

Greffe pancréatique

Résumé de l'activité

Depuis 1976, année de la première greffe pancréatique enregistrée dans Cristal, un total de 1 529 greffes pancréatiques a été enregistré. Le nombre estimé de malades porteurs d'un greffon pancréatique est de 756 au 31 décembre 2010, soit une prévalence de l'ordre de 11,7 par million d'habitants (pmh).

Tableau PA1. Evolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe pancréatique

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liste d'attente							
Malades restant en attente au 1 ^{er} janvier de chaque année	179	170	171	150	153	158	145
Nouveaux inscrits dans l'année	133	124	105	115	125	118	
Décédés dans l'année	15	8	7	6	7	9	
Sortis de la liste d'attente	35	25	20	22	24	26	
Greffes	92	90	99	84	89	96	
Greffes (pmh)	1,5	1,5	1,6	1,3	1,4	1,5	

pmh : par million d'habitant

Inscription en attente et devenir des candidats

Liste d'attente

L'activité de greffe pancréatique reste relativement stable depuis 5 ans. Cependant, après une baisse d'activité en 2008, le nombre des greffes a régulièrement augmenté depuis 3 ans avec 84 en 2008, 89 en 2009 et 96 greffes réalisées en 2010, soit une augmentation de 14,3% et une incidence de 1,5 greffes par million d'habitants cette année.

Aux 158 malades restants inscrits en liste d'attente pour une greffe pancréatique au 1^{er} janvier 2010 se sont ajoutés les 118 nouveaux malades inscrits au cours de l'année 2010, ce qui représente un total de 276 candidats à la greffe pancréatique. Parmi ces candidats, 96 malades ont été greffés (34,8%), 9 sont décédés en liste d'attente (3,3%), 26 sont sortis de liste (9,4%), et 145 malades (52,5%) demeuraient en attente d'un greffon au 1^{er} janvier 2011.

Les critères de priorité instaurés en mai 2004 pour les receveurs de rein-pancréas (âge < 46 ans, première greffe de pancréas, non immunisés et inscrits sur les listes d'attente de rein et de pancréas) ont été modifiés en septembre 2008 avec une extension de l'âge à 48 ans. Cette extension a pris effet en février 2009. En 2010, cette catégorie prioritaire représente 54,3% de l'ensemble des candidats (69,5 % des nouveaux inscrits et 43,0% des malades restant en attente au 1^{er} janvier 2010) et 70,8% des malades greffés dans l'année. L'âge moyen des 96 malades greffés en 2010 est de 39,2 ans et l'âge moyen des donneurs de 32,4 ans. Le type de traitement au moment de l'inscription est mal connu car non renseigné dans 51% des cas. Il s'agissait d'une retransplantation dans 10,4% des cas.

Tableau PA2. Caractéristiques démographiques des donneurs de pancréas, des malades inscrits et de leur devenir en liste d'attente de greffe pancréatique en 2010

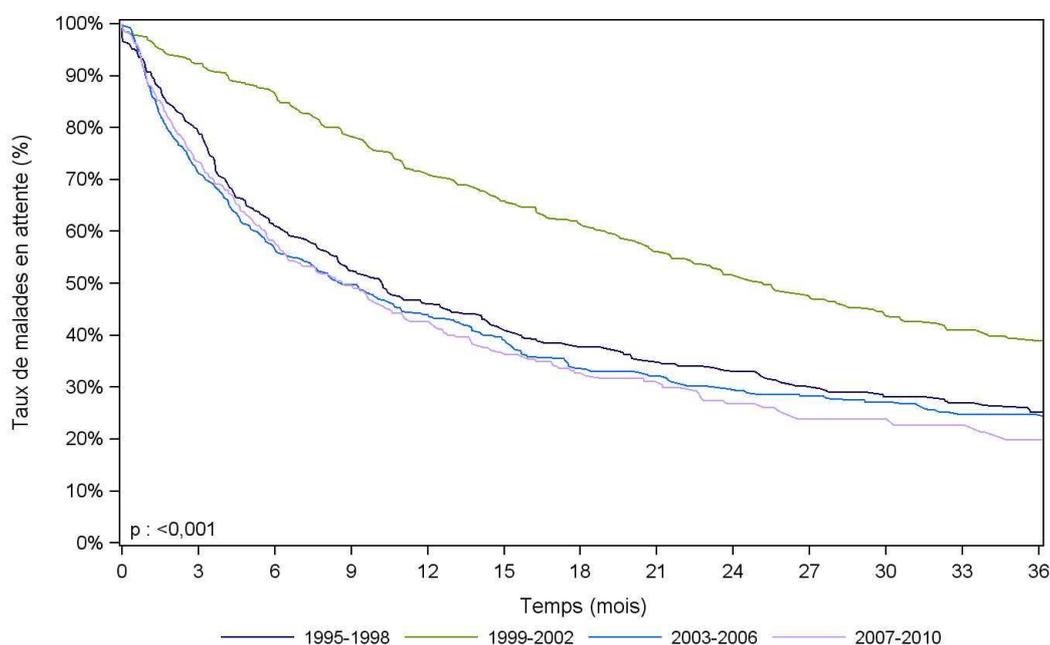
Caractéristiques	Greffons pancréatiques greffés en 2010*		Malades en attente au 1er janvier 2010		Nouveaux malades inscrits en 2010		Malades greffés en 2010	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Age								
0 - 17 ans	7	7,3	0	0,0	1	0,8	1	1,0
18 - 29 ans	33	34,4	9	5,7	17	14,4	8	8,3
30 - 55 ans	56	58,3	141	89,2	100	84,7	86	89,6
56 - 65 ans	0	0,0	8	5,1	0	0,0	1	1,0
>=66 ans	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
(m±ds,ans)	32,4	11,1	42,5	8,7	38,1	8,2	39,2	8,2
Sexe								
Masculin	61	63,5	93	58,9	66	55,9	60	62,5
Féminin	35	36,5	65	41,1	52	44,1	36	37,5
Groupe sanguin								
A	42	43,8	64	40,5	47	39,8	42	43,8
AB	3	3,1	3	1,9	3	2,5	3	3,1
B	11	11,5	28	17,7	20	16,9	11	11,5
O	40	41,7	63	39,9	48	40,7	40	41,7
Retransplantation								
Non	na	na	138	87,3	108	91,5	86	89,6
Oui	na	na	20	12,7	10	8,5	10	10,4
Pourcentage d anticorps anti-HLA								
0 - 4 %	na	na	102	64,6	84	71,2	80	83,3
5 - 79 %	na	na	40	25,3	16	13,6	7	7,3
80 - 100 %	na	na	6	3,8	0	0,0	0	0,0
manquant	na	na	10	6,3	18	15,3	9	9,4
Priorité*								
Non	na	na	90	57,0	36	30,5	28	29,2
Oui	na	na	68	43,0	82	69,5	68	70,8
Type de traitement à l'inscription								
Dialysé	na	na	77	48,7	55	46,6	34	35,4
Non dialysé	na	na	14	8,9	3	2,5	13	13,5
Non renseigné	na	na	67	42,4	60	50,8	49	51,0
Total	96	100,0	158	100,0	118	100,0	96	100,0

*Patients âgé de moins de 48 ans strictement, en attente d'une 1ère greffe de pancréas, Ac anti-HLA <5 %, inscrits en liste d'attente rein et pancréas
na=non applicable
m ± ds=moyenne ± déviation standard

Durée d'attente avant greffe

La durée médiane d'attente avant greffe pancréatique lors de greffes combinées rein-pancréas, calculée par la méthode de Kaplan-Meier, est passée de 10,2 mois pour la cohorte des malades inscrits entre 1995 et 1998 à 25,2 mois pour ceux inscrits entre 1999 et 2002. Elle est redescendue à 8,6 mois pour les malades inscrits entre 2003 et 2006 et à 8,7 mois pour les malades inscrits entre 2007 et 2010. Cette baisse de la médiane d'attente entre les deux dernières périodes est due à la mise en place, depuis octobre 2002, d'une catégorie d'attribution prioritaire du greffon rénal en cas de greffe combinée rein-pancréas et à l'élargissement de cette priorité aux malades âgés de moins de 45 ans depuis 2004 puis à moins de 48 ans depuis 2009. La mise en place de cette priorité a donc réellement permis de faciliter l'accès à la greffe combinée rein-pancréas des jeunes diabétiques en insuffisance rénale chez qui l'intérêt de la réalisation de la greffe combinée à un stade précoce a largement été rapporté dans la littérature. De plus, sur la dernière période la baisse du taux d'inscriptions alors que l'activité de greffe se maintient a contribué à la diminution de la durée d'attente observée.

Figure PA1. Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2010)



Période d'inscription	n	Médiane d'attente (mois)	Intervalle de confiance à 95%
1995 - 1998	327	10,2	[8,2 - 13,0]
1999 - 2002	356	25,2	[21,5 - 30,0]
2003 - 2006	429	8,6	[6,9 - 10,8]
2007 - 2010	434	8,7	[6,5 - 10,4]

Mortalité en liste d'attente

Au cours de l'année 2010, 9 malades inscrits sur la liste d'attente (3,3% des candidats à la greffe pancréatique) sont décédés.

Prélèvement en vue de greffe pancréatique

Le pancréas est un organe fragile et difficile à prélever, ce qui limite le nombre de prélèvements. En 2010, 120 pancréas ont été prélevés en vue d'une greffe d'organe, soit 8,1% des donneurs en état de mort encéphalique prélevés d'au moins un organe, soit le même nombre qu'en 2009 soit une activité stable après la baisse de 18,3% observée entre 2007 et 2008. Par ailleurs, 84 pancréas ont été prélevés afin de réaliser un isolement des îlots de Langerhans.

Tableau PA3. Evolution du nombre de donneurs décédés et prélevés d'un greffon pancréatique parmi les donneurs d'au moins un greffon

Année	Donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'un pancréas en vue de greffe pancréatique	Donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'un pancréas en vue de greffe d'îlots de Langerhans	Donneur décédé en état de mort encéphalique prélevé d'au moins un organe
2005	104	102	1371
2006	118	79	1442
2007	128	86	1561
2008	105	89	1563
2009	120	70	1481
2010	120	84	1476

Activité de greffe pancréatique

Parmi les 96 greffes pancréatiques réalisées en 2010, 83 étaient des greffes combinées rein-pancréas (86,5%), 12 des greffes de pancréas isolé (12,5%) et enfin 1 était une greffe multiviscérale qui consiste à greffer en un seul bloc le foie, le pancréas et l'intestin. L'activité de greffe pancréatique a globalement augmenté en France. Le taux de malades greffés (1,5 par million d'habitants) reste cependant faible.

Si on exclut une greffe multiviscérale pédiatrique, 11 équipes ont réalisé des greffes pancréatiques en 2010 mais seule 2 équipes ont réalisé plus de 20 greffes. Les greffes de pancréas isolées sont réalisées principalement dans une équipe.

Tableau PA 4. Evolution de l'activité de greffe pancréatique depuis 2000

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Greffe rein-pancréas	51	53	53	65	86	84	82	83	73	69	83
Greffe foie-pancréas	1	0	0	0	0	2	0	1	2	1	0
Greffe multiviscérale	0	0	0	0	0	0	0	4	1	3	1
Greffe pancréas isolé	2	7	6	5	17	6	8	11	8	16	12

Les greffes multiviscérales sont des greffes en bloc de 2 ou 3 organes viscéraux (foie-intestin-pancréas, ou intestin-pancréas).

Tableau PA 5. Nombre de greffes pancréatiques par équipe en 2010

	Total greffes	Rein-pancréas	Multiviscérale	Pancréas isolé
Amiens (A)	3	3	0	0
Bordeaux (A)	4	4	0	0
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	4	4	0	0
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (A)	3	3	0	0
Lyon (HCL) (A)	29	26	0	3
Nancy (A)	1	1	0	0
Nantes (A+P)	26	17	0	9
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P)	1	0	1	0
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	2	2	0	0
Paris Saint-Louis (AP-HP) (A)	12	12	0	0
Strasbourg Hôpital Civil (A+P)	1	1	0	0
Toulouse Rangueil (A)	10	10	0	0
France	96	83	1	12

Les greffes multiviscérales sont des greffes en bloc de 2 ou 3 organes viscéraux (foie-intestin-pancréas, ou intestin-pancréas).

Tableau PA 6. Durée moyenne d'ischémie froide du greffon pancréatique lors d'une greffe combinée rein-pancréas pour l'année 2010 et par équipe de greffe

Equipe de greffe	Nombre de greffes	Durée d'ischémie froide		
		Non renseignée	Moyenne (heures)	IC
Amiens (A)	3	0	7,3	0,8
Bordeaux (A)	4	3	NC	NC
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	4	0	10,8	4,0
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (A)	3	3	NC	NC
Lyon (HCL) (A)	26	1	10,5	0,5
Nancy (A)	1	0	10,7	-
Nantes (A+P)	17	0	12,0	1,0
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	2	2	NC	NC
Paris Saint-Louis (AP-HP) (A)	12	2	10,3	1,5
Strasbourg Hôpital Civil (A+P)	1	0	8,3	-
Toulouse Rangueil (A)	10	1	7,9	1,8
France	83	12	10,4	0,5

NC=non calculable si plus de 30% de données non renseignées

IC=moitié de la largeur de l'intervalle de confiance de la moyenne à 95%

Survie post greffe

La survie des greffons rénaux et pancréatiques est calculée sur les 892 greffes combinées rein-pancréas réalisées entre 1996 et 2009. On peut noter que la survie à 1 an (94,8%) et à 5 ans (82,4%) du greffon rénal est comparable à celle des greffes de rein seul. La survie du greffon pancréatique est inférieure à celle du rein (81,1% à 1 an et 70,5% à 5 ans) avec une différence de survie liée à une perte précoce du greffon pancréatique (1er mois) puis des courbes de survie des deux greffons relativement parallèles.

Tableau PA 7. Répartition des malades déclarés vivants avec un greffon fonctionnel dans les différentes équipes de greffe pancréatique, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2010 des malades ayant eu une greffe pancréatique entre 1993 et 2009

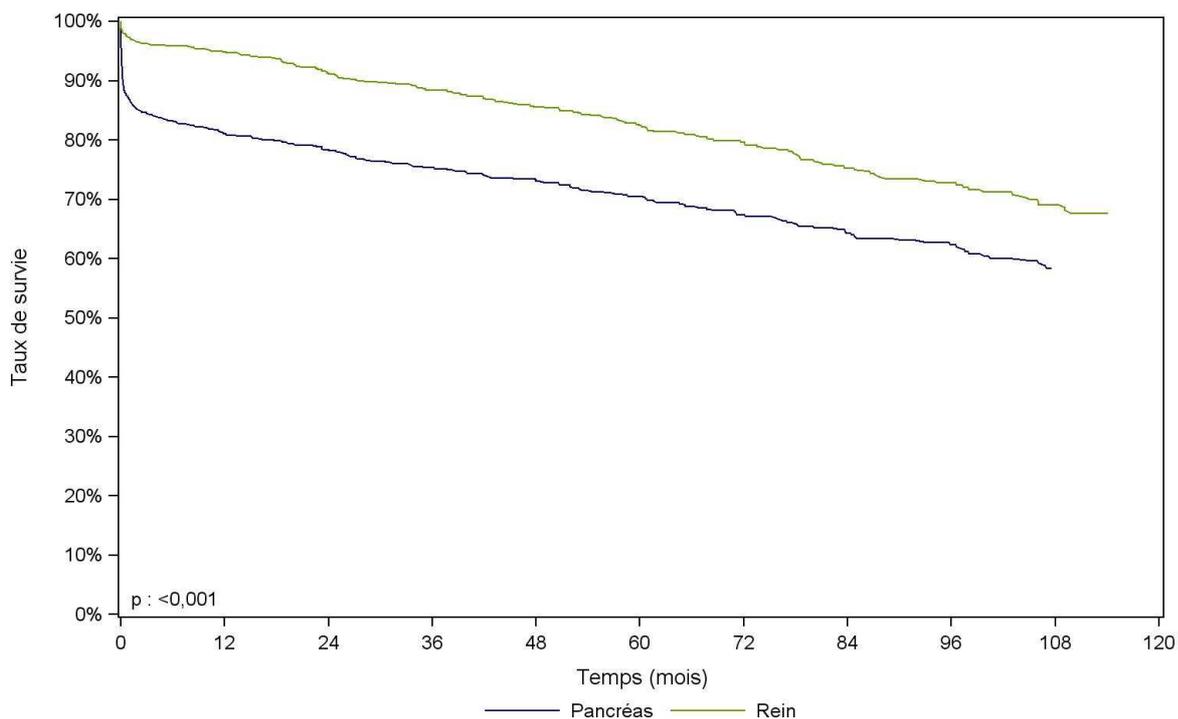
	Nombre total de dossiers	Ancienneté des dernières nouvelles (en % de dossiers)		
		0 - 1 an %	1 - 2 ans %	> 2 ans* %
Bordeaux (A)	5	0,0	60,0	40,0
Clermont-Ferrand (A) **	1	100,0	0,0	0,0
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	23	95,7	4,3	0,0
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (A)	77	39,0	42,9	18,2
Lyon (HCL) (A)	191	85,3	13,1	1,6
Montpellier La Peyronie (A)	16	81,3	18,8	0,0
Nancy (A)	11	100,0	0,0	0,0
Nantes (A+P)	204	75,0	15,7	9,3
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P) **	1	0,0	100,0	0,0
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	27	55,6	40,7	3,7
Paris Saint-Louis (AP-HP) (A)	89	87,6	7,9	4,5
Rouen (A+P)	1	0,0	100,0	0,0
Strasbourg Hôpital Civil (A+P)	15	100,0	0,0	0,0
Toulouse Rangueil (A)	9	100,0	0,0	0,0
Total	670	76,1	17,5	6,4

* pourcentage de dossiers dont les dernières nouvelles datent de plus de 2 ans ou sont manquantes

** Equipe de suivi sans autorisation d'activité de greffe pancréatique

En 2010, le pourcentage de malades pour lesquels le suivi n'est pas renseigné depuis plus d'un an est de 23,9%. Ce pourcentage a diminué par rapport à 2009 qui celui-ci était en forte hausse. Les résultats des rapports d'activité de 2006 à 2009 étaient respectivement 17,5%, 24,3%, 32,3%, 43,1%. Le taux de dossiers dont la mise à jour date de plus de deux ans ou est manquante est extrêmement variable d'une équipe à l'autre.

Figure PA 2. Survie globale du greffon rénal et du greffon pancréatique après greffe combinée de rein-pancréas (1996-2009)



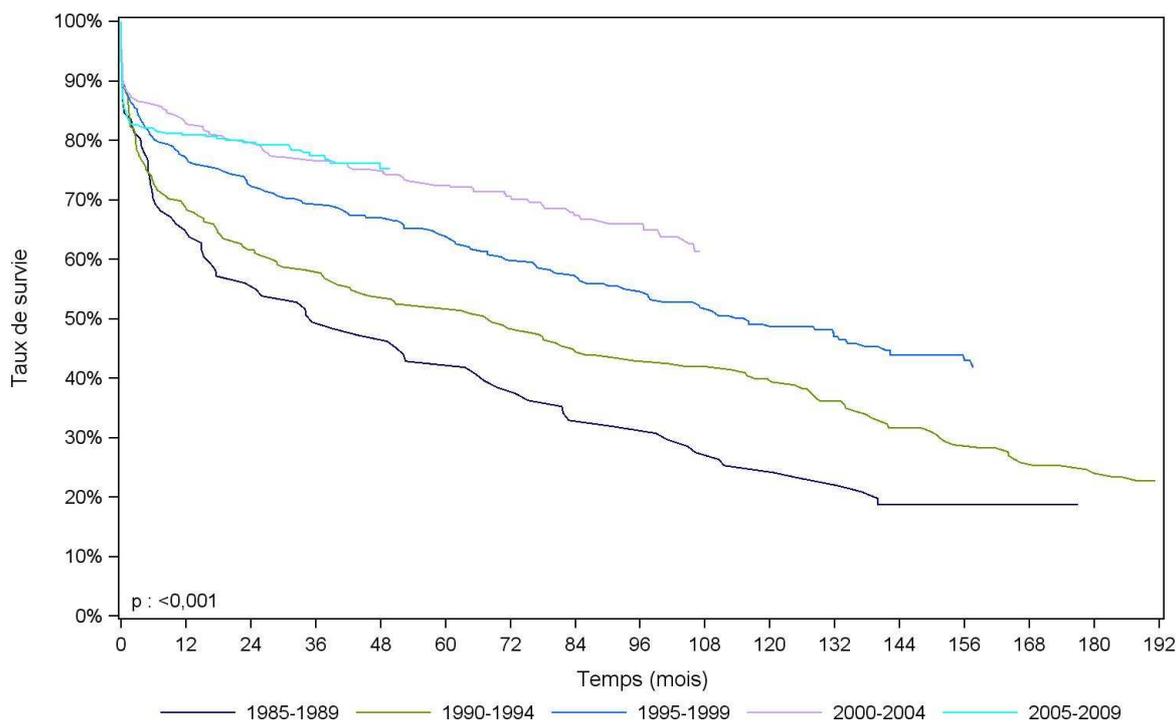
Greffon	n	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Médiane de survie (mois)
Pancréas	892	87,0% [84,6% - 89,0%]	81,1% [78,3% - 83,5%]	70,5% [67,1% - 73,6%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		767	690	346	93	
Rein	892	97,4% [96,1% - 98,3%]	94,8% [93,1% - 96,1%]	82,4% [79,4% - 85,0%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		863	808	414	117	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Figure PA 3. Survie du greffon pancréatique après greffe combinée de rein-pancréas selon la période de greffe



Période de greffe	n	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Médiane de survie (mois)
1985 - 1989	92	84,6% [75,4% - 90,6%]	64,9% [54,1% - 73,7%]	42,9% [32,6% - 52,7%]	25,3% [16,9% - 34,5%]	35,4 [15,2 - 67,0]
Nombre de sujets à risque*		77	59	39	23	
1990 - 1994	214	88,0% [82,8% - 91,8%]	68,8% [62,0% - 74,6%]	51,9% [44,9% - 58,4%]	39,9% [33,1% - 46,5%]	67,8 [37,7 - 94,4]
Nombre de sujets à risque*		183	143	105	75	
1995 - 1999	243	88,4% [83,7% - 91,9%]	77,3% [71,5% - 82,1%]	63,9% [57,5% - 69,6%]	49,1% [42,5% - 55,3%]	116,0 [84,8 - 156,0]
Nombre de sujets à risque*		214	187	146	103	
2000 - 2004	308	88,9% [84,8% - 91,9%]	83,0% [78,3% - 86,8%]	72,4% [67,0% - 77,1%]	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		272	254	206	10	
2005 - 2009	391	84,6% [80,6% - 87,9%]	81,0% [76,7% - 84,5%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		324	285	22	0	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

La comparaison des courbes de survie des greffons montre une amélioration significative ($p < 0,001$, test du Log-Rank) des résultats selon les cohortes de greffe : 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 puis 2000-2004 avec des survies à 1 an de 64,9%, 68,8%, 77,3% et 83,0% et à 5 ans de 42,9%, 51,9%, 63,9% et 72,4%. La courbe de la période 2005-2009 met en évidence un taux de survie à 1 an de 81,0%.

Tableau PA 8. Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon pancréatique fonctionnel au 31 décembre 2010, par équipe de suivi

Equipe de suivi	Nombre de malades n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon	Nombre malades suivis (dernières nouvelles ≤ 18 mois)	Nombre estimé de malades vivants avec greffon fonctionnel au 31/12/2010
Amiens (A)	3	3	3
Bordeaux (A)	9	5	7
Clermont-Ferrand (A) *	1	1	1
Créteil Henri Mondor (AP-HP) (A)	25	25	25
Grenoble (A)	0	0	0
Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (A)	79	49	66
Lille A. Calmette (A)	0	0	0
Lyon (HCL) (A)	250	223	230
Montpellier La Peyronie (A)	16	16	16
Nancy (A)	13	12	12
Nantes (A+P)	242	198	221
Paris Necker (AP-HP) (A)	3	0	1
Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P) *	2	2	2
Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)	46	26	32
Paris Saint-Louis (AP-HP) (A)	109	93	100
Paris Tenon (AP-HP) (A)	1	0	0
Rouen (A+P)	1	1	1
Strasbourg Hôpital Civil (A+P)	20	19	19
Toulouse Rangueil (A)	19	19	19
Total	839	692	756

* Equipe de suivi sans autorisation d'activité de greffe pancréatique

Etant donné l'exhaustivité des données de suivi des malades greffés pancréatiques, il n'est pas possible d'obtenir le nombre de malades porteurs d'un greffon fonctionnel par simple interrogation de Cristal. En effet, au 31 décembre 2010, 23,9% des malades greffés pancréatiques entre 1993 et 2009 restaient sans nouvelles depuis plus d'un an. Ainsi, l'estimation de ce nombre a été effectuée en deux étapes basées sur l'ancienneté des données de suivi du malade. Dans un premier temps, nous avons dénombré les porteurs d'un greffon fonctionnel dans Cristal (malades déclarés vivants sans arrêt de fonction du greffon) dont les dernières nouvelles dataient de moins de 18 mois (suivi annuel obligatoire dans Cristal). Pour les malades qui n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon depuis plus de 18 mois, le nombre de porteurs d'un greffon fonctionnel a été estimé en leur appliquant les taux de survie du greffon estimés sur la population globale.

Le nombre total de porteurs d'un greffon fonctionnel correspond à la somme de ces deux valeurs. Le chiffre ainsi estimé est encadré par deux bornes :

- la borne inférieure correspond à l'hypothèse la plus pessimiste, selon laquelle les malades non suivis sont considérés comme en arrêt fonctionnel de greffon. Cela signifie que seuls les greffés qui n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon au 31 décembre de l'année et dont les données de suivi dataient de moins de 18 mois étaient porteurs d'un greffon fonctionnel à cette date ;
- la borne supérieure correspond à l'hypothèse la plus optimiste, selon laquelle les malades non suivis sont considérés comme porteurs d'un greffon fonctionnel. En d'autres termes, tous les greffés qui

n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration de décès ou d'arrêt de fonction du greffon au 31 décembre de l'année, quelle que soit l'ancienneté des données de suivi, étaient vivants et porteurs d'un greffon fonctionnel à cette date.

Le nombre de malades porteurs d'un greffon fonctionnel est un indicateur important de la charge de travail des équipes médico-chirurgicales de greffe qui doivent assumer le suivi d'une cohorte chaque année grandissante de malades sous traitement immunosuppresseur. Le nombre estimé de porteurs de greffon pancréatique fonctionnel en France est de 756 au 31 décembre 2010.

Grefe d'îlots de Langerhans

La greffe d'îlots de Langerhans est réservée à des malades diabétiques de type I qui ne sont pas encore parvenus au stade d'insuffisance rénale, et qui ne justifient pas une indication de greffe de pancréas (organe) pour des raisons évidentes de rapport bénéfice/risque défavorable. Lors d'une greffe d'îlots de Langerhans, seuls les îlots de cellules du pancréas capables de sécréter de l'insuline sont injectés au malade. Le nombre d'îlots isolés à partir d'un donneur n'est pas toujours suffisant pour corriger totalement le diabète. Certains receveurs sont donc amenés à recevoir des îlots issus de plusieurs donneurs. Au 1^{er} janvier 2010, 31 malades étaient en attente d'une greffe d'îlots, 15 malades ont été inscrits pendant l'année. Au cours de l'année 2010, 23 malades ont bénéficié d'au moins une injection d'îlots de Langerhans pendant l'année. Parmi ceux-ci, 11 ont reçu leur première injection, 11 leur deuxième injection, 1 sa troisième injection. En 2010, les greffes d'îlots sont réalisées dans le cadre de trois protocoles de recherche clinique : un à Lille, le protocole multicentrique GRAGIL entre la France et la Suisse et un protocole TRIMECO commun à tous les centres. Les résultats à long terme de ces protocoles permettront de mieux préciser la place de la greffe d'îlots dans le traitement du diabète.

Conclusion

Malgré, l'augmentation du nombre de greffes réalisées en 2010, l'activité de la greffe pancréatique reste faible en France alors même que les résultats s'améliorent et que les greffes combinées permettent une amélioration de la survie et une diminution de la morbidité. Les caractéristiques cliniques « optimales » du donneur, la difficulté technique du prélèvement et la nécessité de déplacer les équipes chirurgicales sont un frein au développement de cette activité de greffe. Malgré l'amélioration de l'accès à la greffe depuis l'institution d'une priorité et les résultats satisfaisants de la survie du pancréas après greffe, le nombre de retrait de liste reste important et le nombre de malades inscrits reste insuffisant due probablement à une sous-inscription des malades diabétiques de type I dont l'âge ou les antécédents ne permettent pas l'accès à une attribution prioritaire. Pour faciliter le recensement des donneurs et clarifier la répartition, de nouvelles règles ont été mises en application depuis le 14 février 2011. Des critères de sélection des donneurs de pancréas pour greffe d'organe et pour isolement d'îlots ont été établis : les donneurs de moins de 50 ans et ayant un index de masse corporelle inférieur à 30 sont en priorité proposés pour une greffe d'organe au niveau local puis interrégional puis national avant d'être proposés pour les îlots et les donneurs de 50 ans ou plus et/ou ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égale à 30 sont dirigés vers les îlots. De plus, les critères d'accès à la priorité ont été à nouveau étendus en raison de l'amélioration de la prise en charge des patients diabétiques aboutissant à moins de comorbidités avec l'âge. L'accès à la priorité est donné aux patient âgés au plus de 55 ans, ayant un taux de greffons incompatibles inférieur ou égal à 25% et en attente d'une première transplantation.