UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2002

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Evolution de la rétinopathie diabétique et de la qualité de la fonction visuelle après greffe combinée rein-pancréas ou rein-ilôts de Langerhans

AbouZeid, Hana

How to cite

ABOUZEID, Hana. Evolution de la rétinopathie diabétique et de la qualité de la fonction visuelle après greffe combinée rein-pancréas ou rein-ilôts de Langerhans. Doctoral Thesis, 2002. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:157

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:157
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:157

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de médecine clinique
Département des Neurosciences cliniques et Dermatologie
Clinique d'Ophtalmologie

Thèse préparée sous la direction du
Docteur André Dosso,
Privat-docent

Evolution de la rétinopathie diabétique et de la qualité de la fonction visuelle après greffe combinée rein-pancréas ou rein-îlots de Langerhans

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Hana AbouZeid

de

Genève

Thèse N°10290

Genève

2002

A mes parents

Table des Matières

Résumé p. 3

Introduction p. 4

Méthodes p. 10
Général *p. 10*
Groupes *p. 10*
Procédures *p. 10*
Fonction *p. 11*
Traitement *p. 11*
Status Ophtalmologique *p. 11*
Questionnaire qualité de fonction visuelle *p. 12*
Données d'intérêts *p. 13*
Méthode statistique *p. 13*

Résultats p. 14
Description des groupes *p. 14*
Fonction de greffe *p. 15*
Stades rétinopathie diabétique, traitements *p. 16*
Evolution rétinopathie diabétique *p. 16*
Evolution acuité visuelle *p. 18*
Complications ophtalmologiques liées à l'acuité visuelle *p. 19*
Questionnaire *p. 20*

Discussion p. 23

Conclusion p. 32

Tableaux p. 34

Références p. 45

Remerciements p. 51

Résumé

L’influence de la transplantation combinée rein-pancréas ou rein-îlots de Langerhans sur la rétinopathie diabétique est observée dans une étude rétrospective comprenant vingt-sept patients (53 yeux). Dix-sept patients (34 yeux) dont les critères de sélection sont les mêmes ont bénéficié d’une transplantation rénale seule et constituent le groupe contrôle.

Une stabilisation de la rétinopathie et de l’acuité visuelle est décrite après la transplantation à un pourcentage similaire dans les deux groupes. Aucun bénéfice supplémentaire n’est apporté par une transplantation combinée dans l’amélioration de la rétinopathie.

Ce résultat est probablement lié à la chronicité importante de la rétinopathie et du nombre élevé de patients traités par panphotocoagulation avant la transplantation.

Une amélioration subjective de la qualité de la fonction visuelle après la greffe est décrite par les patients des deux groupes qui ont répondu à un questionnaire détaillé.

Seule une transplantation combinée effectuée avant un stade avancé de rétinopathie permettrait de déterminer l’effet propre d’une telle transplantation sur l’évolution de la rétinopathie diabétique.

Introduction

Le diabète est la maladie endocrine la plus répandue dans le monde. La prévalence actuelle est de 6,2% de la population générale aux Etats-Unis et de 0,19% de la population âgée de moins de vingt ans (NHIS, 1999) : sa portée est donc considérable en termes de santé publique. Les complications chroniques du diabète telles que la microangiopathie ou la macroangiopathie ont des implications socio-économiques majeures reconnues de par leurs conséquences sur la qualité de vie des patients. C'est davantage sur l'une des formes de microangiopathie qu'est centré ce travail, plus précisément sur la rétinopathie diabétique.

La prévalence de la rétinopathie diabétique tous stades confondus atteint les 80% après 20 ans de diabète chez les patients insulino-dépendants et 20% chez les patients insulino-indépendants (Ferris et al., 1999): celle-ci représente ainsi une complication majeure. Par ailleurs, une des premières causes de cécité dans le monde et de manière plus marquée en Europe (Kocur et al., 2002) et aux Etats-Unis (Johnson et al., 1998) reste l'ophtalmopathie diabétique dans la mesure où 50% des patients atteints d'une rétinopathie diabétique proliférative sont à risque de devenir aveugles dans les cinq ans (Ferris et al., 1999) : ceci constitue un problème important tant en termes de qualité de vie qu'en termes de coûts sociaux. La cécité peut également être la conséquence d'un œdème maculaire qui représente ainsi avec la rétinopathie diabétique proliférative un facteur déterminant dans les choix thérapeutiques de la maladie diabétique. Les efforts de recherche et de comparaison des différentes options thérapeutiques prennent ici tout leur sens.

Cinq processus principaux sont responsables du développement de la rétinopathie diabétique : l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la formation de microanévrismes rétiniens, l'oblitération de capillaires rétiniens, la néoformation de vaisseaux rétiniens et de tissu fibreux adjacent, et la contraction à la fois de ces proliférations microvasculaires et du corps vitré (Massin et al., 1996 ; Engerman, 1989).

La première manifestation de la rétinopathie diabétique consiste donc en une modification de la paroi vasculaire des capillaires rétiniens : on assiste à un amincissement de la paroi vasculaire causé par la perte des péricytes (Dosso et al., 1999). Il s'ensuit une augmentation de la perméabilité vasculaire. A ce stade de la maladie, les signes cliniques de la rupture de la barrière hémato-rétinienne sont réversibles si un contrôle glycémique adéquat est mené.

L'étape suivante consiste en l'établissement d'une véritable vasculopathie qui quant à elle est irréversible et explique l'évolution souvent indépendante de la rétinopathie diabétique qui peut s'aggraver malgré une stabilisation métabolique du diabète.

Les lésions microvasculaires consistent au développement de microanévrismes capillaires dont le stimulus de formation n'est pas encore élucidé mais semble lié à la modification de la paroi vasculaire, notamment la perte des péricytes qui pourraient en mourant sécréter des facteurs vasoprolifératifs. Une autre hypothèse avancée par Orlidge et D'Amore (1987) consiste à dire que les péricytes de leur vivant sécrètent des facteurs inhibiteurs de la prolifération endothéliale et qu'une fois les péricytes disparus, on assiste à l'apparition d'une telle prolifération (Hirschi et D'Amore, 1997).

Les microanévrismes prennent un aspect sacculiforme au départ de capillaires altérés, ils se trouvent au voisinage de zones d'occlusion capillaire, deuxième forme majeure de lésion microvasculaire, responsables d'une ischémie rétinienne chronique. Les plages

d'occlusion capillaire, les veines boudinées, les boucles veineuses et les « anomalies microvasculaires intrarétiniennes » sont les signes d'une rétinopathie pré-proliférative. A ce stade, le risque de progression vers une rétinopathie proliférative est très grand. La tortuosité des capillaires et la dilatation veineuse sont également décrites comme lésions microvasculaires dégénératives déterminantes du point de vue pronostique mais la seule visualisation précoce possible par le praticien de ces lésions microvasculaires étant celles des microanévrismes, ceux-ci ont été choisis comme l'une des bases de la classification des stades de la rétinopathie diabétique.

La présence combinée des lésions microvasculaires telles que microanévrismes, oblitération capillaire, dilatation veineuse et d'une hyperperméabilité vasculaire mène à la transsudation d'éléments plasmatiques ayant pour conséquence l'œdème rétinien, la formation d'exsudats durs composés de dépôts lipidiques, formation directement liée à la concentration lipidique du sang (Chew et al., 1996), l'apparition d'exsudats mous constituants des micro-infarctus rétiniens, et enfin l'occurrence d'hémorragies rétiniennes rapidement résorbables.

L'épaississement rétinien maculaire qui peut se former par le même mécanisme constitue la maculopathie diabétique responsable d'une éventuelle perte de vision centrale perçue par le patient. On parle de maculopathie focale lorsqu'on retrouve des zones bien délimitées associant œdème et exsudats durs, et de maculopathie diffuse lorsque ces deux entités sont réparties uniformément sur la macula. Par ailleurs, lorsqu'on observe une baisse de la vision centrale associée à un aspect relativement normal de la macula, on parle de maculopathie ischémique. Celle-ci est caractérisée à l'angiographie fluorescéinique par un élargissement de la zone avasculaire fovéale.

Lorsque l'ischémie chronique rétinienne mène à la formation de néovaisseaux rétiniens, le stade de rétinopathie proliférative est alors atteint. Ce stade est également caractérisé par l'apparition d'un tissu fibreux adjacent aux néovaisseaux. Si la néovascularisation peut régresser, le tissu fibreux persiste quant à lui et s'opacifie alors significativement. Cette prolifération fibrovasculaire s'insère sur le pôle postérieur du corps vitré et sa croissance se fait dans le plan vertical créant ainsi des adhérences vitréennes. On comprend dès lors que la contraction du corps vitré, qui survient naturellement avec l'âge mais de manière plus précoce chez les patients diabétiques, puisse engendrer des hémorragies prérétiniennes ou des décollements de la rétine (Davis et al., 1965). Les hémorragies vitréennes répétées mènent à leur tour à l'accumulation d'un tissu conjonctif contractile qui en se contractant cause de nouveaux décollements de la rétine quand bien même la néovascularisation serait en régression. La perte de vision est donc la conséquence des hémorragies vitréennes et des décollements de rétine eux-même résultants des phénomènes de traction sur les néovaisseaux et non des néovaissseaux eux-mêmes ; cette perte de vision est le plus souvent irrémédiable malgré la régression occasionnelle de la maladie. Il est aisé de saisir la raison pour laquelle par ce mécanisme les néovaisseaux localisés à proximité de la papille sont de pronostic plus sombre que les néovaisseaux prérétiniens (ETDRS, 1991).

L'altération tardive de la fonction visuelle du patient diabétique correspondant à l'apparition de complications oculaires avancées telles qu'hémorragies vitréennes ou décollements de rétine justifie un suivi précoce rapproché et l'application de traitements préventifs ciblés.

La panphotocoagulation au laser argon est reconnue comme étant un moyen efficace de freiner l'évolution de la maladie rétinienne (ETDRS, 1991) par son effet indirect sur l'ischémie rétinienne qui limite les stimuli de la néovascularisation. On recommande l'application précoce de ce traitement à savoir dès le stade de rétinopathie non proliférative

modérée à sévère ou dans un stade précoce de rétinopathie proliférative de manière à ce que le bénéfice escompté justifie les risques inhérents au traitement. L'importance du suivi ophtalmologique rapproché des patients diabétiques est donc d'envergure dans le sens où un traitement tardif amènerait peu de bénéfices et un traitement très précoce comporterait trop de risques, notamment hémorragiques, mais dont le principal est l'œdème maculaire. Les formes sévères de maculopathie sont également traitées par photocoagulation au laser.

Le deuxième traitement majeur de la rétinopathie diabétique est la vitrectomie au cours de laquelle on évacue le sang accumulé dans le corps vitré. Cette dernière permet non seulement de remédier aux effets délétères de la contraction du corps vitré avec son effet de traction sur le tissu fibrovasculaire pathologique et la rétine adjacente, mais également de mettre à plat les plages rétiniennes détachées, et ce dans un même temps opératoire. Le bénéfice de ce type d'intervention est établi même en l'absence d'hémorragies vitréennes sévères (DRVS, 1990).

Toutefois, ces deux thérapies, la panphotocoagulation et la vitrectomie représentent des traitements focaux d'un processus dont les facteurs de risque sont davantage d'ordre systémique. En effet, la durée du diabète, le contrôle glycémique (Klein et al., 1996 ; Reichard et al., 1993), l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et leur incidence sur la néphropathie diabétique sont les facteurs déterminants dans l'évolution de la rétinopathie diabétique (Klein et al., 1984) raison pour laquelle ces facteurs sont la cible commune de toutes les recherches thérapeutiques actuelles de la maladie diabétique, qu'elle soit de type I ou de type II.

Le cristallin représente également une autre structure oculaire majeure touchée par la maladie diabétique. La fréquence des phakectomies pour cataractes est plus élevée chez les patients diabétiques et se fait à un âge moins avancé (Klein et al., 1995). Les patients dont le contrôle glycémique est instable peuvent développer des opacités cristalliniennes spécifiques dites « en flocons de neige » de manière précoce (Klein et al., 1985) : le métabolisme glucidique, celui du sorbitol en particulier, est bien sûr en cause dans la pathogénie des cataractes secondaires au diabète.

Toutefois, la phakectomie systématique chez les patients diabétiques est à considérer avec prudence dans la mesure où il a été récemment démontré que cette intervention peut dans les mois qui la suivent aggraver l'évolution de la rétinopathie diabétique ou de l'œdème maculaire plus précisément (Pollack et al., 1992) ou être responsable de l'apparition secondaire d'un glaucome néovasculaire.

Le glaucome néovasculaire représente en effet une autre cause importante de perte d'acuité visuelle secondaire au diabète (Klein et al., 1994). Le diabète est responsable d'environ un tiers des cas de glaucome néovasculaire, la cause étant l'ischémie rétinienne chronique dont il est responsable et qui elle-même mène à la formation de néovaisseaux cette fois iriens. La présence de néovaisseaux iriens est appelée rubéosis irien et peut rester sans conséquences. En revanche, lorsqu'il y a envahissement de l'angle irido-cornéen par du tissu fibrovasculaire qui compromet l'évacuation de l'humeur aqueuse engendrant par là une élévation de la pression intraoculaire, on parle de glaucome secondaire à angle ouvert aux conséquences connues sur la papille.

La deuxième forme de microangiopathie majeure qu'engendre le diabète est celle qui touche le rein et mène à l'insuffisance rénale. La morbidité et la mortalité auxquelles l'insuffisance rénale peut mener ont fait naître une solution thérapeutique innovatrice que représente la transplantation rénale.

La transplantation rénale constitue une réussite thérapeutique importante particulièrement sur la qualité de vie des patients en dialyse. Un meilleur contrôle de la maladie a également pu être obtenu par ce moyen, on retiendra notamment l'effet stabilisateur sur la rétinopathie diabétique (Laatikainen et al., 1993) ou du moins sur l'acuité visuelle (Ramsay et al., 1979).

Il est admis que le contrôle étroit de la glycémie peut retarder l'apparition ou prévenir la progression des complications chroniques du diabète et que l'insulinothérapie est un moyen efficace pour établir ce contrôle (DCCT, 1997,1993), celle-ci a même permis de prolonger l'espérance de vie des patients diabétiques. Toutefois, l'insulinothérapie ne peut garantir une stabilité de la glycémie tout au long de la journée et peut même s'accompagner d'hypoglycémies sévères, sans oublier la contrainte qu'elle implique pour les patients dont la compliance peut s'en voir diminuer (Gautier et al., 1996). Un contrôle métabolique strict s'avère malgré tout de rigueur et le remplacement du tissu endocrine endogène défectueux apparaît alors être une option physiologique au contrôle continu de la glycémie.

C'est dans cette optique qu'en 1893 le Dr. Harsant procède à la première xénotransplantation de pancréas (Williams, 1894). Un siècle plus tard, les techniques ont évolué mais le principe est resté le même. Depuis une vingtaine d'années, les efforts se concentrent pour rendre possible soit la greffe de pancréas soit la greffe d'îlots de Langerhans.

La transplantation de pancréas est très prometteuse en termes de survie de greffe et de capacité de production d'insuline, néanmoins la morbidité et la mortalité considérables qui peuvent l'accompagner (Oberholzer et al. 2000 ; Sutherland et al., 1999 ; Cretin et al., 1998) ont mené les efforts de recherche vers une autre forme de greffe : la transplantation d'îlots de Langerhans, les producteurs d'insuline endogène.

La transplantation d'îlots de Langerhans est encore à ce jour une technique au stade expérimentale (Oberholzer et al., 2001, 2000), elle est moins invasive que la transplantation de pancréas et sa morbidité est moins élevée (Toso et al., 2000 ; Oberholzer et al., 2000 ; Cretin et al., 1998). Elle est pratiquée chez les patients qui sont touchés par un diabète de type I et qui sont en insuffisance rénale terminale. On pratique soit une transplantation simultanée îlots-rein soit une transplantation d'îlots seuls différée après transplantation de rein : en effet, on considère que le risque additionnel lors de complément d'une greffe rénale par une transplantation d'îlots est faible. La transplantation d'îlots seuls n'est actuellement pas recommandée en raison du risque inhérent au traitement immunosuppresseur dont les complications majeures sont bien connues avec notamment le développement possible de cancer ou d'infections graves (Cretin et al., 1998).

La transplantation d'îlots ou de pancréas est limitée aux patients dont le diabète est instable, qui sont à risque de présenter des hypoglycémies graves ou des complications chroniques, de manière à ce que le risque chirurgical, une thrombose portale par exemple, soit balancé par un bénéfice significatif sur le décours du diabète (Cretin et al., 1998). Ces patients bénéficieront alors d'une meilleure régulation de la glycémie même si une certaine dose d'insuline exogène reste souvent nécessaire après une transplantation d'îlots (Robertson et al., 1998) et malgré le traitement immunosuppresseur post-transplantation aux effets diabétogènes.

Les risques inhérents au traitement immunosuppresseur sont à peser non seulement pour leur composante systémique comprenant les infections, les cancers ou la diabétogénicité mais également pour les différentes formes d'atteinte oculaire qu'ils comportent. En effet, les stéroïdes couramment utilisés peuvent être responsables de cataracte, bien que la relation exacte entre la dose totale et la durée du traitement soit peu claire, de rétinite à cytomégalovirus et plus rarement de glaucome pour ne citer que les complications les plus fréquentes pouvant mener à une baisse de l'acuité visuelle.

Certaines complications chroniques du diabète comme la neuropathie (Navarro, 1997) ou la néphropathie (Fioretto et al., 1998 ; Morel et al., 1991) semblent être améliorées ou freinées par la transplantation combinée rein-pancréas.

Différentes études menées en Europe et aux Etats-Unis ont porté sur l'effet de la transplantation combinée rein-pancréas sur l'évolution de la rétinopathie diabétique : les résultats sont controversés. La grande majorité des études comparent deux populations de patients où l'une est composée de receveurs de greffe rein-pancréas et l'autre de receveurs de greffe de rein seul constituant ainsi un groupe contrôle.

Quelques études relatent des cas d'aggravation de la rétinopathie diabétique après transplantation (Schmidt et al., 1994 ; Esmatjes et al. 1992 ; Zehr et al., Zech et al., 1991), d'autres études montrent une stabilisation chez la majorité des patients (Pearce et al., Koznarova et al., 2000 ; Chow et al., 1999 ; Di Landro et al., 1996 ; Caldara et al., Ulbig et al., Zech et al., 1991), voire même une régression (Abendroth et al., Zehr et al., Königsrainer et al., 1991 ; Petersen et al., 1990 ; Ulbig et al., 1987). Cependant, la majorité des auteurs s'accordent à dire qu'il n'y a pas d'effet significatif de la greffe combinée rein-pancréas ou même de la greffe de rein seule sur l'évolution de la rétinopathie diabétique (Sutherland, Zech et al., Bandello et al., 1992 ; Wang et al., Meyer-Schwickerath et al., 1993 ; Bandello et al., Scheider et al., 1991 ; Königsrainer et al., 1990; Petersen et al., 1989 ; Ramsay et al., 1988).

Le peu de recul associé à ces thérapies nouvelles et le nombre restreint de patients qui peuvent en bénéficier font que le nombre de patients inclus dans les études est peu important et que leur suivi est de brève durée expliquant ainsi la difficulté de tirer de ces études des conclusions significatives. L'absence de randomisation dans toutes les études publiées à ce jour sur la question qui nous intéresse ici est également une entrave importante à toute interprétation de leurs résultats.

Les études citées dans ce travail portent sur l'effet des greffes pancréas-rein sur l'évolution de la rétinopathie diabétique mais aucune étude publiée à ce jour ne décrit les effets de la transplantation d'îlots de Langerhans-rein sur la rétinopathie diabétique. Plusieurs études traitent toutefois des effets systémiques de la transplantation d'îlots de Langerhans-rein ou des effets sur d'autres complications chroniques du diabète telles que la neuropathie ou la néphropathie (Massetti et al., 1997 ; Varkonyi et al. 1998) mais aucune n'a trait aux effets sur la rétinopathie diabétique.

Très peu d'études prennent en considération la qualité de vie des patients en prenant la vision comme un des critères d'évaluation principal : la difficulté descriptive d'une qualité de vision touchant d'autres aspects que la simple acuité visuelle en est probablement la raison. Toutefois, la corrélation entre la qualité subjective de vision et celle que l'acuité visuelle objective suscite l'intérêt; certaines études publiées traitent de la qualité de vie et de vision chez les patients souffrant de cataractes (Fletcher et al., 1997) ou de maculopathie (Hazel et al., 1996) mais aucune ne prend en considération les patients atteints par une rétinopathie diabétique.

L’objet de ce travail est d’étudier l’évolution de la rétinopathie diabétique et de l’acuité visuelle des patients diabétiques ayant bénéficié à Genève d’une greffe combinée pancréas-rein ou îlots de Langerhans-rein par rapport à celles des patients greffés d’un rein seul ; à cela s’ajoute l’appréciation de la qualité de vie visuelle de ces deux groupes de patients avant puis après transplantation à l’aide d’un questionnaire spécialement élaboré.

L’étude présentée ici est la première qui analyse entre autre l’effet de la transplantation combinée rein-îlots de Langerhans sur l’évolution de la rétinopathie diabétique. De ce point de vue et de par la présence d’un questionnaire qui porte le concept d’une qualité de fonction visuelle indépendante de l’acuité visuelle, ce travail tente d’apporter des éléments nouveaux.

Méthodes

Général

Cette étude rétrospective comprend les patients diabétiques ayant bénéficié d'une greffe simultanée pancréas-rein, îlots de Langerhans-rein ou îlots de Langerhans seuls après une greffe de rein dans un premier temps, ou d'une greffe de rein seule, dont les dossiers médicaux étaient complets et disponibles (grande majorité). La première greffe simultanée prise en considération a été effectuée en 1982 et la dernière en 2000 à l'Unité de Transplantation de l'Hôpital Universitaire de Genève ; la première greffe de rein seule incluse dans l'étude a eu lieu en 1987 et la dernière en 2000 dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital Universitaire de Genève.

Les données médicales, aussi bien celles qui précèdent ou qui font suite à la transplantation, ont été récoltées de manière rétrospective sur la base des dossiers médicaux de l'Hôpital Cantonal. Une partie des données ophtalmologiques a été obtenue des dossiers des médecins traitants.

Un questionnaire, élaboré pour cette étude, sur la qualité subjective de la fonction visuelle a été soumis à tous les patients entre octobre 2001 et mars 2002. Les réponses au questionnaire ont été obtenues par la même personne par voie téléphonique de manière à clarifier et unifier le sens des questions, entre octobre 2001 et mars 2002.

Groupes

La population totale de patients est divisée en deux groupes.

Le groupe Pancréas (P) comprend tous les patients diabétiques qui ont reçu soit une greffe combinée rein-îlots de Langerhans, soit une greffe combinée pancréas-rein, soit une greffe de rein avec une transplantation d'îlots seuls dans un deuxième temps. Tous les patients greffés souffraient d'une insuffisance rénale terminale sur néphropathie diabétique et d'une atteinte pancréatique nécessitant une insulinothérapie.

Le groupe Rein (R) comprend les patients receveurs d'une transplantation rénale seule en insuffisance rénale terminale en raison d'une néphropathie diabétique; il constitue le groupe contrôle.

Procédures

Les greffes rénales se font en fosse iliaque avec anastomoses vasculaires et implantation de l'uretère sur la vessie.

Lors de greffes combinées rein-pancréas, après prélèvement des deux greffons sur des donneurs cadavériques, on procède par laparotomie à la greffe du pancréas dans un premier temps avec reconstruction artérielle puis anastomose duodéno-jéjunale. Dans un deuxième temps, le greffon rénal est placé en fosse iliaque avec anastomoses vasculaires.

La procédure suivie pour la transplantation d'îlots consiste d'abord au prélèvement d'un pancréas sur un donneur cadavérique, à la digestion de l'organe pour isoler les îlots puis à la purification du matériel de manière à obtenir le maximum de tissu endocrine. Les îlots

purifiés sont ensuite injectés dans la veine porte soit par voie percutanée, sous contrôle radiologique, s'il s'agit d'une transplantation d'îlots seuls soit « à ciel ouvert » si la greffe rénale a lieu dans le même temps opératoire. Dans les deux cas, les îlots vont ensuite s'implanter dans les capillaires hépatiques pour commencer à y produire de l'insuline : le foie prenant ainsi la place du pancréas pour la genèse de l'insuline (Oberholzer et al., 2001 ; Toso et al., 2000).

Fonction

La fonction des greffes combinées du groupe Pancréas est considérée comme complète lorsqu'elle permet l'abstention totale d'insulinothérapie, comme partielle lorsque l'insulinothérapie est maintenue mais en quantités moindres et qu'une sécrétion endogène d'insuline est donc détectée, et comme absente lors d'échec de réduction de l'insulinothérapie avec absence de sécrétion endogène d'insuline. La sécrétion endogène d'insuline est déterminée par la valeur sanguine du peptide C, polypeptide libéré au cours de la transformation de la pro-insuline en insuline: un dosage inférieur à 0,5 ng (0,17 nmole) exclut la présence d'une sécrétion endogène. Les greffés dont la fonction de greffe est considérée comme absente ont en réalité bénéficié d'une fonction partielle durant un certain temps qui est mentionnée et prise en considération.

La fonction de la greffe de rein est admise comme étant complète pour tous les patients dans la mesure où jusqu'à la fin du suivi, aucun patient n'a dû avoir recours à la dialyse après transplantation.

Traitement

L'immunosuppression post-opératoire associe l'emploi de stéroïdes, prednisone principalement, et d'inhibiteurs de la calcineurine à haute dose tels que la cyclosporine ou le tacrolimus.

Status ophtalmologique

L'examen ophtalmologique a été obtenu chez tous les patients avant et après la transplantation par le même médecin ophtalmologue spécialisé en diabétologie (Dr. Dosso) à la Clinique d'Ophtalmologie de l'Hôpital Universitaire de Genève ou chez les ophtalmologues traitants des patients. Le contrôle ophtalmologique comprend la mesure de l'acuité visuelle corrigée sur les tables de Snellen, l'examen à la lampe à fente et le fond d'œil dilaté. Dans la plupart des cas, une angiographie fluorescéinique est disponible.

La récolte des données est faite sur la base du nombre de yeux et non du nombre de patients.

La rétinopathie diabétique est classifiée comme suit:

Stade I	Pas de rétinopathie,
Stade II	Rétinopathie de fond avec moins ou au maximum cinq microanévrismes
Stade III	Rétinopathie de fond avec plus de cinq microanévrismes
Stade IV	Rétinopathie de fond avec exsudats mous
Stade V	Rétinopathie pré-prolifération
Stade VI	Rétinopathie prolifération rétinienne ou papillaire.

La maculopathie est classifiée en :

I Pas de maculopathie
II Maculopathie focale
III Maculopathie diffuse
IV Maculopathie ischémique.

L'amélioration du stade de rétinopathie est définie comme le passage d'un stade à n'importe quel stade inférieur après transplantation. La stabilisation de la rétinopathie est définie comme la persistance du même stade avant et après transplantation. L'aggravation de la rétinopathie est définie comme le passage à tout stade supérieur après transplantation.

L'acuité visuelle est considérée comme améliorée lorsqu'une décimale au moins d'acuité est gagnée après la transplantation; comme stabilisée si aucune modification ne survient après la transplantation et comme aggravée lorsqu'une décimale au moins est perdue après la transplantation.

L'évolution de la rétinopathie diabétique ou de l'acuité visuelle est définie indépendamment de tout autre traitement reçu, ophtalmologique ou autre : les traitements sont en effet pris en considération séparément.

Les modifications de la rétinopathie diabétique ou de l'acuité visuelle sont déterminées lors du dernier status ophtalmologique.

Questionnaire qualité de fonction visuelle

Le questionnaire soumis aux patients sur la qualité subjective de vision comporte treize questions :

1. En général considérez-vous votre vision comme excellente, très bonne, bonne ou mauvaise ?
2. Depuis la greffe, pensez-vous que votre vision se soit améliorée un peu, assez, beaucoup ou pas du tout ?
3. Est-ce que votre vision fluctue au cours de la journée un peu, assez, beaucoup ou pas du tout ?
4. Avez-vous un peu, assez, beaucoup ou pas d'éblouissements ?
5. Votre temps d'adaptation à la lumière est-il très long, long, pas très long ou inexistant ?
6. Le temps d'apparition de la fatigue visuelle est-il très long, long, pas très long ou inexistant ?
7. Le temps d'identification des objets ou visages est-il très long, long, pas très long ou inexistant ?
8. Votre vision fluctue-elle un peu, assez, beaucoup ou pas du tout en fonction de la météo ?
9. La fréquence des chutes faites à cause d'une mauvaise vision sont-elles très nombreuses, nombreuses, rares ou inexistantes ?
10. Votre sensation d'avoir une vision déformée des objets est-elle très fréquente, fréquente, rare ou inexistante ?
11. Considérez-vous votre vision des couleurs comme excellente, très bonne, bonne ou mauvaise ?

12. Le temps que vous consacrez chaque jour à la lecture est-il très long, long, pas très long ou inexistant ?
13. Votre humeur est-elle gaie, assez gaie, triste ou très triste ?

Les questions 3 à 13 sont posées une fois pour la situation avant la transplantation et une deuxième fois concernant la situation après la transplantation. Le total des questions est donc de 24.

Données d'intérêt

Les données d'intérêt particulier de cette étude sont :
- l'évolution du stade de rétinopathie diabétique avant et après transplantation,
- l'évolution de l'acuité visuelle avant et après transplantation,
- la corrélation entre l'évolution de la rétinopathie diabétique et celle de l'acuité visuelle,
- la corrélation entre la qualité de fonction de la greffe et l'évolution de la rétinopathie diabétique et de l'acuité visuelle,
- la corrélation entre le type et la durée du diabète et l'évolution de la rétinopathie diabétique et de l'acuité visuelle,
- les complications ophtalmologiques après immunosupression et leur influence sur l'évolution de l'acuité visuelle,
- l'analyse de la qualité subjective de la fonction visuelle avant et après transplantation,
- la corrélation entre l'évolution de l'acuité visuelle et celle de la qualité subjective de la fonction visuelle.

Méthode statistique

Les deux groupes ont été comparés à l'aide du test de Wilcoxon (ou Mann-Whitney) pour échantillons indépendants. Les variables étudiées sont les différences entre les valeurs avant et après transplantation.

Résultats

Description des groupes

Au total, 27 patients ont reçu une greffe combinée (groupe P) et 17 une greffe de rein seule (groupe R). Un patient du groupe rein est décédé à ce jour.

Dans le groupe P, 10 patients ont reçu une greffe combinée îlots de Langerhans-rein (SIK), 11 une greffe combinée pancréas-rein (SPK) et 6 une greffe de rein avec îlots de Langerhans dans un second temps (IAK).

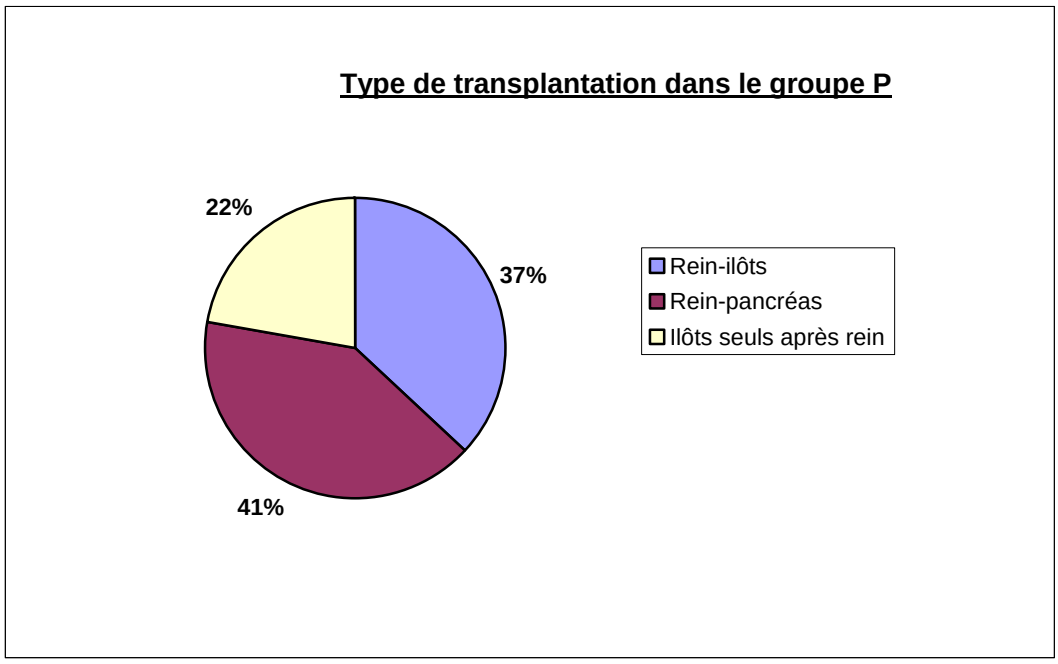

Figure 1. La répartition dans le groupe P des trois types de transplantation montre une majorité de greffe combinée rein-pancréas.

L'âge moyen des patients du groupe P est de 43 ans (min 23 ; max 64); l'âge moyen des patients du groupe R est de 49 ans (min 27 ; max 71).

Tous les patients du groupe P souffrent d'un diabète de type I insulinorequérant; dans le groupe R, 9 patients souffrent d'un diabète de type I et 8 patients d'un diabète de type II.

La médiane de la durée du diabète avant transplantation est de 28 ans dans le groupe P (de 15 à 52 ans) ; dans le groupe R, elle est de 27 ans (de 15 à 37 ans) pour les patients diabétiques de type I et de 20 ans (de 5 à 24 ans) pour les patients diabétiques de type II.

Tous les patients inclus dans cette étude souffrent d'une hypertension artérielle traitée.

Le nombre de yeux inclus dans le groupe P est de 53, un fond d'œil était en effet non visualisable après greffe, et de 34 dans le groupe R. L'acuité visuelle est consignée dans le dossier avant et après transplantation pour 50 yeux sur 54 dans le groupe P et pour 28 yeux sur 34 dans le groupe R.

La médiane de la durée du suivi ophtalmologique après transplantation est de 36 mois pour le groupe P avec une fourchette allant de 2 à 96 mois et de 48 mois pour le groupe R

avec une fourchette allant de 5 mois à 156 mois. A noter que pour les patients greffés d'un rein avec greffe d'îlots dans un deuxième temps, la date de la greffe d'îlots seuls est bien entendu celle qui détermine la durée du suivi avant et après transplantation.

Les données relevantes caractérisant les patients sont résumées au tableau n°1.

Fonction de greffe

Dans le groupe P, 11 patients ont une greffe combinée de pancréas, combinée d'îlots ou d'îlots seuls dont la fonction est complète, 9 dont la fonction est partielle et 7 dont la fonction est absente. La fonction de la greffe rénale est complète chez tous les patients de ce groupe. La figure ci-dessous a donc trait à la fonctionnalité du pancréas ou des îlots greffés et non à celle du rein.

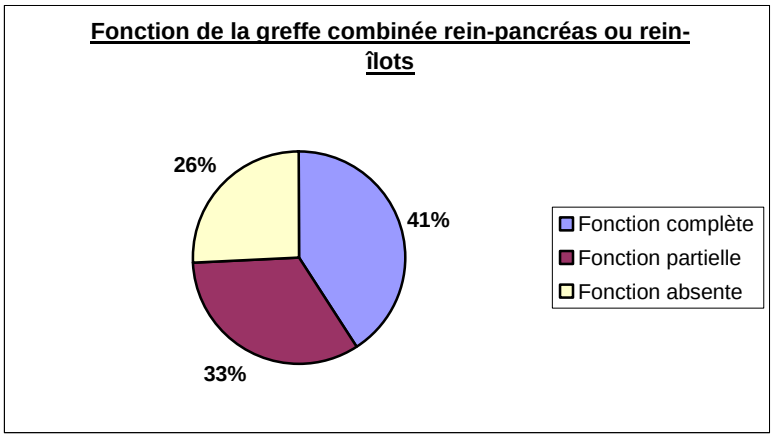

Figure 2. La fonctionnalité des greffes combinée est montrée avec une majorité des greffes qui ont une fonction soit complète soit partielle.

La transplantation d'îlots de Langerhans représente 60 % (16 patients) des greffés du groupe P si l'on associe la transplantation combinée rein-îlots et la transplantation d'îlots seuls après greffe rénale dans un premier temps. La figure ci-dessous présente la fonctionnalité de la greffe chez ces patients, celle-ci est inférieure à celle qu'on observe lorsqu'on regroupe tous les patients du groupe P.

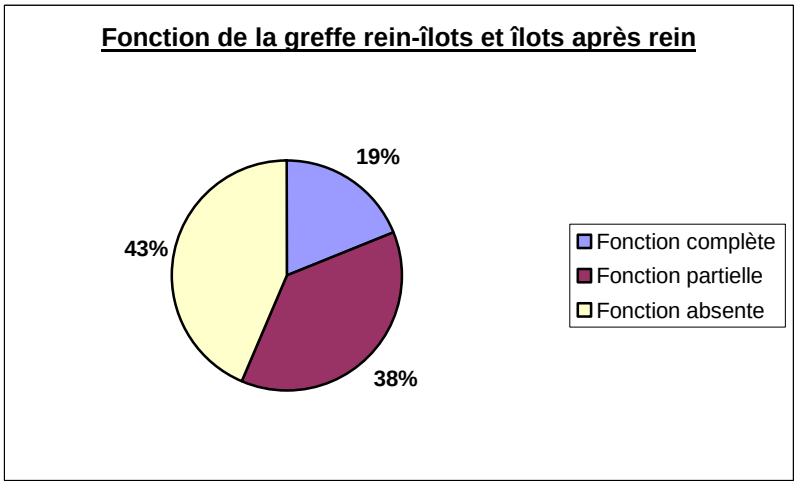

Figure 3. La fonctionnalité spécifique des greffes combinées rein-îlots ou îlots après rein est plus élevée que celle des greffes combinées confondues (voir fig. 2).

Dans le groupe R, tous les patients ont une greffe de rein fonctionnelle.

Stades rétinopathie diabétique, traitements

Dans le groupe P, tous les patients étaient atteints d'une rétinopathie diabétique avant la transplantation dont 38 % (20 yeux) au stade prolifératif. Dans 94% des cas (50 yeux), un traitement de panphotocoagulation a été effectué avant la transplantation, une vitrectomie dans 32% des cas (17 yeux) et un traitement au laser de la maculopathie dans 11% des cas (6 yeux).

Une néovascularisation irienne était présente dans 4% des cas (2 yeux) avant la greffe. Un seul patient (1 œil) présentait un glaucome néovasculaire et ce déjà avant la transplantation.

Dans le groupe R, on note l'absence de rétinopathie dans 24% des cas (8 yeux) avant transplantation, 29% (10 yeux) des cas étaient au stade background avec exsudats mous et 26% (9 yeux) des cas au stade prolifératif. Un traitement de panphotocoagulation a été fait avant transplantation dans 71 % des cas et dans 12 % des cas après transplantation. Une vitrectomie prétransplantation a été faite dans 26 % des cas et un traitement laser de la macula dans 12 % des cas.

Ces résultats sont détaillés dans les tableaux 2 et 3.

Evolution rétinopathie diabétique

Au sein du groupe P, on observe une régression à un stade inférieur de rétinopathie diabétique dans 30% des cas (16 yeux) contre seulement 18% au sein du **groupe R**. Une stabilisation est objectivée dans 57% des cas pour le groupe P et 62% des cas dans le groupe R. Enfin, une aggravation est présente dans 13% des cas du groupe P et 21% des cas du groupe R (valeurs détaillées Tableau 4).

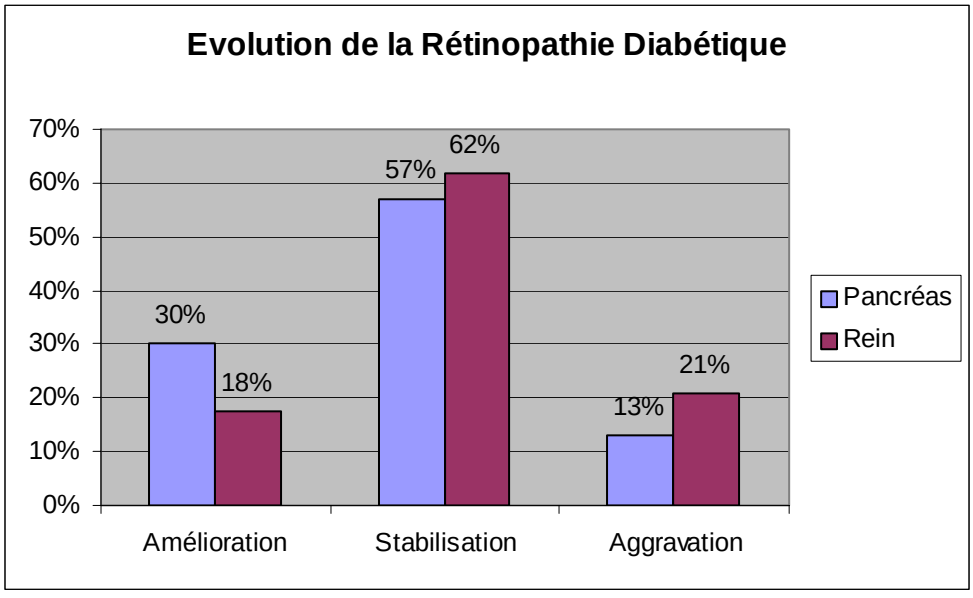

Figure 4. L'analyse des deux groupes montre un pourcentage dominant de stabilisation de la rétinopathie avec environ un tiers d'amélioration dans le groupe Pancréas.

On retrouve à peu de choses près les mêmes pourcentage d'amélioration, stabilisation ou aggravation de la rétinopathie diabétique après greffe chez les patients ayant reçu une

transplantation combinée rein-îlots ou îlots différés après greffe de rein seul que chez ceux qui ont reçu une greffe combinée rein-pancréas (Tableau 4).

Le tableau 5 présente le nombre de stade de variation de la rétinopathie diabétique après transplantation pour les deux groupes. On ne relève pas de différence entre les deux groupes mais on constate que le degré de variation de rétinopathie est le plus souvent d'un ou de deux stades.

Dans le groupe P, les deux yeux d'un même patient ont une évolution qui va dans le même sens (amélioration ou stabilisation par exemple) chez tous les patients du groupe. **Dans le groupe R**, un seul patient a une évolution différente de ses deux yeux.

Dans le groupe P, on relève 15% de cas de maculopathie tout type confondu avant la greffe contre 17% après la greffe (2 disparitions et 3 apparitions). **Dans le groupe R**, on note une légère diminution du nombre de cas qui passe de 41% avant la greffe à 35 % après (4 disparitions et 1 apparition, cf Tableau 2).

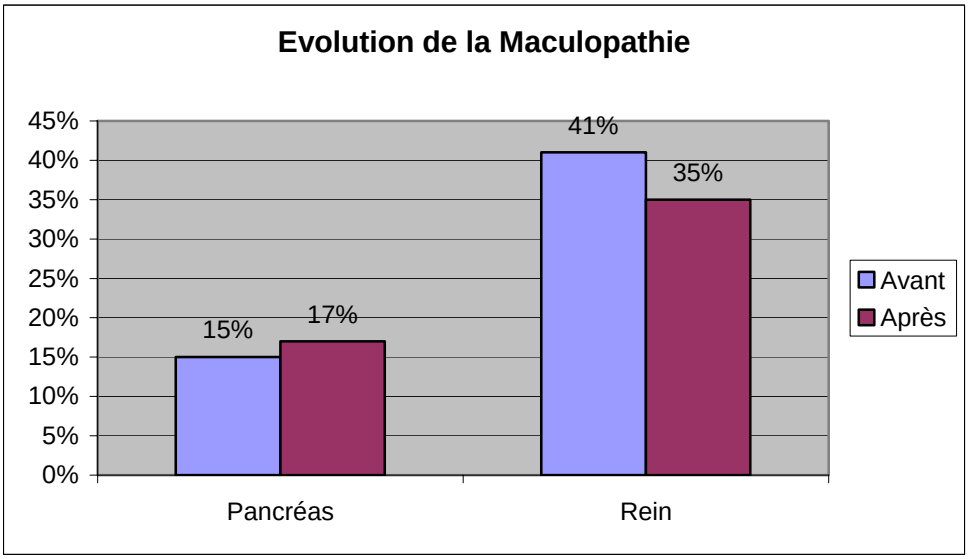

Figure 5. On ne note pas de changement significatif après transplantation du nombre de cas touchés par une maculopathie.

Le tableau 6 permet de préciser l'évolution de la maculopathie après tranplantation : en effet, les pourcentages de maculopathie après transplantation restent stables dans les deux groupes mais l'appréciation détaillée montre 4% de taux de disparition de la maculopathie après transplantation **dans le groupe P** contre 13% **dans le groupe R**.

Les deux yeux d'un même patient évoluent différemment de manière légèrement plus marquée dans le cas de la maculopathie que de la rétinopathie : 5 patients **dans le groupe P** ont vu leur yeux évoluer différemment contre 4 **dans le groupe R**. L'évolution est donc le plus souvent parallèle pour les deux yeux d'un même patient.

Aucune différence statistiquement significative n'est obtenue entre les deux groupes que ce soit pour l'évolution de la rétinopathie ($p=0.21$) ou pour celle de la maculopathie ($p=0.13$).

Il est important de relever qu'**au sein du groupe P**, dans la population dont la fonction de la greffe est complète, on observe 73 % de stabilisation de la rétinopathie contre 50% chez les patients dont la fonction de greffe est absente. Le pourcentage d'aggravation de la rétinopathie est le plus élevé (17%) dans le groupe de patients dont la fonction de greffe est absente (Tableau 7).

La durée de survie de la greffe et l'évolution de la rétinopathie diabétique des patients dont la fonction de greffe s'est détériorée jusqu'à devenir totalement absente à la fin de leur suivi sont présentées au tableau 8.

On constate que la rétinopathie diabétique s'est améliorée dans deux yeux de deux patients différents où la durée de fonctionnalité était respectivement de 26 et 6 mois. La durée de fonction était de 3 mois pour les 3 yeux (3 patients) où on note une aggravation du stade de rétinopathie diabétique.

Evolution acuité visuelle

Les tableaux 9 et 10 présentent les mesures de l'acuité visuelle des groupes P et R respectivement, avant puis après transplantation.

L'acuité visuelle moyenne avant transplantation était de 0,61 dans le groupe P et de 0,50 dans le groupe R. Après transplantation, la moyenne était de 0,56 dans le groupe P et de 0,53 dans le groupe R.

Dans le groupe P, on relève deux cas de cécité totale avant la greffe ; il n'y aucun cas de cécité dans le groupe R. Dans le groupe P, l'acuité visuelle était de 10/10 dans 28% des cas (14 yeux) et dans 21% des cas (6 yeux) dans le groupe R.

Une stabilisation de l'acuité visuelle est observée dans 48% des cas dans le groupe P et dans 43% des cas dans le groupe R. Dans les deux groupes, le taux à la fois d'amélioration ou d'aggravation de l'acuité visuelle est aux alentours de 30%.

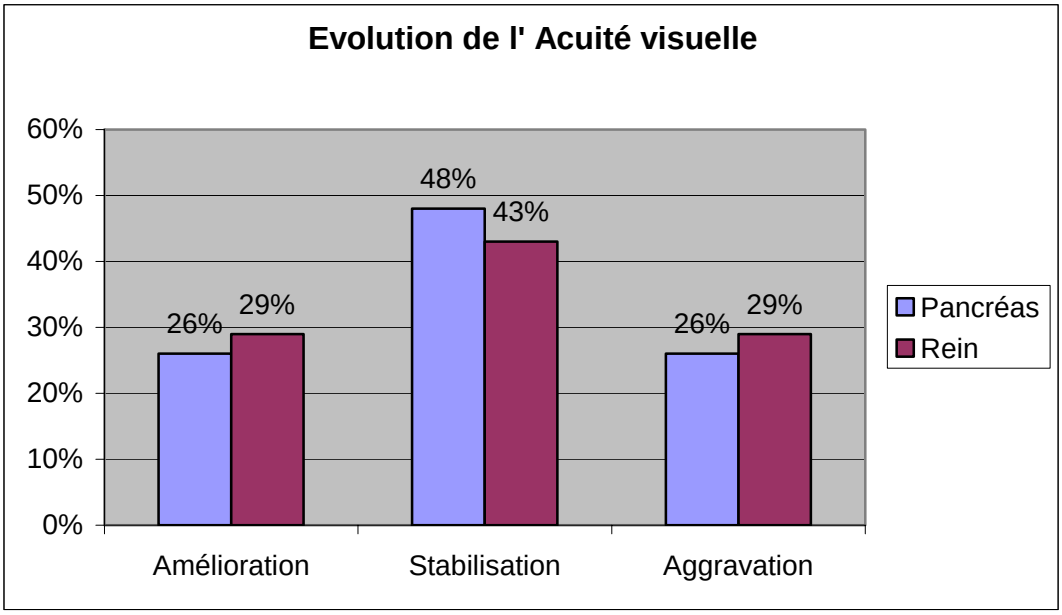

Figure 6. Les pourcentages sont comparables dans les deux groupes et montrent un taux prédominant de stabilisation de l'acuité visuelle.

On retrouve à peu de choses près les mêmes pourcentage d'amélioration, stabilisation ou aggravation de l'acuité visuelle après greffe chez les patients ayant reçu une transplantation combinée rein-îlots ou îlots différés après greffe de rein seul (Tableau 11) : il n'y pas de différence significative entre les deux groupes (p=0.58).

De la même manière que pour la rétinopathie et la maculopathie, les deux yeux d'un même patient ont une évolution qui va le plus souvent dans le même sens : soit les deux s'améliorent ou se péjorent mais certes à des degrés qui peuvent différer. Ainsi, seuls 3 patients du **groupe P** ont deux yeux à évolution différente contre 0 patient **dans le groupe R**.

Comme pour l'évolution de la rétinopathie diabétique, celle de l'acuité visuelle a été étudiée en relation avec la fonctionnalité de la greffe dans le groupe P. Les résultats montrent que lorsque la fonction est complète, 40 % des cas bénéficient d'une d'amélioration de l'acuité visuelle après greffe et 30% d'une stabilisation, et que 38% de ceux dont la fonction est partielle sont stabilisés mais également 38% aggravés (Tableau 7). Il n'est pas possible d'établir une quelconque corrélation dans la mesure où l'échantillon de patients de chaque catégorie d'évolution de la rétinopathie diabétique ou de l'acuité visuelle est trop restreint.

La corrélation entre l'évolution de la rétinopathie diabétique et celle de l'acuité visuelle est présentée au tableau 12. Il n'y a pas d'évolution parallèle entre les deux entités et cette constatation est la même pour les deux groupes.

Dans le groupe R, la stabilisation de la rétinopathie diabétique est présente chez 50% de ceux souffrant d'un diabète de type I contre 75% de ceux souffrant d'un diabète de type II. La stabilisation de l'acuité visuelle est de 50% pour les diabétiques de type I et de 31% chez les patients diabétiques de type II. L'amélioration de l'acuité visuelle est plus marquée chez les patients diabétiques de type II alors que celle de la rétinopathie diabétique est plus importante chez ceux diabétiques de type I (Tableau 13).

L'évolution après transplantation du stade de rétinopathie diabétique et de l'acuité visuelle en fonction de la durée moyenne en années du diabète, quel qu'en soit le type, et de la durée moyenne du suivi est détaillée au tableau 14. La petite taille des échantillons de patients de chaque catégorie d'évolution de la rétinopathie diabétique ou de l'acuité visuelle ne permet pas une analyse statistique séparée pour les deux groupes, raison pour laquelle tous les patients de l'étude (44) ont été inclus pour cette analyse.

Il n'y a pas de lien significatif entre le nombre moyen d'années de diabète et l'évolution défavorable de la rétinopathie diabétique (p=0.33) ou de l'acuité visuelle (p=0.28). Aucune corrélation non plus n'est présente en ce qui concerne la durée moyenne de mois de suivi et l'évolution de la rétinopathie diabétique (p=0.59) ou de l'acuité visuelle (p=0.64).

Complications ophtalmologiques liées à l'acuité visuelle

Un seul patient, faisant partie du groupe P, a présenté une cataracte, de l'œil droit, après transplantation. Dans 47% des cas, que ce soit dans le groupe P ou le groupe R, une cataracte était objectivée avant et après transplantation. Du groupe P, 28 % des cas ont bénéficié d'une phakectomie après la transplantation contre 35 % dans le groupe R. Un seul œil dans le groupe P a nécessité l'emploi de YAG laser après transplantation et 7 dans le groupe R.

Un seul patient (2 yeux) a développé une rétinopathie à cytomégalovirus après la transplantation, il avait bénéficié d'une greffe rein-pancréas dont la fonction était complète. Son traitement comprenait entre autres immunosuppresseurs de la prednisone après l'intervention.

96 % des patients du groupe P étaient sous traitement de prednisone après la transplantation contre 87 % dans le groupe R.

Trois patients (5 yeux) souffraient d'une neuropathie optique avant la transplantation : ces patients font partie du groupe R. Trois autres patients du groupe R également (4 yeux) ont développé une neuropathie optique après la transplantation.

Les données relatives à ces complications sont présentées au tableau 15.

Questionnaire

Concernant le questionnaire sur la qualité de la fonction visuelle, 25 patients du groupe P y ont répondu sur 27; deux patientes n'ont en effet pas participé: une patiente ayant quitté la Suisse définitivement et l'autre n'ayant pas pu être atteinte. Pour le groupe R, le nombre de participants est de 16 sur 17: un patient étant décédé.

Les résultats complets sont présentés au tableau 16.

Dans le groupe P, 64% des patients considéraient leur vision comme bonne avant la transplantation contre 44% dans le groupe R. 24% la trouvaient mauvaise dans le groupe P contre 38% dans le groupe R.

Parmi les patients du groupe P, 60% pensent que leur vision ne s'est pas du tout améliorée après la greffe contre 38% dans le groupe R. 20% des patients du groupe P pensent qu'elle s'est amélioré un peu et 38% dans le groupe R.

Les fluctuations de la qualité de la vision au cours d'une journée ont davantage été modifiées par la greffe au sein du groupe R que du groupe P. En effet, 13% des patients du groupe R considéraient que leur vision fluctuait un peu au cours de la journée avant la transplantation contre 31% après la transplantation ; tandis que 63% pensaient qu'elle ne fluctuait pas du tout contre seulement 31% après transplantation.

Concernant la quantité d'éblouissements gênants que relatent les patients, leur fréquence a surtout été diminuée au sein du groupe P sachant que seuls 8% des patients relataient avoir un peu d'éblouissements avant la transplantation contre 24% après.

Le temps d'adaptation à la lumière n'est pas changé après la greffe dans les deux groupes mais est considéré comme étant entre très long et long par 50 à 55 % des patients du groupe P et 40 à 50% de ceux du groupe R que ce soit avant ou après transplantation. De même pour le temps d'identification des objets ou des visages qui n'est pas modifié par la transplantation au sein des deux groupes mais qui est décrit comme très long ou long par 36% des patients du groupe P avant transplantation puis 24% après et par 38 % des patients du groupe R avant contre 32% après.

La fatigue visuelle a quant à elle diminué au sein des deux groupes après la greffe. En effet, 4% des patients du groupe P voyaient apparaître une fatigue visuelle après un temps très

long contre 16% après la greffe ; dans le groupe R, 31% des patients considéraient ce temps comme long pour 50 % après la transplantation.

La vision fluctuait assez à beaucoup en fonction des conditions météorologiques chez 45 à 55 % des patients du groupe P sans réel changement après la greffe. En revanche, au sein du groupe R et avant la transplantation, seuls 13% des patients affirmaient que leur vision fluctuait assez en fonction du temps contre 31% après.

La fréquence des chutes faites en raison d'une mauvaise visibilité était rare à inexistante pour la majorité des patients des deux groupes que ce soit avant ou après la greffe. Il en va de même pour la sensation de vision déformée des objets ou des visages avec toutefois un pourcentage qui varie après la greffe. En effet, la fréquence de vision déformée était rare chez 4% des patients du groupe P avant la greffe mais le pourcentage est de 12% après la greffe tandis qu'il était de 13% dans le groupe R avant la greffe et de seulement 6% après la greffe.

La qualité de vision des couleurs est considérée comme très bonne ou bonne par 76% des patients du groupe P que soit avant ou après la greffe. Elle est améliorée dans le groupe R après la transplantation puisque le pourcentage de patients qui considèrent cette qualité comme très bonne ou bonne passe de 56 à 82%.

Le temps que les patients consacrent à la lecture a évolué différemment dans les deux groupes : il a diminué après la transplantation au sein du groupe P alors qu'il a augmenté dans le groupe R. En effet, dans le groupe P, 48% des patients considéraient avant la greffe ce temps comme très long ou long pour seulement 32% après la greffe tandis que 48% des patients estimaient ce temps comme n'étant pas très long avant la greffe contre 64% après. En revanche, dans le groupe R, 31% des patients ne consacraient pas du tout de leur temps à la lecture avant la greffe pour seulement 13% après la greffe, alors que les 44% des patients qui considéraient le temps consacré comme pas très long avant la greffe sont passés à 81% des patients.

Nous avions précisé aux patients qu'il s'agissait de déterminer si le temps total accordé à la lecture s'était modifié et non pas le temps nécessaire à la lecture d'un texte par exemple.

Enfin, l'humeur des patients au sein des deux groupes est améliorée de manière tout à fait significative après la transplantation. Dans le groupe P, le pourcentage de patients qui étaient d'humeur gaie à assez gaie était de 60% avant la greffe et de 76 % après. Dans le groupe R, l'amélioration est davantage marquée avec un pourcentage de patients estimant être d'humeur gaie à assez gaie qui passe de 57% des patients avant la greffe à 94% après.

Le test de Wilcoxon a été effectué pour toutes les réponses du questionnaire de manière à comparer les deux groupes : on n'observe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, pour aucune question.

On ne trouve pas de relation statistiquement significative entre l'évolution subjective de la vision relatée par les patients à la question 1 et 2 respectivement et celle, objectivée, de leur acuité visuelle (question 1 $p=0.09$; question 2 $p=0.59$). Ce résultat est obtenu en observant tous les patients ayant répondu au questionnaire dont l'acuité visuelle est connue, sans séparation de groupes.

Discussion

La transplantation combinée rein-pancréas ou rein-îlots de Langerhans comporte un bénéfice indéniable en permettant aux patients d'échapper au traitement d'insuline. Le taux de fonctionnalité de la greffe combinée à la fin du suivi des patients de notre population atteint les 75% ce qui légitime d'autant plus cette option thérapeutique. Il faut garder à l'esprit que dans notre étude, l'analyse ne différencie peu ou pas les patients qui ont reçu une greffe combinée rein-pancréas de ceux qui ont reçu une greffe combinée rein-îlots de Langerhans de manière à obtenir un nombre de patients suffisant dans le premier groupe d'étude, bien que la greffe combinée rein-îlots domine en représentant 60% des cas du premier groupe.

Cette constatation est d'importance puisque parmi la trentaine d'études de la littérature qui traitent du sujet qui nous importe ici, aucune n'inclut des cas de greffe combinée rein-îlots de Langerhans mais toutes étudient l'évolution de la rétinopathie diabétique chez les patients greffés de rein-pancréas uniquement. Ce travail apporte donc à ce titre une dimension nouvelle sans toutefois apporter d'analyse différenciée complète des deux types de transplantation pour les raisons citées ci-dessus.

Les conclusions émises par la plupart des auteurs tendent à ne prêter à la transplantation combinée rein-pancréas aucun avantage sur l'évolution de la rétinopathie diabétique par rapport à une transplantation rénale seule (Sutherland, Zech et al., Bandello et al., 1992 ; Wang et al., Meyer-Schwickerath et al., 1993 ; Bandello et al., Scheider et al., 1991 ; Königsrainer et al., 1990; Petersen et al., 1989 ; Ramsay et al., 1988): ils n'attribuent en réalité aucun effet aux deux types de greffes sur la rétinopathie diabétique. Les études les plus connues (Ramsay et al., 1988; Petersen et al. 1990; Scheider et al., 1991; Königsrainer et al., 1991) utilisent comme groupe de contrôle les patients dont la greffe de pancréas a été rejetée. D'autres études aux conclusions similaires ont choisi comme groupe contrôle les patients greffés d'un rein seul (Bandello et al., 1992; Wang et al., 1994; Caldara et al., 1994), elles se rapprochent à ce titre davantage de notre travail.

Quelques études montrent une amélioration de la rétinopathie et de l'acuité visuelle qu'elles attribuent à la greffe combinée (Zech et al., 1991; Königsrainer et al., 1991) mais cette amélioration n'est que de l'ordre de 10 %.

Plusieurs études relatent une stabilisation de la rétinopathie diabétique dans près de 75% des cas de patients ayant reçus une greffe combinée (Ulbig et al., 1991; Zehr et al., 1991; Zech et al., 1991; Königsrainer et al., 1991; Pearce et al. 2000). Enfin, deux études montrent une aggravation de la rétinopathie diabétique peu de temps après la transplantation combinée rein-pancréas (Ramsay et al., 1988; Zech et al., 1991) .

Il est important de reconnaître qu'il existe dans notre étude, comme dans d'autres études publiées, une disparité certaine entre les deux groupes d'étude. Les deux groupes étudiés, le groupe P et le groupe contrôle R sont assez similaires quant à la répartition homme-femme mais le nombre total de patients du groupe P est un peu plus élevé. Par ailleurs, près de la moitié des patients du groupe R sont diabétiques de type II, ce qui peut avoir une incidence sur l'avancée de la rétinopathie diabétique dans le sens que les patients diabétiques de type II ont une durée du diabète plus courte à la fin de notre suivi que ceux de type I. Ce dernier point est bien sûr important à relever lorsqu'on parle de complications secondaires au diabète qui surviennent bien sûr à un âge plus tardif pour le type II et qui sont dépendantes du nombre d'années de la maladie.

En ce qui concerne les transplantations, elles ont été effectuées à la même époque pour les patients des deux groupes, ce qui limite la disparité de ceux-ci.

La première conclusion issue des résultats de ce travail est qu'on observe une stabilisation de la rétinopathie diabétique à un degré similaire après une greffe combinée rein-pancréas ou rein-îlots qu'à la suite d'une greffe de rein seule, et que la stabilisation atteint une proportion élevée, à raison des deux tiers des patients. La légère amélioration de la rétinopathie qui est constatée à un degré plus significatif chez les patients à greffe combinée rein-pancréas ou rein-îlots n'est statistiquement pas significative: la greffe combinée n'a ainsi aucun bénéfice additionnel. L'amélioration ou l'aggravation de la rétinopathie est limitée à une variation d'un ou de deux stades dans la majorité des deux groupes, ce qui parle en faveur d'un effet stabilisateur des deux types de transplantation.

Cependant, un nombre plus élevé de patients du groupe P que du groupe contrôle a bénéficié à la fois d'une panphotocoagulation et d'une vitrectomie avant la transplantation ce qui a sans doute participé à une régression partielle de la maladie et qui explique en partie le meilleur score d'amélioration de la rétinopathie au sein du groupe P.

La maculopathie diabétique a également été stabilisée suite à la transplantation dans les deux groupes. Le traitement au laser de la macula a quant à lui été mené dans les mêmes proportions dans les deux groupes ce qui conforte le fait que la stabilisation de la maculopathie soit similaire pour les deux types de greffe, ce que confirme l'analyse statistique.

Une analyse séparée de l'effet spécifique de la greffe d'îlots de Langerhans sous forme de greffe combinée rein-îlots ou différée rein puis îlots dans un second temps montre un alignement presque complet des résultats sur ceux du groupe P dans sa totalité. Il serait hasardeux de tirer des conclusions surtout lorsqu'on considère la fonctionnalité de la greffe de ce sous-groupe de patients qui est moindre que celle du groupe P dans sa totalité.

Rappelons que tous les patients de notre cohorte souffrent d'hypertension artérielle et que celle-ci est un facteur reconnu influençant l'évolution de la rétinopathie diabétique (Klein et al., 1984 ; Knowler et al., 1980). Le contrôle des valeurs tensionnels n'a malheureusement pas été suivi dans cette étude et nous ne pouvons connaître l'incidence spécifique qu'a eu une éventuelle instabilité tensionnelle sur l'atteinte rétinienne de certains de nos patients. On peut toutefois admettre un effet stabilisateur additionnel de la greffe rénale sur l'évolution de la rétinopathie diabétique dans les deux groupes de par l'effet régulateur de la greffe rénale sur la tension artérielle.

D'autre part, environ un tiers des patients des deux groupes a subi une phakectomie après la transplantation, or cette intervention peut mener à une progression de la rétinopathie diabétique dans les mois qui la suivent (Pollack et al., 1991 ; Chung et al., 2002), ce qui donne un certaine importance au pourcentage élevé de stabilisation de la rétinopathie observé dans notre cohorte.

Une réserve est à émettre concernant les patients du groupe P qui ont bénéficié d'une transplantation d'îlots seuls quelques mois voire années après une greffe de rein seul : la stabilisation de la rétinopathie est peut-être déjà chez ces patients à attribuer au meilleur contrôle glycémique et de l'hypertension artérielle qu'amène leur transplantation rénale, de manière plus certaine encore si l'intervalle entre les deux greffes a été conséquent. Il est alors délicat de connaître l'influence exacte de la transplantation d'îlots.

Le fait qu'aucun patient des deux groupes n'ait développé de glaucome néovasculaire laisse à penser que l'ischémie rétinienne chronique pourrait avoir été limitée : on ne peut cependant tirer de conclusions certaines au vu de la faible prévalence de cette complication ni déterminer qui de la greffe ou des traitements locaux aura eu l'influence la plus importante.

La deuxième conclusion importante qui émane de notre étude est que l'on constate une stabilisation de l'acuité visuelle significative quel que soit le type de transplantation : la comparaison des deux groupes ne montre pas de différence statistiquement significative. Les taux d'amélioration ou d'aggravation de l'acuité visuelle sont quant à eux comparables : 26 % d'amélioration dans le groupe P et 26 % d'aggravation, 29 % d'amélioration dans le groupe R contre 29 % d'aggravation. La gravité de l'atteinte de l'acuité visuelle avant toute transplantation et donc son bas potentiel de réversibilité sont tels que seule une stabilisation peut être espérée après la greffe, quel que soit son type, par son effet régulateur sur le contrôle du diabète lui-même: c'est en effet une stabilisation qu'on observe à un pourcentage très proche pour les deux groupes, 48% dans le groupe P et 43% dans le groupe R. La même proportion est constatée dans le sous-groupe de patients du groupe P qui ont reçu une greffe d'îlots de Langerhans et non de pancréas, mais ces résultats sont davantage d'ordre descriptif que conclusif.

Cependant, là encore, la présence de l'application d'un traitement spécifique nous invite à relativiser ces chiffres. En effet, une phakectomie a été pratiquée dans près d'un tiers des cas dans les deux groupes menant à une amélioration de la fonction visuelle indépendante de l'effet de la greffe. Toutefois, le pourcentage de stabilisation de l'acuité visuelle dans le groupe R apparaît d'autant plus signifiant lorsqu'on considère qu'il y a eu après la greffe de rein une augmentation des cas de neuropathie optique et de maculopathie dont on connaît les effets délétères sur l'acuité visuelle.

Un autre élément est aussi à prendre en considération dans l'analyse des pourcentages d'amélioration de l'acuité visuelle après la transplantation : il s'agit du potentiel d'amélioration ou d'aggravation. En effet, les yeux dont l'acuité visuelle est de 10/10 avant la greffe n'ont aucune possibilité d'amélioration et ceux dont l'acuité visuelle est nulle aucun potentiel d'aggravation. A ce titre, les deux groupes sont relativement similaires ce qui donne davantage de poids à l'analyse de l'acuité visuelle faite dans cette étude.

Dans le groupe R, la présence à un taux si élevé (21 %) d'une neuropathie optique avant la transplantation soulève quelques questions. Il ne semble pas qu'il y ait un lien avec la transplantation puisque ce taux la précède. Les traitements immunosuppresseurs ou autres qu'ont reçu les patients n'ont pas pour effet connu le développement d'une telle pathologie. Il est intéressant de constater qu'aucun cas de neuropathie optique n'est relaté dans le groupe P. Le seul facteur qui pourrait expliquer cette disproportion en défaveur du groupe R serait l'âge des patients : l'âge moyen est de six ans plus élevé dans le groupe R. L'âge des cinq patients atteints d'une neuropathie optique est de 27, 46, 46, 48, 49 et 69 ans : ces âges correspondent à la moyenne d'âge élevée du groupe R si l'on fait abstraction du premier.

Le but de ce travail n'est pas d'approfondir l'étude des cas associant diabète et neuropathie optique, cas qui pourraient éventuellement entrer dans le cadre d'un syndrome de Wolfram caractérisé par une neurodégénérescence multisystémique. Il est toutefois intéressant de constater l'augmentation du nombre de yeux atteints au sein du groupe des greffés d'un rein seul, nombre qui passe de cinq avant la transplantation à neuf après. Un article récemment paru décrit une aggravation de neuropathie optique chez un enfant après

transplantation rénale, la conclusion de l'article étant qu'une telle transplantation pourrait être responsable d'une révélation ou d'une aggravation d'un syndrome de Wolfram quiescent (Ben-Dov et al., 2001). Il s'agit là d'un cas isolé mais l'augmentation du nombre de cas atteints dans notre cohorte de patients pour le moins modeste donne matière à réfléchir.

Nous n'avons pas pu établir de réel parallélisme entre l'évolution de la rétinopathie diabétique et celle de l'acuité visuelle : les deux entités sont toutes deux stabilisées après transplantation mais l'analyse détaillée montre que chez un même patient, une amélioration par exemple ou une aggravation de la rétinopathie ne s'accompagne pas forcément d'une amélioration ou aggravation de l'acuité visuelle. La progression de la rétinopathie sans conséquences immédiates sur l'acuité visuelle est décrite et donne une explication partielle à ce manque de corrélation, que les autres atteintes oculaires possibles telles que la cataracte ou la neuropathie optique viennent étayer.

La corrélation entre la fonction de la greffe chez les patients du groupe pancréas et l'évolution de leur stade de rétinopathie est importante: les patients dont la fonction est inexistante ont le taux d'aggravation le plus élevé (17%) tandis que ceux dont la fonction est complète ont un taux significatif (73%) de stabilisation. Le meilleur score revient toutefois à la population dont la fonction de greffe est partielle avec 67% d'amélioration de la rétinopathie. Une des explications la plus probable est de dire que cette amélioration n'est pas seulement à mettre en relation avec la fonctionnalité de la greffe mais aussi avec sa durée de fonction dès lors que cette dernière est soit complète soit partielle.

La corrélation entre la fonction de la greffe combinée rein-pancréas ou rein-îlots et l'évolution de l'acuité visuelle n'est pas plus manifeste que pour la rétinopathie: certes 40% des cas avec fonction complète ont eu une amélioration de l'acuité visuelle et 38% des cas avec fonction partielle une stabilisation mais le pourcentage d'aggravation de l'acuité visuelle est le même que la fonction de la greffe soit complète ou absente.

Ces observations donnent son importance au fait de connaître la durée de fonctionnalité de la greffe chez les patients dont la fonction est considérée comme absente à terme. En effet, le fait que 29% des cas dont la fonction de greffe est absente à la fin de leur suivi ait bénéficié d'une amélioration de la rétinopathie est probablement à mettre sur le compte d'un certain temps de fonctionnalité de la greffe avant son absence totale : les deux cas d'amélioration avait une durée de fonctionnalité de greffe plus élevée que les autres patients stabilisés ou aggravés.

Il apparaît ainsi qu'il pourrait exister un lien réel entre la qualité de fonction de la greffe combinée rein-pancréas ou rein-îlots et son effet avantageux sur l'évolution de la rétinopathie diabétique ou de l'acuité visuelle : cet argument vient encore une fois appuyer l'hypothèse d'un bénéfice additionnel de la greffe combinée par rapport à la greffe de rein seule. Toutefois, une corrélation significative entre la durée de fonction de la greffe et l'évolution de la rétinopathie diabétique ne peut être clairement établie au vu du petit nombre de patients concernés.

Le nombre d'années de maladie diabétique représente un élément important de la discussion : ce nombre est considérable dans notre cohorte de patients de manière attendue dans la mesure où les complications chroniques du diabète, telle l'insuffisance rénale terminale par exemple, qui constituent les critères de sélection des candidats aux transplantations sont elles-mêmes dépendantes de la durée totale du diabète.

La linéarité connue entre les complications du diabète et la durée de la maladie (Klein et al., 1989) se retrouve dans notre population : la médiane de la durée du diabète avant la transplantation du groupe P est de huit ans plus élevée que celle de la moitié de la population

du groupe R, correspondant aux patients diabétiques de type II, et l'on constate que le degré de sévérité de la rétinopathie est plus important précisément au sein du groupe P : 38% au stade prolifératif dans le groupe P contre 13% parmi les patients diabétiques de type II du groupe R. De plus, 100% des patients du groupe P étaient atteints de rétinopathie avant la transplantation contre 76% de ceux du groupe R.

Nous avons cherché à savoir s'il y avait une corrélation entre la durée moyenne du diabète et l'évolution du stade de rétinopathie diabétique ou de l'acuité visuelle après greffe. On constate pour le groupe P que les cas d'aggravation de rétinopathie diabétique après la greffe combinée ont le nombre d'années de diabète le plus élevé mais cette observation n'est toutefois pas confirmée dans le groupe R, aucune relation de ce type n'est patente en ce qui concerne l'évolution de l'acuité visuelle après greffe : on ne peut donc pas parler d'un réel rapport linéaire, ce que confirme l'analyse statistique. Il était attendu de ne pas avoir de linéarité significative entre la durée du diabète et l'évolution de l'atteinte oculaire après la greffe quel que soit son type lorsque l'on considère l'importance de la durée du diabète précédant la greffe.

Dans le même ordre d'idées, la sélection pour toute transplantation de patients au nombre d'années de diabète important rend les chances de réversibilité d'une atteinte oculaire avancée assez faibles. Pourtant, notre étude montre que ces chances sont présentes et que si la réversibilité n'est pas atteinte à un pourcentage élevé, on obtient tout de même après greffe un meilleur pourcentage de stabilisation de l'atteinte oculaire, et cette constatation acquière alors d'autant plus de valeur lorsqu'on prend en compte la durée importante du diabète.

Les bénéfices globaux apportés par les transplantations soit combinée soit de rein seule pourraient être contrebalancés par les inconvénients d'une immunosuppression où la participation des stéroïdes est encore prédominante. En effet, dans notre population, 96% des patients du groupe P étaient sous prednisone après la transplantation et 87% des patients du groupe R. Du point de vue des implications oculaires, on retient qu'un seul patient dans chaque groupe a développé une rétinite à cytomégalovirus après la greffe: la proportion est heureusement faible et cette affection est à mettre en relation avec l'affaiblissement global du système immunitaire inhérente aux patients diabétiques qui est considérablement majorée par l'utilisation de traitements immunosuppresseurs.

Les efforts actuels de réduction de l'emploi de stéroïdes au profit d'autres molécules aux effets secondaires moindres n'auront probablement que peu d'influence sur la prévalence de la rétinite à cytomégalovirus, mais davantage sur celle de la cataracte.

La proportion de patients porteurs d'une cataracte dans notre cohorte est restée la même avant et après transplantation dans les deux groupes ; en revanche, l'augmentation du pourcentage de phakectomie dans les deux groupes après greffe est de l'ordre de 60% : une accélération de l'évolution de la cataracte n'est pas exclue, il est difficile de savoir si elle serait due à l'emploi de stéroïdes, à la maladie diabétique ou à d'autres facteurs indéterminés. L'âge moyen de notre population étant de moins de cinquante ans dans les deux groupes et le pourcentage de cataracte avant transplantation étant de près de 50%, on peut supposer que la maladie diabétique a sans doute une part majeure de responsabilité dans l'apparition de la cataracte : cette responsabilité est d'ores et déjà connue (Klein et al., 1994).

Le recours au YAG laser comme traitement de l'opacification postérieure de la capsule cristallinienne après phakectomie est également connu pour être plus fréquent au sein de la population diabétique (Hayashi et al., 2002) mais le pourcentage ayant nécessité ce traitement n'est pas relevant dans notre population.

Nous nous sommes également posé la question de savoir si un lien pouvait se dégager entre le type de diabète et l'évolution de l'atteinte oculaire après greffe. Tous les patients du

groupe P souffrant d'un diabète de type I, aucune corrélation avec le type de diabète ne peut être étudiée. En revanche, au sein du groupe R, 53% des patients sont diabétiques de type I et 47% de type II. L'analyse d'un rapport éventuel entre le type de diabète et l'évolution soit de la rétinopathie diabétique soit de l'acuité visuelle montre une répartition assez homogène pour les deux types de diabète voire même une équivalence totale des résultats concernant l'acuité visuelle. La rétinopathie diabétique constitue une maladie unique à évolution semblable quel que soit le type de diabète qui la cause ce qui explique qu'aucune linéarité entre le type de diabète et l'évolution de la rétinopathie n'est mise en évidence. La durée du diabète est différente pour les patients du groupe R selon le type de diabète mais cette disparité intervient dans le niveau d'atteinte oculaire pré-transplantation et non dans son évolution.

Une remarque importante s'impose à ce stade de la discussion : nous avons à plusieurs reprises tenté d'établir des corrélations entre l'évolution de la rétinopathie diabétique et de l'acuité visuelle avec différents facteurs, or il nous est impossible d'assurer que ces liens existent ou non en raison du trop petit nombre de patients inclus dans chaque sous-groupe de population et du nombre élevé d'éléments différents qui entrent en considération. Les analyses statistiques effectuées sont donc à considérer avec prudence, d'autant plus qu'une certaine disparité existe entre les deux groupes étudiés. D'autre part, le fait d'avoir choisi de parler en termes de yeux plutôt que de patients peut biaiser l'utilisation de toute méthode statistique: il existe en effet dans une certaine mesure une évolution indéniablement parallèle de l'atteinte des deux yeux d'un même patient qui se confirme dans notre population de patients. Nous avons cependant fait ce choix en raison de l'existence d'une acuité visuelle propre à chaque œil dont l'évolution est individuelle, et d'un stade de rétinopathie également souvent différencié.

Par ailleurs, on observe une variation importante de la durée du suivi des patients entre les deux groupes mais également au sein d'un même groupe: le status ophtalmologique se fait ainsi à un intervalle de temps donné de la greffe qui est différent pour chaque patient. On pourrait être amené à penser que la courte durée du suivi de certains patients peut surestimer le taux d'amélioration de la rétinopathie; or, dans notre cohorte c'est précisément l'inverse qui se produit et le taux d'amélioration de la rétinopathie est observé chez les patients dont la durée du suivi est la plus longue, ce qui légitime davantage le pourcentage d'amélioration de la rétinopathie. Il en va autrement pour l'évolution de l'acuité visuelle où la durée du suivi la plus courte est celle qui correspond aux patients qui ont vu leur acuité visuelle s'améliorer. L'analyse statistique confirme quoi qu'il en soit l'absence de corrélation entre la durée du suivi et l'évolution de la rétinopathie ou de l'acuité chez tous les patients de notre cohorte ce qui donne davantage de légitimité aux résultats de notre étude portant sur ces points.

Le questionnaire sur la qualité de fonction visuelle élaboré spécialement pour cette étude a pour objectif d'avoir une conception qui se rapproche de celle des patients au sujet de leur status visuel et de comparer le status visuel subjectif des patients avec les données recueillies par le thérapeute. Le status visuel objectif est représenté par la mesure quantitative de l'acuité visuelle faite à l'aide des tables de Snellen ; le status visuel subjectif prend en considération des éléments de la vision, non chiffrables, qualitatifs, comme par exemple la vision des couleurs, la vision des contrastes, les éblouissements, les fluctuations en fonction des conditions météorologiques, la fatigue visuelle ou les fluctuations de la vision au courant d'une journée.

Nous avons tenté d'introduire comme données du status visuel subjectif des éléments particulièrement invalidants dans la vie quotidienne qui sont difficilement objectivés scientifiquement, comme par exemple l'apparition d'éblouissements ou de la fatigue visuelle.

Il s'agit également de déterminer si la greffe a pu avoir sur ces considérations subjectives une incidence semblable à celle qu'elle a eue sur l'acuité visuelle ou la rétinopathie diabétique.

La première constatation d'importance est que les patients du groupe P considèrent leur vision avant la greffe comme étant meilleure que ceux du groupe R, ce qui correspond à une moyenne d'acuité visuelle effectivement moins élevée dans le groupe R : il semble ainsi que l'impression subjective est fondée. Toutefois, au sein des deux groupes, il paraît y avoir une surestimation de l'effet de la transplantation : 40% des patients du groupe P pensent que leur vision s'est améliorée après la transplantation alors qu'elle l'a objectivement été pour seulement 26% de patients et 63% des patients du groupe R pensent que leur vision s'est améliorée alors qu'elle l'a objectivement été pour seulement 29%: l'analyse statistique montre qu'il n'y a en effet pas de lien significatif entre l'évolution objective de l'acuité visuelle et celle relatée par les patients des deux groupes en réponse aux questions 1 et 2 du questionnaire. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative objectivée entre les deux groupes lorsqu'on compare les réponses données au questionnaire et ceci pour toutes les questions.

Il nous paraît évident que d'autres considérations que la simple acuité visuelle sont prises en compte par le patient quand on parle de la qualité de la fonction visuelle, explication que confirme l'analyse de notre questionnaire. En effet, la fatigue visuelle et l'identification des objets ou des visages sont par exemples des facteurs qui sont devenus moins gênants dans les deux groupes après la transplantation. Toutefois, il va sans dire que les patients n'ont fait que répondre à des questions préétablies et qu'il existe sans aucun doute d'autres données que nous n'avons pas identifiées par ce questionnaire mais qui entrent en matière pour leur qualité de vision. Il faut également tenir compte de la difficulté ressentie par certains patients à se remémorer certains inconvénients visuels subtils de la vie quotidienne qu'ils reconnaissent eux-mêmes avoir souvent oublié une fois ceux-ci disparus, ce qui pourrait expliquer partiellement l'absence de changement après la transplantation dans quelques réponses du questionnaire : seule une étude prospective pourrait éviter ce phénomène. Un certain enthousiasme des patients quant à l'effet de la transplantation est également à prendre en considération dans la mesure où l'humeur des patients s'est vue considérablement améliorée après la transplantation au sein des deux groupes : l'humeur plus gaie des patients est un signe majeur à notre sens de l'effet bénéfique des transplantations sur la qualité de vie globale des patients.

Enfin, le questionnaire prouve une fois encore que la rétinopathie diabétique est une maladie silencieuse même à un stade avancé dans la mesure où elle peut ne pas entraver la vision des patients. En effet, 76 % des patients du groupe P considèrent leur vision comme très bonne ou bonne alors qu'ils sont 42% à avoir atteint ou dépassé le stade de rétinopathie pré-prolifération. Au sein du groupe R, ils sont un peu moins nombreux à considérer leur vision de la sorte alors que le pourcentage de stade de rétinopathie avancée est moins important : nous ne pouvons que nous réjouir de cette bonne considération subjective du status visuel mais l'analyse est troublante et l'acuité visuelle moyenne moindre du groupe R n'apporte qu'une explication incomplète.

L'analyse du questionnaire est davantage descriptive et aucune corrélation fiable avec les données objectives ne peut être dégagée en raison du petit nombre de patients.

Ainsi, les facteurs connus intervenant dans l'évolution de la rétinopathie diabétique sont la durée du diabète, le contrôle glycémique, l'hypertension artétielle et la néphropathie

diabétique. De récentes études tentent d'identifier d'autres facteurs que ceux connus influençant le décours de la rétinopathie ; l'une d'elles par exemple montre qu'un taux élevé d'angiotensine II peut avoir un effet plus direct sur la progression de la rétinopathie (Funatsu et al., 2002) et l'emploi d'inhibiteurs de l'angiotensine pourrait freiner l'avancée de la rétinopathie.

La transplantation rénale a un effet non négligeable stabilisateur sur la progression de la rétinopathie (Laatikainen et al., 1993) et sur la baisse de l'acuité visuelle (Ramsay et al., 1979), effet qui est sans doute lié au meilleur contrôle tensionnel principalement mais aussi glycémique qu'elle permet d'atteindre. Le traitement par transplantation combinée de pancréas ou d'îlots de Langerhans et de rein n'apporte pas de bénéfice supplémentaire quant à l'évolution de la rétinopathie diabétique comme le montre notre travail, tant du point de vue de l'ophtalmologue que du patient, mais est sans doute supérieur à la transplantation rénale en termes d'insulino-indépendance. En ce qui concerne l'évolution de l'acuité visuelle, les transplantations combinées ou de rein seul ont le même effet stabilisateur.

Toutefois, tous les patients sur liste d'attente pour greffe souffrent de complications chroniques avancées du diabète : la rétinopathie est à un stade tel avant la transplantation que l'effet de celle-ci ne peut être que limité. Différents autres facteurs tels que les traitements de la rétinopathie effectués avant la greffe ou la courte durée du suivi après la transplantation rend l'établissement de conclusions certaines difficiles : une étude prospective randomisée serait la solution certaine à cette difficulté.

Dans un avenir proche, le diabète pourrait être traité par transplantation d'îlots seuls avant le développement des complications chroniques de manière à ne pas recourir à la transplantation rénale ; ce traitement jusqu'alors réservé aux patients diabétiques de type I pourrait s'étendre aux patients diabétiques de type II. La transplantation devra être conduite sans mener aux effets secondaires d'un traitement immunosuppresseur conventionnel de durée prolongée (Shapiro et al., 2000). Le projet d'une étude prospective randomisée serait alors d'application accessible.

Les grandes limitations actuelles de ce type de transplantation sont le nombre insuffisant de donneurs et la nécessité d'un traitement immunosuppresseur à base de stéroïdes aux effets diabétogènes qui risquent de réactiver une maladie autoimmune sous-jacente ou d'en favoriser une nouvelle, telle qu'une infection ou un cancer (Oberholzer et al., 2001), chez une population de receveurs qu'on aimerait toujours plus jeunes mais qui serait ainsi plus exposée à ces complications. Les complications oculaires du traitement immunosuppresseur conventionnel sont également à considérer puisqu'elles surviennent chez des patients dont la capacité visuelle est déjà fortement hypothéquée, de même que les effets délétères de ce traitement sur le foie lui-même receveur des îlots.

Différentes options pourraient répondre à ces limitations : l'encapsulation, technique visant à modifier les îlots de manière à limiter leur immunogénicité et donc les réactions de rejet à leur encontre permettrait de soustraire les patients à un traitement immunosuppresseur chronique (T. Berney et al., 2002) ; la xénotransplantation pourrait pallier au manque de donneurs de même que la néogenèse de cellules bêta productrices d'insuline (T. Berney et al., 2002) : ces deux nouveautés demeurent encore au stade expérimental et soulèvent des questions éthiques et légales qui restent à débattre.

Conclusion

Depuis l'avènement de l'insuline, une des grandes questions que pose l'étude du diabète est de savoir si l'obtention d'un contrôle métabolique chez des patients déjà touchés par les complications tardives du diabète peut mener à la stabilisation voire même à la régression de ces complications. Ce travail tente de répondre en partie à cette question en analysant l'effet d'une transplantation combinée de rein-pancréas ou rein-îlots de Langerhans à l'effet normoglycémiant établi à l'effet d'une transplantation de rein seule sur l'évolution de la rétinopathie diabétique.

Aucune conclusion certaine ne peut être établie sans une étude prospective randomisée. Toutefois, les résultats de cette étude rétrospective montrent une stabilisation significative à la fois de la rétinopathie diabétique (60% environ) et de l'acuité visuelle (45% environ) après transplantation sans toutefois que n'apparaisse un avantage additionnel de la greffe combinée rein-pancréas ou rein-îlots de Langerhans par rapport à la greffe de rein seule. Le pourcentage important et similaire de stabilisation de la rétinopathie diabétique et de l'acuité visuelle observée dans les deux groupes est pour une grande part expliqué par les différents traitements oculaires, tels que la photocoagulation, la vitrectomie et le traitement laser de la macula, appliqués avant la transplantation, quelle qu'elle soit, et qui masquent ainsi son effet spécifique.

L'immunosuppression et ses complications oculaires constituent également un facteur limitant l'analyse exacte de l'influence de la transplantation. De manière plus générale, les conditions actuelles de sélection des patients qui pourront bénéficier d'une greffe combinée ont pour conséquence que leur nombre est limité et qu'ils sont souvent à un stade de rétinopathie peu réversible, ce qui entrave toute tentative d'analyse de l'effet de la greffe combinée sur l'atteinte oculaire diabétique. L'introduction de ce type de transplantation étant relativement récente, la durée de suivi des patients qui y ont recours ne donne pas non plus le recul nécessaire à son appréciation.

Le questionnaire utilisé dans ce travail montre que subjectivement, tous les patients greffés décrivent une amélioration de leur fonction visuelle plus importante que celle observée objectivement. Ce résultat conforte l'idée que d'autres facteurs que la simple acuité visuelle ont une influence sur la qualité de la fonction visuelle et que celle-ci est améliorée d'un point de vue subjectif quel que soit le type de transplantation reçue.

L'avenir de la transplantation combinée est prometteur si l'on considère les recherches très actives visant à réduire les complications inhérentes à l'immunosuppression et à augmenter le nombre potentiel de donneurs. Un des objectifs à atteindre est de pouvoir étendre ce type de transplantation à une plus grande population comprenant les patients diabétiques de type II.

Enfin, une avancée thérapeutique majeure pourrait venir de l'application précoce de la transplantation combinée à des patients dont la durée du diabète et plus courte et donc les complications moins avancées. Dans ces conditions, une meilleure appréciation de l'effet de la transplantation sur les complications chroniques du diabète pourrait être menée.

Si le contrôle métabolique qu'apporte la greffe est suffisant, on pourrait imaginer qu'une transplantation d'îlots de Langerhans pourra être appliquée préventivement de manière à éviter l'apparition même des complications chroniques du diabète et de la rétinopathie en particulier, mais de nombreuses étapes restent encore à franchir avant d'atteindre cet objectif.

Tableau 1 **Généralités**

Les caractéristiques détaillées de chaque groupe de patients sont présentées ici, de même que le nombre de yeux inclus .

	N	%	N	%
Total des patients	44			
Homme	28	64%		
Femme	16	36%		
	Groupe Pancréas		**Groupe Rein**	
Nombre Patients	27		17	
Homme	16	59%	12	71%
Femme	11	41%	5	29%
Décès	0	0%	1	6%
Age (années) moyenne +- écart-type	43 +-10		49+-12	
Durée suivi (mois)-médiane (extrêmes)	36 (2;96)		48 (5;156)	
HTA	27	100%	17	100%
Diabète I	27	100%	9	53%
Diabète II	0	0%	8	47%
Durée Diabète I (ans)-médiane(extrêmes)	28 (15;52)		27 (15;37)	
Durée Diabète II (ans)-médiane(extrêmes)			20 (5;24)	
Nombre Yeux Rétinopathie Diabétique	53		34	
Nombre Yeux Acuité Visuelle	50		28	
Rein-ilôts	10	37%		
Rein-pancréas	11	41%		
Ilôts seuls après rein	6	22%		

Tableau 2 Stades Rétinopathie Diabétique

La répartition exacte des patients par stade de rétinopathie montre une atteinte plus avancée dans le groupe Pancréas.

	PANCREAS				REIN			
	Avant tx		Après tx		Avant tx		Après tx	
	Total yeux	%	Total yeux	%	Total yeux	%	Total yeux	%
Pas rétinopathie	0	**0%**	2	**4%**	8	**24%**	8	**24%**
Background moins 5	10	**19%**	12	**23%**	5	**15%**	6	**18%**
Background plus 5	18	**34%**	20	**38%**	10	**29%**	10	**29%**
Background exsudats mous	4	**8%**	1	**2%**	2	**6%**	1	**3%**
Préprolifératif	2	**4%**	5	**9%**	0	**0%**	3	**9%**
Prolifératif	20	**38%**	13	**25%**	9	**26%**	6	**18%**
Maculopathie								
Maculopahie focale	4	**8%**	4	**8%**	3	**9%**	4	**12%**
Maculopahie diffuse	4	**8%**	5	**9%**	9	**26%**	6	**18%**
Maculopahie ischémique	0	**0%**	0	**0%**	2	**6%**	2	**6%**
Rubéosis	2	**4%**	2	**4%**	0	**0%**	0	**0%**

Tableau 3 Traitements Rétinopathie Diabétique

La très grande majorité des patients des deux groupes a bénéficié d'une panphotocoagulation avant la transplantation, et un tiers d'une vitrectomie.

	PANCREAS				REIN			
	Avant tx		Après tx		Avant tx		Après tx	
	Total yeux	%	Total yeux	%	Total yeux	%	Total yeux	%
Panphotocoagulation	50	**94%**	1	**2%**	24	**71%**	4	**12%**
Vitrectomie	17	**32%**	3	**6%**	9	**26%**	2	**6%**
Laser macula	6	**11%**	0	**0%**	4	**12%**	0	**0%**

Tableau 4 Evolution Rétinopathie diabétique après transplantation

Une stabilisation de la rétinopathie est majoritaire dans les deux groupes, mais la comparaison des greffes d'îlots avec les greffes de rein seul révèle un pourcentage plus élevé d'amélioration après greffes d'îlots.

	Pancréas				Rein			
	Œil D	**Œil G**	**Total 53/54**	**%**	**Œil D**	**Œil G**	**Total 34/34**	**%**
Amélioration	8	8	16	**30%**	4	2	6	**18%**
Stabilisation	15	15	30	**57%**	10	11	21	**62%**
Aggravation	4	3	7	**13%**	3	4	7	**21%**

Rein-îlots et îlots seuls après rein

	Œil D	**Œil G**	**Total 31/32**	**%**
Amélioration	6	5	11	**35%**
Stabilisation	8	9	17	**55%**
Aggravation	2	1	3	**10%**
Total	16	15	31	**100%**

Tableau 5 Variation stade Rétinopathie diabétique après transplantation

Le degré de variation est le plus souvent d'un ou deux stades, on ne relève pas de différence entre les deux groupes.

	Pancréas	**Rein**
Amélioration de 4 stades	8%	3%
Amélioration de 3 stades	6%	6%
Amélioration de 2 stades	0%	6%
Amélioration d'1 stade	17%	3%
Stable	57%	62%
Aggravation d'1 stade	6%	12%
Aggravation de 2 stades	4%	9%
Aggravation de 3 stades	4%	0%
Total yeux	53	34

Tableau 6 Variation Maculopathie diabétique après transplantation

Le taux de disparition de la maculopathie après transplantation est plus élevé dans le groupe R.

	Pancréas	Rein
Apparition	6%	3%
Disparition	4%	13%
Stable sans maculopathie	80%	50%
Stable avec maculopathie	11%	33%
Total yeux	54	30

Tableau 7

Evolution Rétinopathie Diabétique et Acuité visuelle selon Fonction Greffe n=nb patients

On note une corrélation entre la fonctionnalité complète de la greffe et le taux élevé de stabilisation de la rétinopathie et d'amélioration de l'acuité visuelle.

Rétinopathie Diabétique	**Complète(n=11)**	**Partielle(n=9)**	**Absente(n=7)**
Amélioration Rét. Diab.	18%	67%	33%
Stabilisation Rét. Diab.	73%	33%	50%
Aggravation Rét. Diab.	9%	0%	17%
Acuité visuelle			
Amélioration Ac. Vis.	40%	25%	29%
Stabilisation Ac. Vis.	30%	38%	43%
Aggravation Ac. Vis.	30%	38%	29%

Tableau 8

Durée fonctionnalité greffe lors absence fonction et évolution rétinopathie diabétique

N° patient	Mois de fonctionnalité	Type tx	Evolution rétin. diabétique Œil D	Œil G
1	3	SIK	Aggravation	Non visualisable
2	3	SIK	Aggravation	Aggravation
3	3	IAK	Stabilisation	Stabilisation
4	6	SIK	Amélioration	Amélioration
5	9	IAK	Stabilisation	Stabilisation
6	24	SIK	Stabilisation	Stabilisation
7	26	SIK	Amélioration	Amélioration

SIK=simultaneous islet-kidney
SPK=simultaneous pancreas-kidney
IAK=islet after kidney

Les durées de fonctionnalité les plus élevées correspondent soit à une amélioration soit à une stabilisation de la rétinopathie.

Tableau 9

Acuité visuelle Groupe Pancréas **Total 50 yeux/54**

L'évolution de l'acuité visuelle est présentée pour chaque oeil en corrélation avec la durée du diabète, du suivi et de la fonction de la greffe reçue.

	Œil Droit			Œil Gauche			Durée diabète(ans)	Fonction greffe	Durée suivi (mois)
	OD avant	OD après	Evol.A.V.	OG avant	OG après	Evolution A.V.			
1	0,4	0,6	**AM**	0,6	0,6	**S**	33	complète	84
2	0,6	0,8	**AM**	0,6	0,6	**S**	20	partielle	2
3	0,6	0,7	**AM**	0,3	0,05	**AG**	52	absente	20
4	0,8	1	**AM**	0,8	0,1	**AG**	33	absente	36
5	0,6	0,9	**AM**	0,1	0,2	**AM**	26	complète	48
6	0,3	0,4	**AM**	0,8	0,2	**AG**	31	complète	7
7	0,3	0,5	**AM**	0,16	0,5	**AM**	15	partielle	12
8	0,8	0,8	**S**	1	0,8	**AG**	26	partielle	6
9	1	1	**S**	0,8	1	**AM**	32	absente	36
10	0	0	**S**	0,16	0,2	**AM**	41	complète	12
11	1	1	**S**	1	1	**S**	23	partielle	36
12	1	1	**S**	1	1	**S**	33	partielle	24
13	1	1	**S**	1	1	**S**	32	complète	19
14	1			0,6			24	partielle	9
15	1	1	**S**	0,3	0,6	**AM**	20	absente	24
16	0,8	0,8	**S**	1	1	**S**	18	partielle	72
17	0,6	0,6	**S**	0,4	0,5	**AM**	28	complète	60
18	0,5	0,5	**S**	0,5	0,3	**AG**	26	partielle	48
19	0,6	0,6	**S**	0,4	0,4	**S**	28	complète	36
20	0,7	0,7	**S**	0	0	**S**	34	absente	36
21	0,6	0,3	**AG**	1	0,5	**AG**	19	complète	32
22		0,2			0,8		28	complète	96
23	0,25	0,16	**AG**	0,01	0,01	**S**	27	absente	48
24	0,6	0,3	**AG**	1	1	**S**	29	partielle	19
25	0,8	0,3	**AG**	0,8	0,5	**AG**	31	absente	36
26	0,1	0,001	**AG**	0,001	0,001	**S**	41	complète	84
27	1	0,8	**AG**	0,4	0,4	**S**	36	complète	12
Moyenne	0,65	0,61		0,57	0,51		28		35

AG=Aggravation
AM=Amélioration
S=Stabilisation
A.V.=Acuité visuelle

Tableau 10

Acuité visuelle Groupe rein **Total 28 yeux/34**

L'évolution de l'acuité visuelle est présentée pour chaque œil en corrélation avec la durée du diabète, du suivi et de la fonction de la greffe reçue.

	Œil Droit			Œil Gauche			Durée diabète(ans)	Type Diabète	Durée suivi(mois)
	OD avant	OD après	Evolution A.V.	OG avant	OG après	Evolution A.V.			
1		0,01			0,2		15	I	156
2	0,08	0,08	**S**	0,16	0,16	**S**	17	I	156
3	0,8	0,6	**AG**	0,4	0,4	**S**	22	I	156
4	0,01	0,5*	**AM**	0,2	0,5	**AM**	26	I	48
5	1	0,8	**AG**	1	0,8	**AG**	27	I	84
6	0,8	0,8	**S**	0,8	0,8	**S**	27	I	36
7	0,3	0,3	**S**	1,25	0,8	**AG**	30	I	14
8							32	I	24
9	0,125	0,125	**S**	0,125	0,1	**AG**	37	I	24
10	0,4	0,8	**AM**	0,4	0,8	**AM**	5	II	24
11	0,16	0,4	**AM**	0,4	0,5	**AM**	13	II	24
12	0,5	0,4	**AG**	0,01	0,01	**S**	13	II	24
13	0,6	0,3	**AG**	0,8	0,4	**AG**	17	II	72
14	0,4	0,7	**AM**	1	1	**S**	22	II	5
15		0,6			0,8		23	II	60
16	1	1	**S**	0,4	0,4	**S**	23	II	60
17	0,01	1*	**AM**	1	1	**S**	24	II	84
Moyenne	0,44	0,52		0,57	0,54		22		62

AG=Aggravation
AM=Amélioration *phakectomie
S=Stabilisation
A.V.=Acuité visuelle

Tableau 11 Evolution Acuité visuelle après transplantation

L'analyse ne montre pas de différence entre les deux groupes mais un taux élevé de stabilisation de l'acuité visuelle.
L'évolution de l'acuité visuelle des greffes combinées d'îlots et non de pancréas est comparable.

Pancréas

	Œil D	Œil G	Total 50/54	%
Amélioration	7	6	13	**26%**
Stabilisation	12	12	24	**48%**
Aggravation	6	7	13	**26%**
Total	25	25	50	**100%**

Rein

	Œil D	Œil G	Total 28/34	%
Amélioration	5	3	8	**29%**
Stabilisation	5	7	12	**43%**
Aggravation	4	4	8	**29%**
Total	14	14	28	**100%**

Rein-îlots et îlots seuls après rein

	Œil D	Œil G	Total 30/32	%
Amélioration	5	4	9	**30%**
Stabilisation	7	5	12	**40%**
Aggravation	3	6	9	**30%**
Total	15	15	30	**100%**

Tableau 12

Corrélation entre évolution rétinopathie diabétique et acuité visuelle après transplantation

Il n'y a pas d'évolution parallèle entre les deux entités, et ce au sein des deux groupes.

Total=yeux

Groupe Pancréas	**R.D. Améliorée Total 15/16**	**R.D. Stabilisée Total 27/30**	**R.D. Aggravée Total 7/7**
A.V. Améliorée	27%	19%	57%
A.V. Stabilisée	53%	52%	29%
A.V. Aggravée	20%	30%	14%

Groupe Rein	**R.D. Améliorée Total 4/6**	**R.D. Stabilisée Total 17/21**	**R.D. Aggravée Total 7/7**	
A.V. Améliorée	25%	29%	57%	
A.V. Stabilisée	50%	41%	29%	*A.V.=acuité visuelle*
A.V. Aggravée	25%	29%	14%	*R.D.=rétinopathie diabétique*

Tableau 13 Evolution Rétinopathie Diabétique, Acuité visuelle et type de diabète dans le groupe Rein

L'amélioration de la rétinopathie est plus importante chez les diabétiques de type I mais celle de l'acuité visuelle est plus marquée chez les diabétiques de type II.

	Diabète type I		**Diabète type II**	
	18/18 yeux		**16/16 yeux**	
Rétinopathie Diabétique	**Total**	**%**	**Total**	**%**
Amélioration Rét. Diab.	6	**30%**	0	**0%**
Stabilisation Rét. Diab.	9	**50%**	12	**75%**
Aggravation Rét. Diab.	3	**16%**	4	**25%**
	14/18 yeux		**14/16 yeux**	
Acuité visuelle	**Total**	**%**	**Total**	**%**
Amélioration Ac. Vis.	2	**14%**	6	**43%**
Stabilisation Ac. Vis.	7	**50%**	5	**31%**
Aggravation Ac. Vis.	5	**36%**	3	**19%**

Tableau 14 Evolution Rétinopathie Diabétique, Acuité visuelle en fonction durée moyenne du diabète et du suivi

Une corrélation entre la durée du diabète ou du suivi et l'évolution de la rétinopathie ou de l'acuité visuelle ne semble pas exister, ce que confirme l'analyse statistique.

N=44 patients	**Durée diabète**	**Durée suivi**
Rétinopathie Diabétique	**Moy. Ans**	**Moy. Mois**
Amélioration Rét. Diab.	**24**	**54**
Stabilisation Rét. Diab.	**27**	**45**
Aggravation Rét. Diab.	**30**	**35**
Acuité Visuelle		
Amélioration Ac. Vis.	**23**	**36**
Stabilisation Ac. Vis.	**27**	**50**
Aggravation Ac. Vis.	**29**	**44**

Tableau 15 Complications ophtalmologiques liées à l'acuité visuelle, Traitements

On notera le pourcentage très élevé de patients sous immunosuppression après transplantation. Le taux de cataracte avoisine les 50% dans les deux groupes que ce soit avant ou après transplantation.

	Pancréas				**Rein**			
	avant tx		**après tx**		**avant tx**		**après tx**	
	Total yeux	**%**	**Total yeux**	**%**	**Total yeux**	**%**	**Total yeux**	**%**
Prednisone (patients)	5/21	**24%**	26/27	**96%**	1/10	**10%**	13/15	**87%**
Cataracte	26	**48%**	25	**47%**	15	**44%**	16	**47%**
Phakectomie	9	**17%**	15	**28%**	8	**24%**	12	**35%**
YAG Laser		**0%**	1	**2%**		**0%**	7	**21%**
Neuropathie optique (patients)	0	**0%**	0	**0%**	5 (5)	**15%**	9 (6)	**26%**
Rétinite à CMV	0	**0%**	2	**4%**	0	**0%**	1	**3%**
Maculopathie	8	**15%**	9	**17%**	14	**41%**	12	**35%**
Laser macula	6	**11%**	0	**0%**	4	**12%**	0	**0%**
Glaucome néovasculaire	1	**2%**	1	**2%**	0	**0%**	0	**0%**

Tableau 16 Résultats Questionnaire qualité de vision

Les patients considèrent en majorité leur vision comme bonne, meilleure dans le groupe P qui en revanche n'accorde que peu de bénéfice à la greffe. Quelques éléments invalidants influant sur la qualité subjective de la fonction visuelle sont présentés ici.

		Groupe Pancréas n=25		Groupe Rein n=16	
1	**En général, pensez-vous que votre vision est**				
	Excellente	0%		6%	
	Très bonne	12%		13%	
	Bonne	64%		44%	
	Mauvaise	24%		38%	
2	**Que globalement depuis la greffe, votre vision s'est améliorée**				
	Un peu	20%		38%	
	Assez	8%		6%	
	Beaucoup	12%		19%	
	Pas du tout	60%		38%	
		Avant	**Après**	**Avant**	**Après**
3	**Au courant de la journée, votre vision fluctue**				
	Un peu	20%	16%	13%	31%
	Assez	20%	24%	6%	13%
	Beaucoup	12%	12%	19%	25%
	Pas du tout	48%	48%	63%	31%
4	**Avez-vous des éblouissements**				
	Un peu	8%	24%	13%	13%
	Assez	12%	4%	13%	25%
	Beaucoup	32%	24%	31%	19%
	Pas du tout	48%	48%	44%	44%
5	**Votre temps d'adaptation à lumière est-il**				
	Très long	12%	20%	19%	13%
	Long	40%	36%	19%	31%
	Pas très long	40%	40%	25%	19%
	Inexistant	8%	4%	38%	38%
6	**Votre temps d'apparition de la fatigue visuelle est-il**				
	Très long	4%	16%	6%	6%
	Long	36%	28%	31%	50%
	Pas très long	32%	20%	38%	19%
	Inexistant	28%	36%	25%	25%
7	**Votre temps d'identification des objets,visages est-il**				
	Très long	8%	12%	19%	13%
	Long	28%	12%	19%	19%
	Pas très long	44%	48%	44%	50%
	Inexistant	20%	28%	19%	19%

		Groupe Pancréas		Groupe Rein	
		Avant	**Après**	**Avant**	**Après**
8	**En fonction météo, votre vision fluctue**				
	Un peu	24%	32%	25%	19%
	Assez	24%	20%	13%	31%
	Beaucoup	32%	24%	38%	25%
	Pas du tout	20%	24%	25%	25%
9	**Les chutes faites dans les escaliers ou ailleurs en raison votre vision sont-elles**				
	Très nombreuses	0%	0%	6%	0%
	Nombreuses	20%	20%	25%	25%
	Rares	36%	28%	19%	19%
	Inexistantes	44%	52%	50%	56%
10	**Avez-vous une sensation de vision déformée des objets**				
	Très fréquente	4%	4%	0%	0%
	Fréquente	4%	0%	13%	13%
	Rare	4%	12%	13%	6%
	Inexistante	88%	84%	75%	81%
11	**Considérez-vous votre vision des couleurs comme**				
	Excellente	0%	4%	6%	6%
	Très bonne	36%	44%	6%	13%
	Bonne	40%	32%	50%	69%
	Mauvaise	24%	20%	31%	6%
12	**Le temps que vous consacrez à la lecture est-il**				
	Très long	12%	0%	6%	0%
	Long	36%	32%	19%	6%
	Pas très long	48%	64%	44%	81%
	Inexistant	4%	4%	31%	13%
13	**Votre humeur est-elle plutôt**				
	Gaie	20%	40%	19%	38%
	Assez gaie	40%	36%	38%	56%
	Triste	32%	20%	25%	6%
	Très triste	8%	4%	19%	0%

Références

1. Abendroth D, Schmand J, Landgraf R, Illner W-D, Land W. Diabetic microangiopathy in Type I (insulin-dependant) diabetic patients after successful pancreatic and kidney or solitary kidney transplantation. Diabetologia 1991; 34:131-134

2. Bandello F, Vigano C, Secchi A, Martinenghi S, Caldara R, Di Carlo V, Pozza G, Brancato R. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. Diabetologia 1991; 34:92-94

3. Bandello F, Vigano C, Secchi A, Martinenghi S, Di Carlo V, Pozza G, Brancato R. The Influence of Combined Kidney-Pancreas Transplantation on Advanced Diabetic Retinopathy. Transplantation Proceedings 1992; 24:854

4. Ben-Dov IZ, Meiner V, Eid A. Kidney transplantation unraveling Wolfram syndrome: a case report. Transplantation 2001; 72:958-960

5. Berney T, Bühler L, Caulfield A, Oberholzer J, Toso C, Alejandro R, Cooper DKC, Ricordi C, Morel P. Transplantation of islets of Langerhans: new developments. Swiss Medical Weekly 2002; 132: 671-680

6. Caldara R, Sanseverino R, Lefrançois N, Martin X, Martinenghi S, Dubernard JM. Pancreas transplantation: long-term results. Clinical Transplantation 1991; 5:260-264

7. Caldara R, Bandello F, Vigano C, Secchi A, Castoldi R, Caldi M, Di Carlo V, Torri G, Pozza G, Brancato, R. Influence of Successful Pancreaticorenal Transplantation on Diabetic Retinopathy. Transplantation Proceedings 1994; 26:490

8. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III, et al.. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exsudate in diabetic retinopathy : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reseach Group (ETDRS) report 22. Archives of Ophthalmology 1996; 114:1079-1084

9. Chow V CC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RDM, Mitchell P, Nankivell BJ. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. Clinical Transplantation 1999; 13:356-362

10. Chung J, Kim MY, Kim HS, Yoo JS, Lee YC. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2002; 28:626-30

11. Cretin N, Bühler L, Fournier B, Caulfield A, Oberholzer J, Mentha G, Morel Ph. Human Islet Allotransplantation: World Experience and Current Status. Digestive Surgery 1998; 15:656-662

12. Davis MD. Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. Archives of Ophthalmology 1965 ; 74 :741-751

13. Di Landro D, Koenigsrainer A, Oefner D, Aichberger C, Romanognoli GF, Margreiter R. Experience with 100 Combined Pancreatic Renal Transplantations in a Single Center. Nephron 1996; 72:547-551

14. Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brandle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. Investigative Ophthalmology and Visual Science 1999; 10:2405-2410

15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reseach Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Ophtalmology 1991; 98:766-785

16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reseach Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. Ophtalmology 1991; 98:823-833

17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophtalmology 1991; 98:786-806

18. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes 1989 ; 38 :1203-1206

19. Esmatjes E, Adan A, Ricart MJ, Oppenheimer F, Saenz A, Lopez-Boado MA, Astudillo E, Fernandez-Cruz L. Long-Term Evolution of Diabetic Retinopathy and Renal Function after Pancreas Transplantation. Transplantation Proceedings 1992; 24:12-13

20. Ferris FL, Matthew DD, Aiello LM. Treatment of Diabetic Retinopathy. The New England Journal of Medicine 1999; 341:667-678

21. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. The New England Journal of Medicine 1998; 339:69-74

22. Fletcher AE, Ellwein LB, Selvaraj S, Vijaykumar V, Rahmathullah R, Thulasiraj RD. Measurements of Vision Function and Quality of Life in Patients With Cataracts in Southern India. Archives of Ophthalmology 1997; 115:767-774

23. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. British Journal of Ophthalmology 2002; 86: 311-315

24. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. American Journal of Ophthalmology 2002; 134:10-16

25. Hazel CA, Petre KL, Armstrong RA, Benson MT, Frost NA. Visual Function and Subjective Quality of Life Compared in Subjects with Acquired Macular Disease. Archives of Ophthalmology 1996; 114:1309-1315

26. Hirschi KK, D'Amore PA. Control of angiogenesis by the pericytes: molecular mechanisms and significance. Experimenta Supplementum 1997; 79:419-428

27. Johnson GJ, Minassian DC, Weale R. The Epidemiology of Eye Disease. New York, Chapman & Hall, 1998.

28. Klein BEK, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes : the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1994; 101:1173-1177

29. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. Ophthalmology 1994; 101:1173-1177

30. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. American Journal of Ophthalmology 1995; 119:295-300

31. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Archives of Ophthalmology 1984; 102:527-532

32. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: a review. Diabetes Metabolism Review 1989; 5:559-570

33. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Annals of Internal Medicine 1996; 124:90-96

34. Knowler WC, Bennett PH, Ballintine EJ. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure: a six-year follow-up study in Pima Indians. The New England Journal of Medicine 1980; 302:645-650

35. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. British Journal of Ophthalmology 2002; 86:716-722

36. Königsrainer A, Miller K, Kieselbach G, Tauscher T, Dünser M, Margreiter R. Course of Diabetic Retinopathy After Pancreas Transplantation. Transplantation Proceedings 1990; 22:689-690

37. Königsrainer A, Miller K, Steurer W, Kieselbach G, Aichberger C, Ofner D, Margreiter R. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy ? Diabetologia 1991; 34:86-88

38. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, Bartos V, Lanska V. Beneficial Effect of Pancreas and Kidney Transplantation on Advanced Diabetic Retinopathy. Cell Transplantation 2000; 9:903-908

39. Laatikainen L, Summanen P, Ekstrand A, Groop L. Ophthalmological follow-up of diabetic patients after kidney transplantation. German Journal of Ophthalmology 1993; 2:24-27

40. Masetti M, Inverardi L, Ranuncoli A, Iaria G, Lupo F, Vizzardelli C, Kenyon NS, Alejandro R, Ricordi C. Current indications and limits of pancreatic islet transplantation in diabetic nephropathy. Journal of Nephrology 1997; 10:245-52

41. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, Cathelineau B, Cathelineau G, Chaine G, Coscas G, Flament J, Sahel J, Turut P, Guillausseau PJ, Gaudric A. Dépistage, surveillance et traitement de la rétinopathie diabétique in Diabetes & Metabolism. Paris, Masson 1996 ; 22 :203-209

42. Meyer-Schwickerath E, Scheider A, Thurau SR, Ulbig M, Landgraf R, Kampik A, Land W. Beeinflusst die kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation die diabetische Retinopathie bei Typ-1-Diabetikern ? Ophthalmologe 1993; 90:283-288

43. Morel P, Sutherland DER, Almond PS, Stöblen F, Matas AJ, Najarian JS, Dunn DL. Assessment of renal function in type I diabetic patients after kidney, pancreas, or combined kidney-pancreas transplantation. Transplantation 1991; 51:1184-1189

44. National Health Interview Survey (NHIS), National Center for Health Statistics, Center for Disease Control and Prevention, 1999

45. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. Annals of Neurology 1997; 42:727-732

46. Oberholzer J, Triponez F, Caulfield A, Cretin N, Fournier B, Andereggen E, Lou J, Bühler L, Philippe J, Morel P. Transplantation d'îlots de Langerhans : quo vadis ? Médecine et Hygiène 1998 ; 56 :1337-1341

47. Oberholzer J, Toso C, Benhamou P-Y, Becker C, Martin P-Y, Philippe J, Morel P. La transplantation d'îlots de Langerhans pour le traitement du diabète. Bulletin des médecins suisses 2001 ; 82 :390-394

48. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. Journal of Cell Biology, 1987; 105:1455-1462

49. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. British Journal of Ophthalmology 2000; 84:736-740

50. Petersen MR, Vine AK, The university of Michigan pancreas transplant evaluation committee. Progression of Diabetic Retinopathy after Pancreas Transplantation. Ophthalmology 1990; 97:496-502

51. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. British Journal of Ophthalmology 1991; 75:547-551

52. Pollack A, Leiba H, Bukelman A and OliverM. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. British Journal of Ophthalmology 1992; 76:221-224

53. Ramsay RC, Knobloch WH, Barbosa JJ, Sutherland DE, Kjellstrand CM, Najarian JS, Goetz FC. The visual status of diabetic patients after renal transplantation. American Journal of Ophthalmology 1979; 87:305-10

54. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, Knobloch WH, Najarian JS. Progression of Diabetic Retinopathy After Pancreas Transplantation for insulin-dependant diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine 1988; 318:208-214

55. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine 1993; 329:304-309

56. Robertson GS, Dennisson AR, Johnson PR, London NJ. A review of pancreatic islet autotransplantation. Hepatogastroenterology 1998; 45:226-230

57. Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J, Land W, Landgraf R. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. Diabetologia 1991; 34:95-99

58. Schmidt D, Kirste G, Schrader W. Progressive proliferative diabetic retinopathy after transplantation of the pancreas. Acta Ophthalmologica 1994; 72:743-751

59. Shapiro AMJ, Larey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. The New England Journal of Medicine 2000; 343:230-238

60. Sutherland DER, Effect of Pancreas Transplants on Secondary Complications of Diabetes: Review of Observations at a single Institution. Transplantation Proceedings 1992; 24:859-860

61. Sutherland DE, Cecka M, Gruessner AC. Report of the International Pancreas Transplant Registry. Transplantation Proceedings 1999; 31:597-599

62. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. Archives of Ophthalmology 1990; 108: 1452-1458

63. 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-dependant diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine 1993; 329:977-982

64. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime time benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. Journal of American Medical Association 1997; 278:25-31

65. Toso C, Oberholzer J, Ris F, Triponez F, Becker C, Philippe J, Morel P. Le traitement du diabète par transplantation: quelles sont les indications ? Médecine et Hygiène 2000 ; 58 :2218-2222

66. Ulbig M, Kampik A, Landgraf R, Land W. The Influence of Combined Pancreatic and Renal Transplantation on Advanced Diabetic Retinopathy. Transplantation Proceedings 1987; 19:3554-3556

67. Ulbig M, Kampik A, Thurau S, Landgraf R, Land W. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1991; 229:242-245

68. Varkonyi TT, Farkas G, Fulop Z, Voros P, Lengyel C, Kempler P, Lonovics J. Beneficial effect of fetal islet grafting on development of late diabetic complications. Transplantation Proceedings 1998 ; 30:330-331

69. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet 1993; 341:1306-1310

70. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BEK, Hoyer C, Burke C, Sollinger HW. The Influence of Combined Kidney-pancreas Transplantation on the Progression of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 1994; 101:1071-1076

71. Williams PW. Notes on diabetes treated with grafts of sheep's pancreas. British Journal of Medicine 1894 ; 46 :1907-1910

72. Zech JC, Trepsat D, Gain-Gueugnon M, Lefrançois N, Martin X, Dubernard JM. Ophthalmological follow-up of Type 1 (insulin-dependant) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. Diabetologia 1991; 34:89-91

73. Zech JC, Trepsat C, Gain-Gueugnon M, Lefrançois N, Martin X, Dubernard JM. Ophthalmologic Follow-Up of Type I Diabetic Patients After Kidney and Pancreas Transplantation. Transplantation Proceedings 1992; 24:874

74. Zehr PS, Milde FK, Hart LK, Corry RJ. Pancreas transplantation: assessing secondary complications and life quality. Diabetologia 1991; 34:138-140

Remerciements

Ces quelques lignes pour citer les personnes averties qui m'ont aidée à mener à terme ce travail et que je souhaite sincèrement remercier ici ; j'espère qu'ils y verront davantage qu'une formalité.

Il s'agit du Professeur Safran pour m'avoir acceptée comme doctorante, du Professeur Morel pour m'avoir ouvert les portes de l'unité de transplantation, des Dr. José Oberholzer, Thierry Berney et Christian Toso, tous trois investis dans ces transplantations nouvelles et impatients de connaître les résultats de la thèse.

Je remercie également les coordinatrices de l'unité de transplantation et les archivistes en ophtalmologie pour leur assistance face à mes requêtes.

L'aide de Mme Bernadette Mermillod a été très également très précieuse: elle m'a entre autres montré initié à la critique constructive de la littérature, fondée sur les principes de la statistique.

Je ne fais que trop rarement part à mes proches de ma reconnaissance pour leur soutien et leur insistance à me pousser vers l'avant; qu'ils trouvent exprimée ici toute ma gratitude.

Enfin, le Dr. André Dosso qui a dirigé ce travail l'a fait patiemment, avec beaucoup d'encouragements, de manière à soutenir mon intérêt pour l'ophtalmologie; je ne pouvais en espérer davantage et je l'en remercie sincèrement.

Tableau 13 Evolution Rétinopathie Diabétique, Acuité visuelle et type de diabète dans le groupe Rein

L'amélioration de la rétinopathie est plus importante chez les diabétiques de type I mais celle de l'acuité visuelle est plus marquée chez les diabétiques de type II.

	Diabète type I		**Diabète type II**	
	18/18 yeux		**16/16 yeux**	
Rétinopathie Diabétique	**Total**	**%**	**Total**	**%**
Amélioration Rét. Diab.	6	**30%**	0	**0%**
Stabilisation Rét. Diab.	9	**50%**	12	**75%**
Aggravation Rét. Diab.	3	**16%**	4	**25%**
	14/18 yeux		**14/16 yeux**	
Acuité visuelle	**Total**	**%**	**Total**	**%**
Amélioration Ac. Vis.	2	**14%**	6	**43%**
Stabilisation Ac. Vis.	7	**50%**	5	**31%**
Aggravation Ac. Vis.	5	**36%**	3	**19%**

Tabl. 14 Evolution Rétinopathie Diabétique, Acuité visuelle en fonction durée moyenne du diabète et du suivi

Une corrélation entre la durée du diabète ou du suivi et l'évolution de la rétinopathie ou de l'acuité visuelle ne semble pas exister, ce que confirme l'analyse statistique.

N=44 patients	**Durée diabète**	**Durée suivi**
Rétinopathie Diabétique	**Moy. Ans**	**Moy. Mois**
Amélioration Rét. Diab.	**24**	**54**
Stabilisation Rét. Diab.	**27**	**45**
Aggravation Rét. Diab.	**30**	**35**
Acuité Visuelle		
Amélioration Ac. Vis.	**23**	**36**
Stabilisation Ac. Vis.	**27**	**50**
Aggravation Ac. Vis.	**29**	**44**