Diabète post-transplantation

Post-transplant diabetes

Mourad KASTALI, Abdallah BOULGHERAIF, Lydia BEZZI, Nouara BENKACIMI, Khayreddine BENRABEH, Imene BOUHARAOUA, Imane MAMERI

Service de néphrologie & hémodialyse, EHS transplantation d'organes et de tissus de Blida - Algérie

Correspondance à :
Mourad KASTALI
kastalim@yahoo.fr

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJM Sra.2018.5104>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Le diabète représente une complication fréquente après la transplantation. Son incidence varie entre 2 et 50 %. Des facteurs sont associés au risque de développer un diabète chez les transplantés rénaux, on citera parmi ces facteurs : l'âge avancé du receveur, l'obésité, les antécédents familiaux de diabète, la polykystose rénale, l'infection par le virus de l'hépatite C ou par le cytomégalovirus. Le diabète post transplantation est associé à une diminution de la fonction du greffon et de la survie du patient et à une augmentation de la perte de greffon. Des mesures préventives doivent être prises avant même la transplantation. La prise en charge du diabète post transplantation est presque identique à celle du diabète de type 2.

Mots-clés : Diabète ; Transplantation ; Facteurs de risque ; Prise en charge.

ABSTRACT

Diabetes is a common complication after transplantation. Its incidence varies between 2 and 50%. Factors associated with the risk of developing diabetes in renal transplant patients include: advanced age of the recipient, obesity, family history of diabetes, polycystic kidney disease, HIV, hepatitis C or cytomegalovirus infection. Post-transplant diabetes is associated with decreased graft function and patient survival and increased graft loss. Preventive measures must be taken even before transplantation. The management of post-transplant diabetes is almost identical to that of type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes; Transplantation; Risk factors; Management.

Introduction

Le diabète post-transplantation (PTDM) est une complication fréquente. Son incidence varie entre 2 et 50 % [1] ; cette grande variabilité est liée principalement à certains immunosuppresseurs utilisés (corticoïdes et anticalcineurines) et à l'absence de définition consensuelle jusqu'en 2000-2003. Des définitions variées ont été données au diabète post-transplantation allant d'une glycémie à jeun > 7,8 mmol/l (1,40 g/l) à la nécessité d'une insulinothérapie [2]. Le PTDM représente un facteur de risque important de la maladie cardiovasculaire. Le PTDM est associé à une diminution de la fonction du greffon et de la survie du patient et à une augmentation de la perte de greffon [3].

Les critères diagnostiques du diabète

L'American Diabetes Association (ADA) [4] a défini les critères diagnostiques du diabète, repris pour le transplanté rénal par des guidelines du NODAT (*new-onset diabetes mellitus after transplantation*) [5]. (Tableau 1) :

- Symptômes de diabète (polyurie, polydypsie et perte de poids inexpliquée) et une glycémie $\geq$ à 2g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée.
- Glycémie à jeun $\geq$ à 1,26 g/l (7 mmol/l).
- Glycémie $\geq$ à 2g/l (11,1 mmol/l) après hyperglycémie provoquée par voie orale.

Tableau 1. Critères diagnostiques des anomalies glucidiques post-transplantation rénale d'après Davidson et al (5).

Normal	Glycémie à jeun < 1,10 g/l (6,1 mmol/l) ou Glycémie < 1,4 g/l (7,8 mmol/l) lors d'une HGPO
Intolérant au glucose	1,10 g/l (6,1 mmol/l) $\geq$ Glycémie à jeun < 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ou 1,4 g/l (7,8 mmol/l) $\geq$ Glycémie < 2 g/l (11,1 mmol/l) lors d'une HGPO
Diabète : un des trois critères	Symptômes+ Glycémie fortuite $\geq$ 2 g/l (11,1 mmol/l) ou Glycémie à jeun $\geq$ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ou Glycémie après charge orale $\geq$ 2 g/l (11,1 mmol/l) lors d'une HGPO

Facteurs de risque de développement du diabète post transplantation

Les directives de consensus de 2003 [5] mettent l'accent sur les facteurs de risque pour le PTDM. Il est bien connu que les caractéristiques liées au receveur telles que l'âge avancé, les antécédents familiaux de diabète, l'origine ethnique, l'obésité ou l'hépatite C [6,7] et le syndrome métabolique [8] sont associées au risque de développer un diabète chez les transplantés rénaux. Parmi les facteurs de risque « spécifiques à la greffe », on citera le rôle prédominant des agents immunosuppresseurs [6,7]. La polykystose rénale [9], l'infection par le cytomégalovirus [10], l'hypomagnésémie [11] et un *mis-match* HLA ont également été proposés pour jouer un rôle (Tableau 2).

Tableau 2. Facteurs de risque de développement du diabète post transplantation.

- Age avancé du receveur.
- Histoire familiale de diabète.
- Association avec certains antigènes HLA (A26, A28, A30, B27).
- Obésité (IMC > 30 kg/m²).
- Sédentarité et syndrome métabolique.
- Maladie polykystique rénale.
- Hépatite C et infection à CMV
- Hautes doses de stéroïdes.
- Tacrolimus versus Ciclosporine.
- Intolérance au glucose avant transplantation.
- Ethnie (Africaine ou Hispanique).
- Donneur vivant versus donneur cadavérique.
- Hypomagnésémie et carence en vitamine D.

Les immunosuppresseurs

Les stéroïdes : La revue systématique de la littérature publiée en 2002 [1] a montré que les bolus de corticoïdes lors des traitements de rejet suffisent à expliquer que 76 % des diagnostics de NODAT soient faits dans le mois qui suit un tel traitement, par rapport à la dose d'entretien ou la dose totale de corticoïdes. L'arrêt des stéroïdes est bénéfique lorsque la posologie journalière est de 10 mg [12], beaucoup moins perceptible lorsqu'elle est de 5 mg [13], suggérant qu'une réduction des doses de stéroïdes en deçà de 5 mg/j n'apporte pas de bénéfice supplémentaire au contrôle glycémique. L'importance de la durée du traitement paraît plus importante dans l'étude de Vanrenterghem [14] qui objective une modification minime de l'incidence du diabète post transplantation à l'arrêt des stéroïdes à trois mois (3,2 % chez les patients sans stéroïdes, 5,3 % chez les patients sans MMF et 5,1 % chez ceux recevant une triple thérapie), alors qu'elle est significativement réduite (5,4 versus 0,4 % ; $p = 0,003$) par leur arrêt immédiat dans l'étude de Rostaing [15]. L'étude randomisée de Woodle [16], réalisée en double aveugle, a montré que l'arrêt précoce des stéroïdes (J+7) vs placebo, l'incidence du diabète était comparable dans les deux groupes cinq ans après la transplantation et que les stéroïdes ne favorisaient pas la survenue de diabète (21.5 % vs 20.9 %), par contre il y a significativement plus de rejet prouvé par biopsie.

Les inhibiteurs de la calcineurine : La méta-analyse de Heisel [17] a montré que parmi les anticalcineurines, le tacrolimus est un facteur de risque indépendant de diabète supérieur à celui de la ciclosporine, avec une incidence respectivement de 9,8 % et 2,7 % ($p < 0,00001$). Une plus grande fréquence de diabète et intolérance au glucose sous tacrolimus que sous ciclosporine a été objectivée dans l'étude de Vincenti [18] à 6 mois de la transplantation (26% sous CsA et 33,6% sous tacrolimus : $p = 0,046$). Par ailleurs, le bénéfice d'un remplacement du tacrolimus par la ciclosporine en cas de diabète post transplantation, n'est pas encore confirmé dans de grandes études prospectives.

Autres immunosuppresseurs : Johnson *et al.* [19] n'ont pas trouvé une incidence élevée de diabète post transplantation en comparant les patients sous ciclosporine et sirolimus (1,4 % vs 2,8 %). Par ailleurs, l'association sirolimus-ciclosporine s'accompagne d'une incidence de diabète plus élevée que la ciclosporine seule [20]. Les études concernant le bélatacept [21,22], ne retrouvent pas une augmentation de l'incidence du diabète post-transplantation à court ou à moyen termes.

Les complications associées au diabète post-transplantation

Le diabète post-transplantation est associé à une augmentation de la mortalité et des événements cardiovasculaires. Une augmentation de la perte du greffon et d'épisodes infectieux est également rapportée.

La mortalité : le risque de surmortalité a été multiplié par 2 à 5, d'origine cardiovasculaire dans 50 % des cas [23]. L'augmentation du risque apparaît clairement après quelques années de la transplantation, et rejoint le risque de patients atteints d'un diabète avant la transplantation, ce qui pour certains suggère un retentissement accéléré du diabète chez les patients transplantés.

Événements cardiovasculaires : outre les facteurs de risques de la population générale (antécédent personnel d'événement cardiovasculaire, obésité, tabagisme, diabète), sont surajoutés ceux associés aux épisodes multiples de rejet et une durée de dialyse avant greffe supérieure à 1 an [24]. Une augmentation du risque d'un facteur 1,9 à 5 ans et 3,3 à 8 ans, a été rapportée [25].

Perte du greffon : la survie du greffon est directement liée à la survenue des épisodes de rejet aigu, d'où la difficulté d'évaluer l'impact du diabète post-transplantation sur la survie du greffon. Le diabète post-transplantation a été initialement associé à une augmentation du risque de perte de greffon d'un facteur 1,6 [26]. Les mécanismes par lesquels le diabète post-transplantation pourrait affecter la fonction du greffon sont inconnus. La survenue d'une néphropathie diabétique sur le greffon reste peu fréquente. Une altération de la vascularisation du greffon ou des épisodes de déshydratation aigue lors de décompensations hyperglycémiques pourraient jouer un rôle.

Infections : une augmentation du risque infectieux a été rapportée en cas de diabète post transplantation [27,28]. De même, il a été décrit un risque accru d'hospitalisation pour infection sévère [29].

Dépistage

Pré-greffe :

Lors du bilan pré greffe, devant une glycémie comprise entre 0,92 et 1,25 g/l, le dépistage des facteurs de risque est primordial et une HGPO peut être réalisée.

Post-greffe :

Dès l'ascension de la glycémie au-delà de 1,40 g/l dans les trois jours suivant la greffe, la prescription d'une insulinothérapie a prouvé son efficacité sur la prévention du diabète post transplantation à un an [30].

Les patients traités par les corticoïdes ont une baisse spontanée nocturne de la glycémie du fait d'une insuffisance corticotrope, ce qui aboutit à une mauvaise sensibilité de la glycémie à jeun chez ces patients, l'hyperglycémie s'exprimant essentiellement dans l'après-midi. De même, la glycémie à jeun peut être abaissée chez les sujets insuffisants rénaux du fait de la perte de la néoglucogenèse rénale. Le dosage de l'hémoglobine glyquée est surestimé chez les patients Afro-américains, sous-estimé par l'administration d'érythropoïétine, de transfusions ou en présence d'une hémolyse chronique. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est, de ce fait, considérée comme le « gold standard », mais de réalisation parfois compliquée et peu sensible dans les semaines suivant la transplantation.

Une stratégie de dépistage a été proposée, selon le délai avec lequel il est effectué après la transplantation, recommandant dans les 6 premières semaines un dosage aléatoire de glycémie réalisée dans l'après-midi, à partir de 3 mois, en première intention le dosage d'hémoglobine glyquée, en deuxième intention la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale en cas de résultat litigieux de dosage de l'hémoglobine glyquée ou de conditions le faussant.

Avant la greffe, l'hyperglycémie provoquée par voie orale est le test le plus sensible [31,32].

Le traitement

Les mesures hygiéno-diététiques : l'éducation diététique améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la charge de travail du pancréas. Une activité physique régulière et une perte de poids sont recommandées.

Le traitement médicamenteux :

Les antidiabétiques oraux :

- La metformine : est le traitement de première intention du diabète post-transplantation jusqu'à un débit de filtration glomérulaire à 30 ml/min, avec diminution de la posologie quand le débit est en dessous de 45 ml/min.
- Sulfamides et glinides : entraînent une stimulation de l'insulinosecretion, responsables d'une prise de poids (2 à 4 kg) et d'hypoglycémies au réveil.
- GLP-1 : est un peptide produit par les cellules L de l'intestin lors de l'absorption de glucose qui potentialise l'insulinosecretion une fois celle-ci initiée.
- Gliptines : Leur utilisation chez les patients transplantés n'a pas été associée à des effets secondaires particuliers, hormis une augmentation des taux de ciclosporinémie observée avec la sitagliptine.
- Analogues du GLP-1 : pourraient présenter un bénéfice particulier chez les patients transplantés, du fait de leur effet inhibiteur de l'apoptose des cellules β induite par les stéroïdes.

Insulinothérapie :

Après une transplantation, il a été démontré le bénéfice de l'insulinothérapie lorsque la glycémie de fin de journée dépasse 1,40 g/l et le risque de diabète post transplantation était réduit de 73% chez les sujets traités par insuline, avec un bénéfice à un an sur la sécrétion insulinaire [30]. De même, Kramer [33] a montré qu'une insulinothérapie intensive préservait l'insulinosecretion dans le diabète post transplantation.

- Immédiatement après la transplantation : une injection d'analogue lent de l'insuline (de préférence le matin pour limiter le risque d'hypoglycémie nocturne), et une injection d'analogue rapide avant chaque repas. Certains lui préfèrent une injection matinale d'insuline d'action intermédiaire. Durant cette période, il faut maintenir une glycémie comprise entre 1,40 et 1,80 g/l avant les repas [34].
- A distance de la transplantation : Une insulinothérapie associant deux injections d'insuline prémélangées (pré -mix), réalisées le matin et le midi pour lutter contre une forte hyperglycémie en milieu de journée, permet généralement d'équilibrer le diabète.

Conclusion

Le diabète post transplantation a un impact direct sur la mortalité, les événements cardiovasculaires et la fonction du greffon des patients transplantés. Les anomalies métaboliques doivent être dépistées avant la transplantation et des mesures préventives doivent être mises en place avant même la transplantation. Les modalités de prise en charge du diabète post transplantation sont presque identiques à celles du diabète de type 2.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Post transplantation diabetes. A systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002; 25(3): 583-92.
- Weir MR, Fink JC. Risk for Post-transplant Diabetes Mellitus With Current Immunosuppressive Medications. *AJKD*. 1999; 34: 1-13.
- Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 1998; 65: 380.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(Suppl 1): S5-20.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, 2003. *Transplantation*. 2003;75(10 Suppl): S53-24.
- Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2012; [Epub ahead of print], PMID:22475764.
- Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmæsaeth J et al. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012; 12: 820–28.
- Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2010; 90: 861–66.
- de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int*. 2005; 67: 714-20.
- Hjelmæsaeth J, Sagedal S, Hartmann A et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004; 47: 1550-56.
- Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F et al. Post transplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9: 2140-49.
- Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. 2002; 74: 1703-9.
- Midtvedt K, Hjelmæsaeth J, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3233-9.
- Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2005; 5: 87-95.
- Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 79: 807-14.
- Woodle ES, First MR, Pirsch J. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008; 248: 564-77.
- Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4(4): 583-95.
- Vincenti F, Friman S, Scheuermann E. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007; 7: 1506-14.
- Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001; 72:777-86.
- Romagnoli J, Citterio F, Nanni G..Incidence of post transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients immunosuppressed with sirolimus in combination with cyclosporine. *Transplant Proc*. 2006; 38: 1034-6.
- Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol JM. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (Benefeit and Benefit-Ext studies). *Transplantation*. 2011; 91: 976-83.
- Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2016; 374: 333-43.
- Hjelmæsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*. 2006; 69: 588-95.
- de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int*. 2006; 70: 757-64.
- Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant*. 2010; 10: 338-53.
- Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003; 3: 590-8.
- Siraj ES, Abacan C, Chinnappa P, et al. Risk factors and outcomes associated with post transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010; 42: 1685-9.
- Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Dziewanowski K, Debska-Slizien´ A et al. Impact of post transplant diabetes mellitus on graft function in autosomal dominant polycystic kidney disease patients after kidney transplantation. *Ann Acad Med Stetin*. 2008; 54: 41-8.
- Lu C, Chen M, Xu M, et al. Influencing factors of new-onset diabetes after a renal transplant and their effects on complications and survival rate. *PLoS One* 2014; 9:e99406.
- Hecking M, Haidinger M, Doller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 739-49.
- Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 343-55.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97.
- Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 28-34.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital, nursing home and skilled nursing facility. *Diabetes Care*. 2015; 38(Suppl1): S80-5.