

LE POINT SUR LA TRANSPLANTATION PANCRÉATIQUE (1)

A. DE ROOVER (2), O. DETRY (3), E. HAMOIR (4), T. DEFECHEREUX (3), M.-A. BEAUJEAN (5), P. BONNET (6), P. HONORÉ (7), M. MEURISSE (8), N. JACQUET (9)

RÉSUMÉ : La transplantation pancréatique améliore la qualité et l'espérance de vie du patient diabétique. Elle stabilise et entraîne une régression des complications à long terme du diabète. Les progrès réalisés en préservation d'organe et en technique chirurgicale ainsi qu'une immunosuppression plus efficace permettent d'obtenir des taux de survie du greffon pancréatique supérieurs à 90 % pour la transplantation combinée rein-pancréas et de 80 % à 1 an pour la greffe pancréatique isolée. Le risque associé à l'intervention et à l'immunosuppression doit être mis en balance avec celui lié aux complications du diabète lui-même. La transplantation combinée du rein et du pancréas apparaît actuellement comme le meilleur traitement pour le patient diabétique avec néphropathie terminale. Une greffe pancréatique isolée est indiquée chez le patient diabétique avec une fonction rénale conservée qui présente des complications sévères du diabète ou un contrôle inadéquat de la glycémie altérant sa qualité de vie.

INTRODUCTION

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale et de cécité, d'amputation et d'impotence chez l'adulte, et une des premières maladies chroniques de l'enfant. Il est associé à une athérosclérose accélérée, à une altération du métabolisme lipidique et au développement de maladies cardiovasculaires. Les anomalies du métabolisme glucidique se compliquent d'une atteinte spécifique de la microcirculation qui se traduit par des lésions de rétinopathie, de néphropathie et de neuropathie (1). Un contrôle strict de la glycémie permet de ralentir et de stabiliser les complications du diabète au prix de contrôles fréquents de la glycémie et d'injections répétées d'insuline (2). Une autre modalité thérapeutique est la transplantation pancréatique. La normalisation du métabolisme glucidique après la greffe pancréatique se traduit par des taux d'hémoglobine glycosylée, de glycémie à jeun et de profil glucidique de 24 h normaux (3, 4). Au cours des dix dernières années, le nombre de greffes pancréatiques a connu une croissance exponentielle avec plus de 15.000 transplantations réalisées entre 1966 et 2000 (fig. 1). Cette évolution traduit d'abord l'amélioration de la technique et des

(1) Conférence donnée dans le cadre des Journées d'Enseignement postuniversitaire des 5 et 6 mai 2001.
(2) Résident spécialiste, (3) Chef de Clinique adjoint, (4) Chef de Clinique associé, (7) Chef de Service associé, (8) Chef de Service, (9) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Chirurgie abdominale, endocrine et Transplantation.
(5) Chef de Clinique, Service d'Immunologie et Transplantation.
(6) Chef de Clinique, Service d'Urologie.

UPDATE ON PANCREAS TRANSPLANTATION

SUMMARY : Pancreas transplantation significantly improves the quality of life as well as the survival of the diabetic patient. It is also associated with stabilization and reversal of secondary diabetic complications. Improvements in organ preservation, surgical techniques and immunosuppression have achieved one-year graft survival of more than 90 % for combined kidney-pancreas transplant and 80 % for isolated pancreas transplantation. Recipient evaluation must weigh the benefits of the procedure with the risk associated with surgery and chronic immunosuppression. Combined kidney-pancreas transplantation appears today as the best treatment for the diabetic patient with end stage renal disease. Isolated pancreas transplantation is reserved to non-uremic patients with severe diabetic complications or with brittle glycaemic control and severe impairment of quality of life.

KEYWORDS : Diabetes - Pancreas transplantation - Immunosuppression

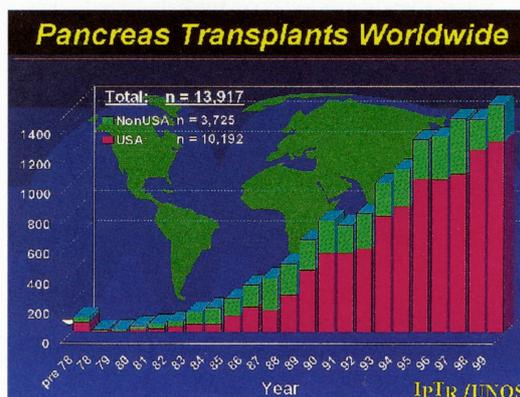


Fig. 1. Evolution du nombre de transplantations pancréatiques. Données de l'IPTR/UNOS. (<http://www.surg.umn.edu/iptr>).

résultats de l'intervention de transplantation quant au taux de survie du greffon et du patient. Elle reflète ensuite et surtout les effets bénéfiques remarquables démontrés après la greffe de pancréas sur la qualité de vie du patient, sur son espérance de vie et sur la stabilisation et la réversibilité des complications diabétiques.

SÉLECTION DES DONNEURS, PRÉLÈVEMENT ET PRÉSERVATION DU GREFFON PANCRÉATIQUE

L'amélioration des résultats de la greffe pancréatique est liée à plusieurs facteurs. La sélection des donneurs et des organes joue un rôle important. Les donneurs sont idéalement âgés de 10 à 50 ans avec un poids compris entre 30 et 80 kg (5, 6). Les contre-indications au prélèvement pan-

créatique comprennent des antécédents diabétiques chez le donneur, une pancréatite aiguë et une infiltration graisseuse importante du greffon. Bien qu'une hyperglycémie chez le donneur puisse avoir des effets délétères sur la fonction initiale et à long terme du greffon, la présence d'une hyperglycémie et d'une hyperamylasémie ne sont pas des contre-indications absolues (7). L'inspection du pancréas pendant la laparotomie permet le mieux de déterminer la qualité du greffon. L'amélioration des techniques de prélèvement permet de réaliser des prélèvements multi-organes comprenant le foie, les reins, le pancréas et l'intestin, chez pratiquement tous les donneurs indépendamment de toute anomalie vasculaire (8). Le développement de la solution de préservation de l'université du Wisconsin (UW) a permis d'étendre la durée de conservation de l'organe jusqu'à 30 heures sans altération de sa fonction, mais surtout d'améliorer la qualité de la préservation (9). Ceci se traduit par une meilleure fonction initiale et moins de complications telles que la pancréatite du greffon ou la thrombose vasculaire.

TECHNIQUE CHIRURGICALE

Le prélèvement pancréatique permet d'obtenir le pancréas avec ses vaisseaux nourriciers (artères splénique et mésentérique supérieure) et de drainage veineux (carrefour veine mésentérique supérieure et veine splénique se drainant vers la veine porte). Le deuxième duodénum est conservé de façon à permettre le drainage des sécrétions exocrines au travers de la papille (fig. 2). L'artère splénique et l'artère mésentérique supérieure sont anastomosées en termino-terminal sur les artères iliaques externe et interne d'un greffon iliaque prélevé chez le donneur de façon à faciliter la suture artérielle sur l'artère iliaque externe du receveur par un vaisseau unique et de longueur adéquate (10).

Dans une transplantation combinée rein-pancréas (fig. 2), le greffon rénal est d'abord réimplanté par une anastomose sur les vaisseaux iliaques gauches avant de réaliser l'anastomose urétéro-vésicale. Les anastomoses vasculaires pancréatiques sont réalisées sur les vaisseaux iliaques droits. Le drainage des sécrétions pancréatiques se fait traditionnellement dans la vessie. Ceci permet de doser le taux d'enzymes pancréatiques (notamment l'amylase) dans les sécrétions urinaires dont la diminution est notamment rencontrée dans le tableau de rejet (11). L'anastomose duodéno-vésicale permet aussi de réaliser facilement des biopsies du greffon par voie transurétrale (12). Le drainage des sécrétions pancréatiques par voie urinaire est

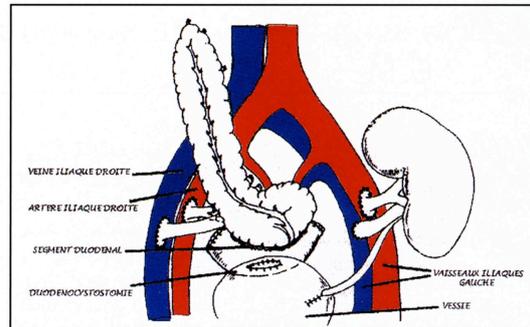


Fig. 2. Schéma de la greffe combinée rein-pancréas avec drainage vésical de la sécrétion pancréatique exocrine.

cependant la source de nombreuses complications (voir "Complications postopératoires"). L'amélioration de l'immunosuppression et le recours aux biopsies percutanées du greffon (27) ont conduit actuellement au drainage entérique du pancréas par une anastomose duodéno-jéjunale dans la transplantation combinée rein-pancréas (fig. 3) (13-15).

IMMUNOSUPPRESSION

L'immunosuppression consiste en une quadrithérapie dans la phase postopératoire précoce

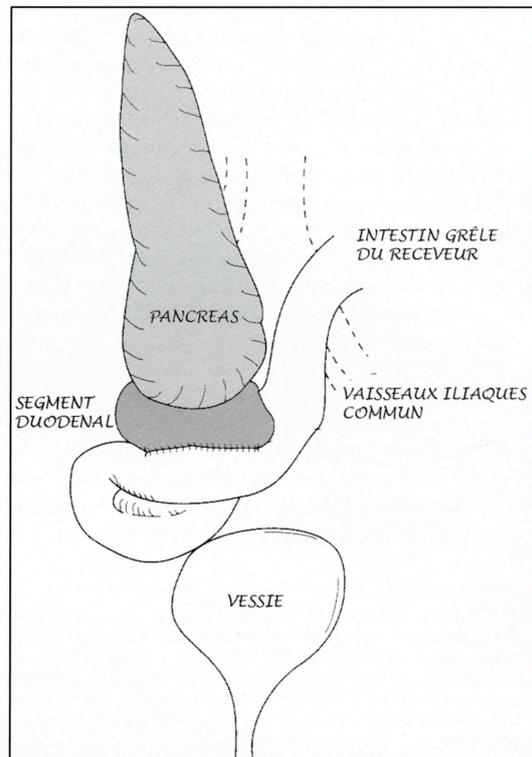


Fig. 3. Schéma de la greffe pancréatique avec drainage entérique de la sécrétion pancréatique exocrine.

avec un traitement d'induction par sérum antilymphocytaire, un traitement de fond par ciclosporine A, azathioprine et des stéroïdes à doses dégressives. Le sérum antilymphocytaire permet d'éliminer de façon non sélective (sérum polyclonal) ou plus ciblée (sérum monoclonal anti-CD3), les lymphocytes du receveur pendant les premières semaines après transplantation (16). La ciclosporine inhibe la production d'interleukine-2 (IL-2) qui joue un rôle central dans l'activation et la prolifération des lymphocytes spécifiques de l'antigène (18). L'azathioprine est un inhibiteur du métabolisme des purines et interfère avec la prolifération des lymphocytes (19). Les stéroïdes agissent à plusieurs niveaux de la réponse immunitaire, notamment dans les processus initiaux de présentation de l'antigène (20).

Depuis 1990, de nouveaux agents immunosuppresseurs ont été introduits en pratique clinique. Le tacrolimus a un mode d'action similaire à la ciclosporine A (17). Outre une action de prévention du rejet, il s'avère efficace dans le traitement d'un rejet établi. Le mycophenolate mofetil est un inhibiteur du métabolisme des purines avec une action lymphocytaire plus spécifique que l'azathioprine, qui peut également bloquer le processus de rejet (21, 22, 37). L'utilisation d'anticorps anti-IL-2 en traitement d'induction permet de diminuer l'incidence de rejet sans les effets secondaires des séra antilymphocytaires (38, 39).

RÉSULTATS DE LA GREFFE PANCRÉATIQUE

Les résultats de la transplantation pancréatique rapportés par le groupe de l'université du Minnesota avec une expérience de plus de 1.000 transplantations pancréatiques sont repris dans le tableau I. Les résultats obtenus dans la transplantation combinée rein-pancréas sont supérieurs à ceux obtenus sans la transplantation pancréatique isolée. Ceci est lié à la possibilité de détecter un rejet de façon plus précoce dans le premier groupe en surveillant l'apparition

d'une altération de la fonction rénale du patient. La présence du greffon rénal pourrait également rendre le greffon pancréatique moins susceptible au rejet (6). Le développement d'une immunosuppression plus efficace (38, 39) a permis de diminuer ce risque de rejet de façon significative (23). Les résultats de la transplantation pancréatique isolée rejoignent actuellement ceux de la transplantation combinée. Ainsi, les taux de survie du patient et du greffon pancréatique obtenus pour la période de 1998 à 2000 par Sutherland et coll. (14) sont respectivement de 100 % et 83 % à 2 ans. Bartlett et coll. rapportent également des taux de survie de 90 % à 1 an de la greffe pancréatique isolée (26).

COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES

La transplantation pancréatique est une intervention à risque en raison de la technique opératoire qui implique de nombreuses sutures vasculaires et digestives ainsi que par la sécrétion enzymatique de l'organe.

L'utilisation d'une anticoagulation postopératoire précoce a permis de supprimer pratiquement le risque de thrombose artérielle ou veineuse tandis que le risque hémorragique est inférieur à 5 % avec une technique méticuleuse (24).

Les infections précoces sont souvent d'origine chirurgicale. Les complications les plus sérieuses sont les fistules duodénales à partir des sutures duodénales latérales ou à partir de l'anastomose duodéno-vésicale (5-10 %) (5, 6, 14, 15). Souvent, elles peuvent être traitées par antibiothérapie et sondage vésical. Plus importantes, elles peuvent nécessiter une révision chirurgicale. Le développement d'abcès intra-abdominaux (15 %) est favorisé par l'inflammation du greffon pancréatique secondaire au phénomène d'ischémie-reperfusion après revascularisation qui peut parfois se compliquer de pancréatite sévère. La dialyse péritonéale avant transplantation est aussi un facteur de risque d'infection intra-abdominale postopératoire (25). Les infections tardives sont

TABLEAU I. RÉSULTATS DE LA GREFFE PANCRÉATIQUE D'APRÈS SUTHERLAND ET COLL. (14). RÉSULTATS OBTENUS DE 1994 À 2000.
* RÉSULTATS OBTENUS POUR LA PÉRIODE 1998-2000.

	Transplantation combinée rein-pancréas	Transplantation pancréatique après transplantation rénale	Transplantation pancréatique isolée
Survie du patient			
A 1 an	92 %	97 % (98 %)*	95 % (100 %)*
A 5 ans	88 %	89 %	78 %
Survie du pancréas			
A 1 an	79 %	78 % (81 %)*	76 % (88 %)*
A 5 ans	73 %	62 %	57 %
Perte du greffon			
Cause Technique	13 %	18 % (8 %)*	7 (2 %)*
Rejet	9 %	16 % (10 %)*	35 (9 %)*

liées à des agents opportunistes divers, favorisées par l'immunosuppression.

Les complications d'origine urinaire sont fréquentes (6, 15). Les infections (60 % des patients) sont aisément traitées par antibiothérapie. Le contact des sécrétions enzymatiques du pancréas avec les muqueuses urinaires se complique de cystite ou chez l'homme d'urétrite et de sténose urétrale dans 3-10 % des séries. Le placement temporaire d'une sonde urinaire permet habituellement la disparition des symptômes, mais une conversion du drainage vésical en drainage entérique est nécessaire dans les cas sévères. Les troubles hydro-électrolytiques (déshydratation et acidose métabolique) peuvent être corrigés par une hydratation adéquate et la prise de bicarbonate de sodium, mais s'ils sont sévères ou fréquents, ils peuvent également nécessiter une conversion entérique des sécrétions pancréatiques.

Le drainage entérique des sécrétions pancréatiques réalisé en première intention permet de supprimer ces complications urinaires. Le meilleur contrôle du rejet par de nouveaux schémas immunosuppresseurs et par la mise au point de biopsies percutanées explique que les taux de survie du patient et du greffon sont actuellement proches de ceux obtenus par un drainage vésical sans augmentation du taux de complications intra-abdominales.

EFFETS DE LA TRANSPLANTATION PANCRÉATIQUE

Qualité de vie

La plupart des études confirment l'amélioration de la qualité de vie ressentie par le patient (14, 28). Pour les receveurs de rein et de pancréas, le changement de style de vie est majeur avec la suppression de la dialyse, du régime et des injections d'insuline. Pour les receveurs de greffons pancréatiques isolés, plus de 90 % d'entre eux déclarent se sentir en meilleure santé après la transplantation et considèrent que la prise du traitement immunosuppresseur est plus simple que le contrôle du diabète avec le suivi de la glycémie et les injections d'insuline.

Espérance de vie

Dans l'étude rétrospective de Tyden et coll. (29), la survie de receveurs d'une transplantation combinée rein/pancréas était de 60 % à 10 ans et celle de receveur non diabétique de greffe rénale de 72 % à 10 ans. Ces résultats contrastaient avec la survie à 10 ans de receveurs diabétiques de greffe rénale isolée (37 %) et de receveurs d'une

greffe combinée avec perte de fonction du pancréas dans les 2 ans de la transplantation (33 %). Ojo et coll. ont revu les dossiers de 13.467 patients diabétiques de type I listés de 1988 à 1997 (30). Le risque de mortalité et l'espérance de vie de ces patients ont été calculés en fonction de leur statut (transplanté ou sur liste d'attente) et du type de transplantation (rein ou rein/pancréas). Le taux de survie à 10 ans d'un receveur d'une greffe combinée rein/pancréas était de 67 % à 10 ans contre 46 % pour un receveur de rein isolé. L'espérance de vie d'un patient en liste d'attente, d'un receveur de greffon rénal isolé et d'un receveur de greffe combinée rein/pancréas était respectivement de 8, 13 et 23 ans.

Complications diabétiques

La majorité des receveurs pancréatiques présentent des lésions avancées de rétinopathie proliférative qui se stabilisent après la greffe de pancréas (14, 31). Chez les patients diabétiques sans rétinopathie, la greffe prévient l'apparition de la maladie oculaire. La greffe isolée d'un rein chez un patient diabétique se traduit par la récurrence de la néphropathie diabétique dans 50 % des cas qui peut conduire à l'insuffisance rénale (31).

Plusieurs études ont démontré que la transplantation pancréatique entraîne après environ 5 ans de normoglycémie la régression et la disparition des lésions glomérulaires (14, 33). La transplantation pancréatique améliore également la neuropathie (14, 34, 35).

INDICATIONS

Etant donné la nécessité d'une immunosuppression, la transplantation pancréatique n'est pas proposée à tous les patients diabétiques. La transplantation pancréatique est destinée en première intention aux patients souffrant de néphropathie diabétique terminale (clairance de créatinine < 40 ml/min). La survie d'un patient diabétique atteint d'insuffisance rénale terminale traité par une dialyse ou une transplantation rénale était en 1994 d'environ 50 % à 2 ans et de 25 % à 5 ans (36). Chez ces patients, la greffe combinée rein/pancréas apporte sans aucun doute un bénéfice quant à la survie, la qualité de vie, et la prévention et la régression des lésions microvasculaires. L'immunosuppression déjà requise pour la transplantation rénale n'est pas substantiellement alourdie pour une greffe combinée. La situation est plus délicate chez les patients diabétiques dont la fonction rénale est préservée (clairance de créatinine > 70 ml/min). Actuellement, une greffe pancréatique isolée est

proposée au patient souffrant de deux ou plus de deux complications diabétiques significatives ou à ceux dont la labilité du contrôle diabétique se complique de coma hypoglycémique ou d'acidocétose fréquents et d'une altération significative de la qualité de vie.

La majorité des patients diabétiques répondant aux critères définis ci-dessus sont des candidats à la transplantation pancréatique. Le bilan pré-greffe doit s'assurer que les patients sont aptes à subir une intervention chirurgicale majeure et qu'ils comprennent le but et les complications potentielles de l'intervention. La compliance au traitement immunosuppresseur après la greffe est également essentielle. Les critères d'exclusions absolus sont repris dans le tableau II.

TABLEAU II. CONTRE-INDICATIONS À LA GREFFE PANCRÉATIQUE.

Age > 65 ans
Infection active
Néoplasie
Troubles psychiatriques majeurs, non-compliance thérapeutique, abus de drogues
Incapacité de comprendre la nature de l'intervention
Obésité sévère (> 130 % du BMI)
Réserve cardiovasculaire insuffisante
- Maladie coronarienne sévère non corrigible
- Fraction d'éjection < 50 %
- Infarctus myocardique récent

LA TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCRÉATIQUES

La greffe d'îlots pancréatiques permet de corriger le déficit en insuline du patient sans le soumettre aux complications induites par la production exocrine de l'organe entier. Introduite au début des années 1970, cette technique a rencontré de nombreux obstacles. La préparation d'îlots pour la transplantation nécessite des étapes de digestion enzymatique et mécanique, et de purification cellulaire de 2 ou 3 pancréas pour obtenir un nombre d'îlots suffisant pour un seul receveur. Les îlots sont alors injectés par voie portale et s'embolisent dans le foie. Cette technique plus simple et moins morbide que la transplantation pancréatique nécessite néanmoins un traitement immunosuppresseur de même intensité. Les excellents résultats de l'expérience pilote du groupe d'Edmonton au Canada (40), avec un nouveau schéma immunosuppresseur sans corticoïdes, ont été rapportés récemment dans la Revue (41). Bien que les résultats à court terme connaissent une amélioration significative par l'utilisation de nouveaux schémas immunosuppresseurs (42), des injections itératives sont nécessaires pour maintenir une insulinodépendance à long terme. La pénurie d'organes est un des écueils de la technique alors que la sensibilisation des receveurs suite à

ces transplantations répétées à partir de nombreux donneurs peut constituer un problème pour une potentielle greffe d'organe ultérieure.

Cette technique constitue la première étape d'un traitement plus ciblé qui se développera avec les techniques d'ingénierie cellulaire et de thérapie cellulaire et génique.

CONCLUSION

Contrairement à la transplantation cardiaque ou hépatique, la transplantation pancréatique n'est pas réalisée pour sauver des patients d'une mort imminente. Pour chaque patient, l'indication opératoire doit être posée en fonction du risque lié à l'intervention et à l'immunosuppression afin de bénéficier pleinement des avantages de la greffe qui se manifestent à court terme sur la qualité de vie et à long terme sur la survie et les complications diabétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nathan DM.— Long-term complications of diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1993, **328**, 1676-1685.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
3. Dubernard JM, Tajra LC, Lefrançois N, et al.— Pancreas transplantation: results and indications. *Diabetes Metab*, 1998, **24**, 195-199.
4. Robertson RP.— Pancreatic and islet transplantation for diabetes: cures or curiosities ? *New Engl J Med*, 1992, **327**, 1861-1868.
5. Leone JP, Humar A, Gruessner RW, et al.— Pancreas transplantation : indications, clinical management, and outcomes. *Front Biosci*, 1997, **1**, 34-40.
6. Stratta RJ, Larsen JL, Cushing K.— Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Ann Rev Med*, 1995, **46**, 281-298.
7. Hesse UJ, Sutherland DER.— Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipient. *Diabetes*, 1989, **38** (suppl1), 1-3.
8. Dunn DL, Morel P, Schlumpf R, et al.— Evidence that combined procurement of pancreas and liver grafts does not affect transplant outcome. *Transplantation*, 1991, **51**, 150-157.
9. Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro AM, et al.— Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery*, 1989, **106**, 685-691.
10. Gill IS, Sindhi R, Jerius JT, et al.— Bench reconstruction of pancreas for transplantation: experience with 192 cases. *Clin Transplant*, 1997, **11**, 104-109.
11. Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L, et al.— Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation*, 1987, **43**, 73-79.

12. Lowell JA, Bynon JS, Neson N, et al.— Improved technique of transduodenal pancreas transplant biopsy. *Transplantation*, 1994, **57**, 752-753.
13. Bloom RD, Olivares M, Rehman L, et al.— Long-term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation : a comparison of enteric and bladder drainage. *Transplantation*, 1997, **64**, 1689-1695.
14. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al.— Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*, 2001, **233**, 463-501.
15. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, et al.— Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg*, 1998, **228**, 284-296.
16. Eason JD, Cosimi AB.— Biologic immunosuppressive agents, in Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ Ed., *Immunosuppression in Transplantation*. Blackwell Science, Malden, 1999, 96-124.
17. Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A.— Mode of action of tacrolimus : molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit*, 1995, **17**, 584-591.
18. Batiuk TD, Kung L, Halloran PF.— Evidence that calcineurin is rate-limiting for primary human lymphocyte activation. *J Clin Invest*, 1997, **100**, 1894-1901.
19. Elion GB.— The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, **685**, 400-407.
20. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, et al.— Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-gamma. *J Immunol*, 1991, **146**, 3523-357.
21. Allison AC, Eugui EM.— Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 2000, **47**, 85-118.
22. Odorico JS, Pirsch JD, Knechtle SJ, et al.— A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*, 1998, **66**, 1751-179.
23. Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, et al.— Solitary pancreas allografts. The role of percutaneous biopsy and standardized histologic grading of rejection. *Arch Surg*, 1997, **132**, 52-57.
24. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, et al.— Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis. *J Am Coll Surg*, 1996, **182**, 285-316.
25. Papalois BE, Troppmann C, Gruessner AC, et al.— Long term peritoneal dialysis before transplantation and intraabdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Arch Surg*, 1996, **131**, 761-766.
26. Bartlett ST, Schweitzer EJ, Johnson LB, et al.— Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann Surg*, 1996, **224**, 440-449.
27. Lee BC, McGahan JP, Perez RV, et al.— The role of percutaneous biopsy in detection of pancreatic transplant rejection. *Clin Transplant*, 2000, **14**, 493-498.
28. Gross CR, Zehrer CL.— Health related quality of life outcomes of pancreas transplant recipients. *Clin Transpl*, 1992, **6**, 165-171.
29. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J.— Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin Transpl*, 2000, **14**, 505-508.
30. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al.— The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*, 2001, **71**, 82-90.
31. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, et al.— Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*, 1999, **13**, 356-362.
32. Mauer SM, Barbosa J, Vernier RL, et al.— Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1976, **295**, 916-920.
33. Wilczek HE, Jaremko G, Tyden G, et al.— Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Evidence that a simultaneously transplanted pancreas exerts a protective effect. *Transplantation*, 1995, **59**, 51-57.
34. Solders G, Tyden G, Persson A, et al.— Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes*, 1992, **41**, 946-951.
35. Allen RD, Al Harbi IS, Morris JG, et al.— Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation*, 1997, **63**, 830-838.
36. Vanrenterghem Y, Jones EH.— Report on management of renal failure in Europe. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 28-32.
37. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart J, et al.— Mycophenolate mofetil and tacrolimus as primary maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation: initial experience in 50 consecutive cases. *Transplantation*, 1999, **67**, 586-593.
38. Rasaanah SB, Light JA, Sasaki TM, et al.— A comparison of daclizumab to ATGAM induction in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients on triple maintenance immunosuppression. *Clin Transplant*, 2000, **14**, 409-412.
39. Odorico JS, Becker YT, Groshek M, et al.— Improved solitary pancreas transplant graft survival in the modern immunosuppressive era. *Cell Transplant*, 2000, **9**, 919-927.
40. Shapiro JAM, Lakey JRT, Ryan EA, et al.— Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *New Engl J Med*, 2000, **343**, 230-238.
41. Scheen AJ.— Insulino-indépendance prolongée après transplantation d'îlots de Langerhans chez le patient diabétique de type 1 : l'aboutissement d'un rêve ? *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 803-805.
42. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, et al.— Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes*, 2001, **50**, 710-719.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. De Roover, Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.