8,7

- Episodes de rejet pulmonaire à répétition
- Traitements par bolus de corticoïde
- Retransplantation pulmonaire en juillet 2004
- Décès octobre 2008

Restauration de la fonction pulmonaire et du contrôle glycémique

Patient N°3: Greffe 29 oct et 4 nov 2007

Patient n°4: Greffe 11 et 18 mars 2008



Kessler L et al, Am J Transplant, 2010

Conclusion

- La greffe combinée poumon îlots pancréatiques permet de corriger l'atteinte respiratoire et de contrôler le diabète de la mucoviscidose
- Le nombre croissant de patients atteignant à la fois le stade de l'insuffisance respiratoire terminale et du diabète évolué va amener le clinicien à se poser la question de l'intérêt de cette greffe combinée
- Des études sont indispensables pour
  - Sélectionner les patients qui en retireront un bénéfice optimal
  - Réaliser une évaluation à long terme et sur un plus grand nombre de patients

Etude PIM
greffe combinée de Poumon et d'Ilots pancréatiques dans la Mucoviscidose

- Etude pilote, non contrôlée, multicentrique
  - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
  - Centre Universitaire Romand de Transplantation (Genève et Lausanne)
  - Hospices civils de Lyon
  - CHU de Grenoble
- PHRC national 2010-HUS, n° 470 et VLM
- 10 patients, durée 5 ans (inclusion: 4ans, suivi: 1an)

Etude PIM: Objectifs

- Principal: Evaluer l'efficacité métabolique d'une greffe d'îlots pancréatiques associée à une greffe bipulmonaire chez le patient atteint de mucoviscidose
- Secondaire
  - Evaluer la qualité de vie des patients ayant bénéficié d'une double greffe poumons-îlots
  - Evaluer la tolérance de cette technique

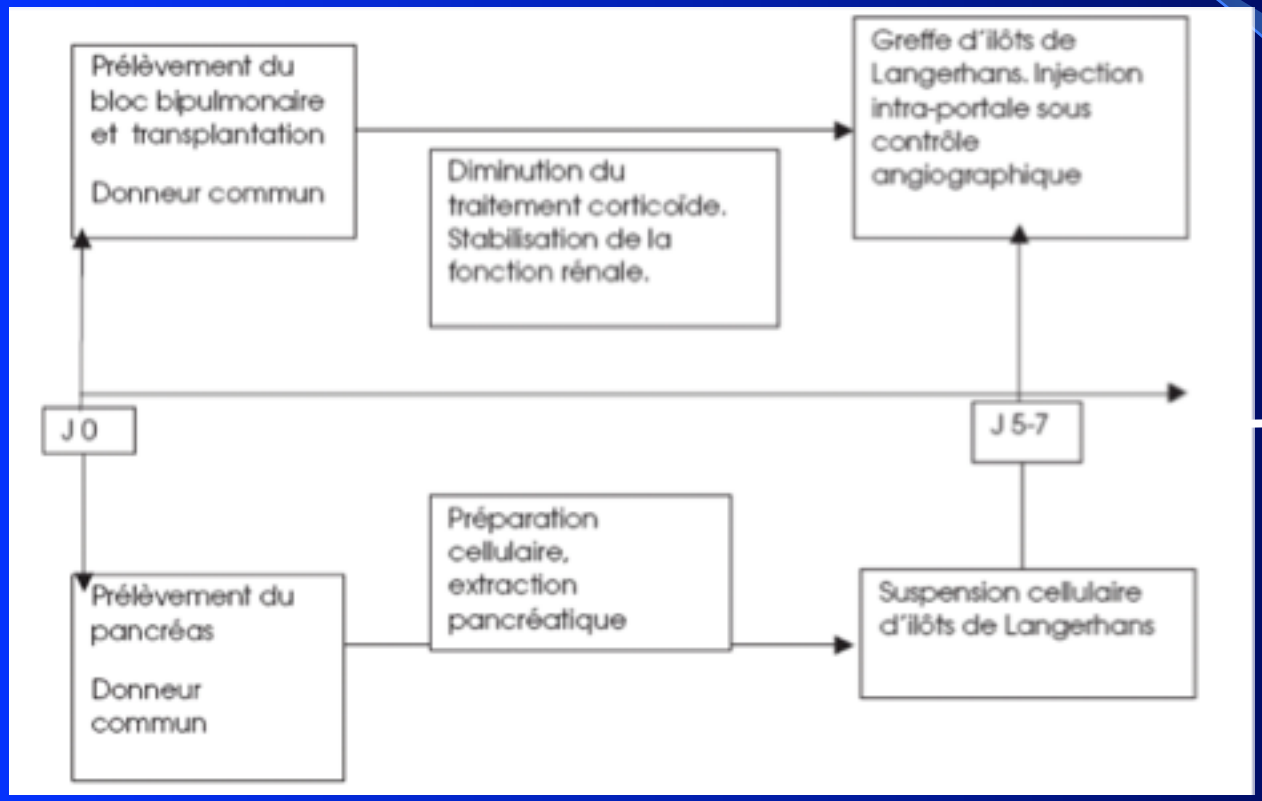
Etude PIM: Critères de jugement

- Principal: fonction pancréatique: C peptide stimulé par le glucagon
  - Δ C-peptide = C peptide stimulé à T6min / C peptide T0
  - À un an: succès si Δ C peptide > 2
- Secondaire
  - Indicateurs métaboliques: HbA1c, besoins en insuline, hypo.
  - Fonction respiratoire: VEMS, CV, infection
  - Mesure de la tolérance: rejet, mortalité, hospitalisation
  - Qualité de vie: Questionnaires SF-36, DQOL (diabète) et CFQ-14 (mucoviscidose)

Critères d'inclusion/exclusion

- Inclusions
  - Patient atteint de mucoviscidose ayant
  - une insuffisance respiratoire terminale indiquant une greffe pulmonaire et
  - un diabète insulinoprive (C peptide < 0,5 ng/mL, et/ou absence de réponse du C peptide au glucagon C peptide T6min / C-peptide T0 < 2) et non contrôlé malgré une insulinothérapie optimisée (HbA1c > 7%)
- Exclusion
  - atteinte hépatique: cytolyse hépatique > 3X
  - hépatite virale active

Déroulement de l'essai



Suivi des patients

Fin d'étude

M 1, 2,3 12

- Immunosuppression de la greffe pulmonaire
- > 100 000 îlots / pancréas

Merci