



**HAL**  
open science

# Validité diagnostique des diabètes post-transplantation rénale, implications avec les complications rénales, infectieuses et cardio-vasculaires

Stéphane Poirot-Mazeres

## ► To cite this version:

Stéphane Poirot-Mazeres. Validité diagnostique des diabètes post-transplantation rénale, implications avec les complications rénales, infectieuses et cardio-vasculaires. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02068323

**HAL Id: dumas-02068323**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02068323>**

Submitted on 14 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018 - N° 3067

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par Stéphane POIROT-MAZERES  
Né le 17 Septembre 1989 à Toulouse  
Le 07 Septembre 2018

**VALIDITE DIAGNOSTIQUE DES DIABETES**  
**POST-TRANSPLANTATION RENALE,**  
**IMPLICATIONS AVEC LES COMPLICATIONS**  
**RENALES, INFECTIEUSES**  
**ET CARDIO-VASCULAIRES**

**Directrice de thèse**  
Madame le Docteur Karine Moreau

**Jury**

- Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau, Président du Jury
- Monsieur le Professeur Pierre Gourdy, Rapporteur
- Monsieur le Professeur Lionel Couzi
- Monsieur le Professeur Kamel Mohammedi

## **Au président du jury**

Monsieur le Pr Vincent Rigalleau  
Professeur de Diabétologie et de Maladies Métaboliques

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury.

Je vous suis également extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Merci pour votre soutien tout au long de cette étude, pour votre disponibilité, pour l'ensemble de vos remarques, de vos idées et de votre vision scientifique, qui ont permis l'aboutissement de ce travail de recherche.

J'ai énormément appris à vos côtés, au cours du stage passé dans votre service, ainsi qu'au cours de ma formation tout au long de l'internat.

Merci pour nous avoir enseigné la rigueur scientifique et nous avoir aidé à développer notre réflexion médicale, si importante dans la formation d'un médecin en devenir.

Veillez trouver dans ce travail de thèse, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

## **A ma directrice de thèse**

Madame le Dr Karine Moreau  
Praticien hospitalier en transplantation rénale et dialyse

Je te remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail.

Un immense merci pour tous les moments passés à tes côtés, au cours du stage en néphrologie/transplantation, ainsi que par la suite tout au long de mon internat, riches d'enseignements et de partage.

Un très grand merci pour ta patience, tes encouragements et pour avoir soutenu ce travail dès le début.

Merci également pour tout ce que tu m'as appris, en néphrologie/transplantation mais aussi en médecine et en humanité. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as pu m'apporter, tant sur le plan humain que professionnel.

Trouve ici l'expression de ma gratitude la plus sincère et de mon respect le plus profond.

## **Au rapporteur de cette thèse**

Monsieur le Professeur Pierre Gourdy  
Professeur de Diabétologie et Maladies Métaboliques

Un très grand merci pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail et d'en être le rapporteur.

Merci pour votre sympathie et votre disponibilité lors de chacune de nos rencontres. J'aurai aimé pouvoir travailler à vos côtés, et profiter ainsi de votre grande culture médicale et scientifique.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus haute considération.

## **A notre juge**

Monsieur le Professeur Kamel Mohammedi  
Professeur de Diabétologie et de Maladies Métaboliques

Je te suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour ta gentillesse, pour les connaissances scientifiques immenses dont tu nous fais si souvent profiter, et pour ta grande disponibilité.

Merci pour tes enseignements et ton sens clinique aiguisé, que tu partages et transmets au quotidien, pour notre plus grande chance ainsi que pour celle des patients.

Trouve ici l'expression de ma plus profonde estime.

## **A notre juge**

Monsieur le Professeur Lionel Couzi  
Professeur de Néphrologie et Transplantation rénale

Je suis très touché d'avoir l'honneur que tu juges mon travail.

Un très grand merci pour les moments remplis d'humour passés à tes côtés et pour les connaissances acquises au cours des mois passés ensemble.

Merci d'allier si bien au quotidien une grande rigueur scientifique et un grand sens de l'humain.

Trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

## **A mes parents Thierry et Isabelle,**

Merci de m'avoir apporté tout l'amour du monde, vous qui m'avez toujours soutenu, poussé à me battre et à avancer dans la vie.

C'est grâce à vous que je suis la personne que je suis aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez de tout l'amour que vous m'avez donné, pour le regard sur le monde que vous m'avez appris à avoir, pour m'avoir appris à ne jamais juger son prochain et à cultiver l'empathie et l'amour pour chacun. Ce sont probablement les plus belles valeurs que vous pouviez me transmettre, et j'espère pouvoir les transmettre un jour à mon tour.

Ce travail vous est dédié, comme une trace du goût du travail que vous m'avez inculqué, et de la curiosité que vous avez su développer chez moi.  
Je vous aime plus que tout au monde.

**A mon frère Christophe,**

Merci d'avoir toujours été là, même dans les moments difficiles. Merci d'avoir toujours été patient avec moi, d'avoir accepté d'être gardien au football à chaque que nous jouions quand nous étions petits. Merci pour les coupes du monde jouées avec une balle de tennis dans la chambre, les parties interminables de Nightfire avec le chapeau d'Odjob et le pistolet d'or de Scaramanga.

Merci d'avoir continué à jouer avec moi même quand je trichais aux jeux de société. Merci pour tous les moments passés ensemble, dans notre enfance, maintenant et dans le futur.

Je suis si fier de toi, toi qui t'es toujours battu, malgré les obstacles et les difficultés.

Je t'aime plus que tout au monde bro

**A mon frère Nicolas et à sa famille que j'aime,  
Djazzia, et les petits Ilian et Sanaa,**

Je pense fort à vous dans ce moment

J'aurai aimé être plus présent, mais sachez que je vous aime plus que tout et que je pense fort à vous

**A mes grands-parents,  
Papy Daniel et Mamie Margot,  
Mamie Jo et Papy Jean Arnaud,**

Les plus beaux et les meilleurs grands parents de l'univers. Je ne vous remercierai jamais assez chacun pour tout l'amour que m'avez donné depuis le premier jour de ma vie.

Pêle mêle, merci pour les spaghettis du mardi soir, les croques monsieur, les sorties champignons et framboises, la Ponety, les repas du mercredi midi, Rue Clément Ader et Rue de la Digue, ou aux caves de la Maréchale ou au Milles et une pâtes à côté de la faculté de Droit, les parties de cache-cache dans le jardin de la faculté autour du buste de Maurice Hauriou, les parties de Nature Memory ou de crapette, les feux d'artifice du 14 Juillet à Aurillac, les cabanes dans le figuier Rue Clément Ader, les cerises de la Rue Louis Parant, les ballades dans la campagne à Eauze, les discussions sur l'amour, la vie...

**Une pensée pour mon arrière-grand-mère Juliette :**  
je garde des images de jours plein de douceur, de BD de Tintin que tu me lisais, de petits pois à écosser, de crêpes à la Chandeleur...  
Je ne t'oublie pas

A mes cousins : **Francois**, mon grand François, déjà si grand, si adulte. **Ma petite Emma**, si grande aussi, la plus belle des cousines, à **Maxime**, mon cher cousin  
Merci pour les jeux, les rires et votre amour  
Je vous aime

**A ma tante Florence**, ma marraine, mon modèle médical, merci pour avoir toujours été là, m'avoir soutenu, toujours, et pour tous les moments passés ensemble. J'espère te rendre fière en pratiquant ce si beau métier.

**A Bernard**, pour tous ses bons conseils et son humour  
**A ma tante Cathy, Pascal, Vlad et Laura**, à qui pense fort

**A mon parrain Alain et à ma tante Béatrice** pour tous les bons moments passés ensemble

**A Philippe et Sylvie**, pour toute votre gentillesse et votre amour.

**A Celia, Vincent et Magalie, Thelma et Diane, Eva et Guilhem, Eloi et Lucille**,

Merci à tous pour m'avoir accueilli dans la famille  
Je vous aime tous

Les Toulousains, **Adrien, Greg, Antoine, Amazir, Estelle et Yol, Aida, Lolo, Marion**, la team, bâtie en commençant à pratiquer la médecine, à travers les soirées, les voyages et les aventures. Je vous aime tous très fort. Vous me manquez.

**Thomas, le Mika, Manu, Edouard, Spam**, mes amis de toujours. Je n'ai pas beaucoup été là ces dernières années, mais je ne vous oublie pas

**A toutes et tous, les copains et les potes de Bordeaux, les co-internes, les chefs de cliniques et assistants,**  
Yael, Seb, François, l'équipe de choc, toujours présents  
Pierre, Fred, Sophie, Laure, Marine et Clémentine en néphrologie,  
Marion et Pierre d'amour,  
Benjamin, la grosse machine, mon grand champion. Ton humour me manque, comme nos sessions R.  
Arnaud grand patron, merci pour tout ton soutien, ta disponibilité, et pour tout le reste.  
Cédric, Pauline, Carole, Victor et Mathilde, pour m'avoir supporté pendant la rédaction de ce travail et pour les 6 mois au top passés ensemble  
Charlotte, Emma et Mathilde, les patronnes, merci pour tous les moments de rigolade et toutes les connaissances transmises  
Toute la team endocrinologie, Marine, Marie et Amélie, Céline, et les autres, pour tous les moments passés ensemble, en stage, inter-régions, RNI et etc...  
Sylvain, mon patron, Julie et Vincent, Marine J, Clémence, Lucie 2coeur, Samy et Marine LB  
Pregash et Chloé

Je vous aime tous fort

## **A mon amour...**

Milles pages ne suffiraient pas pour exprimer tout mon amour pour toi

Toi qui as toujours été présente, pour m'aimer, me soutenir, m'encourager, dans les moments difficiles comme dans les bons, et ce malgré mes innombrables défauts.

Chaque moment à tes côtés, aussi simple soit-il, est un cadeau de la vie, et je mesure à chaque instant la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés.

On dit qu'aucune route n'est longue aux côtés d'une personne que l'on aime : parcourir le chemin de la vie avec toi ne devrait alors prendre qu'un instant, et j'espère pouvoir profiter de cet instant le plus longtemps possible.

Et à mes deux autres amours, **Lassie et Nigiri** : pour les siestes le week-end, les moments de tendresse et de ronronnements dans les moments difficiles, et aussi les miaulements le matin pour aider à se réveiller.

J'en oublie, mais je pense fort à vous tous en ce moment si spécial.

**« Un médecin, c'est quelqu'un qui verse des drogues qu'il connaît peu, dans un corps qu'il connaît moins »**

*Voltaire*

## Table des matières

<b>I) INTRODUCTION</b> .....	16
A. Historique et avenir du PTDM.....	16
B. Rationnel de l'étude.....	17
<b>II) REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	18
A. Physiopathologie du PTDM .....	18
B. Facteurs de risques connus .....	22
C. Epidémiologie et prévalence .....	38
D. Outils diagnostiques .....	40
E. Quels risques pour le patient et le greffon ?.....	42
<b>III) MATERIELS et METHODES</b> .....	45
A. Inclusion et exclusion des patients .....	45
B. Diagnostic de PTDM selon les néphrologues .....	45
C. Diagnostic de PTDM selon les recommandations internationales de manière rétrospective .....	46
D. Paramètres explorés.....	49
E. Analyses statistiques .....	51
<b>IV) RESULTATS</b> .....	52
A. Données générales sur la population étudiée .....	52
B. Les diagnostics de PTDM.....	53
1. Diagnostics de PTDM selon les équipes de transplantation .....	53
2. Diagnostics de manière rétrospective selon les recommandations .....	56
3. Diagnostics communs entre équipes de transplantation et les recommandations.....	57
4. Revue de la validité des diagnostics de PTDM .....	60
5. Diabètes non diagnostiqués avant la greffe .....	62

C. Analyse de l'ensemble des facteurs de risque de PTDM .....	62
1. Facteurs de risques propres au patient.....	62
2. Facteurs de risques propres à la greffe .....	64
D. Hyperglycémies en post-greffe immédiat .....	66
E. L'hyperglycémie post-greffe est-elle un PTDM ? .....	68
F. Implications sur les évènements post-greffe de la survenue d'hyperglycémies précoces transitoires non PTDM.....	73
G. Complications post-greffe chez les patients PTDM et impact des traitements médicamenteux .....	74
1. Hyperglycémies précoces lors de la greffe.....	74
2. Influence des traitements médicamenteux.....	74
3. Complications infectieuses, virales et opportunistes.....	75
4. Evolution du poids du patient au cours du suivi.....	77
5. Complications micro et macro-angiopathiques .....	78
6. Les épisodes de rejets .....	80
7. Décès du patient et reprise de la dialyse.....	81
8. Débit de filtration et devenir de la fonction rénale.....	83
H. Sur le plan des complications, existe-t-il un intérêt à dépister le PTDM ?.....	85

<b>V) DISCUSSION</b> .....	89
A. Prévalence du PTDM .....	89
B. Validité diagnostique des PTDM dans les équipes de transplantation .....	89
C. PTDM non diagnostiqués au cours du suivi .....	90
D. Diabètes non diagnostiqués avant la greffe.....	91
E. Facteurs de risques de PTDM .....	92
1. En période pré-greffe .....	92
2. En période post-greffe .....	96
3. Traitements .....	100
F. Complications de la greffe et statut PTDM.....	106
1. Complications infectieuses .....	106
2. Complications macro-angiopathiques.....	110

3. Décès du patient et reprise de la dialyse .....	112
4. Evolution de la fonction du greffon .....	114
5. Impact du dépistage du PTDM .....	116
<b>VI) CONCLUSION .....</b>	<b>119</b>
<b>VII) BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>120</b>
<b>VIII) ANNEXES .....</b>	<b>127</b>

# **I. Introduction**

## **A. Historique et avenir du PTDM**

Initialement désignés sous le terme de NODAT (New-Onset Diabetes After Transplantation), les diabètes sucrés apparaissant en post-greffe et non connus avant transplantation sont maintenant regroupés depuis 2014 sous le terme de de PTDM (Post-Transplant Diabetes Mellitus) (1).

Depuis la première description de cas en 1964, l'incidence et l'importance de ces pathologies ont évolué et se sont majorées en parallèle des autres développements en matière de transplantation. Dans les premières années et décennies de recherche en matière de greffes d'organes, les équipes de transplantation se focalisaient sur la problématique des rejets, et les travaux scientifiques étaient axés en immense partie sur les moyens de réduire l'incidence de ces derniers, ne se penchant que peu sur les conséquences métaboliques induites par les fortes doses de corticostéroïdes qui étaient alors administrées aux patients.

Avec l'émergence des nouveaux immunosuppresseurs, notamment les inhibiteurs de la calcineurine, le nombre de rejets a drastiquement diminué, mais l'incidence des PTDM ne s'est cependant pas modifiée, restant globalement stable au cours du temps, ceci mettant en évidence la diabétogénicité de ces traitements (2). Actuellement, les complications majeures survenant chez les patients greffés rénaux sont dominées par les étiologies cardio-vasculaires, dont la part de responsabilité des diabètes post-greffe est actuellement clairement établie.

De nombreuses études se sont intéressées aux modalités de dépistage des PTDM, dans le but de développer des stratégies adaptées de prévention et de prise en charge. Jusqu'à l'utilisation des critères de l'American Diabetes Association selon les recommandations de 2003, l'étude de la prévalence de cette pathologie était difficile du fait de grandes disparités des critères diagnostiques utilisés dans les études scientifiques. Depuis que sont suivies les recommandations de l'ADA, de 2003 puis de 2014, il est observé une augmentation de l'incidence cumulée des PTDM, de l'ordre de 10 à 30 % des patients greffés selon la littérature.

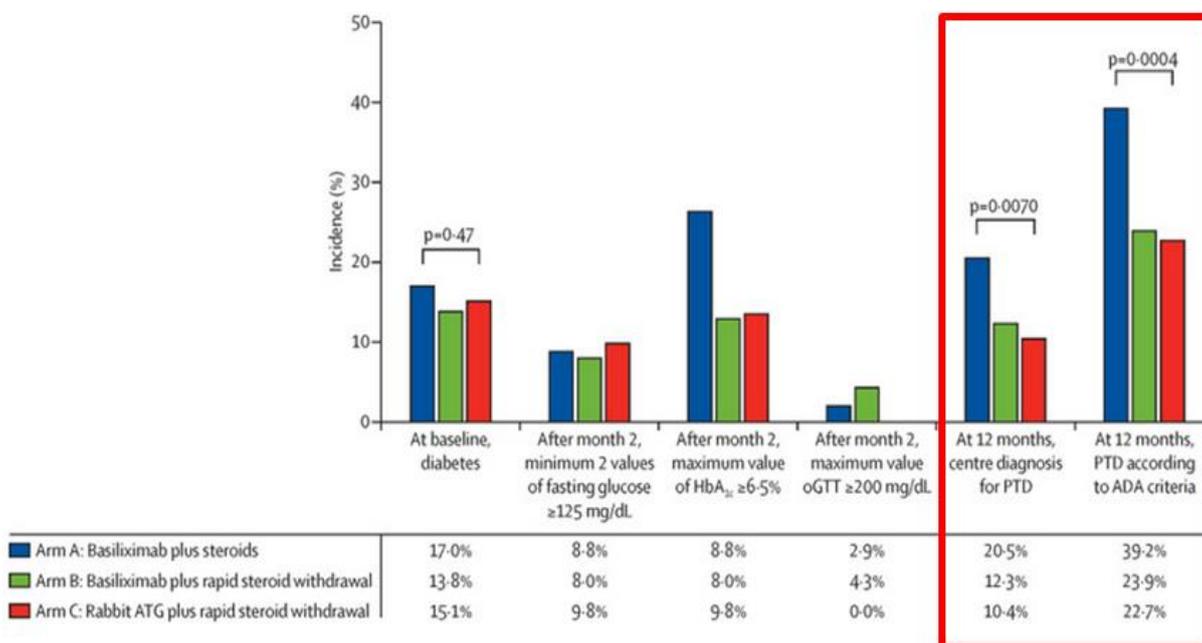
Cependant, dans un contexte actuel d'augmentation rapide de la prévalence de l'obésité dans notre société, ainsi que du vieillissement de plus en plus important de ses membres, l'incidence de cette pathologie chez les greffés d'organes pourrait s'accroître de manière encore plus significative, rendant indispensable

la sensibilisation du maximum de praticiens concernés par la greffe d'organes à cette problématique, ainsi qu'aux conséquences importantes qu'elle induit sur la morbi-mortalité des patients transplantés rénaux.

## B. Rationnel de l'étude

Une étude parue dans le Lancet en Novembre 2016 (3), explorant l'impact sur les rejets de greffon de différents régimes immunosuppresseurs, a mis en évidence que les diagnostics de PTDM étaient multipliés par 2 lorsqu'un intervenant extérieur se penchait de manière rétrospective sur les diagnostics, comparé aux diagnostics « de terrain » posés par les médecins au cours du suivi du patient.

Nous avons voulu vérifier si cela était le cas dans l'unité de transplantation rénale du CHU, et nous avons donc exploré de manière rétrospective si les diagnostics de diabète post-transplantation rénale posés dans le service étaient valides et en accord avec les recommandations internationales, et quelles en étaient les implications en terme de complications post-greffe.



**Incidence majorée par 2 des diagnostics de PTDM lors de la vérification des diagnostics par un intervenant extérieur (d'après Thomusch, Lancet, 2016)**

## **II) Revue de la littérature**

### **A. Physiopathologie du PTDM**

#### **1. Mécanismes biochimiques et cellulaires**

Actuellement, il est consensuellement reconnu que la physiopathologie des diabètes post-transplantation associe une dysfonction des cellules béta pancréatiques (4) à l'apparition ou aggravation d'une insulino-résistance préexistante (5,6). Les immunosuppresseurs jouent un rôle pivot dans la survenue de ces pathologies, servant de catalyseurs sur un terrain prédisposé au développement de troubles métaboliques.

La greffe rénale, associée à l'état d'inflammation chronique induit par l'état d'insuffisance rénale chronique avancée pré-transplantation, dialysée ou non, est une période marquée par un état d'insulino-résistance importante. Se surajoute à cette insulino-résistance la prise de poids survenant fréquemment en période post-greffe, et parfois de manière importante, participant également à l'aggravation. Les mécanismes évoqués pour expliquer cette prise de poids en post-greffe sont l'amélioration du syndrome urémique et de l'anorexie qu'il induit, associé à un état de bien-être post-greffe encourageant alors la prise alimentaire. Enfin, la levée des restrictions alimentaires recommandées chez les patients en insuffisance rénale terminale participe également à la majoration des apports alimentaires et à une prise pondérale parfois majeure et rapide.

La présence d'une insulino-résistance en période pré-transplantation rénale est ainsi un facteur connu de risque de survenue ultérieure d'un PTDM (6). L'exposition chronique aux inhibiteurs de la calcineurine et aux corticoïdes après la transplantation aggrave cette insulino-résistance pré-existante, ces traitements induisant des perturbations métaboliques qui seront abordées plus loin dans ce travail, et rend compte du risque nettement accru de développer un PTDM en post-greffe précoce (7,8) .

Il est également décrit qu'un état inflammatoire sous-jacent en pré-greffe peut persister après la greffe, et est alors associé à la survenue d'anomalies glucidiques à distance de la greffe. Une étude Norvégienne a ainsi étudié chez 852 patients l'association entre anomalies glucidiques diagnostiquées sur une HGPO à 10 semaines de la greffe et divers marqueurs biologiques inflammatoires (notamment le Tumor Necrosis Factor 1, Macrophage Migration

Inhibitor Factor, Endothelial Protein C Receptor, et Pentraxin 3) (9). La survenue plus importante de PTDM chez des patients présentant des taux élevés de ces marqueurs inflammatoires souligne l'impact de l'association de perturbations survenant sur plusieurs voies de signalisation inflammatoires, impliquant notamment les TNF, les macrophages ainsi que les cellules endothéliales, dans la genèse des anomalies glucidiques post-greffe responsables de la survenue d'un PTDM.

Comme dit plus haut, les inhibiteurs de la calcineurine jouent un rôle non négligeable dans les perturbations métaboliques post-greffe. Cela est induit notamment par la survenue d'une dysfonction béta-pancréatique secondaire à la prise de ces traitements (10), notamment le Tacrolimus et la Ciclosporine. Cette dysfonction béta induite par les inhibiteurs de la calcineurine est secondaire à une action glucotoxique directe au sein des cellules béta pancréatiques. Il est décrit dans plusieurs études que cet effet toxique serait plus marqué lors d'un traitement par Tacrolimus que par Ciclosporine.

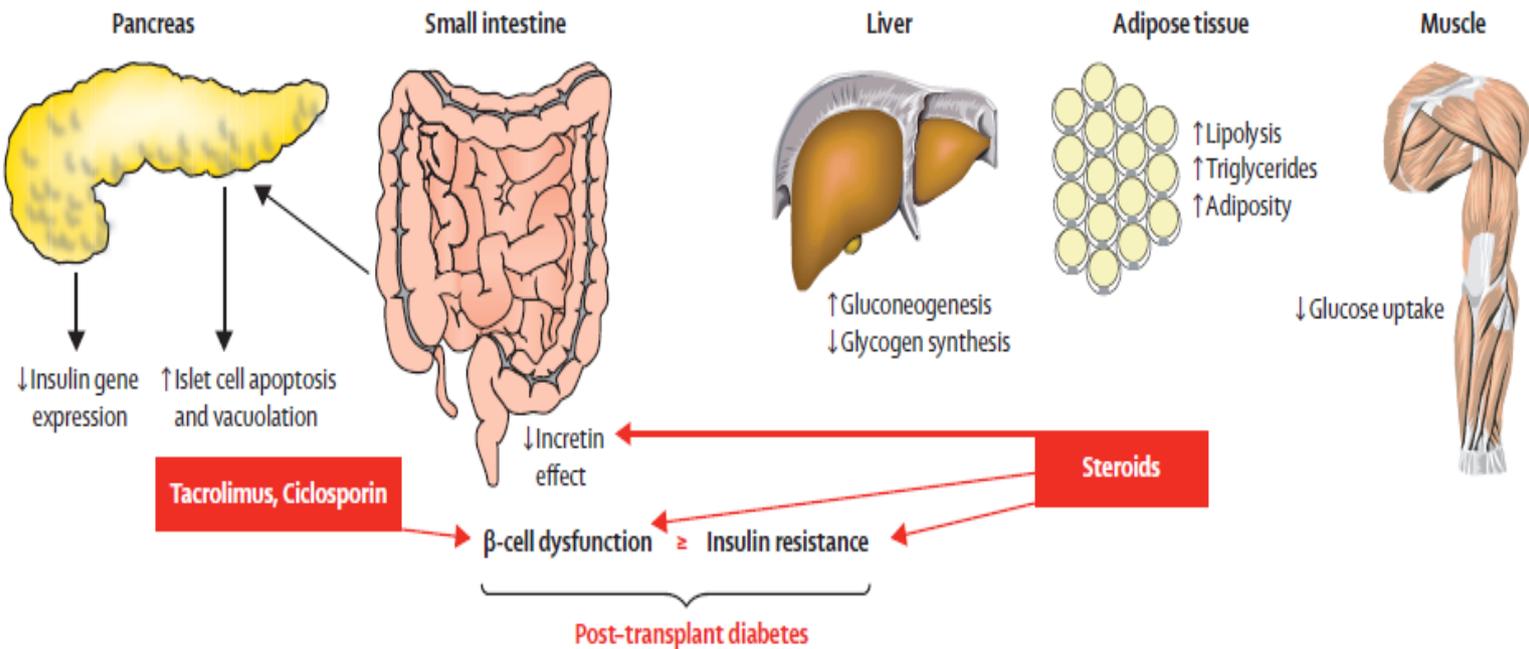
Les hyperglycémies dans les suites de la greffe rénale surviendraient alors lorsque la production d'insuline endogène devient insuffisante pour répondre aux besoins corporels, les capacités pancréatiques de sécrétion insulinaire s'avérant dépassées par la demande insulinaire, toujours dans un contexte d'insulino-résistance marquée.

De plus, il survient en troisième facteur physiopathologique prédisposant au PTDM, en plus de l'état d'insulino-résistance et de dysfonction pancréatique induite par les immunosuppresseurs, une augmentation de la clairance rénale de l'insuline, par restauration du métabolisme rénal de l'insuline après transplantation (11).

Cependant, la contribution respective de ces facteurs physiopathologiques dans le développement des PTDM est encore débattue. De plus, les rôles clairs des autres acteurs impliqués dans le métabolisme glucidique, comme l'effet des incrétines et des adipocytokines, restent encore incertains. Cela a probablement d'importantes implications dans le développement futur de thérapies ciblées pour prévenir la survenue d'un PTDM, ou pour améliorer leur prise en charge.

**TABLE 1 :**

**Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement du diabète post-transplantation rénale**



**TABLE 2 :**

**Comparaison des caractéristiques physiopathologiques entre diabète de type 1, de type 2 et diabète après transplantation rénale**

	<b>DIABETE DE TYPE 1</b>	<b>DIABETE DE TYPE 2</b>	<b>DIABETE POST-TRANSPLANTATION</b>
<b>Physiopathologie</b>	Défaut de sécrétion d'insuline du fait d'une perte des cellules béta pancréatiques	Insulino-résistance avec ou sans baisse relative de la sécrétion insulinaire	Dysfonction de la cellule béta pancréatique avec insulino-résistance
<b>Dysfonction initiale</b>	Baisse du nombre de cellules béta pancréatiques	Insulino-résistance	Dysfonction de la cellule béta pancréatique
<b>Besoins en insuline exogène</b>	Indispensable	Besoin possible	Précoce très probablement, pourrait être nécessaire plus tard
<b>Age de survenue</b>	Moins de 40 ans en général	Plus de 40 ans en général	N'importe quel âge, mais l'âge augmente le risque
<b>Impact du mode de vie</b>	Aucun	Très présent	Présent, mais beaucoup de facteurs confondants du fait de la transplantation
<b>Risque d'acido-cétose</b>	Commun	Très rare	Rare
<b>Auto-anticorps</b>	Présents	Absents	Absents

D'après Sharif, Post-transplant diabetes mellitus : state of the art, Lancet Endoc, 2016

## **2. Les hyperglycémies post-greffe**

La survenue d'hyperglycémies dans la période immédiate post-greffe est un phénomène bien connu et largement décrit dans la littérature. Ces hyperglycémies, qui historiquement faisaient poser chez le patient le diagnostic de PTDM, ont récemment été exclues de la définition des diabètes post-transplantation rénale depuis les recommandations de 2014 (1) .

En effet, plusieurs études ont mis en évidence que nombreux sont les patients à présenter des perturbations glycémiques dans la période post-greffe précoce, mais présentant également par la suite une normalisation rapide de ces anomalies glucidiques, à l'aide ou non d'un traitement antidiabétique.

Ce phénomène de « diabète transitoire » rend compte des nombreux patients antérieurement diagnostiqués PTDM, et qui pourtant présentaient un sevrage rapide de leurs thérapeutiques antidiabétiques dans les premières semaines, et du caractère historiquement décrit comme fugace de certains diabètes post-transplantation rénale. Il est ainsi décrit qu'environ 30 % des patients greffés rénaux vont expérimenter des troubles glucidiques de résolution spontanée ou à l'aide d'un traitement, qui sera par la suite sevré. On note chez ces patients, comparés aux patients présentant une continuité dans le temps des anomalies glucidiques et donc une pathologie diabétique définitive et permanente, une moindre fréquence des facteurs de risques « classiques » métaboliques de diabète de type 2.

L'hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer ces perturbations précoces rend compte de la physiopathologie même des PTDM, à savoir l'initiation d'un traitement par corticostéroïdes à fortes doses, dans un contexte de stress post-chirurgical, induisant ainsi une sécrétion abondante de catécholamines et de cytokines pro-inflammatoires, auxquels s'ajoute le déficit de sécrétion insulinique induit par l'initiation du traitement par anti-calcineurine.

Les recommandations de 2014 ont donc « exclues » ces hyperglycémies précoces et transitoires des diagnostics de PTDM.

Afin de s'affranchir de ces diagnostic de PTDM inadaptés, il est stipulé dans ces recommandations que le diagnostic de PTDM doit être posé à distance de la greffe, une fois la fonction du greffon stabilisée, hors contexte « aigu » (à type de rejets, phénomène infectieux évolutif...) susceptible de perturber le métabolisme glucidique, et alors que le régime médicamenteux immunosuppresseur est stable.

Cependant, il n'est pas fourni de « seuil » chronologique clair en deçà ou au-delà duquel il est validé ou non de poser la validité d'un PTDM ou d'une simple hyperglycémie post-greffe précoce, ce seuil restant à la discrétion du clinicien en fonction de l'histoire et de l'évolutivité de l'histoire médicale du patient greffé. Cette absence de seuil clair rend compte des difficultés d'établissement de la prévalence de cette pathologie, et cette hétérogénéité contribue donc aux différences parfois franches de prévalence notées dans les études scientifiques.

## **B. Facteurs de risques connus**

### **1. Facteurs modifiables**

- **Les traitements immunosuppresseurs**

- **Les inhibiteurs de la calcineurine : Tacrolimus et Ciclosporine**

Comme expliqué plus haut, ces thérapeutiques, dont les molécules les plus connues sont le Tacrolimus et la Ciclosporine, sont connues pour favoriser la survenue d'anomalies métaboliques.

Leur mécanisme d'action commun consiste en une inhibition de la réponse lymphocytaire T suite à une stimulation antigénique, rendant ainsi compte de leurs propriétés immunosuppressives.

Cependant, ces molécules n'inhibent pas directement la calcineurine : leur activité inhibitrice nécessite une fixation préliminaire à une protéine-récepteur cytoplasmique, la Cyclophiline (pour la Ciclosporine) ou la FKBP12 (pour le Tacrolimus). C'est le complexe ainsi formé qui se lie et inhibe la calcineurine, induisant une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T, ce qui empêche ainsi la transcription des gènes des cytokines.

Comme décrit plus haut, les inhibiteurs de calcineurines induisent des anomalies glucidiques, par le biais d'une toxicité induite au sein des cellules bêta pancréatiques, à laquelle s'associe l'induction ou l'aggravation d'un état d'insulino-résistance. Cette double atteinte, induisant défaut de sécrétion insulinaire et résistance périphérique à l'action de l'insuline, rend compte de leur action diabétogène.

Plusieurs études ont mis en évidence la responsabilité de ces molécules dans le développement des PTDM (12), ces études rapportant donc un effet toxique supérieur du Tacrolimus par rapport à la Ciclosporine (33% chez les patients traités par Tacrolimus, 26% chez les patients traités par Ciclosporine). Cependant, il est intéressant et important de noter que cet effet d'altération de la sécrétion insulinique induite par le Tacrolimus a cependant été mis en évidence uniquement en période précoce post-greffe (13), et disparaissant à distance de la greffe.

Historiquement, le Tacrolimus est ainsi connu pour être pourvoyeur de plus de PTDM que la Ciclosporine, mais les études (dont F. Vincenti, American Journal of Transplantation, 2007) incluaient les diagnostics de PTDM à partir de 15 jours post-greffe selon les critères de l'ADA de l'époque. Ces études ont probablement inclus des hyperglycémies post-greffe dans les diagnostics de PTDM, et il est ainsi difficile de trancher quant à un impact métabolique plus marqué du Tacrolimus comparé à la Ciclosporine.

Ainsi, une étude publiée récemment (13) chez 18 patients greffés rénaux a étudié si cette altération sécrétoire insulinique secondaire à la dysfonction bêta-pancréatique induite par le Tacrolimus restait présente après une exposition prolongée au traitement, après plusieurs années de greffe : il a ainsi été décrit, après en moyenne 12 ans de traitement par Tacrolimus, l'absence de mise en évidence de cette insuffisance sécrétoire. Ces anomalies d'atteinte de la cellule bêta-pancréatique induites par les inhibiteurs de la calcineurine apparaîtraient donc comme « temporaires » et survenant uniquement dans la période précoce post-greffe, rendant possiblement compte d'une adaptation de l'organisme et du pancréas au traitement par anti-calcineurines au long cours.

### → Les traitements par corticoïdes :

Ces thérapeutiques sont bien connues et de longue date pour déclencher des anomalies du métabolisme glucidique. Leur effet immunosuppresseur est également connu de manière ancienne, et leurs effets bénéfiques sur la survenue de rejets en greffe d'organe n'est plus à démontrer.

Cependant, leurs effets secondaires, non négligeables, ont rapidement amené les équipes médicales et de recherche au développement de nouveaux schémas d'immunosuppression indemnes de tout traitement corticoïde, ou avec des schémas d'arrêt précoce de ces thérapeutiques, afin d'en limiter l'impact notamment métabolique chez les patients greffé d'organes

Sur le plan physiopathologique, leur effet immunosuppresseur est secondaire à une diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, ce qui a pour effet une diminution de l'immunogénicité des protéines. Ils déclenchent également une diminution de la production d'interleukine-2, ce qui entraîne une baisse de la prolifération lymphocytaire, et rend donc compte d'une partie de leurs propriétés immunosuppressives.

Sur le plan métabolique, différents mécanismes sont impliqués dans le développement d'anomalies métaboliques, et sont résumés dans la table 3. On pourra retenir l'association d'une néoglucogénèse hépatique augmentée, de manière conjointe à une altération de la sécrétion insulinique, dans un contexte d'induction d'une insulino-résistance périphérique.

Sur le plan général, chaque augmentation de 0.01 mg/kg de corticoïdes augmente le risque de développer un diabète post-transplantation de 5 % (14), au même titre que la diminution de posologies des corticothérapies permet une baisse du nombre de survenue de ces pathologies. Cependant, l'arrêt complet des traitements corticoïdes ne semblent pas apporter de bénéfice franc sur la prévalence des PTDM (15).

### → **Les anti-métabolites : Myfortic et Cellcept**

Une autre classe d'immunosuppresseur régulièrement utilisée par les équipes de greffe d'organes est celle des anti-métabolites, dont la molécule Mycophénolate-Mofétil est représentée par les traitements Myfortic et Cellcept.

Leur mécanisme d'action passe par une inhibition de la synthèse des purines, permettant ainsi une diminution de la synthèse des lymphocytes B et T, et entraînant donc une baisse de la synthèse des anticorps, ceci rendant compte de leurs effets immunosuppresseurs.

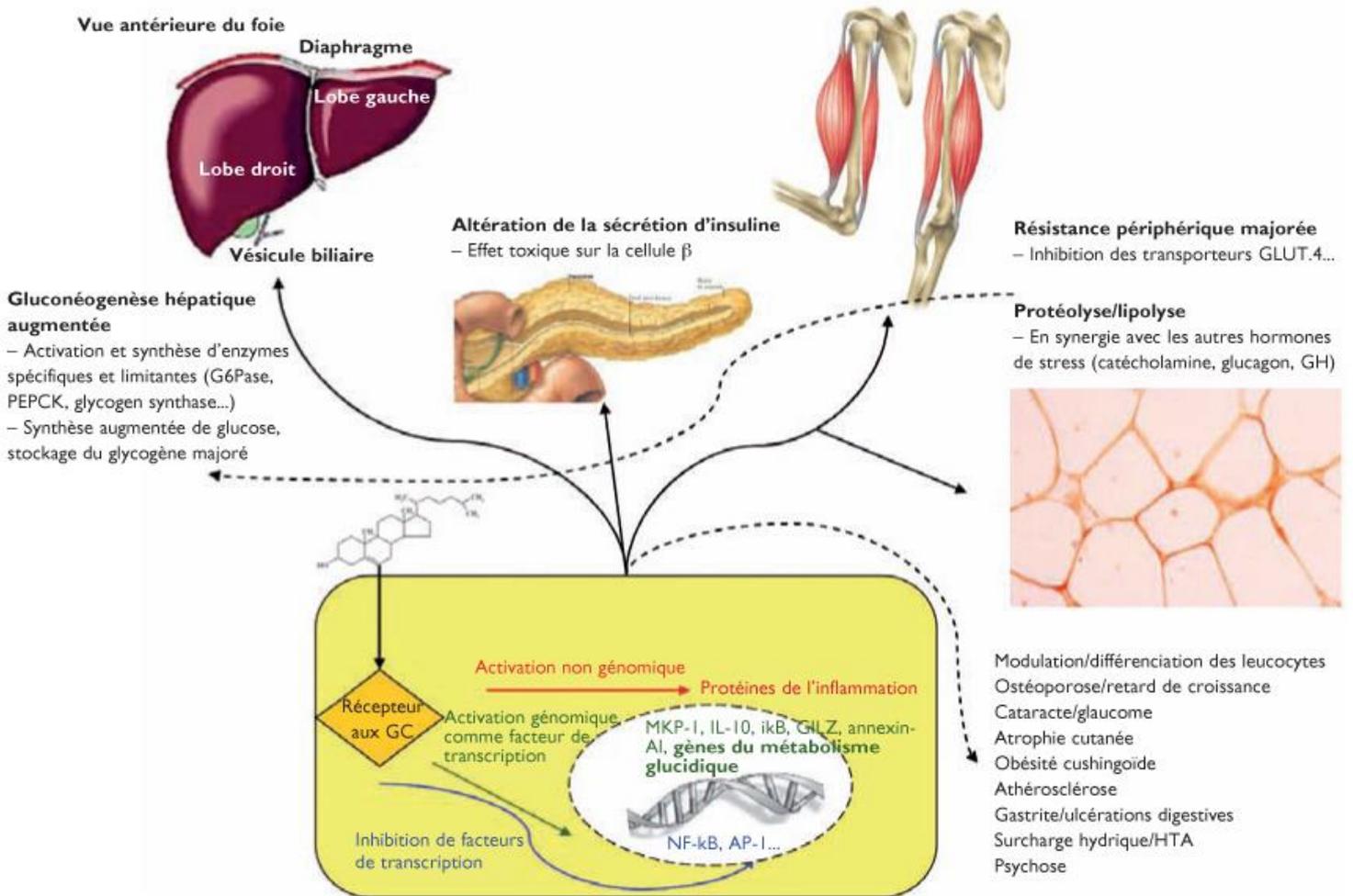
Il n'existe pas à l'heure actuelle de description dans la littérature d'une éventuelle association ou responsabilité de ces thérapeutiques dans la genèse des diabètes post-transplantation.

Une méta-analyse de 2013 (70) ne rapporte ainsi aucun effet diabétogène des anti-métabolites dans de nombreuses études menées.

Cependant, une étude de 2012 (16) rapporte un effet toxique du MMF in vitro sur la survie et la fonction des cellules béta-pancréatiques.

**Table 3 :**

**Description des différents mécanismes de perturbations métaboliques des corticoïdes**



➔ **L'anticorps monoclonal anti-CD25 : le Simulect (Basiliximab)**

Le Basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain, dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25), récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique.

Cette thérapeutique se lie spécifiquement avec une grande affinité à l'antigène CD25. Cet antigène est présent à la surface des lymphocytes T activés et exprimant le récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2. Le Basiliximab, liant ainsi le CD25, empêche donc la liaison de l'interleukine-2, signal critique de prolifération des lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire impliquée dans le rejet d'allogreffe, et permet ainsi un blocage de la réponse immunitaire lymphocyte T-médiée.

Il est rapporté dans une étude de 2010 une altération de l'homéostasie glucidique lors de l'utilisation du Basiliximab (17). L'hypothèse sous-tendue est que ce traitement, en supprimant la prolifération lymphocytaire T (qui rentre dans le cadre du contrôle du développement des maladies auto-immunes), puisse ainsi altérer la fonction bêta-pancréatique et la sécrétion insulinaire.

Dans cette étude, l'utilisation du Basiliximab était significativement associée à la survenue d'anomalies glucidiques (diagnostiquées par hyperglycémie provoquée par voie orale à 10 semaines post-greffe, avec comme critère de jugement principal un critère combiné associant la survenue d'un PTDM, d'une intolérance au glucose, ou d'une glycémie à jeun pathologique). Cependant, on pouvait noter comme critère confondant dans cette étude un BMI pré-greffe significativement différent entre le groupe Basiliximab et le groupe contrôle, avec un BMI significativement supérieur dans le groupe Basiliximab. Hors, le BMI élevé est un facteur de risque connu et non discuté de la survenue d'anomalies glucidiques dans la période post-transplantation. Il est donc difficile de conclure quant à l'éventuelle responsabilité de ce traitement dans l'altération du métabolisme glucidique dans les suites d'une greffe rénale.

### → **Le Nulojix (Belatacept)**

Ce traitement immunosuppresseur est un bloqueur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T. Il est formé d'une protéine de fusion soluble, constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA 4), lié à la partie Fc d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1).

Il se lie ainsi aux récepteurs CD80 et CD86 présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Par conséquent, il bloque ainsi la co-stimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe donc leur activation, bloquant les principaux médiateurs de la réponse immunologique dirigée envers le rein greffé.

Dans une étude de 2012 (18), il existait après 12 mois de traitement par Belatacept une moindre incidence de la survenue des PTDM versus une population contrôle traitée par Ciclosporine, ainsi qu'une tension artérielle mieux contrôlée. Ce traitement paraît donc protecteur contre la survenue d'anomalies métaboliques.

De plus, une méta-analyse de 2014, ayant inclus 729 patients traités par Belatacept et 320 traités par Ciclosporine a montré un risque relatif de 0.61 (soit une baisse du risque de 39 %) du risque de développement de PTDM lors d'un

traitement par Belatacept comparé à un traitement par Ciclosporine, paraissant confirmer ces données.

### → **Les inhibiteurs de mTOR**

Cette famille d'immunosuppresseurs comprend deux membres principaux, que sont l'Everolimus et le Sirolimus. Ces thérapeutiques exercent leurs propriétés immunosuppressives en bloquant la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Cette protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase, qui présente des rôles clés dans la régulation du métabolisme, de la croissance, de la progression du cycle et de la survie cellulaire, ce qui en fait donc une cible intéressante dans le développement de nouvelles thérapies ciblées.

Sur le plan métabolique et cellulaire, la protéine mTOR régule la prolifération des cellules béta-pancréatiques, et est impliquée dans la voie de signalisation de l'action de l'insuline, par inhibition de la transduction du signal de l'insuline. Elle présente également un effet pro-apoptotique sur les cellules béta pancréatiques et un effet anti-prolifératif, ce traitement réduisant ainsi la masse mais aussi la fonction des cellules béta.

Une étude de 2006 (19) rapporte ainsi que le Sirolimus diminue le nombre de cellules béta-pancréatiques en culture, et altère également la sécrétion insulinaire. De plus, les inhibiteurs de mTOR favorisent la néoglucogenèse hépatique par inhibition du complexe mTORC2.

Chez les patients greffés rénaux, la conversion d'un traitement par Ciclosporine vers le Sirolimus entraîne secondairement une insulino-résistance, illustrée par la majoration de l'expression des substrats du récepteur intracellulaire à l'insuline (20,21).

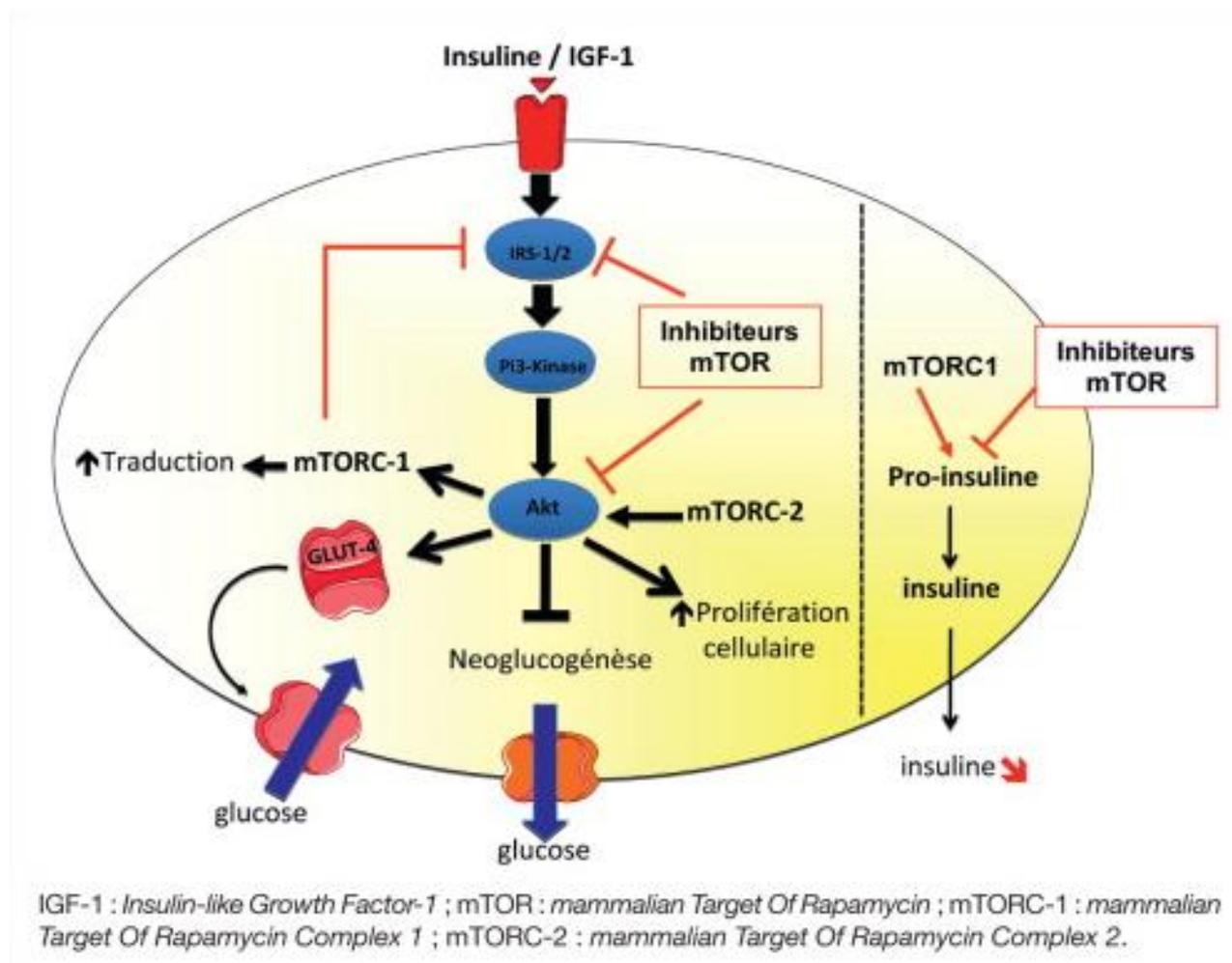
Une étude observationnelle du registre américain, menée chez plusieurs milliers de patients, a mis en évidence que le risque de diabète post-transplantation rénale était significativement plus important dans les populations recevant du Sirolimus que dans les populations n'en recevant pas (22).

Dans une autre étude effectuée sur des modèles animaux, l'administration de Sirolimus diminue l'insulino-sensibilité et réduit le volume de cellules béta-pancréatiques de 50 %, par le biais d'une apoptose cellulaire importante, particulièrement dans des populations prédisposées au développement de diabète, comme dans des groupes de rats obèses (23).

Il n'existe pas de données concernant la survenue d'anomalies glucidiques lors d'un traitement par Everolimus, qui est pour rappel l'autre membre bien connu de cette classe médicamenteuse.

**Table 4 :**

**Mécanismes cellulaires des perturbations métaboliques induites par les inhibiteurs de mTOR.**



- **Impacts des thérapeutiques anti-hypertensives**

Il a été montré dans plusieurs études de cardiologie, explorant les traitements anti-hypertenseurs, que certains d'entre eux, notamment les bêtabloquants et les diurétiques thiazidiques, présentaient des propriétés diabétogènes chez des patients présentant un terrain sous-jacent métabolique (24).

Chez les patients greffés rénaux, une étude publiée en 2003 a étudié les déterminants de sécrétion insulinique chez 167 patients non connus diabétiques avant la greffe. Parmi les facteurs étudiés se trouvaient les traitements par diurétiques de l'anse (Furosémide) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). L'étude mettait en évidence une sécrétion insulinique altérée chez les patients traités par Furosémide, tandis que les patients traités par IEC présentaient une sécrétion insulinique accrue (25).

- **Rôle des facteurs métaboliques**

- **Intolérance au glucose et syndrome métabolique**

Il a été décrit dans la littérature que la présence chez un patient d'une hyperglycémie à jeun connue avant la greffe était associée à une incidence de 30 % de PTDM à 1 an post-greffe.

Concernant le syndrome métabolique, une étude a mis en évidence que les patients en présentant les caractéristiques cliniques et biologiques (à savoir l'association d'un taux de triglycérides supérieur ou égal à 150 mg/dL, d'un HDL-cholestérol inférieur à 40 mg/dL chez l'homme ou à 50 mg/dL chez la femme, d'une tension artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg, d'une glycémie à jeun supérieure à 110 mg/dL, et d'un tour de taille supérieur à 120 centimètres chez l'homme et 88 centimètres chez la femme) présentaient une incidence de 40 % de PTDM à 7 ans de la greffe, versus 1 % d'incidence chez les patients ne présentant pas ce tableau (26).

Les caractéristiques métaboliques pré-greffe du patient greffé rendent compte d'une forte influence sur la survenue à distance d'un PTDM, illustrant bien l'importance du terrain prédisposant du patient, sur lequel viennent se surajouter les autres facteurs de risques modifiables. De plus, une étude de 2007 (27) a mis en évidence l'impact sur la survenue de la valeur de glycémie pré-greffe, avec une mortalité accrue chez les patients présentant une intolérance au glucose préalable à la greffe.

- **L'obésité et le surpoids**

Il est connu et admis dans la littérature que la présence chez un patient d'un index de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> est un facteur de risque de survenue ultérieure d'un diabète de type 2.

De plus, comme décrit précédemment dans ce travail, on note régulièrement dans les suites de la greffe rénale une prise de poids parfois majeure, liée d'une part à la levée des règles hygiéno-diététiques strictes en période de maladie rénale chronique stade V, et à la disparition du syndrome urémique pré-greffe et de son retentissement anorexigène, ainsi que d'autre part au traitement corticoïde par voie orale introduit en post-greffe à visée immunosuppressive, et qui s'avère orexigène, l'ensemble de ces éléments pouvant ainsi participer à une prise pondérale rapide en post-greffe.

Les diabètes post-transplantation rénale, au même titre que les diabètes de type 2, présentent également des liens physiopathologiques forts avec les anomalies pondérales. Cela a été mis en évidence dans plusieurs études ayant exploré la relation entre présence d'une obésité pré-greffe rénale et survenue ultérieure d'un PTDM. Un odds-ratio de 1.8 a ainsi été décrit, avec une augmentation du risque linéaire et parallèle à la prise de poids pour chaque augmentation du poids de 1 kilos, ou une augmentation du risque de PTDM de 11 % pour chaque point d'IMC au-dessus de 25 kg/m<sup>2</sup> (27)

### → **Hypertriglycémie pré-greffe**

L'hypertriglycémie pré-greffe, au même titre que d'autres anomalies lipidiques telles que l'hyper-LDL-cholestérolémie, sont des facteurs de risques connus de survenue ultérieure de PTDM. Dans une étude de 2002 (28), l'hypertriglycémie était un facteur de risque fort de survenue de PTDM, de manière indépendante des autres facteurs de risque métaboliques et cardio-vasculaires en analyse multivariée.

Une équipe a également développé un score pré-greffe prédictif du développement ultérieur d'un PTDM. Ce score, publié en 2011 et validé dans une cohorte de plus de 470 patients en 2013 (29), comprenait notamment le dosage des triglycérides, l'hypertriglycémie s'avérant être un facteur de risque indépendant de PTDM, avec un seuil discriminant validé de 200 mg/dL au moment de la greffe.

### → **L'hyperuricémie**

L'hyperuricémie est un facteur de risque métabolique connu de la survenue ultérieure d'évènements cardio-vasculaires et de survenue de diabète. Cela a régulièrement été relié au terrain prédisposant sous-jacent du patient, souvent d'allure métabolique, et donc associé de manière compréhensible à des évènements cardio-vasculaires ou de perturbations glucidiques. Ces données

s'appliquent ainsi à la population générale, et ont donc naturellement été étudiées dans la population greffée rénale.

Cela est d'autant plus légitime que certains traitements immunosuppresseurs, à savoir la classe des inhibiteurs de la calcineurine (Tacrolimus et Ciclosporine), induisent une hyperuricémie ainsi qu'une hypomagnésémie, cette anomalie ionique pouvant aggraver les troubles métaboliques comme décrit plus loin dans ce chapitre.

Cependant, une étude récente sur une large cohorte de plus de 3500 patients greffés rénaux (30) ne retrouve pas d'association entre hyperuricémie et complications cardio-vasculaires. Cependant, il existait une association en analyse univariée, disparaissant en analyse multivariée, ce qui est non surprenant du fait d'une probable interaction entre facteurs de risques cardio-vasculaires « classiques » (tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle pathologique...) et l'hyperuricémie.

Une étude de 1999 (31) a cependant mis en évidence une association entre hyperuricémie pré-greffe et altération de la fonction du greffon au cours du suivi, sans avoir pondéré les résultats sur d'éventuelles perturbations du métabolisme glucidique induites par l'hyperuricémie.

### → **La carence en vitamine D**

La carence vitaminique D est un facteur de risque connu du domaine médical et largement décrit dans la littérature de survenue d'anomalies glucidiques et de développement de diabète. En effet, les cellules béta-pancréatiques expriment le récepteur de la vitamine D, et la survenue d'une carence altère alors la sécrétion insulinique en réponse à une charge glucosée.

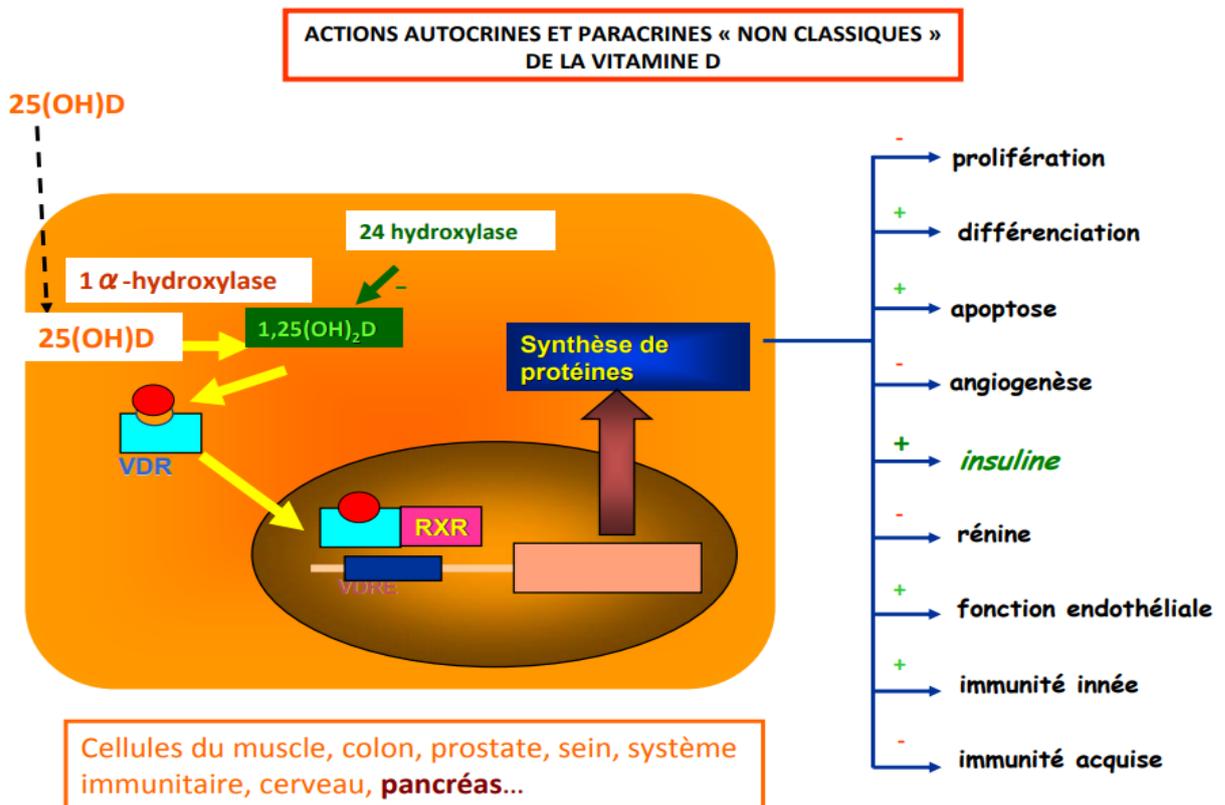
Sur le plan physiopathologique, il est décrit que l'enzyme 1-alpha-hydroxylase est effectivement exprimée dans les cellules béta du pancréas, et que le calcitriol est un activateur du gène humain de production de l'insuline.

La sécrétion insulinique est de plus dépendante du calcium, et les modifications de flux de calcium extra/intra cellulaire entraîneraient ainsi une altération de la sécrétion d'insuline.

Dès lors, des apports insuffisants en calcium ou la survenue d'une insuffisance en vitamine D déclencherait une modification de la balance calcique extra/intra cellulaire dans les cellules béta-pancréatiques. Il a ainsi été décrit dans certaines études scientifiques qu'une supplémentation en vitamine D

améliorait la sensibilité à l'insuline et la gestion de la maladie. A l'inverse, un déficit en vitamine D induit la production de parathormone par les cellules parathyroïdiennes, ce qui active la libération de calcium par le système osseux, cette augmentation du taux de PTH induisant alors secondairement une résistance périphérique à l'insuline.

Une étude prospective réalisée chez plus de 400 patients a ainsi exploré l'association entre hypovitaminose D et PTDM, et a permis de mettre en évidence un seuil discriminant de 10 ng/mL (soit une carence importante) de vitamine D comme facteur de risque indépendant de PTDM, avec un odds ratio de 2.4. Un essai clinique est par ailleurs en cours au moment de la rédaction de ce travail, évaluant l'influence de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence des diabètes post-transplantation.



## → L'hypomagnésémie

L'hypomagnésémie est un trouble ionique connu pour être associé à la survenue de diabète dans la population générale. En effet, le magnésium est impliqué dans le métabolisme et les signaux cellulaires de sécrétion insulinaire. Cela a été illustré par la mise en évidence que l'hypomagnésémie est un facteur de risque indépendant de PTDM, avec un odds ratio de 1.7, et ayant pour seuil discriminant un taux de magnésium inférieur à 0.74 mmol/L.

Les traitements immunosuppresseurs de la classe des anti-calciéurine, au-delà de leur impact sur l'insulino-résistance et sur la toxicité qu'ils induisent sur la cellule bêta-pancréatique, ont un impact sur le métabolisme du magnésium : en effet, ils induisent une fuite urinaire de magnésium, d'où la survenue secondaire d'une hypomagnésémie plasmatique, interagissant ainsi avec le métabolisme glucidique et insulinaire décrits plus haut.

Une étude a notamment étudié l'impact d'une supplémentation magnésique sur la prévention de la survenue du PTDM, mais il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique des apports de magnésium dans cette indication.

## • Rôle des infections virales

### → Le cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) est un micro-organisme appartenant à la famille des Herpesviridae (bêta-herpes virus), et qui présente parmi ses nombreuses caractéristiques des interactions étroites avec le système immunitaire. Ce virus présente notamment un tropisme pour les cellules épithéliales et fibroblastiques, ainsi que pour les cellules souches hématopoïétiques. Il est capable d'infection des cellules dendritiques, et peut rester à l'état latent dans les précurseurs médullaires et les cellules endothéliales une fois ces cellules infectées.

Les patients transplantés recevant des thérapies immunosuppressives présentent un risque majoré de réplique plasmatique du CMV ainsi que de survenue de maladie à CMV. La maladie à CMV est définie par la survenue de lésions d'organes (notamment pulmonaires, digestives, médullaires...) au cours d'une virémie CMV avec réplique active du virus. Après la greffe, il est ainsi décrit que 30 à 80 % des patients présenteront une infection à CMV en l'absence de traitement prophylactique approprié (32).

D'un point de vue métabolique, il a été rapporté un lien entre infection à CMV et diabète post-transplantation rénale (25,33) . Le rationnel physiopathologique sous-jacent serait que le CMV infecterait directement la cellule bêta-pancréatique lors d'une virémie, entraînant ainsi l'induction d'une réponse inflammatoire cytotoxique dirigée envers la cellule bêta infectée. Cette inflammation déclencherait donc une dysfonction bêta et une altération de la sécrétion insulinaire, illustrée dans plusieurs études. Une étude de 2003 (34) rapporte ainsi que le statut donneur séropositif-receveur séronégatif (soit le cas de figure le plus à risque de survenue d'une infection à CMV chez le receveur) est associé de manière statistiquement significative en analyse multivariée à la survenue d'un PTDM. Il existe également des hypothèses reliant infection à CMV et PTDM par le biais de l'induction virale d'une inflammation et d'une stéatose hépatique, mais cela n'est pas clairement établi.

Cependant, ce lien entre CMV et PTDM reste débattu, d'autres études scientifiques menées sur cette association n'ayant pas mis en évidence de lien entre ce virus et la survenue d'anomalies glucidiques post-transplantation rénale (35).

### → Infection par le virus de l'hépatite C

L'association entre infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et survenue d'un diabète de type 2 est une donnée de la littérature décrite mais controversée. Cependant, une méta-analyse publiée récemment en 2018 (36) montre que l'infection VHC est associée à un risque accru de développement d'un diabète de type 2, indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente, à la fois chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques. Le risque de diabète de type 2 reste cependant plus élevé chez les patients souffrant d'une atteinte cirrhotique, et il existait de plus dans cette étude une prévalence supérieure d'infection VHC chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients contrôles non diabétiques.

Cette association entre infection par le VHC et pathologie diabétique serait expliquée par l'induction d'une insulino-résistance par le virus et par une apoptose accrue des cellules bêta. Une étude (37) a ainsi décrit un odds ratio de 4 de développer un PTDM chez les patients greffés rénaux et infectés par le VHC.

## **2. Facteurs de risques non modifiables**

- **Le patient**

- **L'âge et le sexe**

Dans le cadre du diabète de type 2, il a été décrit dans de nombreuses études que le sexe masculin et l'âge s'avéraient être des facteurs de risques puissants de survenue de pathologie diabétique. Cela est également le cas des diabètes post-transplantation rénale. Une étude de 2007 (27) rapporte un risque multiplié par un facteur 2 chez un patient greffé rénal de plus de 40 ans de voir une pathologie diabétique se développer au cours du suivi, avec une aggravation du risque de manière linéaire au cours du vieillissement, au même titre que dans le cadre du diabète de type 2.

- **L'origine ethnique**

Il existe une prédisposition ethnique aux diabètes post-transplantation rénale. Les populations afro-américaines et hispaniques, comparativement aux populations caucasiennes, sont plus à risque de survenue d'un PTDM. Le risque est ainsi majoré de 70 % pour les afro-américains et de 35 % pour les populations hispaniques (34). De plus, il a été mis en évidence, chez les personnes donneuses vivantes rénales, que le risque de pathologie diabétique était également majoré chez les patients afro-américains comparés aux populations caucasiennes (38).

- **Les antécédents familiaux**

Au même titre que pour l'âge et le sexe, la présence chez un patient d'antécédents familiaux de diabète est un facteur de risque important de survenue ultérieure d'un PTDM, illustré dans cette étude (39) qui rapporte un risque augmenté d'un facteur 7 de PTDM chez les patients greffés rénaux présentant des antécédents familiaux de diabète.

- **La néphropathie causale**

Il a été décrit dans plusieurs études une fréquence accrue de survenue de PTDM chez les patients greffés rénaux pour polykystose rénale autosomique dominante. Cette association est longtemps restée débattue, n'ayant pas été mise en évidence dans l'ensemble des études ayant exploré ce lien. Une étude

menée chez un grand nombre de patients aux Etats Unis (22) ne notait pas d'association claire entre PKR et PTDM.

Des études antérieures avaient cependant déjà souligné auparavant que la polykystose rénale s'associait chez les patients greffés rénaux aux composants du syndrome métabolique, à savoir des association plus fréquente avec la survenue d'hypertension, avec la présence d'une obésité abdominale ou d'une intolérance au glucose, et que les patients souffrants de polykystose rénale présentaient plus régulièrement des anomalies du métabolisme glucidique que ceux souffrant d'une autre néphropathie.

Le mécanisme physiopathologique sous-jacent serait une majoration de l'insulino-résistance chez le patient polycystique rénal. Dans une étude de 1997, de Vareesangthip, il était décrit que le gène PKD2, responsable de la survenue de la polykystose rénale, est impliqué dans la régulation de certaines protéines membranaires, et pouvant ainsi modifier la fluidité membranaire et les relations entre protéines de surface et cytosquelette. S'en suivrait alors une « délocalisation » des récepteurs GLUT-4 (qui font partie de la famille des transporteurs membranaires du glucose au sein de la cellule) et perte secondaire de leur action, l'hyperglycémie ainsi induite s'avérant responsable de l'insulino-résistance décrite chez le patient souffrant de polykystose rénale.

Devant la persistance de discordances selon les études, une méta-analyse récente réalisée en 2016 (40) semble cependant confirmer la réalité d'un lien entre polykystose rénale et fréquence accrue de PTDM, et sera discutée plus loin dans ce travail.

### → Rôle des facteurs génétiques

Il existe dans les diabètes de type 2 et diabètes monogéniques des polymorphismes génétiques de susceptibilité de survenue de ces pathologies. Ces polymorphismes génétiques, touchant des gènes tels que le *TCFL2* ou le *SLC30A8* pour le diabète de type 2, ou le gène *HNF1A* pour les diabètes monogéniques, ont également été explorés dans les PTDM. Les principaux résultats sont résumés dans la table 5.

Il existe également des polymorphismes génétiques de réponse au traitement immunosuppresseur : par exemple, le *NFAT* (Nuclear Factor of Activated T-cells) est un facteur de transcription ciblé par les inhibiteurs de la calcineurine et impliqué dans la sécrétion d'insuline. Il a été mis en évidence qu'un polymorphisme du gène codant pour le *NFAT* s'avérait protecteur vis-à-vis de la survenue d'un diabète post-transplantation rénale (41), au même titre que des

polymorphismes impliquant l'interleukine 6. Enfin, une autre étude a également mis en évidence des liens entre polymorphismes dans les gènes impliqués dans l'apoptose des cellules bêta et développement des PTDM (42).

**Table 5 :**

**Résumé des différents gènes significativement impliqués dans la survenue de diabète post-transplantation rénale**

Gène	Odds ratio	p
<i>TCF7L2 (transcription factor 7-like)</i>	1,71-2,4	0,044
<i>SLC30A8 (solute carrier family 30 member 8)</i>	1,96	0,020
<i>HHEX (hematopoietically expressed homeobox)</i>	1,81	0,020
<i>CDKAL1 (CDK5 regulatory subunit associated protein-1 like)</i>	2,02	0,004
<i>CDKN2A/B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/2B)</i>	1,66	0,033
<i>KCNQ1 (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily 1)</i>	1,61	0,008
<i>ADIPOQ (adiponectin)</i>	1,70	0,010
<i>HNF4A (hepatocyte nuclear factor 4 alpha)</i>	1,96	0,010
<i>IRS1 (insulin receptor substrate 1)</i>	2,71	0,021
<i>CAPN10 (calpaïn 10)</i>	2,45	0,023
<i>ATG (angiotensinogen)</i>	2,15	0,03
<i>NFATc4 (cytoplasmic nuclear factor of activated T cell)</i>	0,40	0,001
<i>IL6 (interleukin 6)</i>	0,15	0,049

D'après Dufois-Laforgue, Néphrologie et Thérapeutique, 2017

- **Propres au donneur et à la greffe**

Il est décrit dans une étude (34) une association entre survenue de rejets aigus, caractère décédé du donneur, mismatch HLA et survenue de PTDM.

Cependant, cette dernière association entre mismatch HLA et survenue d'un diabète post-transplantation rénale reste débattue.

Dans une étude de 2008 (22), menée de manière rétrospective aux Etats Unis chez plus de 20.000 patients, il n'existait pas d'association statistiquement significative entre mismatch HLA et survenue de PTDM. Il existait par contre dans cette étude un lien clair entre PTDM et survenue d'un rejet aigu au cours de la première année post-greffe (RR de 1.31) et caractère décédé du donneur (RR de 1.21). L'hypothèse physiopathologique sous tendue pour expliquer le lien entre mismatch HLA et PTDM serait la mise en place d'un traitement immunosuppresseur plus « agressif » du fait des mismatch, d'où la survenue plus fréquente de diabète post-transplantation.

## **C. Epidémiologie et Prévalence**

Il existe dans la littérature de grandes difficultés pour établir une prévalence claire du diabète post-transplantation rénale (43). Leur définition, longtemps hétérogène, rend compte de ces difficultés.

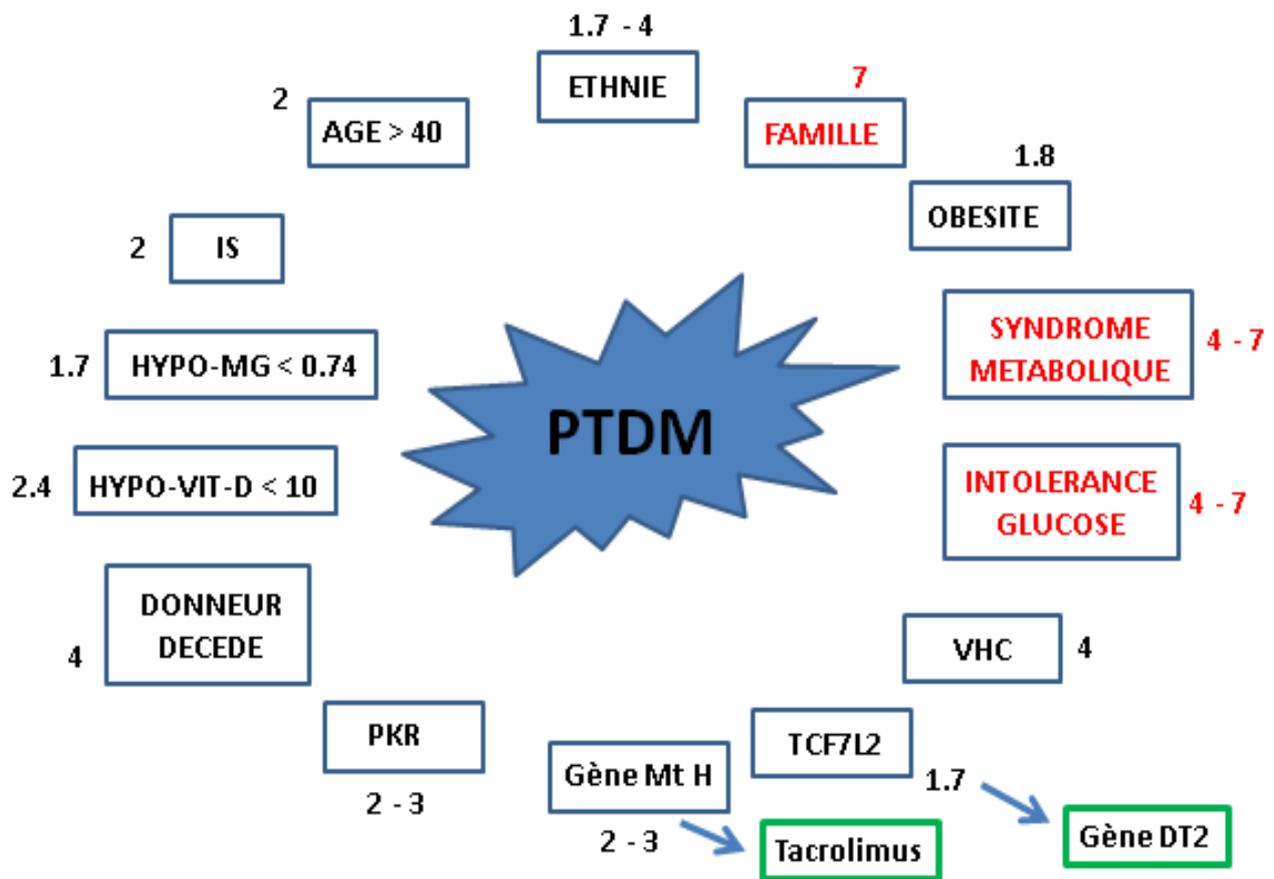
Lors de la découverte des inhibiteurs de la calcineurine et du début de leur utilisation large en transplantation, les différentes études rapportaient des prévalences extrêmement discordantes, variant de 2 à 53 %. Une méta-analyse de 2002 mettait en évidence une prévalence proche dans la variabilité, de 2 à 50 %, selon le délai écoulé depuis la greffe, le type d'immunosuppression utilisée, les critères diagnostiques retenus, la population étudiée, soit autant de facteurs confondants.

Dans une étude de 2012 menée aux Etats-Unis (44), incluant plus de 1100 patients sur une période s'étendant de 1984 à 2008, il est rapporté une incidence annuelle de 15 % dans les 12 premiers mois suivant la greffe rénale.

Des recommandations internationales de prise en charge diagnostique ont donc été publiées en 2003, afin de tenter d'uniformiser les définitions et afin d'obtenir une prévalence claire de cette pathologie (45). Une étude française a été menée de 2005 à 2008 (46) met ainsi en évidence une incidence plus importante de 25 %.

**Table 6 :**

Résumé des principaux facteurs de risque connus de PTDM  
(Les chiffres correspondent aux odds ratio)



VHC : hépatite virale C - PKR : polykystose rénale - HYPO-VIT-D : hypovitaminose D –  
HYPO-MG : hypomagnésémie - IS : immunosuppresseurs – FAMILLE : antécédents familiaux de DT2  
D'après Dufois-Laforgue, Néphrologie et Thérapeutique

Un facteur important contribuant ainsi aux disparités de prévalence selon les études s'avère être l'inclusion dans les diagnostics de PTDM des hyperglycémies transitoire post-greffe, ces dernières étant exclues depuis les recommandations de 2014 comme décrit précédemment.

Des études basées sur l'évaluation du statut glycémique avant la transplantation rénale ont également montré qu'il existe une proportion non négligeable de patients présentant des diabètes non diagnostiqués lors de la greffe ou auparavant. Ce phénomène s'explique par la démarche diagnostique « historique » d'utilisation de la glycémie à jeun pour le diagnostic de diabète. Cependant, il s'avère que ce paramètre biologique n'est que peu fiable en période pré-greffe pour poser de manière univoque le diagnostic de diabète.

Ceci est illustré par une étude de 2010 (47) mettant en évidence chez 72 patients présentant une HGPO pathologique en période pré-transplantation rénale, une glycémie à jeun dans les valeurs de la normale chez 56 d'entre eux (soit 78 %), soulignant que le caractère normal de la glycémie à jeun en période pré-greffe peut s'avérer faussement rassurant.

Ceci rend donc compte des difficultés diagnostiques de la pathologie diabétique dans la période pré-greffe, et soulignant l'intérêt éventuel que pourrait représenter la réalisation d'une HGPO chez tout patient devant bénéficier d'une transplantation rénale, afin d'optimiser au maximum le dépistage de cette pathologie, dont l'impact pronostique au niveau du patient et du greffon est majeur.

## **D. Outils diagnostiques**

Selon les recommandations publiées en 2014 (1), les critères diagnostiques de PTDM rejoignent ceux des diabètes « classiques », selon les critères de l'ADA.

Les équipes de transplantation rénale et de diabétologie disposent donc d'outils diagnostiques simples d'utilisation, à savoir glycémie à jeun et HbA1c pour poser le diagnostic de PTDM. De manière moins aisée de réalisation, mais restant le gold standard pour le diagnostic, est possible également la réalisation d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale).

Cependant, la validité diagnostique de ces outils n'est pas la même entre population générale et population en insuffisance rénale terminale ou en post-greffe, ainsi que selon le moment de réalisation.

En effet, comme décrit dans le chapitre précédent, la glycémie à jeun s'avère d'une mauvaise sensibilité chez les patients traités par corticoïdes au long cours du fait l'insuffisance corticotrope ainsi induite, et elle s'avère abaissée également chez les patients insuffisants rénaux du fait de la perte de la néoglucogénèse rénale, cette dernière représentant environ 10 % de la néoglucogénèse totale du patient.

Concernant l'HbA1c, elle est surestimée chez les patients Afro-Américains, alors qu'elle s'avère sous-estimée dans un contexte de traitement par EPO (Erythropoïétine, souvent prescrit chez les patients insuffisants rénaux souffrant d'anémie), en cas de transfusions répétées ou d'hémolyse chronique.

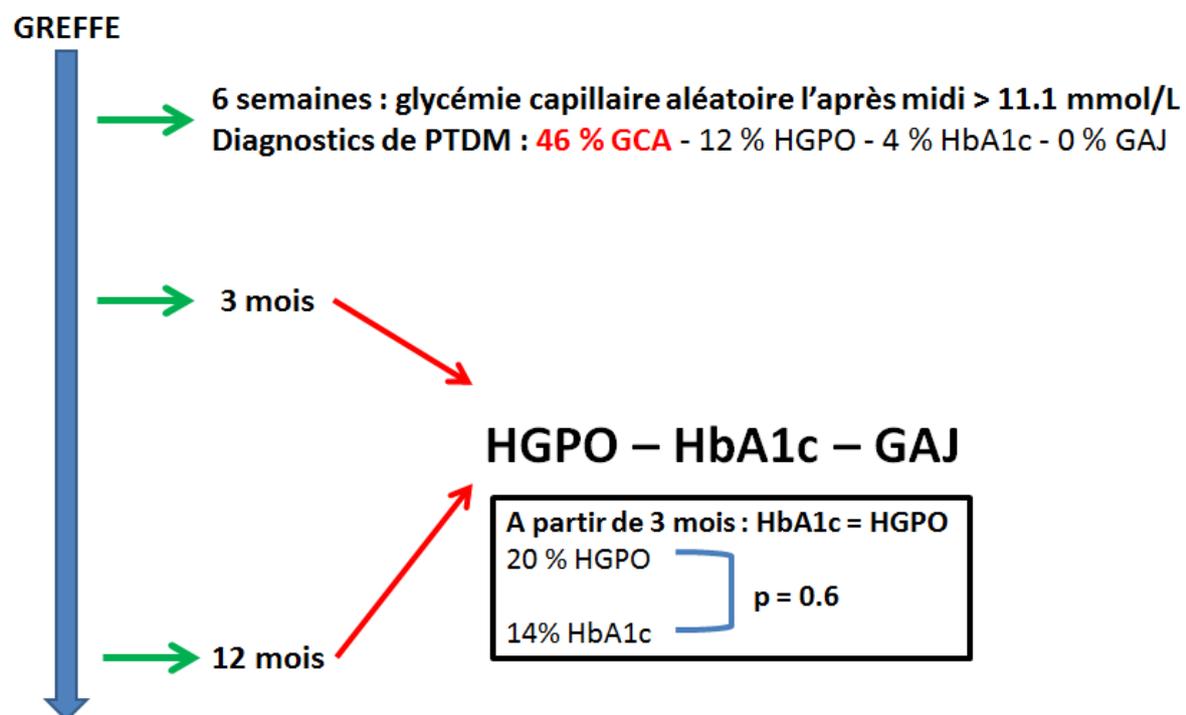
L'hyperglycémie provoquée par voie orale reste alors l'examen de référence, mais elle n'est pas sensible pour le diagnostic de diabète dans les premières semaines post-greffe.

Une étude de 2013 (48) a ainsi étudié la validité de chacun de ces outils selon le délai écoulé depuis la greffe, résumée dans la table 7.

Il est décrit dans cette étude l'intérêt de la glycémie aléatoire réalisée l'après-midi en post prandial, qui s'avère être l'outil le plus sensible pour le diagnostic de PTDM jusqu'à 3 mois post-greffe quand elle s'avère supérieure à 11.1 mmol/L. Cependant, l'utilisation de la glycémie capillaire aléatoire dans l'après-midi, rapporté initialement dans une étude de 2003, n'est pas validée selon les recommandations internationales. A partir de 3 mois, on ne note pas de différence significative dans « l'efficacité diagnostique » entre HGPO, HbA1c et glycémie à jeun.

**Table 7 :**

**Evaluation de l'intérêt et de la validité de chaque outil diagnostique de PTDM selon le délai écoulé depuis la greffe**



D'après Shabir, Transplant Int, 2013 (61)

## **E. Quels risques pour le patient et le greffon ?**

De nombreuses études ont mis en évidence la responsabilité des PTDM sur la survenue de nombreux évènements post-greffe délétères, que nous détaillons ici.

- **Le décès du patient**

Plusieurs études, réalisées sur plusieurs années de suivi, ont montré une association claire entre PTDM et surmortalité du patient greffé, mettant en évidence un risque multiplié par 2 à 5 selon les études, notamment d'origine cardio-vasculaire dans 50 % des cas. Une étude de 2006 (49) confirme ainsi un impact défavorable sur le pronostic vital chez les patients suivis pour PTDM versus ceux indemnes de la maladie.

Il existait chez les patients indemnes de PTDM une mortalité à 8 ans évaluée à environ 20 %, alors qu'elle est évaluée à 37 % chez les patients PTDM. De manière intéressante, la mortalité à 8 ans est évaluée 71 % chez les patients présentant un diabète pré-existant à la greffe, soulignant l'impact défavorable « intermédiaire » sur la survie que pourrait présenter le PTDM, au même qu'il serait une entité à mi-chemin entre un patient présentant un statut métabolique normal et un patient souffrant d'un authentique diabète pré-greffe.

Cependant, nous notons que ce lien n'est pas évident, illustré par cette étude (50) qui ne met pas en évidence d'impact délétère du PTDM sur la survie du patient ou sur la survie de fonction du greffon.

Cependant, une étude de 2003 (14), menée aux Etats-Unis sur plus de 11.000 patients greffés rénaux montrait que le PTDM était très significativement associé au décès du patient.

- **La survie du greffon et le maintien de la fonction rénale**

Il est toujours difficile dans les études scientifiques de relier les pertes de greffon à la survenue d'un PTDM, ces pertes de greffon n'étant pas directement liées aux PTDM mais à la survenue de rejets aigus ou chroniques.

Historiquement, le PTDM était décrit comme augmentant modérément les risques de rejets. Les mécanismes physiopathologiques existants entre PTDM et perte du greffon sont peu élucidés, le développement d'une néphropathie diabétique n'étant que peu probable. Il a été évoqué l'éventuelle responsabilité du développement d'anomalies vasculaires du greffon, ou d'épisodes

d'insuffisance rénale aiguës lors de déshydratations secondaires aux grandes décompensations hyperglycémiques.

De plus, il est important de réaliser la distinction entre perte du greffon secondairement au décès du patient, et perte du greffon chez un patient vivant suite à un rejet, qui se répartissent pour moitié chacune. Cependant, une étude récente rapporte les PTDM et les rejets aigus comme étant chacun un facteur de risque indépendant de perte de greffon (51), et au même titre que concernant la mortalité, une étude menée chez plus de 11.000 patients (14) mettait en évidence un lien fort entre survenue d'un PTDM et la perte du greffon chez un donneur vivant, et la perte du greffon secondaire au décès du patient.

- **Les évènements macro-angiopathiques**

Comme décrit dans le chapitre sur la mortalité, 50 % des décès survenant chez le patient greffé rénal sont d'origine cardio-vasculaire.

Les facteurs de risques prédisposants à ces évènements macro-angiopathiques sont proches de ceux de la population générale et des patients diabétiques de type 2 (à savoir surpoids, tabagisme, dyslipidémie...). Des études (49,52) rapportent ainsi un risque relatif de de 1.9 à 5 ans et 3.3 à 8 ans environ.

Dans la population greffé rénale, une étude (53) rapporte, en plus des facteurs de risque classiques, le lien entre épisodes de rejets aigus et survenue à distance d'évènements cardio-vasculaires, ainsi qu'une fréquence accrue de ces évènements chez les patients ayant dialysé en pré-greffe pour une durée supérieure à 1 an, cela pouvant éventuellement s'expliquer par le vieillissement accéléré que subit le système vasculaire d'un patient bénéficiant d'une hémodialyse régulière.

- **Les évènements micro-angiopathiques**

Il existe peu de données concernant les complications micro-angiopathiques chez les patients présentant un PTDM.

Une étude de 2007 (54) rapporte, dans une population de plus de 21.000 patients suivis sur une période de 7 à 13 ans, la survenue de complications rénales chez 31.3 % des patients, de complications ophtalmologiques chez 8.3 % d'entre eux et du développement d'anomalies neurologiques périphériques chez 16.2 %, avec un délai moyen de survenue de la complication de 500 à 600 jours suivant le diagnostic de PTDM.

Cependant, le délai court entre le diagnostic de PTDM et la survenue d'une des complications micro-angiopathiques dans cette étude plaide plutôt en faveur d'une pathologie diabétique sous-jacente préexistante et non diagnostiquée, évoluant pour son compte depuis plusieurs années et mis en évidence à l'occasion de la greffe, dans un contexte de stress chirurgical, d'aggravation de l'insulino-résistance, et d'introduction traitements immunosuppresseurs à potentiel diabéto-gène.

- **Les évènements infectieux**

Une augmentation du risque de survenue de pathologies infectieuses a été décrite dans 2 études rétrospectives (55) et une étude décrit un risque surajouté d'hospitalisations pour infections sévères (56), même si il s'agissait d'infections post-opératoires précoces, plus en lien avec le statut glycémique à la greffe qu'au statut PTDM à distance. Cependant, cette association entre PTDM et infection n'est pas encore clairement établie.

En conclusion, il existe donc de multiples atteintes liées aux diabètes PTDM, au même titre que pour les diabètes de type 2 ou 1.

Malgré certaines études discordantes, il est globalement retenu que les PTDM sont associées de manière générale à une augmentation de la mortalité chez les patients avec un greffon encore fonctionnel, aux décès liés aux atteintes cardiovasculaires et faisant suite à des infections sévères.

Il apparaît donc primordial de ne pas méconnaître ce diagnostic, afin d'en permettre la prise en charge adaptée le plus précocement possible, et ainsi éviter la survenue de ces complications multiples, au retentissement majeur sur la population greffée rénale.

### **III) MATERIELS ET METHODES**

#### **A. Inclusion et exclusion des patients**

Il a été analysé les dossiers cliniques et biologiques de l'ensemble des patients greffés au CHU de Bordeaux, du 01/01/2011 au 31/12/2015, soit 5 années de greffe. La liste des patients greffés a été obtenue à partir d'un fichier recensant la totalité des patients greffés au CHU depuis l'année 2000.

Il a donc été examiné les dossiers de *717 patients*.

Etaient exclus l'ensemble des patients diabétiques diagnostiqués avant la greffe, de type 1, type 2 ou autre (MODY, mitochondrial...).

Les greffes pédiatriques (moins de 16 ans) étaient également exclues, au même titre que les patients ayant bénéficié d'une double greffe (rein-pancréas notamment). Ont également été exclus les patients ayant dû subir une transplantectomie en urgence, de manière précoce après la greffe.

Enfin, il s'est présenté deux cas particuliers qui n'ont pas été inclus : une perte complète de suivi au cours de la greffe, et un patient chez qui il a été diagnostiqué un cancer broncho-pulmonaire et qui a nécessité une diminution importante du traitement immunosuppresseur.

#### **B. Diagnostic de PTDM selon les néphrologues**

Le diagnostic de PTDM posé par le service de transplantation rénale du CHU était obtenu après examen du dossier du patient sur la plateforme R@N (logiciel regroupant l'ensemble des dossiers des patients greffés d'Aquitaine, adresse : <https://ran.chu-bordeaux.fr>).

Le diagnostic de PTDM était retenu lorsqu'il était rapporté au cours du suivi, en consultation ou en hospitalisation, le développement d'un diabète, nécessitant ou non l'introduction du traitement, quel que soit le délai écoulé depuis la greffe.

La recherche s'effectuait par mots-clés, qui sont les suivants : « PTDM », « NODAT », « Diabète », « Glycémie » et « Insuline ».

Pour chaque diagnostic de diabète ainsi recensé, il était recueilli le jour de diagnostic, la prise en charge thérapeutique ou éducative introduite, l'évolution

du traitement antidiabétique s'il avait été débuté, la date d'arrêt du traitement si ce dernier était sevré, la durée de traitement totale ainsi que les raisons médicales motivant le sevrage thérapeutique.

### **C. Diagnostic de PTDM selon les recommandations internationales de manière rétrospective**

L'ensemble du dossier médical de chaque patient inclus dans l'étude, ainsi que l'ensemble de ses bilans biologiques étaient étudiés. Toutes les informations étaient disponibles sur la plateforme R@N.

Des recommandations internationales ont été publiées en 2014 (table 8), afin d'uniformiser la définition et les critères diagnostiques des PTDM. Les diabètes PTDM sont ainsi définis comme tout diabète survenant après la greffe, et non connu avant la dite-greffe. Les critères diagnostiques de ces diabètes rejoignent donc ceux des diabètes « classiques », à savoir :

- 1 glycémie à jeûn supérieure ou égale à 7 mmol/L (ou 1.26 g/L)
- 1 HbA1c supérieure ou égale à 6.5 %
- 1 glycémie supérieure ou égale à 11.1 mmol/L (ou 2 g/L) associée à des symptômes de diabète, tels que polyurie, polydipsie, quel que soit le moment de la journée
- Glycémie à 2 heures d'une hyperglycémie provoquée par voie orale supérieure ou égale à 11.1 mmol/L (ou 2 g/L)

Diagnostic criteria for diabetes mellitus and prediabetes by the American Diabetes Association (ADA)

	ADA <sup>1</sup>
Diabetes mellitus	Symptoms of diabetes plus RPG $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) OR FPG $\geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L) OR 2HPG $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT OR HbA1c $\geq 6.5\%$
Prediabetes	
Impaired fasting glucose	FPG 100–126 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)
Impaired glucose tolerance	FPG $< 7.0$ mmol/L AND 2HPG 7.8–11.0 mmol/L
Increased risk of diabetes	HbA1c 5.7–6.4%
Normal glucose tolerance	FPG $< 110$ mg/dL (5.6 mmol/L) AND 2HPG $< 140$ mg/dL (7.8 mmol/L) AND HbA1c $< 5.7\%$

RPG, random plasma glucose; FPG, fasting plasma glucose; 2HPG, 2-h plasma glucose after an oral glucose.

<sup>1</sup>A confirmatory laboratory test based on measurements of venous plasma glucose must be done on any subsequent day in the absence of unequivocal hyperglycemia accompanied by acute metabolic decompensation. Symptoms of diabetes include polyuria, polydipsia and unexplained weight loss. Random plasma glucose is defined as any time of day without regard to time since last meal. Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h. The oral glucose tolerance test should be performed using a glucose load of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

**Table 8 :** Critères diagnostiques de diabète et de PTDM selon l’ADA d’après Sharif (1)

Il est recommandé, pour chaque découverte d’un dosage pathologique, de confirmer le diagnostic par la réalisation d’une glycémie à jeun.

A la différence des recommandations européennes où l’HbA1c n’est pas reconnue comme critère diagnostique, l’American Diabetes Association (ADA) inclut l’HbA1c comme un critère diagnostique valide (table 9)

Result	A1C
Normal	less than 5.7%
Prediabetes	5.7% to 6.4%
Diabetes	6.5% or higher

**Table 9**

Utilisation de l’HbA1c comme critère diagnostique de diabète (d’après le site internet de l’American Diabetes Association)

Il est également clairement spécifié que le diagnostic doit être posé à distance de la greffe, hors contexte aigu, et une fois le régime immunosuppresseur et la fonction du greffon stables.

Le diagnostic de PTDM était donc retenu s'il était retrouvé à au moins deux reprises dans les biologies du patient :

→ La présence d'une glycémie à jeun  $> 7$  mmol/L

→ Et/ou d'une HbA1C  $> 6.5$  %

→ Et/ou de l'association d'une glycémie à jeun  $> 7$  mmol/L et d'une HbA1c  $> 6.5\%$ , tels que définis par l'ADA.

Les valeurs pathologiques mises en évidence à moins de 3 mois de la date de greffe n'étaient pas retenues.

La limite des 3 mois a été arbitrairement définie, tout d'abord du fait de la présence dans la période post-greffe précoce de nombreuses hyperglycémies (5), mais également basé sur le travail de Shabir (48) qui note qu'à partir de 3 mois, la glycémie à jeûn et l'HbA1c sont des outils valides pour le diagnostic de PTDM alors qu'ils ne sont pas sensibles dans les premières semaines immédiates suivant la transplantation rénale.

Selon les recommandations de 2014, il était également examiné l'absence d'épisode de rejet, d'infection ou d'épisode aigu (6) lors de la constatation d'une valeur pathologique. Des valeurs pathologiques de glycémies survenaient par exemple lors de bolus de corticoïdes en traitement d'épisodes de rejet cellulaire, et n'étaient alors pas retenues comme PTDM, ou lors d'hospitalisation pour sepsis sur infection bactérienne.

Pour chaque patient pour lequel était posé le diagnostic de PTDM, une analyse de l'ensemble des bilans biologiques disponibles en pré-greffe sur le logiciel du CHU de dossier patient et de prescription médicale « DxCare » et sur la plateforme « R@N » était réalisée, à la recherche de critères biologiques de diabète pré-existant, afin d'exclure des patients diabétiques non diagnostiqués en pré-greffe.

## **D. Paramètres explorés**

Différentes informations concernant le patient, la greffe, ainsi que les évènements clinico-biologiques survenant en post-greffe étaient recueillies dans le dossier médical R@N et dans les fichiers DxCare du patient, dont l'ensemble est décrit ci-dessous :

### **→ Informations concernant la période pré-greffe :**

- ***Concernant le receveur***

- Age du patient
- Sexe masculin ou féminin
- Statut dialysé ou non avant la greffe, et durée de dialyse en jours
- Rang de greffe supérieur à 1 ou primo-greffé
- Antécédents cardio-vasculaires d'allure ischémique : infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire. Les éléments d'allure rythmologiques (tels que survenue d'un épisode de fibrillation auriculaire, pose de pacemaker pour bloc auriculo-ventriculaire...) n'étaient pas retenus.
- Statut CMV : présence d'IgG signant la séropositivité CMV ou non
- Traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien : inhibiteurs des calcineurines (Tacrolimus et Ciclosporine), traitement d'induction (Basiliximab-Simulect. A noter que nous n'avons pas recueilli les données concernant l'utilisation des Thymoglobulines), Mycophénolate-Mofétil (Cellcept et Myfortic), inhibiteurs de mTOR (Certican).
- Risque immunologique de la greffe, classé de risque vert (faible), orange (intermédiaire, contexte d'anticorps anti-HLA chez le patient non dirigés contre le donneur) ou rouge (élevé, contexte d'anticorps anti-HLA chez le patient dirigés contre le donneur)
- Facteurs métaboliques : hypertension artérielle, dyslipidémie, goutte (retenue si traitement hypo-uricémiant lors de l'inscription sur liste de greffe ou si notion d'un ou plusieurs épisodes de goutte dans les antécédents), et BMI en kg/m<sup>2</sup> lors de la greffe.
- Néphropathie de base du patient : néphro-angiosclérose, maladie de Berger, hyalinose segmentaire et focale, polykystose rénale, néphropathie indéterminée, glomérulonéphrite extra-membraneuse
- Pays de naissance
- Groupage HLA
- Groupe sanguin

- **Concernant le donneur :**
  - Age lors du décès ou lors du prélèvement si donneur vivant
  - Sexe masculin ou féminin
  - Statut vivant ou décédé
  - Statut CMV (de manière identique au receveur, présence ou non d'IgG)
- **Concernant la greffe**
  - Temps d'ischémie totale du greffon en minutes
  - Saison de greffe
  - Mois de greffe

**→ Informations concernant la période post- greffe et la survenue d'évènements clinico-biologiques :**

- Hyperglycémie post-greffe : retenues si description dans le compte rendu d'hospitalisation de la greffe de glycémies déséquilibrées, nécessitant ou non un traitement antidiabétique.
- Episodes de rejets : humoral aigu ou chronique, cellulaire (quel que soit le grade).
- Episodes d'hospitalisation pour infection bactérienne, quel que soit le site infectieux.
- Survenue d'une infection opportuniste : tuberculose, cryptococcose ou pneumocystose.
- Réplication virale du CMV mesurée en PCR
- Survenue d'une maladie à CMV (lésions d'organes dans un contexte de réplication virale CMV supérieure à 1000 copies, mesurée en PCR)
- Réplication virale du BK virus
- Survenue d'une néphropathie à BK virus prouvée en ponction biopsie rénale (non retenue si réplication >10.000 copies sans biopsie avec preuve anatomopathologique)
- Evènement cardio-vasculaire notable : infarctus du myocarde ou pose de stent coronaire, accident vasculaire ischémique cérébral ou accident ischémique transitoire, survenue d'une sténose de l'artère du greffon (traitée par angioplastie, stent artériel ou simplement surveillée), pose de stent ou dilatation endoluminale pour artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Traitement par bêtabloquants lors de la greffe et à 3 mois post-greffe
- Traitement par diurétique thiazidique lors de la greffe et à 3 mois post-greffe
- Maintien d'une corticothérapie orale au cours des 3 premiers mois post-greffe
- Variation du poids du patient au cours du suivi, entre la date de greffe et la date de consultation du dossier médical
- Créatinine et débit de filtration glomérulaire (selon la formule MDRD) au moment de la consultation du dossier

- Protéinurie moyenne (obtenue en réalisant la moyenne de l'ensemble des rapports protéinurie/créatinurie dosés chez chaque patient à partir de 3 mois post-greffe jusqu'à la consultation du dossier lors de l'inclusion)
- Décès du patient toute cause et délai entre date de greffe et date de décès
- Reprise de la dialyse et délai de reprise de la dialyse

Volontairement, les éléments biologiques relatifs au patient en pré-greffe pouvant présenter un intérêt exploratoire dans le cadre d'une étude sur les PTDM n'ont pas été recueillis (bilan lipidique, vitamine D, taux de triglycérides par exemple), du fait de la constatation rapide au cours du recueil d'un grand nombre de données manquantes dans les bilans biologiques pré-greffe, notamment concernant le dosage des glycémies veineuses et des bilans lipidiques, pourtant inscrits sur le bilan type pré-greffe.

## **E. Analyses statistiques**

Les analyses des paramètres qualitatifs ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique R. Chaque paramètre a tout d'abord été analysé en analyse univariée. Les paramètres dont le seuil de significativité « p » était inférieur à 0.25 en analyse univariée ont été inclus en analyse multivariée, selon la méthode du « pas à pas ».

Pour les données dont les échantillons de patients étaient inférieurs à 30 individus, le test de Fisher était utilisé via le logiciel statistique R.

Les analyses quantitatives ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel, et par l'utilisation du test T de Student.

Les figures de courbes de survie et de reprise de dialyse ont été réalisées via le site internet BiostaTGV.

Les « box-plot » d'analyse du débit de filtration glomérulaire et de la protéinurie moyenne ont été réalisées à partir du logiciel statistique SPSS (IBM).

## IV) RESULTATS

### A. Données générales sur la population étudiée

L'ensemble des dossiers des patients greffés rénaux de 2011 à 2015 dans le service ont été analysés, ce qui représentait **717 dossiers** :

- **199 ont été exclus** (patients diabétiques avant la greffe, greffes pédiatriques, perte de suivi...).

- **25 patients** ont été identifiés comme **diabétiques avant la greffe** (3.4 % des greffes) et ont donc été exclus.

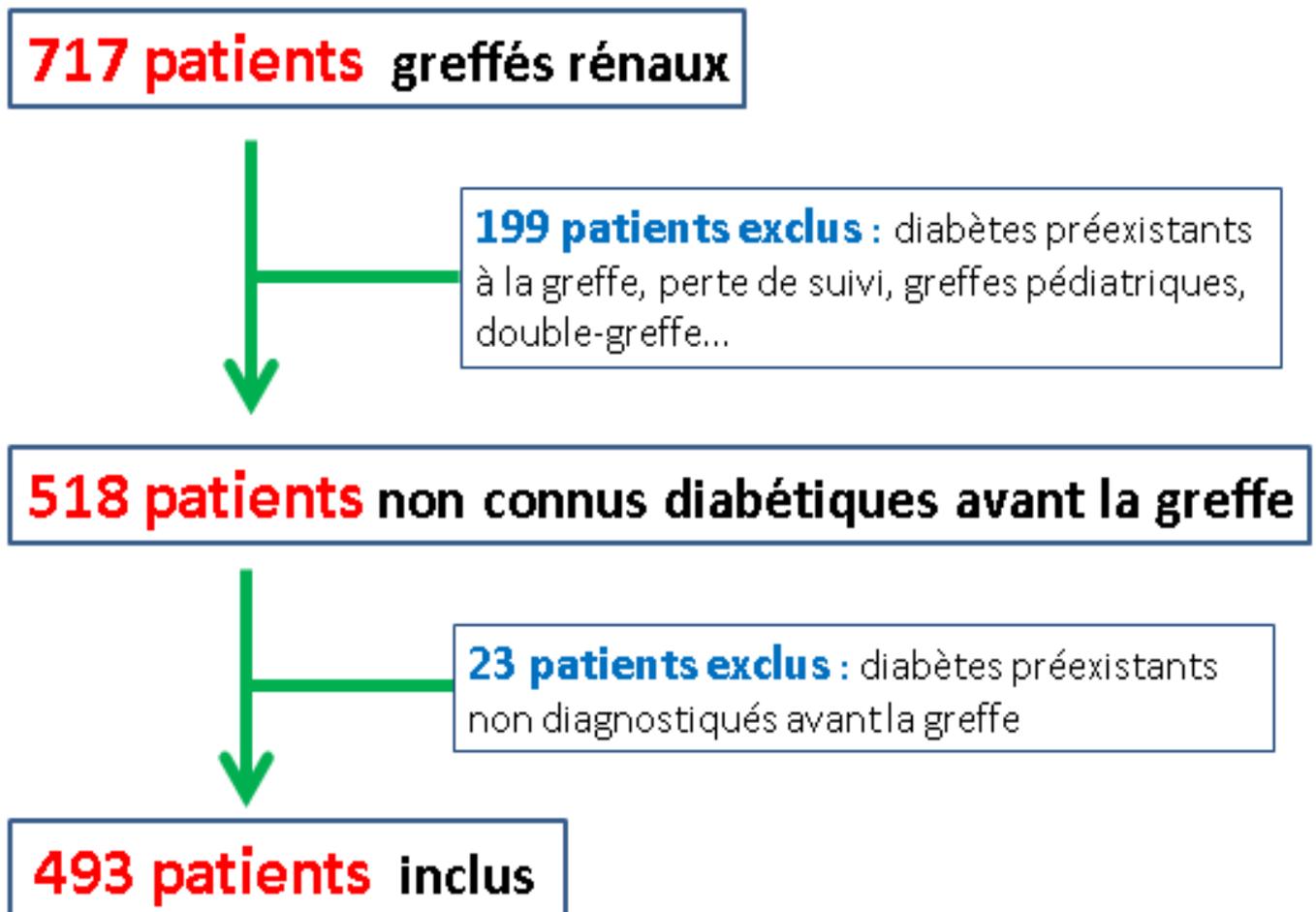
- **493 patients** ont donc été inclus dans l'étude et les analyses statistiques.

- Le délai moyen de suivi était de **1563 jours, soit 52.1 mois** (de 695 à 2516 jours).

- L'âge moyen du patient greffé sur le CHU de Bordeaux sur la période 2011 à 2015 était de **53 ans** (de 16 à 85 ans).

- Il existait dans les patients inclus **60.4 %** d'hommes, et **39.4 %** de femmes.

**Table 10 :** Flow Chart de l'étude



## **B. Les diagnostics de PTDM**

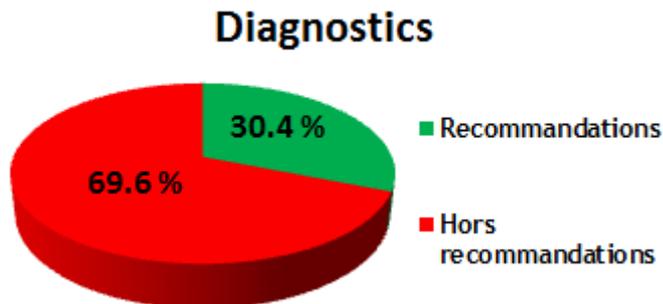
### **1. Diagnostics selon les équipes de transplantation**

Les équipes de transplantation avaient identifié **89 patients PTDM (18 % des greffes)**.

Sur ces 89 diagnostics, **62** d'entre eux (soit **69.6 % des diagnostics**) ont été posés lors de la greffe, hors recommandations, devant la constatation d'hyperglycémies précoces.

Parmi ces 62 patients, **32** d'entre eux (ayant donc été identifiés PTDM à tort), ont normalisé leurs anomalies glucidiques dans les 3 mois post-greffe, les classant ainsi selon les recommandations de 2014 en simples hyperglycémies post-greffe non persistantes à 3 mois.

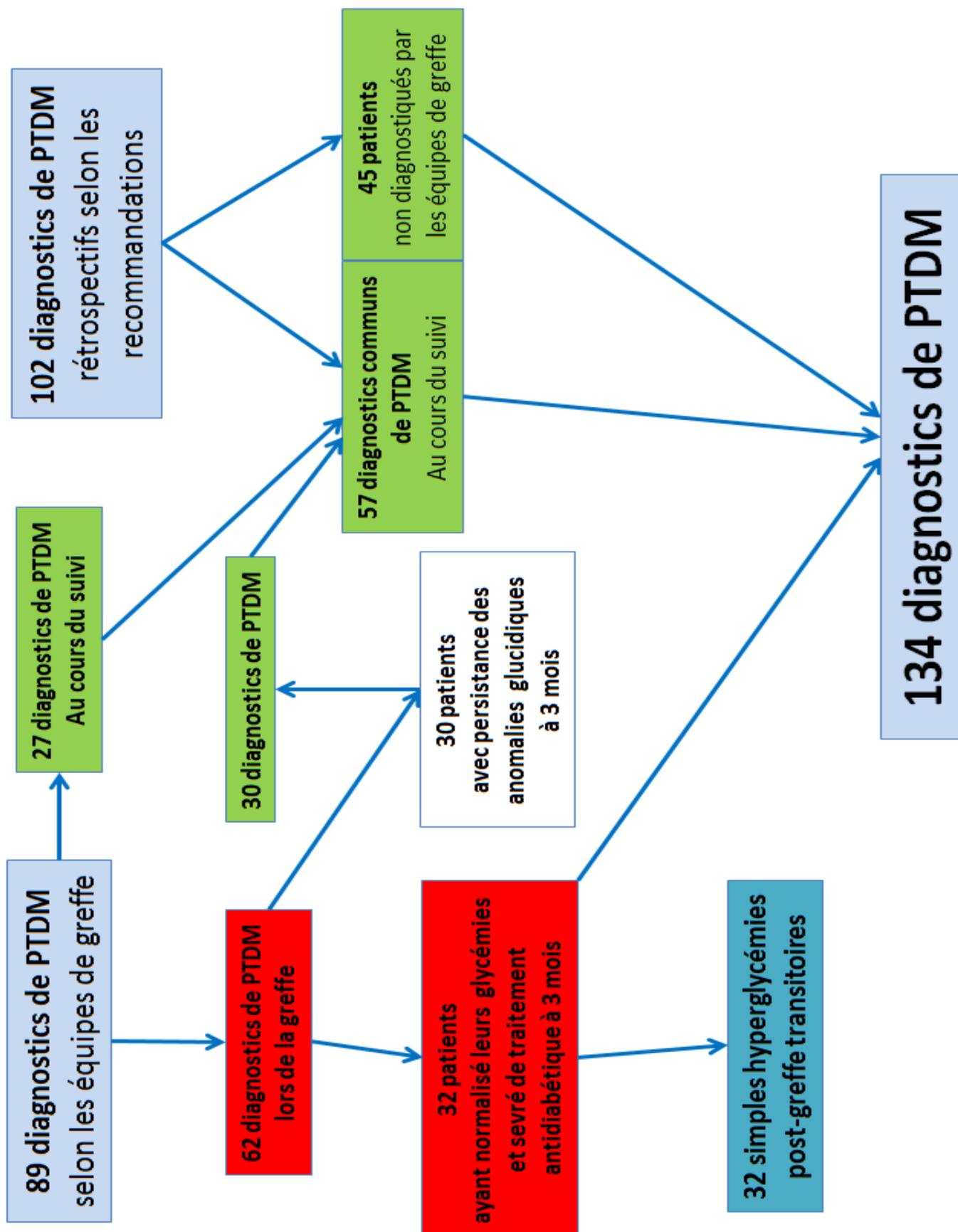
Seuls 38 des patients sur les 89 diagnostics posés (soit **42.7 %**) suivaient encore un traitement antidiabétique lors de l'examen de leur dossier.



**Résumé de la validité des diagnostics de PTDM posés par les équipes de transplantation**

27 diagnostics (soit 30.4 % de la totalité des diagnostics) ont été réalisés de manière adaptée aux recommandations (26/27 lors du suivi en consultation devant la survenue d'un déséquilibre glycémique, et 1 patient devant la survenue d'un syndrome cardinal avec altération profonde de l'état général)

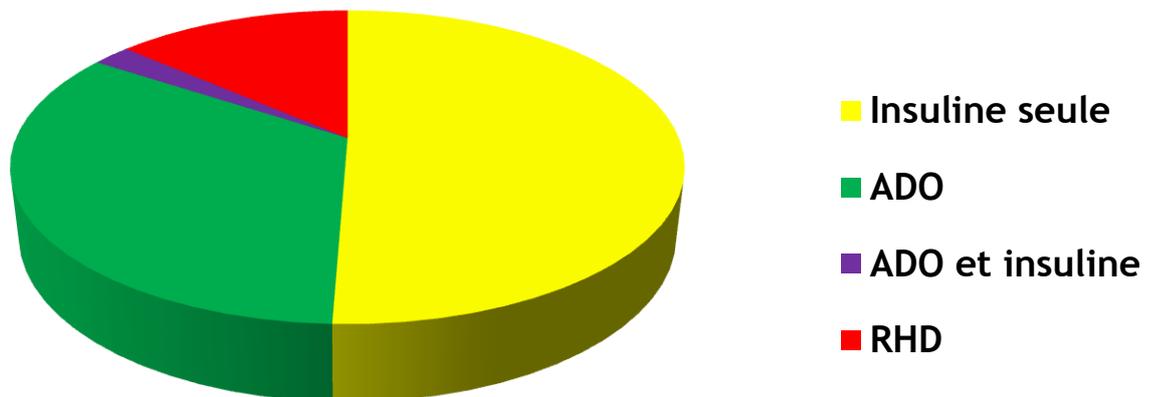
**Table 11.1 : Répartition des diagnostics de PTDM**



Concernant la prise en charge thérapeutique de ces diagnostics des équipes de transplantation, les traitements étaient répartis comme suivant :

- Insuline(s) seule(s) : 45/89 (50.6 %)
- Antidiabétiques oraux seuls : 30/89 (33.7 %)
- Insuline et antidiabétiques oraux associés : 2/89 (2.2 %)
- Règles hygiéno-diététiques : 12/89 (13.5 %)

### Répartition des thérapeutiques des PTDM



Parmi les patients ayant bénéficié d'un traitement antidiabétique, que cela soit au domicile à la sortie du service de transplantation en post-greffe immédiat, ou lors de la découverte de leur diabète au cours du suivi, (**soit 77/89, 86.5 % des patients**), 39 sur les 77 (50.6 %) ont finalement pu être sevrés de leur thérapeutiques antidiabétiques.

## 2. Diagnostiques de manière rétrospective selon les recommandations

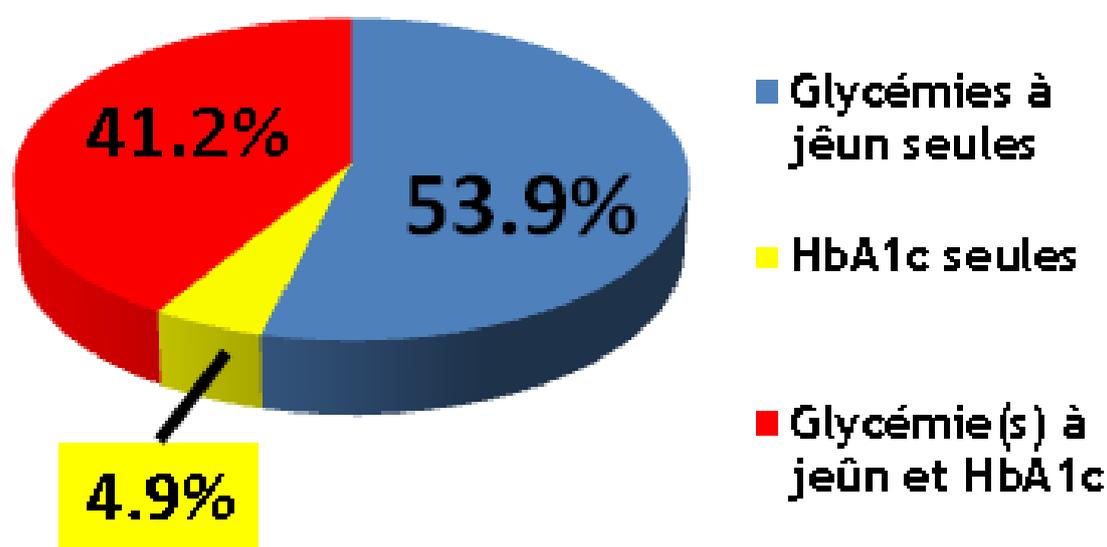
Il a été mis en évidence rétrospectivement **102 patients PTDM** (**20.6 %** des greffes).

**45 de ces patients** (soit **9.1 % des greffes**) ont été identifiés PTDM rétrospectivement et sans avoir été diagnostiqués par le service de transplantation.

Le délai moyen de diagnostic du PTDM de manière rétrospective était de **274 jours**, soit **39.1 semaines** (de 91 à 1775 jours).

La répartition du mode de diagnostic était la suivante :

- Glycémies à jeun pathologiques uniquement : 55 patients / 102 (53.9 %)
- Glycémies à jeun et HbA1c pathologiques : 42 patients / 102 (41.2 %)
- HbA1c pathologiques uniquement : 5 patients / 102 (4.9 %)



### **3. Diagnostics communs entre équipe de transplantation et recommandations**

**57 patients (11.6 % des greffes)** ont pu avoir un diagnostic commun, à la fois rétrospectivement selon les recommandations et par le service de transplantation.

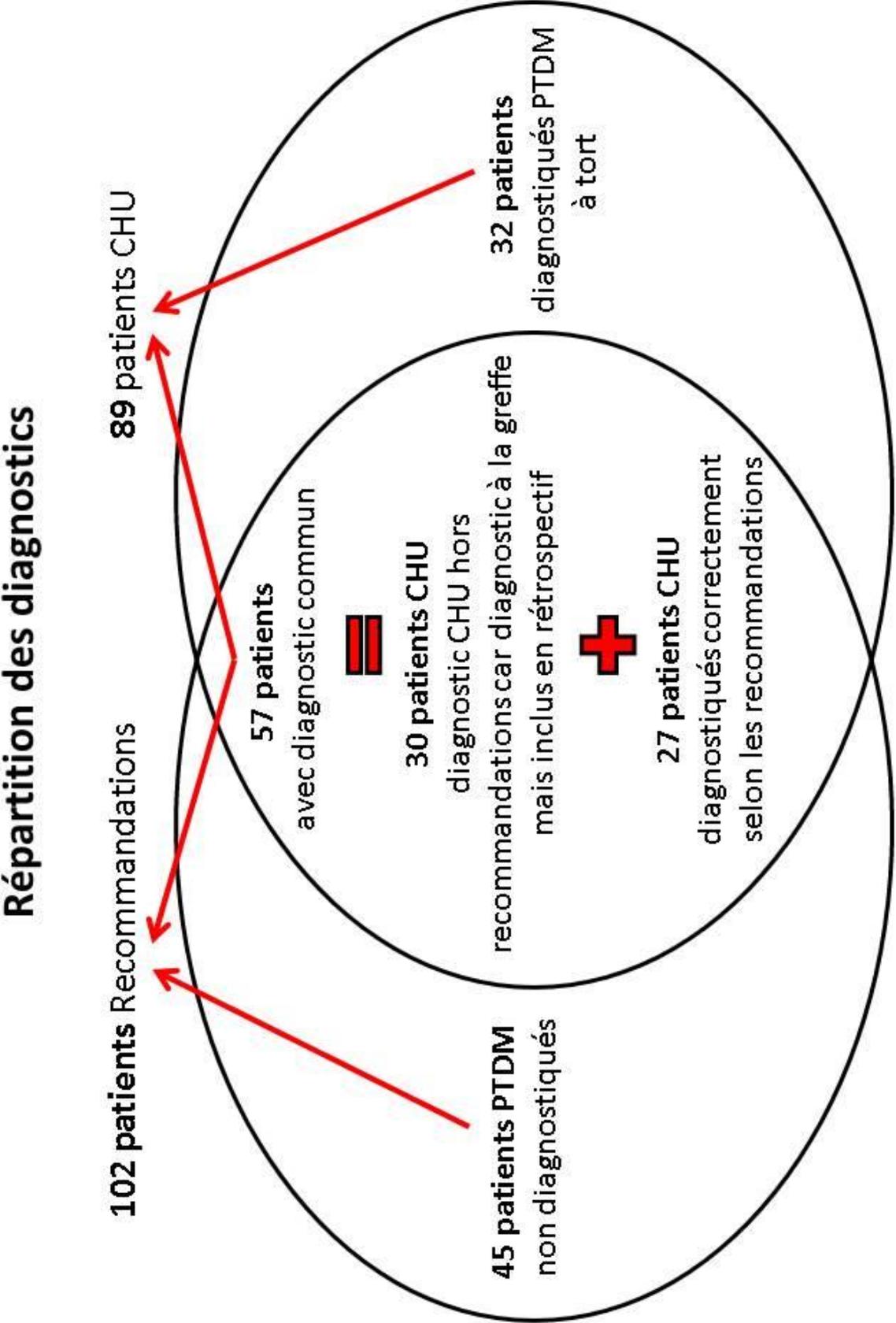
Parmi ces 57 patients, **30 (52.6 %)** ont bénéficié du diagnostic de PTDM par l'équipe de transplantation lors de la greffe, du fait de la survenue chez ces patients d'hyperglycémies post-greffe.

Les **27 autres** (47.4 %) patients ont été diagnostiqués à distance, au cours du suivi, de manière adaptée aux recommandations.

En comparant les caractéristiques pré-greffe des patients ayant pu bénéficier d'un diagnostic commun, nous avons mis en évidence ***qu'il n'existait quasiment aucun paramètre permettant de différencier, parmi ces patients, ceux qui présentent des hyperglycémies précoces de ceux qui présenteront des anomalies glucidiques à distance de la greffe***, mis à part le traitement par Myfortic (Cellcept), qui s'avérait statistiquement significatif en analyse multivariée ( $p=0.0384$ , avec un odds ratio à 3.26).

En effet, 53.3% des patients présentant des hyperglycémies précoces ont bénéficié de ce traitement versus 25.9% des patients n'ayant pas présenté d'hyperglycémies précoces. Les résultats détaillés sont disponibles dans l'annexe (2).

**Table 11.2 :** Répartition des diagnostics de PTDM



#### **4. Revue de la validité des diagnostics de PTDM**

Au total, **134 diagnostics de PTDM** ont été posés chez les patients étudiés, dont la répartition est résumée dans la table 12.

→ 102 de manière rétrospective

→ 89 par les équipes de transplantation au cours du suivi, dont 57 communs

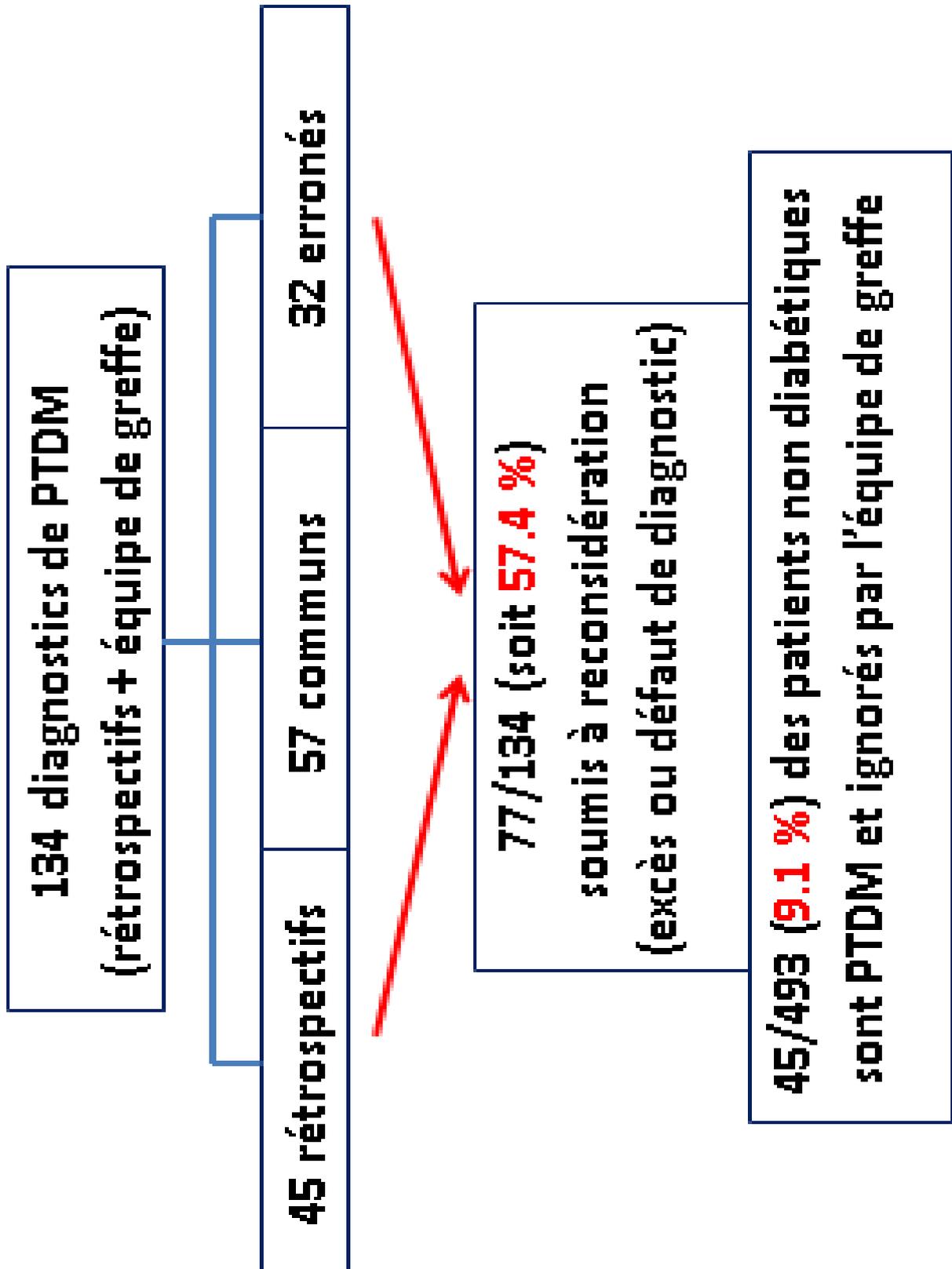
*Parmi ces 134 diagnostics :*

→ **45 réalisés de manière rétrospective, non identifiés par les équipes de greffe** (diagnostics « par défaut »)

→ **32 diagnostics erronés de PTDM posés par les équipes de transplantation**, correspondant à de simples hyperglycémies post-greffe étiquetées PTDM, et ayant présenté une normalisation de leur chiffres glycémiques à 3 mois, et n'ayant donc pas été inclus de manière rétrospective (diagnostics « par excès »).

Nous avons donc mis en évidence que **77 des diagnostics de PTDM posés sur 134 (soit 57.4%)** sont donc soumis à reconsidération.

**Table 12 :** Revue de la validité des diagnostics de PTDM



## 5. Diabètes non diagnostiqués avant la greffe

Au cours de notre étude, comme décrit dans le chapitre « Matériels et méthodes », lors de chaque diagnostic posé de PTDM de manière rétrospective, il était revu l'ensemble des données biologiques métaboliques du dit-patient, afin de s'assurer de l'absence de tout diabète préexistant.

Il a ainsi été mis en évidence **23 patients (soit 4.7% des patients greffés non connus diabétiques)** qui ont été diagnostiqués diabétiques avant la greffe de manière rétrospective, et qui n'avaient pas été identifiés en période pré-greffe. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans les diagnostics de PTDM et dans les analyses statistiques.

## C. Analyses de l'ensemble des facteurs de risque de PTDM

### 1. Facteurs de risque propres au patient

L'ensemble des facteurs de risques explorés de PTDM intrinsèques au patient sont résumés dans la table 13.

Il existait une association significative avec les **antécédents d'hypertension artérielle et de dyslipidémie**. Il a également été mis en évidence un impact net de **l'âge du patient** ainsi que de son **IMC lors de la greffe** dans l'association au PTDM

Il a également été exploré le rôle éventuel de la néphropathie causale : de manière attendue, on notait une association statistiquement significative avec la **néphro-angiosclérose** (possiblement du fait de l'association forte décrite avec l'hypertension artérielle et le terrain métabolique décrit précédemment comme étant propice au développement du PTDM). De manière surprenante, nous avons mis en évidence une fréquence accrue statistiquement significative de **hyalinose segmentaire et focale** chez les patients ayant développé un PTDM. Les autres causes de néphropathie explorées (glomérulonéphrite extra-membraneuse, néphropathie indéterminée et maladie de Berger) n'étaient statistiquement pas associées à la survenue d'un PTDM.

Il existait une tendance à une survenue moindre de PTDM chez les patients ayant déjà été greffés auparavant, alors qu'il existait au contraire une tendance à la survenue du PTDM chez les patients étant nés en Afrique.

Il existait une fréquence accrue de PTDM chez les patients présentant un statut dialysé avant la greffe, de manière significative.

Les autres paramètres explorés, à savoir séropositivité CMV, temps passé en dialyse chez les patients dialysés, et groupes sanguins ne montraient pas de lien statistiquement significatif.

**Table 13 : Examen des facteurs de risque de PTDM intrinsèques au patient**

Facteurs propres au patient	Population PTDM (102/493 : 20.9%)	Population non PTDM (391/493 : 79.1%)	Odds Ratio OR	P
Antécédents cardio-vasculaires	19 (18.4%)	52 (13.3%)	1.47	0.191
<b>Hypertension</b>	96 (93.2%)	329 (84.1%)	<b>2.54</b> (1.14-5.82)	<b>0.0247 *</b>
<b>Dyslipidémie</b>	60 (58.3%)	153 (39.1%)	<b>2.16</b> (1.4-3.37)	<b>&lt;0.0001 *</b>
Goutte	29 (28.2%)	81 (20.7%)	1.49	0.111
Sexe masculin	67 (65%)	231 (59.1%)	1.28	0.283
<b>Age moyen lors de la greffe</b>	<b>59 ans</b>	<b>51 ans</b>		<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>BMI moyen lors de la greffe</b>	<b>26.37 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>23.54 kg/m<sup>2</sup></b>		<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>Hyalinose segmentaire focale</b>	9 (8.7%)	14 (3.6%)	<b>2.56</b> (0.96-6.68)	<b>0.034 *</b>
Maladie de Berger	10 (9.7%)	39 (10%)	0.97	0.93
GEM	5 (4.9%)	11 (2.8%)	1.78	0.34
Néphropathie indéterminée	20 (19.4%)	68 (17.4%)	1.14	0.641
<b>Néphro-angiosclérose</b>	17 (16.5%)	19 (4.9%)	<b>3.86</b> (1.93-7.76)	<b>&lt;0.0001 *</b>
Polykystose rénale	20 (19.4%)	96 (24.6%)	0.74	0.27
Séropositif CMV	58 (56.3%)	219 (55.7%)	0.99	0.981
Rang de greffe > 1	10 (9.7%)	64 (16.4%)	0.55	<b>0.0943 .</b>
<b>Dialyse avant la greffe</b>	91 (88.3%)	302 (77.2%)	<b>2.21</b> (1.17-4.26)	<b>0.0163 *</b>
Temps en dialyse (jours)	1035 jours	1082 jours		0.75
Naissance en Afrique	15 (14.6%)	34 (8.7%)	1.78	<b>0.0825 .</b>
Groupe sanguin A	52 (50.5%)	174 (44.5%)	1.26	0.298
Groupe sanguin B	7 (6.8%)	37 (9.5%)	0.69	0.393
Groupe sanguin O	39 (37.9%)	161 (41.2%)	0.86	0.518
Groupe sanguin AB	5 (4.9%)	17 (4.3%)	1.13	0.79

GEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse

## 2. Facteurs de risques propres à la greffe

L'ensemble des facteurs de risques explorés de PTDM intrinsèques à la greffe sont résumés dans la table 14.

**Aucun des facteurs explorés n'a pu être lié de manière statistiquement significative à la survenue d'un PTDM.**

Notamment concernant les traitements immunosuppresseurs, il n'existait pas d'association avec les traitements par inhibiteurs de la calcineurine, que cela concerne le Tacrolimus, la Ciclosporine, ou avec le Simulect et le Certican. Pas de lien non plus avec le Myfortic, confirmant l'absence d'impact métabolique des traitements anti-métabolites, en adéquation avec la littérature.

Concernant les caractéristiques du donneur, pas d'impact du sexe masculin, du caractère décédé ou de la séropositivité CMV, même si il existait une tendance pour le CMV.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre saisonnalité de greffe et survenue de PTDM. De manière surprenante, nous avons noté un lien statistiquement significatif entre le fait d'être **greffé au mois de Mai**.

**Table 14 : Examen des facteurs de risque propres à l'acte de greffe**

Facteurs propres à la greffe	Population PTDM (102/493 : 20.9%)	Population non PTDM (391/493 : 79.1%)	Odds Ratio OR	P
Tacrolimus	82 (79.6%)	303 (77.5%)	1.16	0.585
Ciclosporine	18 (17.5%)	79 (20.2%)	0.84	0.548
Induction par Simulect	60 (58.2%)	242 (61.9%)	0.81	0.359
Myfortic	39 (37.8%)	156 (39.6%)	0.91	0.693
Cellcept	55 (53.4%)	197 (50.1%)	1.12	0.602
Certican	9 (8.7%)	30 (7.6%)	1.15	0.727
Risque immunologique élevé	9 (8.7%)	49 (12.5%)	0.66	0.283
Donneur de sexe masculin	57 (55.3%)	221 (56.2%)	0.90	0.627
Donneur décédé	89 (86.4%)	325 (82.7%)	1.17	0.617
Donneur séropositif CMV	64 (62.1%)	205 (52.1%)	1.46	0.0928 .
Greffe en Hiver	27 (26.2%)	113 (28.7%)	0.87	0.581
Greffe au Printemps	32 (31%)	101 (25.7%)	1.29	0.294
Greffe en Été	18 (17.4%)	86 (21.9%)	0.75	0.313
Greffe en Automne	26 (25.2%)	90 (22.9%)	1.13	0.645
Greffe en Janvier	11 (10.6%)	38 (9.7%)	1.11	0.778
Greffe en Février	9 (8.7%)	35 (8.9%)	0.97	0.94
Greffe en Mars	8 (7.7%)	32 (8.1)	0.94	0.885
Greffe en Avril	8 (7.7%)	42 (10.6%)	0.70	0.372
<b>Greffe en Mai</b>	15 (14.5%)	26 (6.6%)	<b>2.39</b> (1.21-4.7)	<b>0.0118 *</b>
Greffe en Juin	6 (5.8%)	33 (8.4%)	0.67	0.381
Greffe en Juillet	6 (5.8%)	23 (5.8%)	1	1
Greffe en Août	6 (5.8%)	28 (7.1%)	0.80	0.63
Greffe en Septembre	6 (5.8%)	35 (8.9%)	0.63	0.307
Greffe en Octobre	11 (10.7%)	35 (8.9%)	1.21	0.597
Greffe en Novembre	11 (10.7%)	22 (5.6%)	2.00	0.0735 .
Greffe en Décembre	6 (5.8%)	41 (10.4%)	0.53	0.156

## **D. Hyperglycémies en post-greffe immédiat**

**74 patients** sur 493 (soit **15 % des patients greffés**) ont présenté au cours de leur hospitalisation suite à la greffe rénale des hyperglycémies, de résolution plus ou moins rapide, et ayant pour la plupart nécessité des traitements hypoglycémisants.

Parmi eux, **62 patients** (soit **83.7 % des cas d'hyperglycémies**) ont été classés hors recommandations comme PTDM par le CHU :

→ 56 (soit 90.3 %) ont nécessité un traitement antidiabétique à poursuivre au domicile (37 avec une prescription d'insuline et 19 avec un traitement par antidiabétique oral seul, Novonorm dans l'immense majorité).

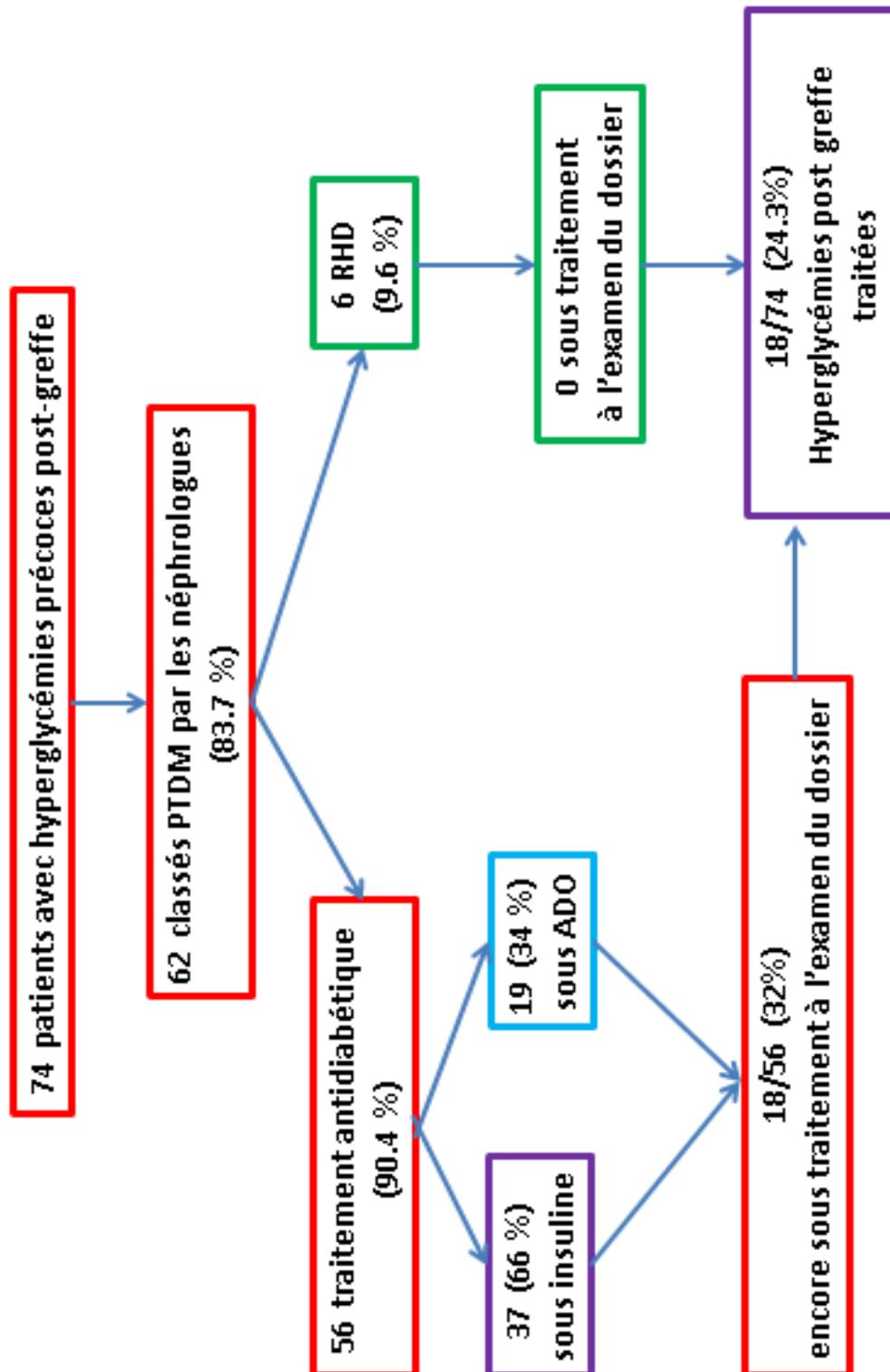
→ Les 6 autres patients ont reçu des conseils de régime diététique au domicile avec auto-surveillances glycémiques.

A l'examen de leur dossier, soit après 52.1 mois de suivi en moyenne, **seulement 18 d'entre eux (parmi les 62 ayant bénéficié d'un traitement, soit 24.3%) poursuivaient un traitement antidiabétique au domicile** (proche du pourcentage de patients greffés développant un PTDM, environ 20 %).

On note que les équipes de transplantation ont donc diagnostiqué 62 PTDM lors de la greffe sur 74 hyperglycémies précoces : 12 patients n'ont pas été diagnostiqués PTDM lors de la survenue d'hyperglycémie, respectant donc bien les recommandations. Cependant, parmi ces 12 patients, 4 (33.3 %) ont finalement présenté au cours du suivi des éléments biologiques classantes PTDM.

Parmi ces 74 patients, **34 (45.6 %)** ont maintenu au long cours des hyperglycémies au-delà des 3 mois, les classant ainsi dans les patients PTDM. Les autres patients ont présenté une résolution spontanée de leurs hyperglycémies avec sevrage progressif des thérapeutiques antidiabétiques, correspondant ainsi aux « hyperglycémies post-greffe » que les recommandations internationales de 2014 ont exclues des diagnostics de PTDM, et correspondant aux diagnostics historiques de PTDM dont certains été désignés comme « temporaires » et de résolution spontanée.

**Table 15 :** Répartition et devenir thérapeutique des patients ayant présenté des hyperglycémies précoces



## **E. L'hyperglycémie post-greffe est-elle un PTDM ?**

Une des principales questions que va poser au soignant le patient présentant des hyperglycémies lors de la greffe rénale, nécessitant ou non des thérapeutiques hypoglycémiantes, va être celle de la réalité de la maladie diabétique : les anomalies glucidiques vont-elles perdurer au long cours et nécessiter des thérapeutiques à vie ? Ou vont-elles disparaître à distance de la greffe, en s'avérant n'être que de simples perturbations métaboliques précoces, en lien avec la greffe récente et l'introduction des immunosuppresseurs ?

Afin de répondre à cette question, nous avons analysé dans la population des patients ayant présenté des hyperglycémies précoces les caractéristiques pré-greffe qui s'avéraient prédictives de PTDM à distance, c'est-à-dire prédictives de la persistance à plus de 3 mois des anomalies glucidiques.

Ces résultats de comparaison sont disponibles dans la table 16.

A l'examen de ces résultats, plusieurs tendances ressortent :

On remarque pour commencer qu'environ la moitié des patients présentant des hyperglycémies (53.5 %) ne développent pas à terme de PTDM. Il s'agit d'une donnée importante que l'on peut soumettre au patient anxieux de son diagnostic : il présente environ 1 chance sur 2 de voir son traitement antidiabétique sevré dans les semaines suivant la greffe.

Ensuite, concernant les facteurs de risques, en analyse univariée, on note que le fait de présenter un **BMI supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> au moment de la greffe** est pour le patient un facteur de risque net et important de voir perdurer au long cours les hyperglycémies et d'être classé en PTDM ( $P < 0.0001$ ). **Le sexe masculin** est également un facteur de risque statistiquement associé au PTDM en analyse univariée ( $p=0.0367$ ), avec un odds ratio de 2.84.

Il existe également une tendance concernant les patients présentant une néphropathie de base à type de **hyalinose segmentaire et focale**, au même titre que pour les patients souffrant de **néphro-angiosclérose** (respectivement  $p=0.0954$  et  $p=0.072$ ).

En comparaison qualitative de l'âge, il ne semble pas exister de différence significative entre les populations : en effet, les patients ayant présenté des hyperglycémies précoces présentent un âge moyen de 61 ans, versus 58 ans pour la population non PTDM ( $p=0.254$ ).

Cependant, en posant un critère qualitatif type « âge > à 45 ans », on note une tendance d'association avec le PTDM : en effet, 96.9 % de la population PTDM présente un âge supérieur à 45 ans, versus 81.5 % des patients non PTDM (p=0.0718).

Enfin, en réalisant une analyse multivariée, *le seul facteur restant statistiquement significatif comme étant prédictif* de voir les anomalies glucidiques perdurer à distance, et ainsi de la survenue d'un PTDM, reste *le facteur IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> au moment de la greffe, avec un OR net et important de 8.6 (p= <0.0001)*.

Etonnement, on note une différence statistiquement significative (p=0.0353) dans les temps d'ischémie totale en minutes entre les populations PTDM et non PTDM, avec une différence de 149 minutes (soit quasiment 2h30) entre les patients PTDM (724 minutes en moyenne) versus 873 minutes en moyenne chez les patients non PTDM.

**Table 16 :** Comparaison des populations ayant présenté des hyperglycémies en post-greffe immédiat en fonction de leur devenir métabolique sur le statut développement d'un PTDM par la suite

<b>Facteurs étudiés</b>	<b>HPG → PTDM 34/74 (46.4%)</b>	<b>HPG → non PTDM 40/74 (53.5%)</b>	<b>Odds-Ratio</b>	<b>P</b>
BMI patient	27.42 kg/m <sup>2</sup>	22.81 kg/m <sup>2</sup>		<b>&lt;0.0001 *</b>
Age patient	61 ans	58 ans		0.254
Sexe masculin	23 ( <b>70%</b> )	17 ( <b>44.7%</b> )	<b>2.84</b>	<b>0.0367 *</b>
HSF	3 (9%)	0 (0%)		<b>0.0954 .</b>
Berger	2 (6%)	3 (7.8%)		1
Glomérulonéphrite extra-membraneuse	2 (6%)	2 (5.2%)		1
Néphropathie indéterminée	4 (11.7%)	4 (10.5%)		1
Néphro-angiosclérose	6 (18.1%)	2 (5.2%)		<b>0.072 .</b>
Polykystose rénale	8 (23.5%)	11 (28.9%)		1
Greffe > 1	2 (6%)	6 (15.8%)		0.2705
Dialyse avant la greffe	30 (91%)	29 (76.3%)		0.11
Naissance Afrique	5 (6.7%)	4 (10%)		0.725
Age > 45 ans	32 (96.9%)	31 (81.5%)		<b>0.0718 .</b>
BMI patient > 25 kg/m <sup>2</sup>	24 ( <b>70.5%</b> )	9 ( <b>22.5%</b> )	<b>8.6</b>	<b>&lt;0.0001 *</b>
Hypertension	31 (91.1%)	34 (85%)		0.505
Dyslipidémie	17 (50%)	16 (40%)		0.429
Goutte	15 (44.1%)	14 (35%)		0.48
Antécédents cardio-vasculaires	7 (20.6%)	6 (15.8%)		0.76
Simulect	18 (52.9%)	21 (52.5%)		0.952
Tacrolimus	25 (73.5%)	33 (82.5%)		0.234
Ciclosporine	7 (20.6%)	5 (12.5%)		0.5272
Myfortic	15 (44.1%)	18 (45%)		0.872
Cellcept	15 (44.1%)	16 (40%)		0.777
Certican	4 (11.7%)	4 (10%)		1
Bétabloquants à la greffe	12 (35.2%)	18 (45%)		0.350
Thiazidiques à la greffe	0 (0%)	1 (2.5%)		1
Risque immunologique élevé	4 (11.7%)	7 (17.5%)		0.527
Donneur Homme	23 (67.6%)	27 (67.5%)		0.901
Donneur décédé	28 (82.3%)	37 (92.5%)		0.989
Donneur CMV positif	20 (58.8%)	21 (52.5%)		0.650
Receveur CMV positif	19 (55.8%)	22 (55%)		0.978
Ischémie totale (en minutes)	724 minutes	873 minutes		<b>0.0353 *</b>

**HPG → PTDM : patients ayant présenté des hyperglycémies et classés PTDM**  
**HPG → non PTDM : patients ayant présenté des hyperglycémies transitoires non classantes PTDM**

## **Survenue d'un PTDM chez les patients n'ayant pas présenté d'hyperglycémies à la greffe**

Nous avons vu dans l'analyse des patients ayant présenté des hyperglycémies en post-greffe immédiat que leur nombre reste faible au vu du nombre de patients étudiés (74 sur 493 patients, 15 % des patients). La difficulté de suivi des patients greffés, du fait de leur nombre, rend malaisé leur suivi métabolique.

La question s'est donc posée de savoir si il existait des facteurs prédictifs de survenue de PTDM chez les patients n'ayant pas présenté d'hyperglycémies précoces post-transplantation, afin d'éventuellement fournir des « signaux d'alerte » aux équipes de transplantation lors du suivi, dans l'idée que certains facteurs de risques pourraient s'avérer prédictifs, et donc permettre de cibler en partie le dépistage.

Des facteurs de risque pré-greffe ont donc été recherchés dans les analyses statistiques pour être associés aux hyperglycémies tardives classantes PTDM, et non aux hyperglycémies précoces. Nous avons donc retiré de l'analyse statistique les patients qui avaient présenté des hyperglycémies précoces au cours de leur hospitalisation pour leur greffe.

Au total, 419 patients sur 493 (soit 85 % des patients greffés de l'ensemble de la cohorte) n'ont pas présenté d'hyperglycémies à la greffe.

Parmi ces 419 patients, 68 (soit 16.2 %) ont finalement développé des anomalies glucidiques à distance de la greffe ayant permis de poser le diagnostic de PTDM.

Cela correspond à la majorité des patients de la cohorte PTDM (68/102, soit 66.6 %), qui ne présentent pas d'hyperglycémies à la greffe, et qu'il faut donc suivre de manière attentive sur le plan métabolique afin de ne pas méconnaître la survenue d'un PTDM.

En comparant de manière statistique ces deux populations, on note qu'en analyse statistique multivariée, les facteurs qui ressortent comme prédictifs de PTDM chez les patients n'ayant pas présenté d'hyperglycémies lors de leur hospitalisation pour greffe sont :

- *Hyalinose segmentaire et focale* (OR 4.23 - p=0.0137)
- *BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>* (OR 3.47 – p<0.0001)
- *Age > 45 ans* (OR 4.47 – p=0.0006)
- *Traitement par bêtabloquant à la sortie d'hospitalisation post-greffe* (OR 2.14 – p=0.013)
- *Greffe au mois de Mai* (OR 3.77 – p=0.0014)

Les patients n'ayant donc pas présenté d'hyperglycémies à la greffe et qui présentent un ou plusieurs de ces facteurs devraient être surveillés de manière rapprochée sur le plan métabolique, leur risque de survenue d'un PTDM à distance s'avérant selon nos résultats supérieur à celui de la population contrôle n'ayant pas présenté d'hyperglycémies lors de la greffe.

**Résumé des facteurs associés à la survenue d'un PTDM chez les patients n'ayant pas présenté des hyperglycémies à la greffe.**

Facteurs	Non PTDM 351/419 (83.8%)	PTDM 68/419 (16.2%)	Odds Ratio OR	P
<b>Hyalinose segmentaire focale</b>	13 (3.7%)	6 (8.8%)	<b>4.23</b>	<b>0.0137 *</b>
<b>BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>	111 (31.6%)	42 (61.8%)	<b>3.47</b>	<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>Age &gt; 45 ans</b>	227 (64.7%)	61 (89.7%)	<b>4.47</b>	<b>0.0006 *</b>
<b>Béta-bloquants à la greffe</b>	140 (39.9%)	35 (51.5%)	<b>2.14</b>	<b>0.013 *</b>
<b>Greffe au mois de Mai</b>	23 (6.6%)	13 (19.1%)	<b>3.77</b>	<b>0.0014 *</b>

### Hyperglycémies précoces lors de la greffe comparé à l'absence d'hyperglycémies dans la population PTDM

Nous avons également analysé dans notre cohorte les différences existantes entre les patients PTDM ayant présenté des hyperglycémies lors de la greffe, de ceux diagnostiqués plus tardivement au cours du suivi car n'ayant pas présenté d'hyperglycémies précoces.

Il existe chez les patients PTDM diagnostiqués à distance de la greffe (plus de 3 mois après la greffe) et n'ayant pas présenté d'hyperglycémies précoces une tendance à être plus « normo-pondéral » et plus jeunes que les patients PTDM présentant des hyperglycémies précoces à la greffe. Les antécédents de goutte et le traitement d'entretien par Myfortic semblent être des facteurs de risque de persistance des hyperglycémies à 3 mois et de survenue PTDM chez les patients présentant des hyperglycémies précoces.

Un tableau résumant ces résultats est disponible en annexe 3.

## **F. Implications sur les évènements post-greffe de la survenue d'hyperglycémies précoces transitoires non PTDM**

Nous avons également désiré savoir au cours de notre étude quel était le caractère prédictif de la survenue d'hyperglycémies en post-greffe immédiat, mais non persistantes et donc non-classantes PTDM, sur les évènements péjoratifs pouvant survenir au cours du suivi.

Pour cela, nous avons comparé la population contrôle (n'ayant jamais présenté d'anomalies glucidiques au cours du suivi) aux patients ayant présenté des hyperglycémies transitoires post-greffe, non classantes PTDM.

Les résultats sont présentés dans la table suivante.

On peut voir qu'il n'existe aucune complication post-greffe statistiquement associée aux hyperglycémies post-greffe transitoires, ce qui peut être une information intéressante chez un ou une patient que l'on parvient à sevrer de ses thérapeutiques antidiabétiques, et qui se pose la question d'éventuelles complications à distance, du fait de la survenue de ces hyperglycémies. On peut donc affirmer que dans notre cohorte, au vu de nos résultats, cela n'est pas le cas.

<b>Evènements post greffe</b>	<b>Population contrôle 351/391 (89.8%)</b>	<b>HPG transitoires 40/391 (10.2%)</b>	<b>P</b>
<b>Débit filtration glomérulaire</b>	50.13 ml/min	46.38 ml/min	0.292
<b>Protéinurie/créatinurie</b>	39.74 mg/mmol	42.59 mg/mmol	0.76
<b>Réplication CMV</b>	57 (16.2%)	6 (15%)	0.84
<b>Infections</b>	126 (35.9%)	14 (35%)	0.701
<b>Cardio-vasculaire (composite)</b>	27 (7.7%)	2 (5%)	0.754
<b>Infarctus du myocarde</b>	6 (1.7%)	0 (0%)	NS
<b>Sténose artère du greffon</b>	13 (3.7%)	1 (2.5%)	NS
<b>Néphropathie BK virus</b>	10 (2.8%)	1 (2.5%)	NS
<b>Réplication BK virus</b>	37 (10.5%)	1 (2.5%)	0.137
<b>Maladie à CMV</b>	18 (5.1%)	2 (5%)	NS
<b>Rejets</b>	40 (11.4%)	4 (10%)	0.791
<b>Reprise dialyse</b>	19 (5.4%)	1 (2.5%)	0.707
<b>Décès du patient toute cause</b>	10 (2.8%)	3 (7.5%)	0.137

## **G. Complications post-greffe chez les patients PTDM et impact des traitements médicamenteux**

### **1. Hyperglycémies précoces lors de la greffe**

Nous avons pu mettre en évidence dans notre étude que la survenue d'hyperglycémies précoces lors de la greffe était un facteur de risque important de survenue d'un PTDM à distance.

On peut effectivement noter que 32 % des patients PTDM ont expérimenté des hyperglycémies précoces, versus 9.7 % des patients dans la cohorte non PTDM (OR 4.4,  $p < 0.0001$ ).

Comme détaillé plus haut, le principal facteur prédictif du maintien de ces hyperglycémies au cours du temps, impliquant donc le diagnostic de PTDM était dans notre étude la présence chez notre patient d'un BMI supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> au moment de la greffe.

### **2. Influence des traitements médicamenteux**

Dans notre étude, nous avons étudié s'il existait une corrélation entre certains traitements médicamenteux et le risque de survenue ultérieure de PTDM. Il a donc été exploré si la prise de bêtabloquants, de diurétiques thiazidiques ou si le maintien d'une corticothérapie à 3 mois était prédictif de la survenue d'un PTDM.

Concernant les bêtabloquants et thiazidiques, il a de plus été étudié si la prise dès la greffe ou si le maintien de la prescription à 3 mois post-greffe mettait en évidence des associations statistiques.

Les résultats avec les bêtabloquants ne notaient pas d'association significative avec le PTDM, que cela soit dans le cas d'une prise d'un traitement présent à la sortie de greffe (PTDM 46.6 % - 40.7 % non PTDM,  $p = 0.245$ ) ou à 3 mois post-greffe (PTDM 48.5 % - non PTDM 41.9 % -  $p = 0.2$ ).

Dans le cadre des diurétiques thiazidiques, il n'existe pas de lien statistiquement significatif lors de la prise du traitement lors de la greffe (PTDM 2.9 % - 1.5 % non PTDM -  $p = 0.401$ ), mais nous notons qu'il existait une fréquence accrue dans la population ayant développé un PTDM de traitements par diurétiques thiazidiques lors d'une prise à 3 mois post-greffe (PTDM 5.8 % - 1 % non PTDM -  $p = 0.007$ ).

Enfin, dans le cadre des corticoïdes, il n'existait pas de différence significative sur la survenue d'un PTDM selon le maintien ou non d'une prescription de corticoïdes à 3 mois post-greffe (PTDM 54.4 % - non PTDM 56.8 % -  $p=0.734$ ).

### 3. Complications infectieuses bactériennes, virales et opportunistes

- Le Cytomégalovirus

Nous avons exploré dans notre cohorte si la population PTDM présentait une fréquence accrue de réplication du Cytomégalovirus (mesurée en PCR) ou de survenue de maladie à CMV.

Au cours des 5 années d'analyse, 91 patients (18.45 % des patients greffés) ont ainsi présenté une réplication CMV en PCR.

*Cette réplication virale était plus fréquente dans la population PTDM* que dans la population indemne de pathologie métabolique (27.2 % dans la population PTDM versus 16.1 % dans la population non PTDM), association statistique significative (OR à 1.97,  $p=0.0094$ ).

Concernant la maladie à CMV (associant pour rappel une réplication active du CMV et ainsi que des lésions d'organes), il existait également une *association statistiquement significative entre développement d'un PTDM et survenue au cours du suivi d'une maladie à CMV* (OR 3.55,  $p= 0.005$ , 12.6 % des patients dans la cohorte PTDM et 5.1 % dans la population non PTDM).

Le mécanisme physiopathologique entre PTDM et Cytomégalovirus, comme décrit précédemment, est sous-tendu par une infection de la cellule bêta par le virus, entraînant des réactions inflammatoires notamment cytokiniques au sein de la cellule bêta, altérant ainsi l'insulinosécrétion.

La cinétique d'apparition entre la réplication CMV ou la survenue de la maladie à CMV, et la survenue du PTDM a donc été étudiée, avec l'idée sous-jacente que la réplication ou la maladie à CMV devait précéder la survenue du PTDM, l'infection virale servant de catalyseur au développement des anomalies d'insulinosécrétion.

### → *Réplication CMV*

Au cours du suivi, 28 patients (5.67 % des greffes) ont à la fois développé un PTDM et présenté une réplication CMV significative (>1000 copies en PCR).

Il a été comparé dans cette cohorte le délai entre date de survenue du PTDM et date de la 1<sup>ère</sup> réplication CMV.

Concernant la cinétique d'apparition, de manière surprenante, le PTDM était la pathologie initiale chez 17 d'entre eux (60.7 %), précédant la première réplication CMV d'environ 149 jours (de 2 à 491 jours).

Pour deux patients, la 1<sup>ère</sup> réplication CMV survenait le jour du diagnostic de PTDM, et pour les 9 patients restants, la 1<sup>ère</sup> réplication CMV précédait la survenue du PTDM, d'environ 199 jours en moyenne (de 38 à 355 jours).

### → *Maladie à CMV*

12 patients (2.4 % des patients greffés) ont présenté au cours du suivi à la fois une maladie à CMV et développé un PTDM.

Au même titre que concernant la réplication CMV, le PTDM était la pathologie survenant en premier chez 10 de ces 12 patients (83.3 %), précédant la maladie à CMV d'environ 132 jours (de 18 à 261 jours). Parmi ces 10 patients, 8 présentaient leur 1<sup>ère</sup> réplication CMV depuis la greffe.

Le PTDM paraît donc survenir avant la réplication ou la maladie à CMV, et une majorité de ces patients PTDM (67.5 %) rentrent dans la « problématique CMV » en présentant dès leur première réplication CMV une maladie avec atteinte d'organe(s) parfois grave.

### • **Le BK virus**

Le BK virus est un virus appartenant à la famille des polyomavirus, au même titre que le virus JC. Il possède un tropisme particulier pour les voies urinaires, et il s'agit d'une pathologie émergente en greffe rénale. Il est responsable de néphropathie à BK virus pouvant amener à des pertes du greffon et à des altérations de la fonction de ce dernier. Il peut également causer des néphrites tubulo-interstitielles et des cystites hémorragiques.

En étudiant la possibilité d'un lien entre PTDM et réplication du BK virus ou survenue d'une néphropathie à BK virus, nous n'avons pas mis en évidence de

lien statistiquement significatif entre répllication du BK virus au cours du suivi (PTDM 9.7 % - 9.7 % non PTDM -  $p=0.985$ ) ou sur la survenue d'une néphropathie à BK virus (PTDM 4.9% - 2.8% non PTDM -  $p=0.342$ )

- **Infections bactériennes et opportunistes**

Concernant les infections bactériennes, les résultats montraient un *risque accru de survenue d'au moins un épisode d'infection bactérienne chez les patients PTDM* au cours du suivi (PTDM 44.1 % - 31.9 % non PTDM -  $p=0.0223$ ).

Il n'existait pas de lien la survenue d'épisodes bactériens récidivants (PTDM 14.6 % - 12.8 % non PTDM -  $p=0.61$ ).

Il n'a pas non plus été mis en évidence d'atteinte d'une sphère d'organe particulière, que cela soit concernant au moins un épisode urinaire (PTDM 28.2 % - 21 % non PTDM -  $p=0.09$ ) même si il existait une légère tendance, pour les épisodes urinaires récidivants (PTDM 6.8 % - 6.6 % non PTDM -  $p=0.439$ ) ou pulmonaires (PTDM 8.7 % - 6.6 % non PTDM -  $p= 0.3064$ ).

Il existait une *légère tendance à la survenue accrue d'infections opportunistes chez les patients PTDM* (PTDM 3.9 % - 1.3 % non PTDM -  $p=0.0931$ ).

#### **4. Evolution du poids du patient au cours du suivi**

Nous avons noté dans notre étude que contrairement à ce qui était attendu, il n'existait pas dans la population PTDM de prise de poids importante, mais que le *statut PTDM était significativement associé aux pertes de poids importantes supérieure à 5 kilos au cours du suivi dans les suites de la greffe.*

En effet, au cours du suivi, **26.9 %** des patients de la cohorte PTDM ont présenté une perte de poids supérieure à 5 kilos, tandis qu'uniquement **9 %** des patients non PTDM vont expérimenter une telle perte (OR 3.66,  $p<0.0001$ ).

Il n'existait pas différence significative sur la moyenne d'évolution du poids entre les deux groupes (+1.65 kilos en moyenne pour le groupe PTDM, +2.65 kilos en moyenne pour le groupe contrôle).

## 5. Complications micro et macro-angiopathiques

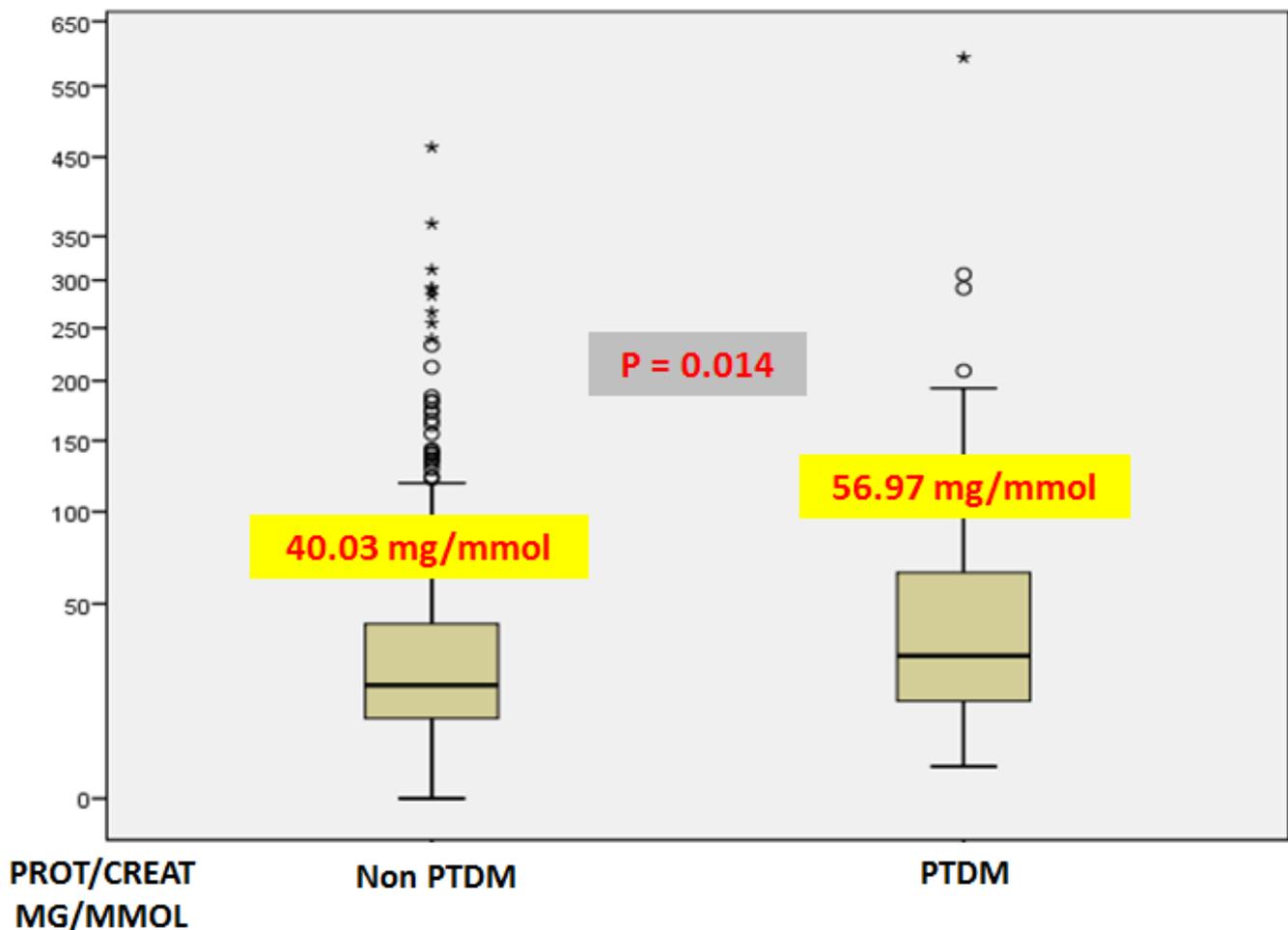
### • Evaluation des complications micro-angiopathiques

Il a été évalué au cours du suivi la protéinurie moyenne, évaluée par la moyenne de l'ensemble des rapports protéinurie/créatinurie recueillis chez chaque patient à partir des 3 mois post-greffe. Les résultats sont illustrés dans la figure 20.

Nous avons ainsi mis en évidence une *moyenne de protéinurie/créatinurie au cours du suivi statistiquement supérieure chez les patients PTDM (56.97 mg/mmol)* par rapport à la population non PTDM (40.03 mg/mmol) ( $p=0.014$ ).

*Il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la durée de moyenne de suivi* entre les populations PTDM et non PTDM : 1624 jours (53.2 mois) en moyenne dans le groupe PTDM versus 1547 jours (50.7 mois) dans le groupe non PTDM ( $p=0.204$ ).

**Table 20 : Comparaison des valeurs de protéinurie/créatinurie moyenne entre population PTDM et non PTDM**



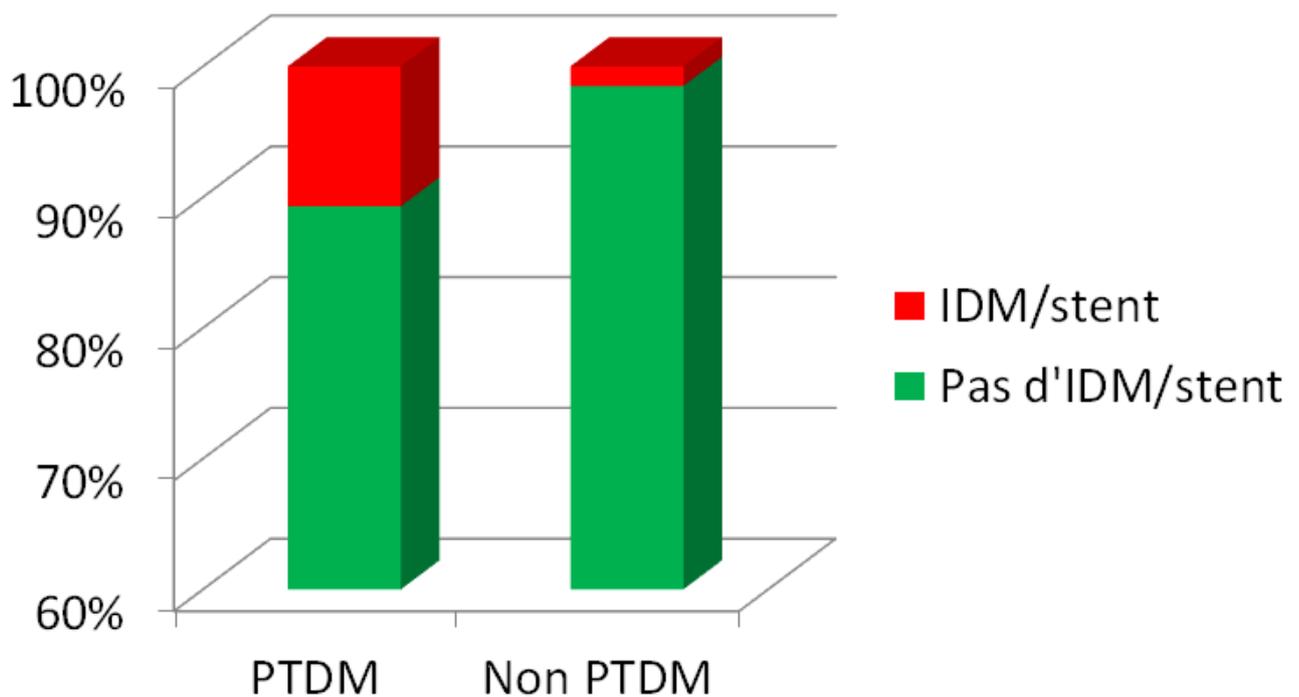
- **Evaluation des complications macro-angiopathiques**

➔ ***Infarctus du myocarde***

Au cours du suivi, 17 patients (3.4 % des patients de l'étude) ont présenté un infarctus du myocarde et/ou pose de stent au niveau coronarien.

Parmi ces 17 patients, 11 présentaient un PTDM (soit 10.7 % de la population PTDM), versus 6 patients non PTDM (soit 1.5 % de la population non PTDM)

En analyse multivariée, la ***survenue d'un IDM et/ou pose de stent coronarien (critère composite) était statistiquement significativement associée au PTDM (OR 7.34, p<0.0001).***



### → *Sténose de l'artère du greffon*

Au cours du suivi, 25 patients (5 % des patients de l'étude) ont présenté une sténose de l'artère du greffon à distance de la greffe.

Le délai moyen de survenue des sténoses de l'artère du greffon retenues était de 172 jours (de 40 à 974 jours).

Il existait une *association statistiquement significative entre statut PTDM et survenue d'une sténose de l'artère du greffon* (PTDM 11.6 % - non PTDM 3.3 % -  $p=0.0009$ ) avec un OR à 3.91.

Parmi les 25 patients, 13 patients (52 % des cas de sténose, 2.6 % des greffes) ont présenté à la fois un PTDM et une sténose de l'artère du greffon.

Concernant la chronologie entre PTDM et sténose de l'artère du greffon, la sténose de l'artère du greffon précédait le diagnostic de PTDM chez 10 patients sur les 13 (76.9 %), en moyenne de 370 jours. La sténose de l'artère du greffon paraît être une complication plus précoce que le PTDM chez les patients souffrant des 2 pathologies.

### → *AVC et/ou AIT*

Au cours du suivi, 9 patients (1.8 % des greffes) ont présenté un accident vasculaire cérébral, et 3 patients (0.6 % des greffes) un accident ischémique transitoire.

Il n'existait pas différence significative entre population PTDM et non PTDM pour la survenue d'un AVC et/ou d'un AIT.

## **6. Les épisodes de rejets**

Il est survenu au cours du suivi 59 épisodes de rejets (24 rejets aigus humoraux, 6 rejets chroniques humoraux, 5 mixtes aigus humoral et cellulaire, 8 aigus cellulaires et 16 borderline).

Nos résultats ne mettaient pas en évidence de lien statistique entre survenue d'un PTDM et survenue d'un rejet quel qu'il soit (PTDM 14.6 % de rejets, 11.3 % chez les non PTDM,  $p=0.34$ ).

## 7. Décès du patient et reprise de la dialyse

### → Décès du patient

La survenue d'un PTDM chez les patients greffés est un paramètre connu pour être associé au décès du patient.

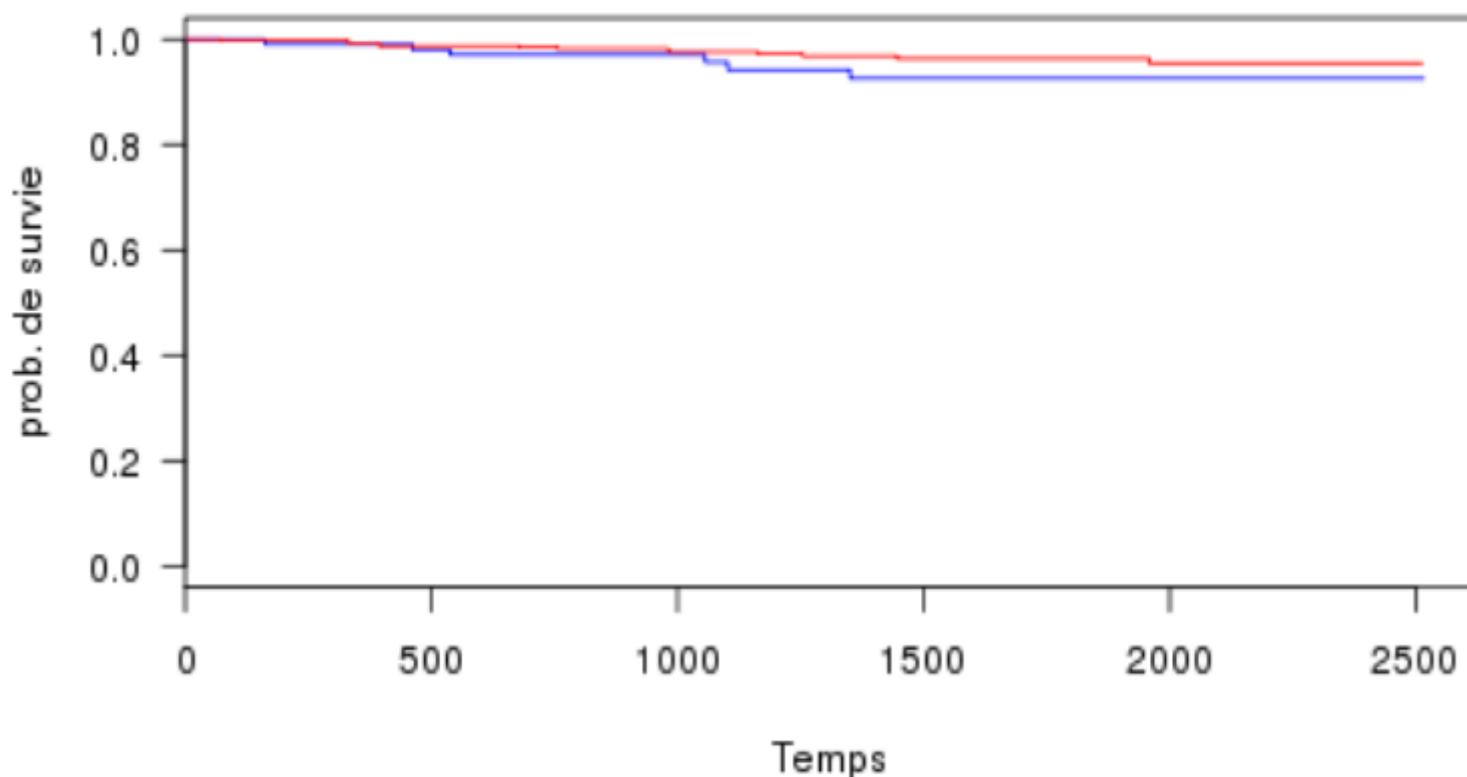
Après examen de l'ensemble des dossiers, il a été mis en évidence le décès de 19 patients au cours du suivi (3.85 % des patients greffés).

Parmi eux, 6 patients présentaient un PTDM (5.8 % de la population diabétique), et 13 étaient indemnes d'anomalies métaboliques (3.3 % de la population contrôle).

Il n'existait pas de différence significative entre ces populations selon le statut PTDM ( $p=0.248$ ).

La table 21 montre l'évolution des courbes de survie des patients au cours du temps selon le statut PTDM. On note une séparation progressive des courbes au cours du temps, et l'absence de significativité des résultats sera discutée plus loin.

**Table 21 : Courbe de survie des patients selon le statut PTDM**



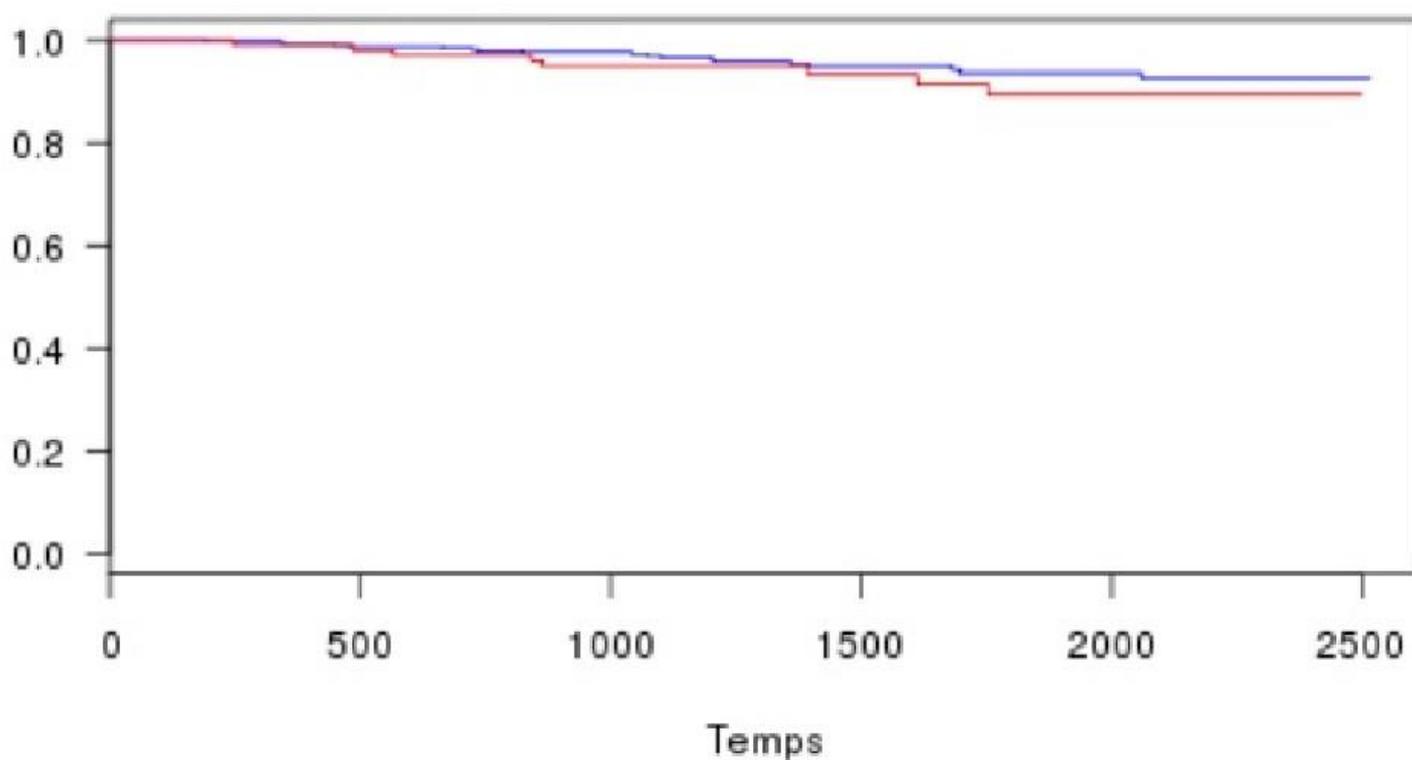
Courbe **bleue** : population PTDM - Courbe **rouge** : population contrôle

→ Reprise de la dialyse

Au cours du suivi, 27 patients (soit 5.4 % des patients greffés) ont subi la perte de leur greffon et la reprise de la dialyse.

Il n'existait pas dans nos résultats de différence concernant la perte du greffon, et la reprise de la dialyse selon le statut PTDM (6.8 % des patients dans le groupe PTDM ont dû reprendre la dialyse, versus 5.1 % dans le groupe non PTDM,  $p=0.47$ )

**Table 22 : Courbe de survie hors dialyse des patients selon le statut PTDM**



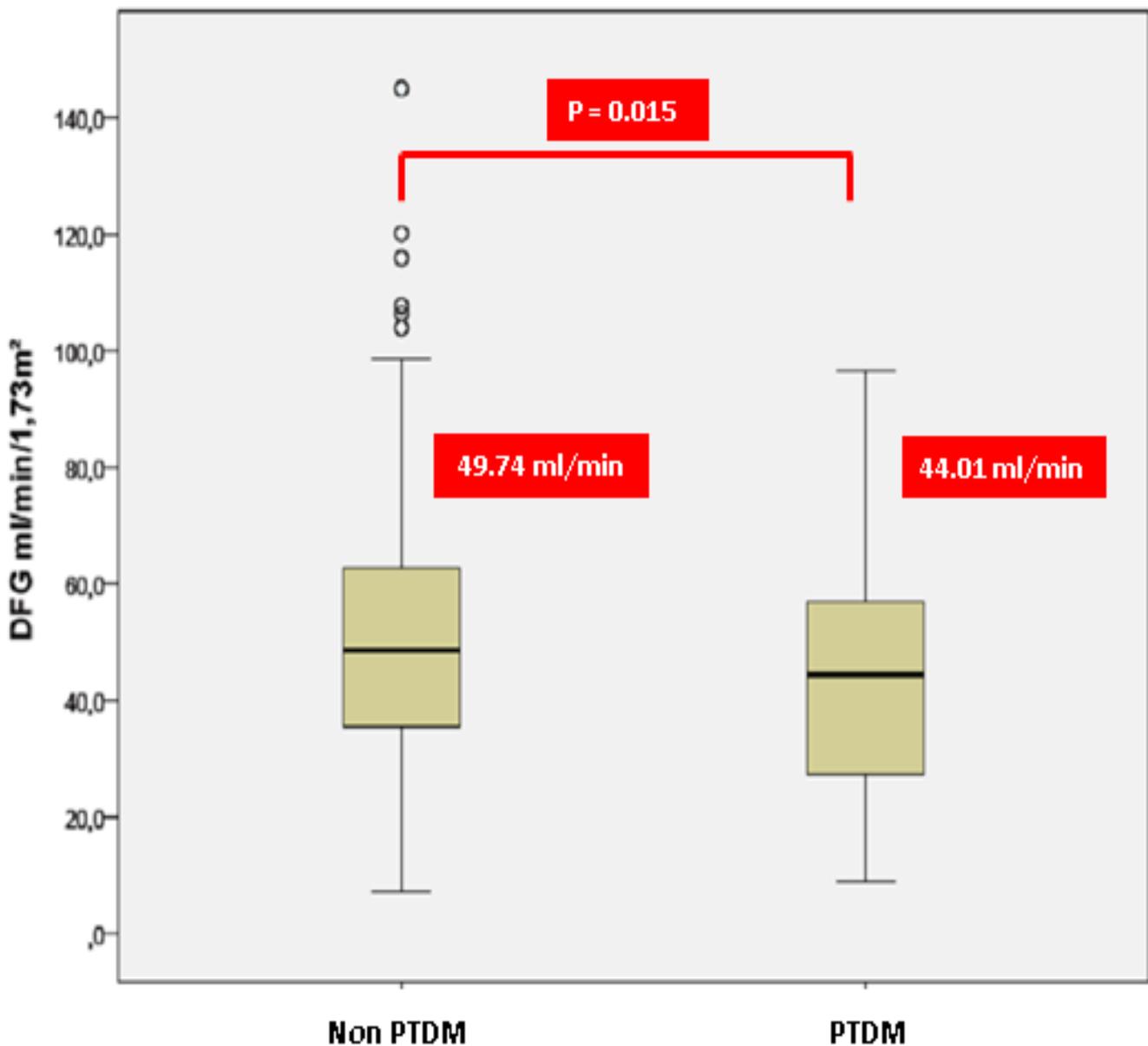
Courbe **bleue** : population contrôle - Courbe **rouge** : population PTDM

## 8. Débit de filtration et devenir de la fonction rénale

Lors de l'étude de l'évolution de la fonction rénale, nous avons mis en évidence une *différence significative de DFG à l'examen du dossier selon le statut PTDM* : le DFG moyen de la population PTDM était de **44.01 ml/min**, versus **49.74 ml/min** chez les patients indemnes de PTDM (**p=0.015**)

Pour rappel, il n'existait pas de différence statistiquement significative dans la durée de moyenne de suivi entre les populations PTDM et non PTDM

**Table 23 : Débit de filtration glomérulaire en ml/min/m<sup>2</sup> selon le statut PTDM**



**Table 24 : Résumé de l'ensemble des événements post-greffe selon le statut PTDM**

Evènements post-greffe et au cours du suivi	Population PTDM (102/493 : 20.9%)	Population non PTDM (391/493 : 79.1%)	Odds Ratio OR	P
<b>Hyperglycémies lors de la greffe</b>	33 (32%)	38 (9.7%)	<b>4.44</b> (2.57-7.46)	<b>&lt;0.0001 *</b>
Béta-bloquant à la sortie	48 (46.6%)	159 (40.7%)	<b>1.30</b>	0.245
DTHZ à la sortie	3 (2.9%)	6 (1.5%)	<b>1.94</b>	0.401
Béta-bloquant à M3	50 (48.5%)	164 (41.9%)	<b>1.33</b>	0.2
<b>DTHZ à M3</b>	6 (5.8%)	4 (1%)	<b>6.01</b> (1.39-29.6)	<b>0.007 *</b>
Corticoïdes à M3	56 (54.4%)	222 (56.8%)	<b>0.93</b>	0.734
<b>Survenue d'un IDM ou pose d'un stent cardiaque</b>	11 (10.7%)	6 (1.5%)	<b>7.71</b> (2.53-26.09)	<b>&lt;0.0001 *</b>
Survenue d'un AVC ou AIT	3 (2.9%)	9 (2.3%)	<b>1.29</b>	0.71
<b>Survenue d'une SAG</b>	12 (11.6%)	13 (3.3%)	<b>3.91</b> (1.63-9.34)	<b>0.0009 *</b>
Survenue d'un épisode de rejet	15 (14.6%)	44 (11.3%)	<b>1.36</b>	0.34
Décès du patient toute cause	6 (5.8%)	13 (3.3%)	<b>1.82</b>	0.248
Reprise de la dialyse	7 (6.8%)	20 (5.1%)	<b>1.37</b>	0.47
<b>DFG</b>	<b>44.01 ml/min</b>	<b>49.74 ml/min</b>		<b>0.015 *</b>
<b>Protéinurie/créatinurie moyenne</b>	<b>56.97 mg/mmol</b>	<b>40.03 mg/mmol</b>		<b>0.0139 *</b>
<b>Protéinurie/créatinurie pathologique &gt; 30 mg/mmol</b>	<b>50 (49%)</b>	<b>145 (37%)</b>	<b>1.62</b> (1.05-2.53)	<b>0.0303*</b>
Prise de 5 kilos	36 (35%)	119 (30.4%)	<b>1.25</b>	0.347
<b>Perte de 5 kilos</b>	27 (26.2%)	35 (9%)	<b>3.66</b> (2.06-6.32)	<b>&lt;0.0001 *</b>
Variation moyenne du poids	1.65 kilos	2.65 kilos		0.269
Réplication BK virus en PCR	10 (9.7%)	38 (9.7%)	<b>1.01</b>	0.985
Survenue néphropathie à BKv	5 (4.9%)	11 (2.8%)	<b>1.78</b>	0.342
<b>Réplication CMV en PCR</b>	28 (27.2%)	63 (16.1%)	<b>1.97</b> (1.16-3.23)	<b>0.0094 *</b>
<b>Survenue d'une maladie à CMV</b>	12 (11.6%)	20 (5.1%)	<b>2.71</b> (1.28-5.59)	<b>0.008 *</b>
<b>Episode infectieux ≥ 1</b>	45 (44.1%)	170 (31.9%)	<b>1.68</b> (1.08-2.62)	<b>0.0223*</b>
Episode infectieux > 1	15 (14.6%)	50 (12.8%)	<b>1.18</b>	0.61
Infection urinaire ≥ 1	29 (28.2%)	82 (21%)	<b>1.50</b>	<b>0.09 .</b>
Infection urinaire > 1	7 (6.8%)	39 (9.9%)	<b>1.31</b>	0.439
Infection pulmonaire bactérienne	9 (8.7%)	26 (6.6%)	<b>1.36</b>	0.3064
Infection opportuniste	4 (3.9%)	5 (1.3%)	<b>3.15</b>	<b>0.0931 .</b>

**DHZT** : Diurétique thiazidique - **IDM** : Infarctus du myocarde - **AVC** : Accident vasculaire cérébral - **AIT** : Accident ischémique transitoire - **SAG** : Sténose artère rénale - **BKv** : BK virus

## **H. Sur le plan des complications post-greffe, existe-t-il un intérêt à dépister le PTDM ?**

Au cours de l'étude, s'est posée la question de quelle différence pronostique (notamment rénale, infectieuse, cardio-vasculaire...) il pouvait exister entre des patients correctement diagnostiqués PTDM, et ceux non diagnostiqués au cours du suivi, ainsi que comparé à la population contrôle (correspondant aux patients n'ayant jamais présenté d'anomalies glucidiques au cours du suivi).

Cette exploration a été réalisée afin de répondre à la question de l'intérêt du dépistage des PTDM, et s'il pouvait exister des implications défavorables avec les complications post-greffe.

Pour cela, nous avons étudié les principaux événements péjoratifs qu'il pouvait survenir en post-greffe et recueillis au cours de l'étude, à savoir :

- Débit de filtration glomérulaire.
- Evaluation de la protéinurie, avec examen de la moyenne de l'ensemble des rapports protéinurie/créatinurie en mg/mmol.
- Survenue du décès du patient.
- Reprise de la dialyse.
- Survenue d'un ou plusieurs épisodes de rejet.
- Episodes infectieux bactériens (isolés ou récidivants) avec examen de la sous classe des infections urinaires, et infections opportunistes.
- Survenue d'une répllication du cytomégalo virus en PCR et survenue d'une maladie à CMV.
- Survenue d'une répllication du BK virus et survenue d'une néphropathie à BK virus.
- Problématiques cardio-vasculaires : sténose de l'artère du greffon et infarctus du myocarde/pose de stent cardiaque (en critère composite).

Ces différents événements ont été analysés dans différentes populations décrites dans les paragraphes suivants :

- La population « PTDM diagnostiqué », soit PTDM, correspond aux patients diagnostiqués correctement par les néphrologues, que cela soit de manière inadaptée lors de la greffe (mais patient inclus dans la cohorte PTDM de manière rétrospective, du fait de la persistance à 3 mois des anomalies glucidiques) ou de manière adaptée au cours du suivi.

- La population « PTDM non diagnostiqué », soit PTDMND, correspond à la population de patients PTDM diagnostiqués de manière rétrospective et non diagnostiqués par les néphrologues.
- La « population contrôle », soit PC, correspond au reste des patients, n'ayant jamais présenté de problématique glycémique au cours du suivi. Les patients ayant présenté des hyperglycémies précoces post-greffe et n'ayant pas développé de PTDM par la suite n'ont cependant pas été inclus dans cette population et donc dans les analyses statistiques.

Les résultats sont ainsi présentés dans la table 25 et décrits dans les paragraphes suivants.

**Concernant le débit de filtration glomérulaire (DFG)**, nous n'avons pas noté de différence significative entre la PC et les PTDM (PC 50.03 ml/min – 45.74 ml/min PTDM –  $p=0.17$ ), mais il existait une différence significative entre PTDMND et population contrôle (PTDMND 41.83 ml – PC 50.03 ml/min –  $p=0.016$ ).

Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les populations PTDMND et PTDM (PTDM 45.74 ml/min – PTDMND 41.83 ml/min –  $p=0.33$ ) malgré une différence de plus de 4 ml/min, probablement dû au trop faible nombre de patients dans ces deux cohortes pour mettre en évidence une différence.

**Concernant la protéinurie moyenne**, nous avons mis en évidence des résultats similaires, avec l'absence de différence significative entre PTDMND et PTDM, ainsi qu'entre PTDM et population contrôle, mais avec une différence significative entre PTDMND et population contrôle.

**Sur les complications infectieuses**, il n'existait pas de différence significative quel que soit le mode étudié, à savoir épisode infectieux simple, récidivants, d'atteinte urinaire ou opportuniste entre la PC et les PTDMND, ainsi qu'entre PTDM et PTDMND. A nouveau, le dépistage du PTDM ne paraît pas influencer les complications infectieuses.

On notait cependant des différences significatives entre la PC et les PTDM, tant sur le versant bactérien général que sur le versant centré sur la sphère urinaire

**Concernant les problématiques cardio-vasculaires**, il n'existait toujours pas de différence significative entre PTDM et PTDMND, mais il existait des différences statistiquement significatives dans tous les facteurs étudiés (événement cardio-vasculaire sans distinction, sténose de l'artère du greffon, infarctus du myocarde, stent...), entre la PC et les PTDM et PTDMND.

L'impact du PTDM sur les problèmes cardio-vasculaires paraît donc être lié intrinsèquement au PTDM en lui-même, qu'il soit correctement diagnostiqué ou non, élément que l'on retrouve dans les chapitres précédents avec une association forte du PTDM aux évènements cardio-vasculaires, persistante de manière statistiquement significative en analyse multivariée.

*Sur la thématique du Cytomégalo**virus*, il n'était pas en évidence de différence concernant la réplication ou la survenue d'une maladie selon le statut diagnostiqué ou non du PTDM. Il existait des différences entre les cohortes PTDMND et PC concernant la survenue d'une réplication CMV, et entre la cohorte PTDMND et PC concernant la survenue d'une maladie, mais au même titre que les atteintes cardio-vasculaires, ces différences ont l'air liées au statut PTDM en lui-même, et à nouveau non au fait que le diagnostic de PTDM s'avère correct ou non.

Enfin, il n'existait aucune différence entre PTDMND, PTDMND et PC concernant le décès ou la reprise de la dialyse, la réplication BK virus, la survenue d'une néphropathie à BK virus ou concernant les épisodes de rejets.

**Table 25 : Comparaison entre population générale, population PTDM diagnostiquée et population PTDM non diagnostiquée (analyse univariée)**

Complications	Population contrôle 359/493	P OR	PTDM diagnostiqué 57/493	P OR	PTDM non diagnostiqué 45/493	P OR	Population contrôle 359/493
DFG (ml/min)	50.03	0.17	45.74	0.33	41.83	<b>0.016</b>	50.03
Protéinurie/créatinurie	40.15	0.23	50.16	0.33	65.60	<b>0.015</b>	40.15
Infection	116 (32.3%)	<b>0.0775*</b> <b>2.16</b>	29 (50.9%)	0.123	16 (35.6%)	0.671	116 (32.3%)
Infection > 1	49 (13.6%)	<b>0.0764</b>	13 (22.8%)	0.19	5 (11.1%)	0.633	49 (13.6%)
Infection urinaire	75 (20.9%)	<b>0.02*</b> <b>2.04</b>	20 (35.1%)	0.122	9 (20%)	0.882	75 (20.9%)
Infection urinaire > 1	32 (8.9%)	0.23	8 (14%)	0.542	4 (8.9%)	NS	32 (8.9%)
CV	27 (7.5%)	<b>&lt;0.0001*</b> <b>4.38</b>	15 (26.3%)	NS	12 (26.7%)	<b>0.00014*</b> <b>4.46</b>	27 (7.5%)
Sténose de l'artère du greffon	13 (3.6%)	<b>0.012*</b> <b>3.70</b>	7 (12.3%)	NS	6 (13.3%)	<b>0.0122*</b> <b>4.06</b>	13 (3.6%)
Infarctus du myocarde ou stent cardiaque	6 (1.7%)	<b>0.0005*</b> <b>8.14</b>	7 (12.3%)	0.75	4 (8.9%)	<b>0.0173*</b> <b>5.68</b>	6 (1.7%)
Réplication CMV	56 (15.6%)	<b>0.0236*</b> <b>2.10</b>	16 (28.1%)	NS	12 (26.7%)	<b>0.066</b>	56 (15.6%)
Maladie à CMV	18 (5%)	0.225	5 (8.7%)	0.36	7 (15.5%)	<b>0.0138*</b> <b>3.46</b>	18 (5%)
Décès	10 (2.8%)	0.401	3 (5.3%)	NS	3 (6.7%)	0.167	10 (2.8%)
Reprise dialyse	20 (5.6%)	0.785	4 (7%)	NS	3 (6.7%)	0.732	20 (5.6%)
Rejets	42 (11.7%)	0.388	9 (15.8%)	0.785	6 (13.3%)	0.755	42 (11.7%)
Réplication BK virus	37 (10.3%)	0.41	8 (14%)	0.179	2 (4.4%)	0.221	37 (10.3%)
Néphropathie BK virus	10 (2.8%)	0.113	4 (7%)	0.38	1 (2.2%)	NS	10 (2.8%)
Opportunistes	5 (1.4%)	0.083	3 (5.3%)	0.628	1 (2.2%)	0.51	5 (1.4%)

## V) DISCUSSION

### A. Prévalence du PTDM

Nous avons pu mettre en évidence dans notre étude que 20.6 % des patients greffés rénaux non connus diabétiques présentaient un diabète post-transplantation rénale.

Ce chiffre est proche de ceux rapportés dans la littérature depuis qu'ont été publiées les recommandations de 2014, les chiffres oscillant entre 20 et 30 % de prévalence selon les études (43).

### B. Validité diagnostique des PTDM dans les équipes de transplantation

Il est intéressant de noter dans notre travail la répartition diagnostique des PTDM, selon que le diagnostic soit posé au cours du suivi ou de manière rétrospective. La grande majorité des diagnostics posés par les équipes de transplantation sont réalisés hors recommandations lors de l'hospitalisation dans les suites immédiates de la greffe rénale.

Cette pratique diagnostique induit donc une grande part d'erreur dans la validité de la cohorte des PTDM des équipes de transplantation, chez qui 36 % des patients diagnostiqués PTDM s'avèrent ne pas présenter de diabète permanent et uniquement de simples hyperglycémies post-greffe résolutive à distance de la greffe.

De plus, sur le reste de la cohorte, 64 % des diagnostics restent certes valides, mais plus de la moitié de ces diagnostics valides sont réalisés lors de la greffe, à nouveau hors recommandations. L'hyperglycémie précoce lors de la greffe était certes un facteur de risque important de survenue ultérieure de PTDM, mais ne signalait pas chez chaque patient le diagnostic de PTDM.

Il est important pour les équipes de transplantation d'être familiarisé avec la notion des hyperglycémies précoces, afin de ne pas porter par excès le diagnostic de PTDM. Ces hyperglycémies peuvent persister plusieurs semaines et nécessiter un traitement antidiabétique, mais chez un patient ne développant pas de PTDM, les besoins thérapeutiques vont s'amenuiser jusqu'à nécessiter un sevrage de l'ensemble des traitements sous peine de voir survenir des hypoglycémies chez le patient. Par contre, un patient nécessitant un traitement

prolongé, au-delà de notre limite des 3 mois, pourra se voir diagnostiquer définitivement un PTDM.

Les caractéristiques pondérales du patient à la greffe, notamment présentant un BMI supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, pourront s'avérer utiles dans la distinction de ces patients : comme vu dans la partie résultats, dans la cohorte de patients ayant présenté des hyperglycémies post-greffe, uniquement 22.5 % des patients normo-pondéraux développeront à terme un PTDM avec persistance de leurs hyperglycémies à 3 mois, versus 70.5 % des patients présentant un surpoids ou une obésité, ce qui en fait une donnée clinique pronostique non négligeable dans le suivi des patients greffés ayant présenté des hyperglycémies lors de la greffe.

Il apparaît de plus important pour les équipes de transplantation de réaliser un suivi minutieux des paramètres métaboliques et notamment de la glycémie à jeûn lors de chaque consultation de suivi chez les patients n'ayant pas présenté d'hyperglycémies précoces lors de la greffe, et notamment passé le délai des 3 mois post-greffe. En effet, la survenue de toute anomalie glucidique au-delà de cette période, hors contexte « aigü », est fortement évocateur de la présence d'un PTDM sous-jacent, non transitoire, et nécessitant alors une consultation rapide avec un médecin spécialisé en diabétologie afin d'initier une prise en charge précoce et un suivi d'autant plus rapproché.

Cependant, l'ensemble de ces résultats sont à tempérer d'un point de vue chronologique : notre cohorte d'étude s'étend de 2011 à 2015. Hors, les recommandations excluant les hyperglycémies précoces post-greffe ont été publiées en 2014, n'étant donc pas reconnues au niveau internationale durant la majorité de l'étude, expliquant en grande partie ces résultats.

### **C. PTDM non diagnostiqués au cours du suivi**

Il existait dans notre étude une part non négligeable de patients présentant un PTDM et n'ayant pas été diagnostiqués par les équipes de transplantation. Dans notre cohorte, 9.1 % des patients greffés rénaux, non diabétiques avant la greffe, présentaient des valeurs biologiques pathologiques classantes PTDM, non prises en charge car non diagnostiqués au cours du suivi.

Ces 9.1 % représentaient 45 patients sur l'ensemble de la cohorte.

Dans l'étude ayant motivé la réalisation de ce travail (3), on notait une prévalence presque deux fois supérieure de PTDM lorsqu'un observateur extérieur reprenait les diagnostics de manière rétrospective. Ce chiffre est moindre dans notre étude, avec une différence de 2.6 % (18 % au cours du suivi

et 20.6 % de manière rétrospective). Cependant, dans l'étude de Thomusch, les critères diagnostiques étaient les mêmes que le diagnostic soit posé au cours du suivi ou de manière rétrospective, élément qui diffère de notre étude où une partie des diagnostics de suivi ne répondent aux critères de diagnostic rétrospectifs (notamment vis-à-vis du délai de diagnostic à respecter à distance de la greffe).

Si l'on se focalise uniquement sur les critères de l'ADA et des recommandations de 2014, et en ne retenant que les diagnostics « valides » de PTDM posés par les équipes de néphrologie selon ses recommandations, on note 11.5 % de prévalence du PTDM dans la cohorte des équipes de transplantation au cours du suivi, versus 20.6 % dans la cohorte rétrospective. Ce chiffre revient alors plus proche d'une prévalence multipliée d'un facteur 2 lors de diagnostics rétrospectifs, comme décrit dans l'étude de Thomusch.

Ces « défaut de diagnostics » étaient plus ou moins fréquents selon les centres. Cela s'explique probablement par la complexité de suivi des patients greffés rénaux, patients souvent complexes et poly-pathologiques, rendant le suivi en consultation de l'ensemble des problématiques médicales complexe et délicat.

## **D. Diabète non diagnostiqués avant la greffe**

Nous avons diagnostiqué 23 patients dans notre étude (soit 4.6 % des patients) comme étant diabétiques avant la greffe et non diagnostiqués au cours du bilan pré-greffe.

Ce phénomène de diabète sous-jacent non diagnostiqué avant la greffe est connu et décrit dans la littérature. Une étude de 2010 déjà citée dans le travail (47) a étudié cette prévalence : menée chez 889 patients non connus diabétiques, il a été mis en évidence 72 patients (soit 8.1 % des patients) diabétiques et non diagnostiqués avant la greffe. Cette étude a également souligné le faible rendement diagnostique de la glycémie à jeun dans cette période pré-greffe, également mis en évidence dans cette étude de 2006 (57).

La question se pose donc de l'intérêt à la réalisation d'une HGPO avant la greffe, outil le plus sensible dans cette période pré-greffe pour s'assurer de l'absence de toute pathologie diabétique préexistante qui pourrait s'avérer décompensée par la greffe rénale et les traitements immunosuppresseurs, mais qui s'avère peu réalisable en pratique courante.

Cependant, l'HGPO permettrait d'identifier les patients présentant une intolérance au glucose en pré-greffe, qui a été décrite comme facteur de risque

indépendant de survenue d'un PTDM à distance, de mortalité et de pathologies cardio-vasculaires, qu'elle soit mise en évidence avant (46) ou après la greffe rénale (58).

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle assez de preuves scientifiques pour recommander la réalisation d'une HGPO chez tous les patients en attente de greffe rénale

## **E. Facteurs de risques de PTDM**

### **1. En période pré-greffe**

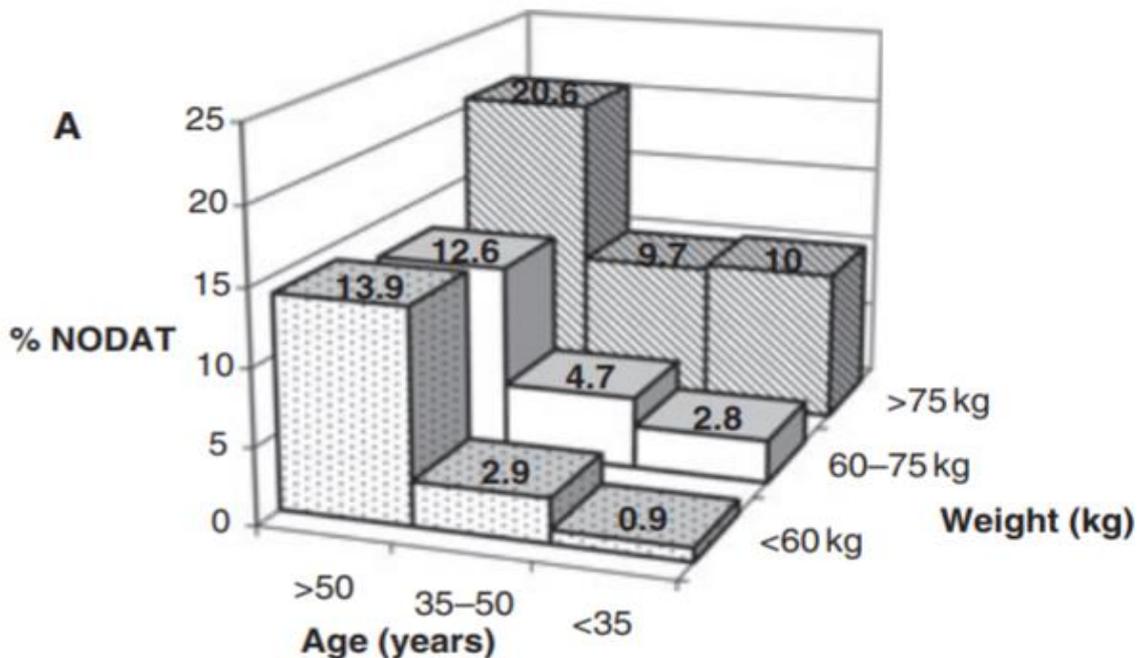
- *Facteurs métaboliques*

#### **→ Age et BMI pré-greffe**

Il est décrit dans la littérature l'impact de l'âge sur la survenue d'un PTDM. Une étude de 2007 (27) rapportait ainsi un âge moyen de 51 ans dans la cohorte PTDM, versus 45 ans dans la cohorte non PTDM ( $p=0.045$ ). Notre étude retrouve des âges plus avancés (59 ans versus 51 ans,  $p<0.0001$ ). Cependant, nos résultats concordent avec les données de la littérature quant à l'impact du vieillissement sur l'incidence des PTDM, notion que l'on retrouve dans l'étude de Joss et illustré par la figure ci-dessous.

Cette étude mettait également en évidence la responsabilité des caractéristiques pondérales du patient greffé, avec une cohorte PTDM présentant un BMI statistiquement plus élevé que dans la population non PTDM. De plus, nos résultats soulignaient le caractère potentialisateur de l'association d'un âge avancé et d'un BMI pré-greffe pathologique sur la survenue ultérieure d'un PTDM.

Dans notre étude, il existe, en accord avec la littérature, un lien fort entre BMI pré-greffe pathologique et survenue d'un PTDM, avec un BMI moyen de 26.37 kg/m<sup>2</sup> dans la population PTDM et 23.54 kg/m<sup>2</sup> dans la population non PTDM. De plus, en analyse multivariée, le BMI > 25kg/m<sup>2</sup> s'avérait être un facteur de risque indépendant et important (OR 4.15) de PTDM. L'ensemble de ces résultats sont donc en accord avec la littérature.



*D'après Joss, Clin Transplant, 2007*

### → HTA, dyslipidémie et hyper-uricémie

Les associations entre PTDM, hypertension artérielle et dyslipidémie, bien décrites dans la littérature (26) se sont également avérées présentes dans notre étude.

Au même titre que pour le diabète de type 2, les facteurs de risques métaboliques sont prédictifs de la survenue d'anomalies glucidiques, rendant compte de l'importance du terrain métabolique du patient dans la genèse de perturbations glucidiques post-greffe.

Il n'a cependant pas été mis en évidence de lien entre hyper-uricémie pré-greffe et PTDM. Une étude (30) a illustré un lien entre complications cardio-vasculaires post-greffe et hyper-uricémie pré-greffe, cependant, nos résultats montraient une association indépendante du statut uricémique du patient avec les complications cardio-vasculaires post-greffe.

- *Néphropathie causale*

→ **Polykystose rénale**

Il n'existait pas dans nos résultats de lien entre polykystose rénale (PKR) et survenue accrue de PTDM. La méta-analyse récente de 2016 (40), qui regroupait 12 études de cohorte, avec 1379 patients PKR sur 9849 patients au total, montrait cependant un RR de 1.92 de survenue d'un PTDM chez les patients polycystiques, paraissant donc confirmer cette association bien décrite dans la littérature.

Cependant, parmi ces 12 études, 4 d'entre elles ne montraient pas d'association entre PTDM et PKR. Concernant les 8 études validant cette association, 1 seule d'entre elle utilisait des critères diagnostiques valides pour le PTDM, les autres études retenant les diagnostics de PTDM selon les besoins en insuline post-greffe ou selon la survenue d'hyperglycémies post-greffe, donc hors recommandations actuelles, et sans souligner l'importance de laisser s'écouler un délai entre la greffe et le diagnostic de PTDM. Les interactions entre PTDM et PKR restent donc à démontrer dans des études plus larges et utilisant les critères récents de PTDM.

→ **Néphro-angiosclérose**

Notre étude met en évidence un lien fort entre néphro-angiosclérose et survenue ultérieure de PTDM. Cette association n'est pas surprenante, et déjà décrite dans la littérature (22). La significativité de ces résultats disparaissait en analyse multivariée, du fait de l'interaction statistique probable entre PTDM, néphro-angiosclérose et hypertension artérielle pré-greffe.

→ **Hyalinose segmentaire et focale**

Nous avons remarqué dans notre étude une association statistiquement significative entre hyalinose segmentaire et focale, et la survenue ultérieure d'un PTDM (8.7 % des patients PTDM présentaient une HSF, versus 3.6 % des patients n'ayant pas développé de PTDM, OR 2.56, p=0.034 en analyse univariée)

Il a été bien décrit dans la littérature que la hyalinose segmentaire et focale, néphropathie fréquente, peut survenir sur des terrains d'obésité. D'autres études, étudiant les liens existants entre obésité et maladie rénale chronique, ont mis également en évidence des fréquences accrues de survenue de glomérulopathie et de hyalinose segmentaire et focale chez les patients obèses.

Nous avons donc réalisé une analyse statistique multivariée, pondérée sur le BMI des patients, afin de vérifier que cette association n'était pas liée au caractère pondéral des patients.

Nous avons, de manière inattendue, constaté l'absence de différence significative au niveau du BMI, chez les patients présentant une HSF, entre ceux ayant présenté un PTDM et les autres indemnes de troubles glucidiques.

Cohorte HSF	PTDM 9/25	Non PTDM 14/25	P
<b>BMI</b>	25.18 kg/m <sup>2</sup>	24.08 kg/m <sup>2</sup>	0.209

De plus, en analyse multivariée, le BMI du patient > 25 kg/m<sup>2</sup> à la greffe et statut HSF étaient deux facteurs indépendants de survenue de PTDM.

On peut donc conclure que dans notre cohorte, la hyalinose segmentaire et focale est associée à la survenue de PTDM, de manière indépendante du BMI basal du patient à la greffe.

Cependant, plusieurs éléments sont à tempérer concernant ses résultats. Tout d'abord, la hyalinose segmentaire et focale est une néphropathie très disparate, avec notamment une distinction à réaliser entre HSF primitive et HSF secondaire (à l'obésité, à la réduction néphrogénique...). Le détail des étiologies d'HSF n'avait pas été recueilli initialement et ne peuvent donc pas être discutée ici.

De plus, la HSF est une maladie dont le traitement comporte très régulièrement la prise de corticoïdes. Nous avons voulu nous assurer que la prévalence accrue de PTDM dans la population HSF n'était induite par une fréquence accrue de prise de corticoïdes en traitement de fond de l'HSF. Nous avons réalisé une analyse multivariée entre PTDM, HSF et maintien d'une prescription de corticoïdes à 3 mois post-greffe. Cette analyse montrait une persistance d'association significative entre PTDM et HSF, confirmant une association statistiquement indépendante de la prise de corticoïdes entre PTDM et HSF. Il aurait été encore plus valide de réaliser cette analyse avec le maintien d'une corticothérapie tout au long du suivi, seulement nous ne disposons que de l'information de la prise à 3 mois post-greffe.

## 2. En période post-greffe

- *Les hyperglycémies précoces post-greffe*

Dans notre étude, 74 patients ont donc présenté des hyperglycémies précoces au moment de la greffe. 62 de ces patients ont bénéficié d'un traitement hypoglycémiant. Sur ces 62 patients, 32 ont finalement été sevrés de leurs thérapeutiques.

30 % des patients présentant des anomalies glucidiques précoces évoluent vers la normo-glycémie avant 1 an (1) selon les recommandations internationales de 2014. Dans notre étude, ce chiffre était plus élevé, à 53.5 % des patients ayant évolué vers une normalisation des chiffres glycémiques après la survenue d'hyperglycémies lors de la greffe.

De plus, il n'existait pas de complications associées à distance de la greffe chez les patients ayant présenté ces hyperglycémies, comparé à la population contrôle. Dans deux études, (44,60) menées par Fernando, il existait un lien statistiquement significatif, indépendant de l'âge et des facteurs de risques habituels, entre hyperglycémies persistante à 1 mois post-greffe et événements cardio-vasculaires. Il était également vérifié dans ces études la normalité de la glycémie à jeun pré-greffe afin d'éliminer la possibilité que ces hyperglycémies à 1 mois aient pu être des diabètes non diagnostiqués en pré-greffe.

Récemment en 2018 a été publié une étude qui a évalué la variabilité glycémique chez les patients greffés rénaux, dans les suites immédiates de la greffe. Sur 24 patients ayant bénéficié de la pose d'un capteur de glycémie dans les premières heures post-greffe, 79 % d'entre eux présentaient au cours des 3 premiers jours post-greffe des hyperglycémies supérieures à 11.1 mmol/L (soit 2 g/L), chiffres définissant habituellement le diagnostic de diabète selon les critères de l'ADA (comme décrit dans la table 8).

Une étude de 2010 (61) menée par Chakkera, a mis en évidence que les patients présentant des hyperglycémies immédiates en post-greffe présentaient un risque accru d'un facteur 4 de survenue ultérieure d'un PTDM. Dans notre étude, nous retrouvons des résultats similaires : 32 % des patients de la cohorte PTDM ont présenté des hyperglycémies post-greffe, versus 9.7 % de la population non PTDM (RR 4.44,  $p < 0.0001$ ).

Parmi ces patients expérimentant des hyperglycémies, le seul facteur prédictif de PTDM significatif en analyse multivariée était la présence d'un BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> (RR 8.4,  $p < 0.0001$ ). Ces résultats rejoignent ceux d'un travail réalisé précédemment dans notre équipe, étudiant les facteurs prédictifs de sevrage des

thérapeutiques hypoglycémiantes à 1 an post-greffe chez les patients PTDM : à nouveau, le seul facteur dans cette étude restant significatif en analyse multivariée était le BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>.

Cependant, deux études (60,62) ne rapportaient pas de complications cardiovasculaires augmentées chez les patients ayant présenté des hyperglycémies transitoires.

Au final, il apparaît donc nécessaire pour les équipes de transplantation d'adresser dans une filière métabolique les patients présentant un BMI supérieur 25 kg/m<sup>2</sup>, et chez qui il survient des hyperglycémies en post-greffe immédiat : en effet, chez ces patients au profil métabolique prédisposant au PTDM, il existe donc un risque plus de 8 fois supérieur aux patients normo-pondéraux de voir leurs hyperglycémies précoces post-greffe évoluer vers un authentique PTDM.

- ***Evolution pondérale***

Il existait dans notre étude un lien statistiquement significatif entre perte de poids supérieure à 5 kilos au cours du suivi (avec un suivi moyen de 52 mois), et la survenue d'un PTDM. Cette association était significative en analyse univariée mais non en multivariée. Il est cependant rapporté dans la littérature une prise de poids précoce dans les suites de la greffe, pouvant s'échelonner de 6 à 10 kilos selon les patients.

Malgré ces notions, nous avons mis en évidence dans nos résultats que 26.2 % de la population PTDM a présenté une perte de poids supérieure à 5 kilos au cours du suivi, versus 9 % dans la population contrôle. Il existe cependant une part plus importante de patients qui présentaient une prise de poids (35 % dans la population PTDM et 30.4 % dans la population contrôle) en accord avec la littérature.

	<b>PTDM</b>	<b>Contrôle</b>	<b>P</b>
<b>Perte de poids</b>	46 %	31.9 %	<b>0.00823 *</b>
<b>Prise de poids</b>	52 %	61.1 %	<b>0.0944 .</b>

On peut voir dans le tableau ci-dessus, qui résume les prises et de pertes de poids indépendamment du niveau de perte ou de prise, qu'environ la moitié de la population PTDM présente une perte de poids au cours du suivi, versus environ 1/3 de la population contrôle, avec une différence significative concernant la

perte de poids, et une tendance statistique sans significativité concernant la prise de poids.

Il est habituellement décrit une prise de poids en post-greffe, du fait de la récupération d'une appétence, de la diminution des restrictions introduites en pré-greffe rénale et ainsi qu'à cause du schéma thérapeutique immunosuppresseur qui comprend souvent une corticothérapie par voie orale à tendance orexigène (même si les schémas immunosuppresseurs actuels tentent de sevrer rapidement les patients de ces thérapeutiques).

On ne peut nier le travail très important réalisé par les équipes de diététique dans les services de transplantation. Les patients prédisposés au PTDM présentant, comme décrit précédemment, des IMC souvent plus élevés que la population contrôle, il est fort possible que ces patients aient bénéficié d'un suivi diététique rapproché, avec des conseils diététiques et une amélioration de l'alimentation et de l'hygiène de vie ayant pu participer à cette perte de poids dans une population sujette aux anomalies pondérales.

Afin d'expliquer d'autres pistes concernant cette perte de poids prépondérante chez les patients PTDM, nous avons évoqué la responsabilité de la glycosurie chez les patients non équilibrés sur le plan glycémique : nous avons donc regardé si les PTDM non diagnostiqués présentaient des pertes de poids plus importantes que les PTDM diagnostiqués, dans l'idée qu'un PTDM diagnostiqué serait plus équilibré car traité correctement, présentant donc une glycosurie moindre et donc une perte de poids moins marquée.

	<b>PTDMND</b>	<b>PTDMD</b>	<b>P</b>
<b>Perte de poids</b>	44.4 %	47.3 %	<b>0.769</b>
<b>Prise de poids</b>	55.5 %	49.1 %	<b>0.519</b>

PTDMND : PTDM non diagnostiqué - PTDMD : PTDM diagnostiqué

Cependant, comme vu dans ce tableau, il n'existe aucune différence significative concernant l'évolution du poids entre les PTDM diagnostiqués et non diagnostiqués. L'évolution à la baisse du statut pondéral des PTDM ne trouve donc pas origine dans le statut diagnostiqué ou non du PTDM.

Le PTDM étant lié, comme nous l'avons vu dans les résultats, à de nombreuses complications post-greffe, nous avons également voulu vérifier si ces dernières,

de fréquence accrue chez les patients PTDM, n'étaient pas responsables de cette perte de poids majorée, du fait des hospitalisations qu'elles pouvaient entraîner.

Nous avons donc rassemblé l'ensemble des complications possibles post-greffe (infectieuses bactériennes, opportunistes et virale, ainsi que cardio-vasculaires et les rejets tout type) et examiné si la perte de poids était plus importante chez les patients ayant subi une ou plusieurs de ces complications, et si cette perte de poids était proportionnelle au nombre de complications subies.

COMPLICATIONS	Perte de poids (172/493)	Pas de perte de poids (321/493)	P
<i>≥ 1 complications</i>	98 (56.9%)	143 (44.5%)	<b>0.00873 *</b>
<i>3 complications</i>	8 (4.6%)	5 (1.55%)	<b>0.0043 *</b>
<b>2 complications</b>	22 (12.8%)	39 (12.1%)	0.68
<b>1 complication</b>	68 (39.5%)	104 (32.4%)	0.114
<b>0 complication</b>	74 (43%)	178 (55.4%)	<b>0.0083 *</b>
<b>Infections</b>	67 (38.9%)	105 (32.7%)	0.181
<b>Maladie à CMV</b>	18 (10.5%)	14 (4.36%)	<b>0.0109 *</b>
<b>Rejets</b>	25 (14.5%)	34 (10.6%)	0.2
<b>Cardio-vasculaire</b>	26 (15.1%)	29 (9%)	<b>0.073 .</b>

*Facteurs significatifs en analyse multivariée*

En incluant en analyse multivariée les différents facteurs présentant un  $p \leq 0.2$  avec le statut PTDM, il ne restait statistiquement significatif que la survenue d'au moins 1 complications ainsi que la survenue de complications multiples (en bleu dans le tableau) dans la cohorte perte de poids.

Le PTDM n'est donc pas un facteur de risque indépendant de perte de poids au cours du suivi, comme le montrait l'analyse multivariée générale, cette perte de poids plus importante dans la cohorte PTDM étant probablement liée à la survenue de complications plus fréquentes, et non liée au statut PTDM en lui-même.

### 3. Traitements

- *Inhibiteurs de la Calcineurine et autres immunosuppresseurs*

L'essai DIRECT (59), qui a été l'étude princeps du lien entre Tacrolimus, Ciclosporine et PTDM, a eu un impact majeur lors de sa publication, du fait de la mise en évidence, dans une cohorte importante de patients (qui présentait par ailleurs le même régime immunosuppresseur, ne différant que sur le traitement par Tacrolimus ou Ciclosporine) avec des diagnostics de diabète définis selon les critères de l'ADA de l'époque, une prévalence plus marquée de la survenue de PTDM lors d'un traitement par Tacrolimus que par Ciclosporine.

Cependant, il faut noter que cette étude utilisait un critère de jugement principal un critère composite, à savoir la survenue d'un PTDM mais aussi d'une intolérance au glucose. L'étude rapportait ainsi 96 patients sous Tacrolimus ayant atteint le critère de jugement principal (donc ayant présenté soit une intolérance au glucose, soit un PTDM) et 73 sous Ciclosporine, différence statistiquement significative ( $p=0.046$ ). Cependant, il était rapporté dans l'étude 19 intolérances au glucose sous Ciclosporine (26 % des patients) et 34 sous Tacrolimus (35.4 %).

Cela mettait en évidence qu'il existait alors 54 PTDM dans la population Ciclosporine (73.9 % des patients) et 62 PTDM sous Tacrolimus (64.5 %). Il n'était alors pas garanti que l'analyse statistique réalisée uniquement avec les PTDM ait montré les mêmes résultats significatifs. Le Tacrolimus semblait donc, dans cette étude, être plus pourvoyeur d'intolérance au glucose, mais n'a pas l'air d'avoir d'impact sur la survenue des PTDM.

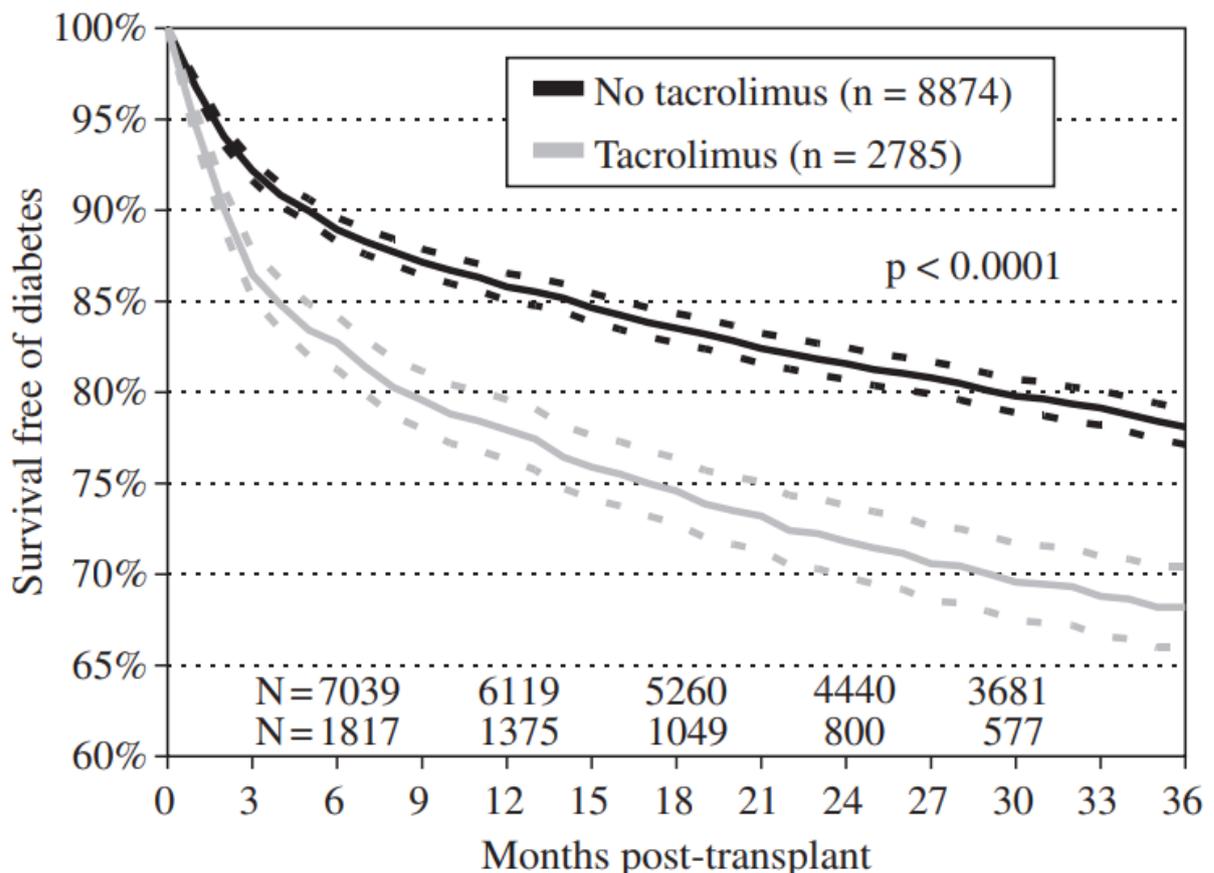
De plus, un des critères de jugement utilisé était pour chaque patient le délai entre la greffe rénale et la prescription d'un traitement hypoglycémiant, avec des inclusions dès le 10<sup>ème</sup> jour post-greffe. Nous avons vu dans ce travail que des traitements hypoglycémians peuvent être prescrits dans les trois premiers mois post-greffes, pour prise en charge de simples hyperglycémies transitoires, sans que cela soit synonyme de survenue par la suite d'un PTDM.

De plus l'étude de Gelens (13) montre qu'il existe des anomalies précoces de l'insulinosécrétion sous Tacrolimus, mais que ces anomalies disparaissent à distance de la greffe, après plusieurs années passées sous traitement immunosuppresseur.

L'étude de Kasiske (14), sur un suivi de 36 mois, montrait cependant une fréquence accrue de PTDM, de manière linéaire au cours du temps, chez les patients traités par Tacrolimus. Cependant, la méthode de diagnostic des PTDM

s'avérait rétrospective et était basée sur la récupération de codages dans un logiciel de l'assurance maladie, qui incluait possiblement le recours à une thérapie antidiabétique, critère diagnostique discutable, au même titre que dans l'étude DIRECT comme nous venons de voir. De plus, l'analyse des courbes de l'étude de Kasiske montre une séparation rapide, dès les premiers mois de greffe, avec une certaine stabilité par la suite. Cela s'avère en faveur d'un effet métabolique précoce du Tacrolimus, comme le laisse entendre l'étude de Gelens, qui laisse supposer que le Tacrolimus induit des perturbations métaboliques précoces qui tendent à perdre de leur intensité au cours du suivi.

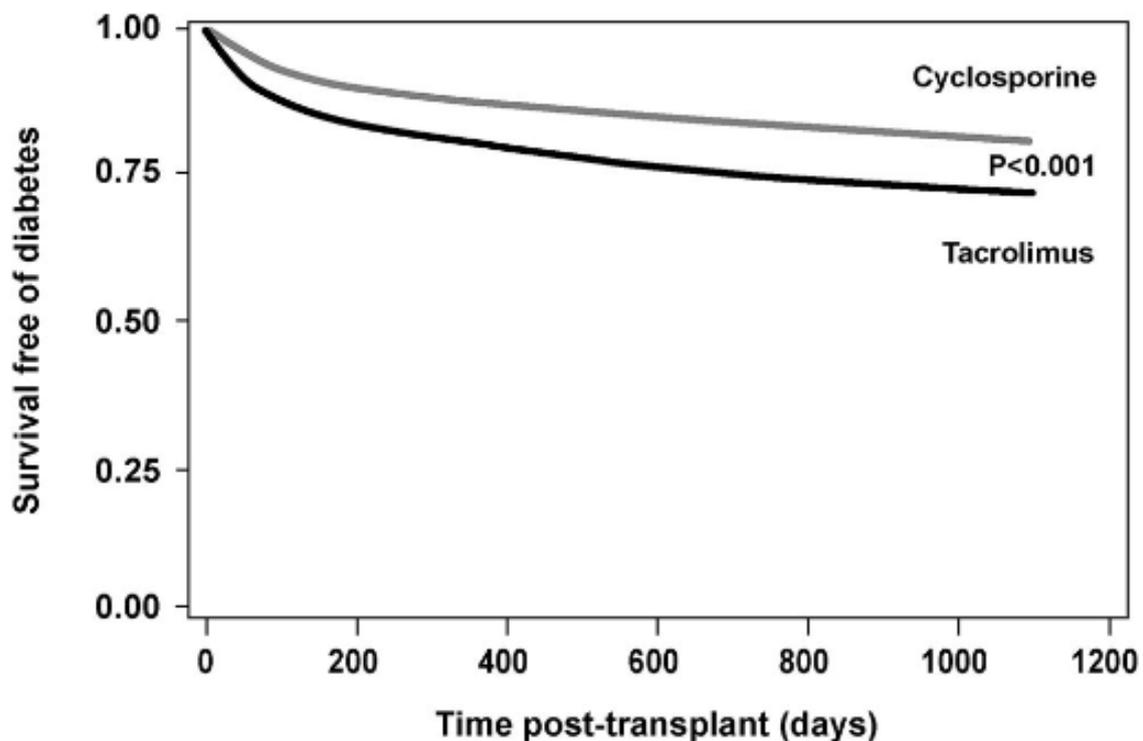
Une autre vaste étude menée en 2003 aux Etats Unis rapporte une prévalence de PTDM de 29.7 % chez les patients traités par Tacrolimus, versus 17.9 % chez les patients sous Ciclosporine. Cependant, comme de nombreuses larges études rétrospectives américaines, cette étude basait le diagnostic de PTDM selon des codages dans les logiciels d'assurance, ce qui suggère qu'une partie des diagnostics de PTDM soit malheureusement faux.



*d'après Kasiske, American Journal of Transplantation, 2003*

Les liens entre inhibiteurs de la calcineurine et PTDM sont réels et non discutables. Nombreuses sont les études, dont celles dont nous venons de discuter, qui soulignent l'impact aggravée du Tacrolimus sur la survenue des PTDM.

Cependant, ce lien n'est pas mis en évidence dans notre cohorte, possiblement du fait que les anciennes études utilisaient des critères de jugement et de diagnostics des PTDM plus discutables. Le Tacrolimus déclenche en effet des perturbations métaboliques précoces, mais qui se normalisent possiblement au cours du temps, dans les mois et années suivant la greffe rénale, comme illustré dans cette figure tirée d'une étude de 2007 (54), avec des courbes de séparation précoce, puis stables par la suite.



*d'après Burroughs, Transplantation, 2007*

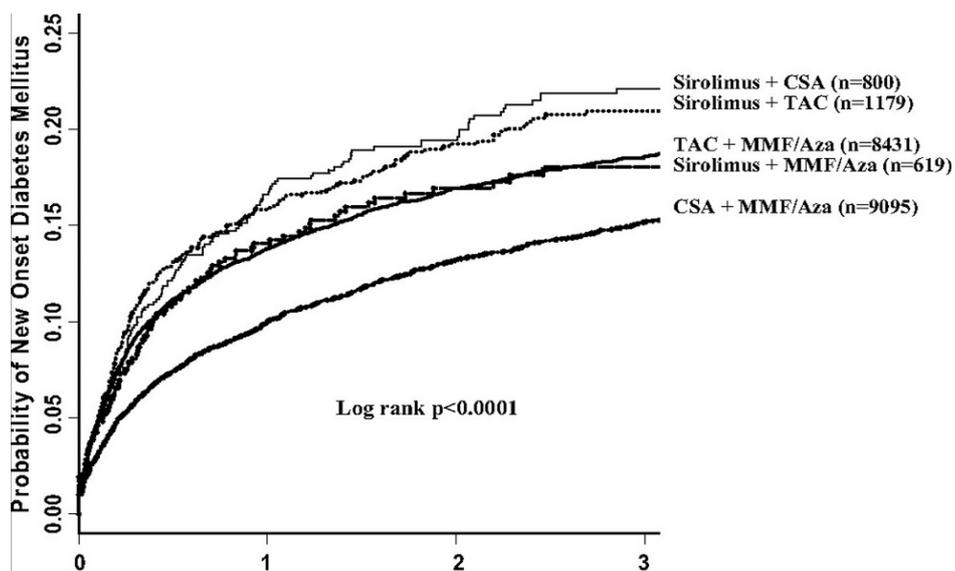
Concernant les autres immunosuppresseurs, nous n'avons pas mis de lien en évidence avec la survenue de PTDM. Il n'existait pas de différence significative selon le statut Basiliximab, à l'inverse de ce que rapportent certaines études (17). Ce lien reste cependant débattu. Il n'existait pas non plus de lien entre inhibiteurs de mTOR et PTDM dans notre cohorte, alors que plusieurs études

(20–22) rapportent des troubles glucidiques chez les patients traités par Sirolimus.

Nous avons pour notre part étudié le rôle de l'Everolimus, autre molécule de la famille, et non le Sirolimus, peu utilisé, ceci expliquant peut-être l'absence de lien retrouvé au niveau statistique. La littérature ayant mis en évidence qu'uniquement le Sirolimus s'avérait être pourvoyeur de PTDM et non l'Everolimus, ces résultats sont donc non surprenants.

Dans l'étude de Johnston et al (22), dans laquelle plus de 20.000 patients étaient explorés de manière rétrospective, était mis en évidence que les patients traités par Sirolimus présentaient une fréquence accrue de PTDM, quel que soit l'immunosuppresseur conjoint prescrit. Sur les courbes ci-dessus, l'effet métabolique délétère du Sirolimus sur la survenue de PTDM paraît effectivement net en l'association ou non avec la Ciclosporine et le Tacrolimus, mais non avec les anti-métabolites tels que le Myfortic.

Concernant les anti-métabolites, il n'existe pas, comme vu dans la revue de la littérature d'effet connu diabéto-gène de cette classe thérapeutique. Dans notre cohorte, il n'existe en effet aucun lien entre traitement par Mycophénolate et survenue de PTDM. Cependant, on notait, au sein de la population PTDM, une tendance d'association entre hyperglycémies précoces post-greffe et traitement par Myfortic. Nous n'avons pas trouvé de lien physiopathologique pouvant expliquer ce résultat.



*d'après Johnston, J Am Soc Nephrology, 2008*

- ***Les Corticoïdes***

Dans l'étude à la base de notre travail (3), il était évalué 3 régimes immunosuppresseurs, dont 2 avec un retrait rapide des corticoïdes, sur la non-infériorité des thymoglobulines en traitement inducteur de la greffe rénale. On remarquait dans ce travail une diminution franche de la prévalence de PTDM prouvé par HGPO à 12 mois entre régime immunosuppresseur avec corticoïdes ou sans corticoïdes (39.2 % dans le bras corticoïdes, 23.9 % et 22.7 % dans les bras avec retrait rapide des traitements corticoïdes), avec une prévalence totale de PTDM 28.6 %, proche des chiffres de prévalence de la littérature entre 20 et 30 %.

Il n'existait pas dans notre étude de lien entre poursuite de la prise de corticoïdes à 3 mois post-greffe et survenue ultérieure d'un PTDM.

Les résultats de notre étude n'ont cependant pas été pondérés sur la dose cumulée de corticoïdes (cette dernière pouvant varier de 5 à 20 mg environ), expliquant peut-être la non significativité des résultats évaluant ce traitement dans notre cohorte.

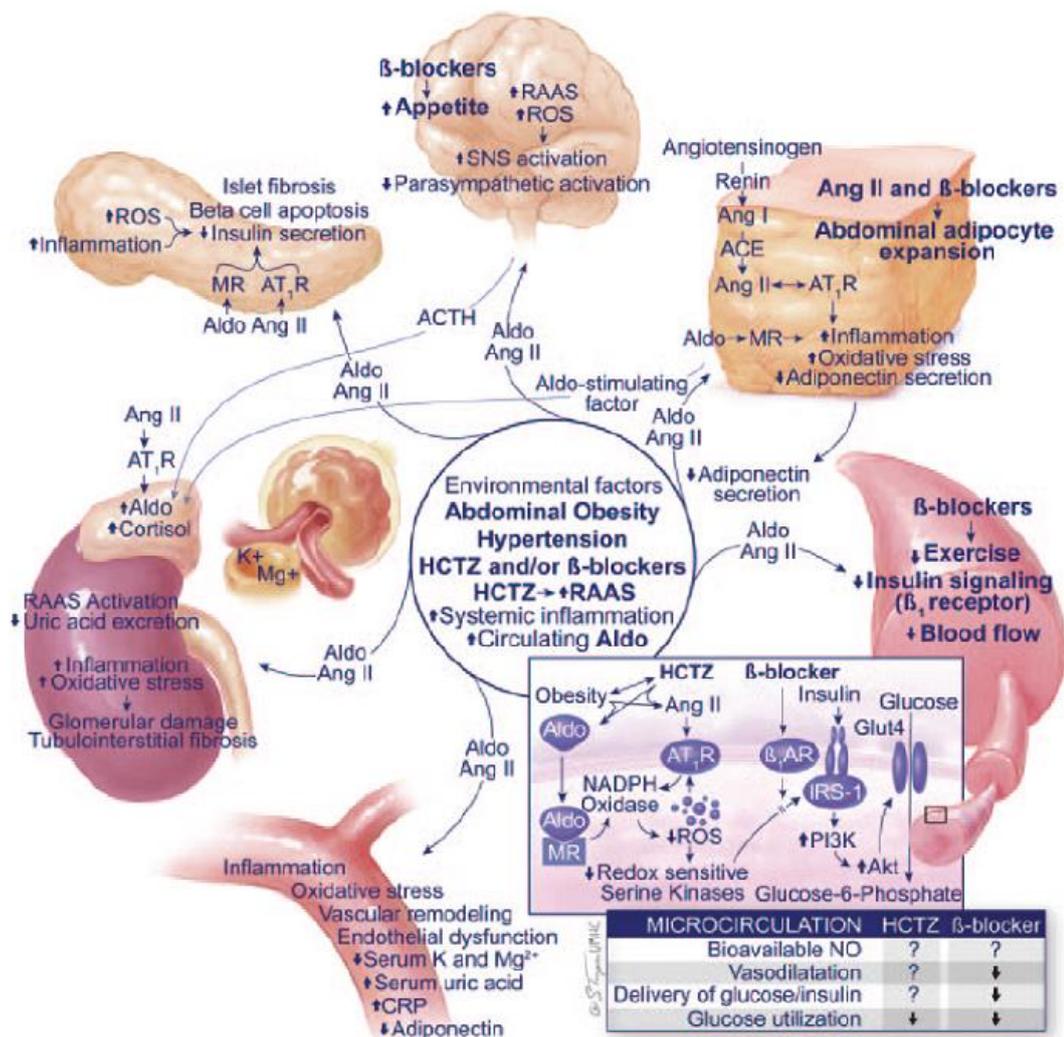
- ***Diurétiques thiazidiques et bêtabloquants***

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre survenue d'un PTDM et utilisation d'un traitement par bêtabloquants. Dans l'étude (4), on notait que l'utilisation des bêtabloquants était associée à une dysfonction bêta-pancréatique plus marquée que chez les patients ne bénéficiant pas de cette thérapeutique, dans une population de patients greffés rénaux. Dans l'étude de Manrique (24), il existait chez des patients non greffés des signes qui soulignaient la diabétogénicité des bêtabloquants. Plusieurs études ont souligné des facteurs de risque de survenue de diabète chez des patients bénéficiant de l'introduction d'un traitement bêtabloqueur : ces facteurs de risques sont proches de ceux des diabètes de type 2 et PTDM (à savoir âge avancé, BMI et tour de taille élevé, intolérance au glucose préexistante...). Il est possible que le faible nombre de patient traités par bêtabloquants dans notre étude soit à l'origine de l'absence de résultats significatifs.

Dans le cadre des diurétiques thiazidiques, il n'existait pas d'association significative si prise du traitement au moment de la greffe, mais il existait un lien statistiquement significatif entre prise de thiazidiques à 3 mois post-greffe et développement d'un PTDM, avec un OR à 19.5. Cela concernait certes un faible nombre de patients mais le lien statistique restait significatif en analyse multivariée.

Les diurétiques thiazidiques sont des médicaments connus pour être responsables de d'hypomagnésémie et d'hyperuricémie, deux troubles métaboliques dont nous avons vu dans la revue de la littérature qu'ils pouvaient participer au développement de PTDM.

Leur action entraîne une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire à la perte rénale de sodium, induite par l'effet natriurétique du diurétique thiazidique. Le traitement par diurétique thiazidique agirait ainsi via l'aldostérone sur plusieurs organes : au niveau pancréatique (induction d'une inflammation via la production accrue de radicaux libres, avec fibrose des îlots pancréatiques, apoptose des cellules bêta et diminution de l'insulinosécrétion), au niveau hépatique (baisse du nombre de récepteurs à l'insuline), au niveau vasculaire (augmentation du stress oxydatif par production de radicaux libres, hypomagnésémie et hyperuricémie) et au niveau rénal avec baisse de l'excrétion urinaire d'acide urique et induction d'une hyper-uricémie, et serait ainsi pourvoyeur de troubles glucidiques, en accord avec nos résultats.



*Résumé des mécanismes d'altérations métaboliques induites par les bêtabloquants et les diurétiques thiazidiques, d'après Manrique, 2010*

## F. Complications de la greffe et statut PTDM

### 1. Complications infectieuses

- *Le Cytomégalo virus*

Il existait dans notre étude une association nette entre réplication CMV, maladie à CMV et survenue de PTDM. Nous n'avons initialement pas été surpris par ces résultats, les liens entre PTDM et CMV ayant déjà été bien décrits dans la littérature et d'anciennes études.

Cependant, de manière inattendue, la cinétique d'apparition du CMV, que cela soit en réplication ou sous la forme d'une maladie, n'était pas celle attendue, à savoir précédant l'apparition du PTDM. En effet, dans la majorité des cas (60.7 % dans la cohorte réplication CMV et 83.3 % dans la cohorte maladie à CMV), le PTDM survenait avant le premier évènement en lien avec le CMV.

La question s'est alors posée des facteurs confondants éventuels entre CMV et PTDM. En analysant le statut CMV, nous pouvons voir dans le tableau suivant que la maladie à CMV et la réplication CMV sont très significativement liés au statut CMV D+/R- (situation la plus à risque chez un patient greffé rénal).

Population générale	D+/R- 106/493	Autre statut CMV 387/493	P
Maladie à CMV	27 (25.4%)	5 (1.3%)	<0.0001 *
Réplication CMV	50 (47.1%)	40 (10.3%)	<0.0001 *
Rejets aigus	6 (5.6%)	33 (8.5%)	0.33
Certican (Everolimus)	4 (3.8%)	35 (9%)	0.083.

Nous avons donc voulu vérifier, à la fois dans la cohorte maladie à CMV et dans la cohorte réplication CMV, si l'association statistique mise en évidence avec le PTDM était indépendante du statut D+/R-, en réalisant une analyse multivariée (maladie à CMV pondérée sur PTDM et statut D+/R-, également réalisée dans la cohorte réplication CMV). Nous avons également inclus dans l'analyse multivariée le traitement par Certican (Everolimus, faisant partie de la famille des inhibiteurs de mTOR), ce traitement ayant été décrit dans plusieurs études comme étant protecteur sur la survenue de réplifications et de maladies à CMV, et ainsi que sur les rejets aigus, décrits pour être associés à une fréquence accrue d'évènements liés au CMV.

Les résultats ont ainsi mis en évidence que le ***PTDM était un facteur de risque indépendant de maladie à CMV, quand pondéré sur le statut CMV D+/R-*** : au final, l'analyse multivariée montrait un RR de 26.36 -  $p < 0.0001$  pour le statut D+/R-, et RR de 2.53 -  $p = 0.035$  pour le PTDM). Le Certican n'apparaissait pas significatif, en analyse uni ou multivariée, au même titre que les rejets aigus.

Concernant la réplication CMV, nous obtenions des résultats similaires : ***le PTDM s'avérait un facteur de risque de survenue de réplication CMV, indépendant du statut CMV D+/R-*** : l'analyse montrait un RR de 7.63 -  $p < 0.0001$  pour le statut D+/R- et un RR de 2.1 -  $p = 0.0102$  pour le PTDM. Pas de modification quant à non-significativité du Certican et des rejets aigus.

Au vu de ces résultats, nous pouvons donc conclure, dans notre cohorte, que le PTDM est un facteur de risque indépendant du statut CMV D+/R- du patient de survenue de réplication CMV ou de maladie à CMV, et que contrairement aux attentes, le PTDM a l'air d'être le facteur initial déclenchant la cascade CMV, alors qu'il est admis dans la littérature que le CMV est le facteur primaire, entraînant par la suite le PTDM suite à une infection et à une dysfonction des cellules béta pancréatiques.

### ***Lien de cause à effet entre PTDM et CMV ?***

Les hypothèses pour expliquer ces résultats sont multiples : la survenue d'un PTDM est-il un facteur surajouté d'immunosuppression, entraînant ainsi une prévalence accrue, une fois déclenché, de problématiques liées au CMV ? Une étude française, publiée en 2013 (63), a mis en évidence qu'il existait une dysfonction des cellules NK chez les patients diabétiques (Natural Killers), agents indispensables du système immunitaire contre les processus infectieux et néoplasiques, avec une dégranulation qui s'avérait moins efficace chez les patients diabétiques que chez les patients contrôles. Il a également été mis en évidence que plus la glycémie du patient est élevée, plus la dysfonction NK est importante, ceci pouvant expliquer le risque septique majoré chez les patients présentant un diabète très déséquilibré, ou au cours d'une hyperglycémie aiguë. Les auteurs soulèvent alors l'hypothèse de l'utilisation d'interleukine-15, molécule qui restaure la fonction des cellules NK, lors de complications septiques chez un patient en hyperglycémie importante.

Une autre hypothèse aurait pu être celle de patients expérimentant des rejets aigus et nécessitant une majoration de leur traitement immunosuppresseurs, déclenchant ainsi initialement un PTDM par l'action iatrogène, et par la suite des infections à CMV, le lien entre CMV et PTDM s'avérant alors être le rejet aigu : cependant, il n'existait pas de lien statistiquement significatif en analyse multivariée entre rejets, PTDM et CMV, et comme dit plus haut, le PTDM

restait un facteur indépendant de pathologies CMV indépendamment des rejets aigus.

Une autre hypothèse serait celle des diabètes non diagnostiqués avant la greffe, les PTDM de cette cohorte s'avérant possiblement être des diabètes préexistants et non diagnostiqués et présentant alors un risque majoré de survenue d'infections au cours de la greffe ? Il est décrit dans plusieurs études que le diabète pré-existant à la greffe est effectivement un facteur de risque de survenue accrue d'infection chez le patient greffé rénal.

La dernière hypothèse serait celle de « l'environnement » inflammatoire accompagnant le PTDM : comme vu dans l'introduction et dans cette étude (9), le PTDM est caractérisé par l'association à différents marqueurs pro-inflammatoires, ces molécules inflammatoires pouvant-elles s'avérer promotrices de réplication et de maladie à CMV ?

Les marqueurs inflammatoires étudiés dans ce travail norvégien étaient choisis en fonction de leurs implications dans les complications post-greffe et perturbations métaboliques, et leur association avec la survenue d'un PTDM restait significative après ajustement en analyse multivariée sur l'âge, le BMI, les traitements immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes. Cependant, on peut souligner que le diagnostic de PTDM était posé par l'intermédiaire d'une HGPO à 10 semaines post-greffe : or, nous avons vu dans le travail de Shabir (48) qu'avant 3 mois, l'HGPO n'a qu'une faible sensibilité pour le diagnostic de PTDM.

Nous avons cependant étudié dans la littérature scientifique s'il existait un lien entre CMV et chacun des marqueurs inflammatoires décrits dans l'étude précédente (notamment MIF, EPCR, PTX3, TNFR1 et YKL-40), ces marqueurs ayant été décrits comme associés à la survenue de PTDM.

Le MIF (Macrophage Inhibitory Factor), qui est une cytokine pro-inflammatoire, a été étudié dans un travail qui a souligné que des macrophages infectés par le CMV présentaient des taux intracellulaires de MIF très importants, et que ces macrophages infectés sécrétaient une grande partie de ce MIF afin de bloquer la migration des macrophages non infectés, ce mécanisme faisant partie des nombreuses techniques d'adaptation du CMV à l'immunité de son hôte afin d'échapper au système immunitaire.

Concernant l'EPCR, (Endothelial protein C receptor), il s'agit d'une molécule aux propriétés anticoagulantes, par l'intermédiaire d'une action au niveau de la protéine C. Cette molécule interagit avec les lymphocytes T- $\gamma\delta$ , bien décrits pour leur interaction avec le CMV. En effet, la reconnaissance par les lymphocytes

T- $\gamma\delta$  de leurs cellules cibles nécessite un « signal » multimoléculaire, composé d'EPCR et d'autres ligands co-stimulateurs, la dysfonction de ce signal bloquant ainsi l'action des LT- $\gamma\delta$ .

Enfin, le PTX3 (Pentraxin 3) est une molécule produite et sécrétée par de nombreuses cellules en réponse à des signaux inflammatoires tels que l'interleukine-1 et le TNF alpha. Il a ainsi été décrit que le PTX3 avait pour effet une action préventive sur les infections et réactivations CMV, au même titre que les infections à *Aspergillus*.

Pour finir, le TNFR1 et YKL-40 sont des molécules impliquées dans l'inflammation, sans franc lien avec le CMV.

Il existe donc des liens encore non élucidés entre PTDM, inflammation et CMV. Dans notre étude, il n'est cependant pas impossible que le CMV ait été présent dans l'organisme des patients précocement, en ne se répliquant qu'à des taux encore non détectables et sans induire de signes cliniques, et que cette répllication à bas bruit ait ainsi induit une inflammation et une infection des cellules bêta, responsables de la survenue par la suite d'un PTDM, le CMV se répliquant alors de manière plus marquée et apparaissant dans les dosages biologiques ou par une symptomatologie clinique. Cependant, dans une étude de 2010 (64), évaluant l'intérêt d'un traitement par Valganciclovir (traitement prophylactique du Cytomégalo virus dans les suites immédiates de greffe) dans une cohorte de patients à risque (D+/R-), il n'était pas mis en évidence de différence significative sur la survenue de PTDM selon un schéma à 100 ou 200 jours post-greffe de traitement par Valganciclovir, alors qu'il existait des différences significatives sur la survenue des virémies CMV ou des maladies à CMV.

- ***Bactériennes et opportunistes***

Notre étude confirme un lien entre PTDM et survenue accrue d'infections bactériennes, déjà souligné dans la littérature (55,56).

Une étude récente (65) a étudié la mortalité des infections de toute sorte chez le patient greffé rénal, et il est souligné l'impact délétère sur la survie aux infections bactériennes du diabète préexistant à la greffe, mais il n'était pas étudié le statut PTDM. L'étude évaluait également s'il existait une fréquence accrue des infections opportunistes mortelles chez les patients greffés rénaux : il était rapporté uniquement 3 décès par infections opportunistes sur 204 décès « infectieux », d'où l'absence de significativité. Il existe actuellement peu de données scientifiques sur PTDM et infections opportunistes.

## 2. Complications macro-angiopathiques

- *Infarctus du myocarde et pose de stent coronarien*

Il existait dans nos résultats une association forte entre survenue de complications cardio-vasculaires graves type infarctus du myocarde ou pose de stent cardiaque, mais pas avec la survenue d'AVC ou d'AIT. Les liens entre PTDM et atteintes cardio-vasculaires sont bien décrites dans la littérature. Nos résultats (RR de 7.71 sur un suivi moyen de 4 ans, avec  $p < 0.0001$ ) montrent un risque nettement augmenté, restant significatif en analyse multivariée, mais évalué sur une cohorte de petite taille (17 patients sur 493, soit 3.44 % des patients inclus). De plus, ces résultats s'avéraient indépendants en analyse multivariée des facteurs de risques classiques (BMI élevé, HTA, dyslipidémie, antécédents d'évènements cardio-vasculaires, âge élevé).

Dans les études de Yates (43), Hejelmaeseth (49) et Israni (52), il est clairement confirmé le lien indiscutable entre PTDM et évènements cardio-vasculaires graves. Cependant, les risques relatifs sont moindres (entre 2 et 3, sur des suivis de 5 à 8 en moyenne) que ceux mis en évidence dans notre étude.

Nos résultats, conformes à ceux de la littérature, renforcent la notion de la nécessité d'un suivi métabolique strict chez les patients présentant des facteurs de risques cardio-vasculaires et de PTDM, la morbi-mortalité induite par les pathologies cardio-vasculaires chez les patients greffés rénaux s'avérant majeure, avec pour rappel 50 % des décès dans cette population secondaires à un évènement cardio-vasculaire.

- *Sténose de l'artère du greffon*

Concernant les complications chirurgicales de la greffe, les complications d'origine urologiques sont les plus fréquentes, suivies ensuite des complications vasculaires en deuxième position.

Les complications vasculaires précoces comprennent la thrombose de l'artère ou de la veine du greffon ainsi que les lésions vasculaires de l'axe iliaque. Les complications plus tardives sont représentées principalement par les sténoses de l'artère rénale.

La sténose de l'artère du greffon est la complication vasculaire la plus fréquente, survenant à distance de la greffe, et dont la prévalence oscille de 1 à 23 % selon les études. Les principaux signes cliniques associent une hypertension de début brusque ou lent, réfractaire à une multi-thérapie anti-hypertensive, et/ou une

insuffisance rénale progressive sous traitement, éventuellement aggravée par l'introduction d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

La littérature décrit le potentiel rôle d'une ischémie du greffon prolongée dans la genèse des SAG (sténose de l'artère du greffon) : cependant, il n'existait pas dans nos résultats de différence dans le temps d'ischémie totale entre la population ayant présenté une SAG (838 minutes en moyenne) versus celle indemne de cette complications (815 minutes en moyenne) ( $p=0.78$ ).

De plus, dans notre étude, le PTDM s'avérait être un facteur de risque indépendant de SAG, indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires habituels et de l'âge du patient. Ces résultats étaient également indépendants du statut donneur décédé, qui est un facteur de risque décrit dans la littérature de survenue de SAG.

L'âge du donneur est également un facteur de risque non négligeable, le risque de sténose de l'artère se majorant de manière exponentielle avec l'âge du donneur. Nous avons ainsi examiné dans notre cohorte s'il existait une éventuelle différence concernant l'âge du donneur et survenue de SAG : les résultats ont montré une différence significative ( $p=0.00465$ ) entre la cohorte ayant présenté une SAG (62.42 ans en moyenne) et la cohorte indemne de SAG (53.18 ans en moyenne). Cependant, en analyse multivariée, âge du donneur et PTDM restaient chacun des facteurs de risques indépendants de survenue d'une sténose de l'artère du greffon.

Cependant, une étude de 2006 (66) rapporte un lien entre infection à CMV et survenue ultérieure d'une sténose de l'artère du greffon, ainsi qu'avec la survenue de rejets. Cependant, la survenue d'une SAG était indépendante dans les statistiques de la survenue des rejets. Concernant le CMV, l'infection dans cette étude était définie comme la survenue d'une virémie ou d'une maladie à CMV.

Dans notre étude, la survenue d'un PTDM est étroitement liée au Cytomégalovirus. Cependant, maladie à CMV et survenue d'une SAG étaient associés de manière indépendante au PTDM en analyse multivariée, éliminant ainsi une éventuelle responsabilité du CMV dans les épisodes de SAG de notre cohorte.

Une hypothèse à soulever serait celle de l'environnement inflammatoire déjà décrit dans le paragraphe entre CMV et PTDM. Le lien entre SAG et CMV pourrait peut-être s'avérer lié de manière commune à l'action de cytokines pro-inflammatoires. Une étude de la Mayo Clinic (67) a mis en évidence, dans un modèle expérimental de sténose de l'artère du greffon, que le rein souffrant

d'une sténose artérielle sécrétait un volume accru de cytokines inflammatoires telles que le TNF, IL-10 ou interféron gamma.

L'association entre PTDM et SAG est actuellement non décrite dans la littérature. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien explicatif pour illustrer cette association. Dans la séquence des événements post-greffe, nous avons vu que la sténose de l'artère du greffon précédait en général la survenue du PTDM, suivi par la suite des problématiques CMV. Il n'est pas exclu que certains patients présentent, indépendamment de ces complications, un terrain « inflammatoire » pré-greffe plus marqué que d'autres, les prédisposant ainsi à la survenue de complications dont la physiopathologie et le développement trouvent racines dans des anomalies du métabolisme inflammatoire. Des études évaluant le statut inflammatoire des patients en pré-greffe, avec mesure quantitatives de certaines cytokines inflammatoires ciblées, monitorées par la suite en post-greffe avec recueil de la survenue des complications telles que sténose de l'artère du greffon, PTDM et maladie à CMV pourraient s'avérer intéressantes dans la compréhension de ces mécanismes complexes.

### **3. Décès et reprise de la dialyse**

Nous n'avons pas en évidence dans notre travail de lien entre décès, reprise de dialyse et PTDM. Ces notions restent pourtant largement décrites dans la littérature, comme rapporté dans l'étude de Kasiske (14), menée dans une très large cohorte de 11.000 patients.

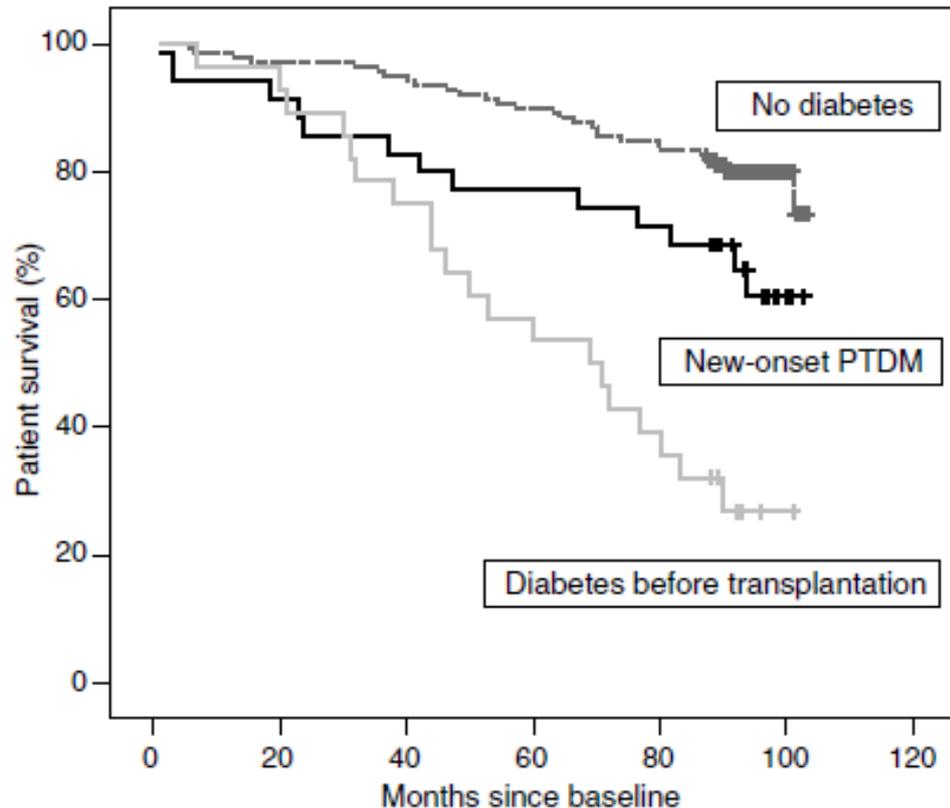
Dans une autre étude comparant la mortalité selon le statut diabétique avant la greffe, PTDM et population contrôle, il existait une association statistiquement significative entre PTDM et mortalité, avec un impact intermédiaire du PTDM comparé au diabète préexistant à la greffe. Cette notion est également retrouvée dans l'étude de Joss de 2007 (27), comme vu dans les figures suivantes.

Cependant, une autre étude menée par Kuo, en 2010 (68), de manière rétrospective sur plus de 37.000 patients, n'a pas montré de lien entre PTDM et mortalité.

Une des données importantes variable selon ces études était la durée de suivi. La durée de suivi dans l'étude de Kasiske, qui mettait en évidence un lien entre PTDM et mortalité, était de 36 mois, et de 18 mois dans l'étude de Huo en moyenne, qui elle ne trouvait pas de lien statistiquement significatif.

Cependant, l'étude menée par Hjelmæsæth (49) soulignait une association forte entre mortalité et PTDM, avec une durée moyenne de suivi de 96 mois, avec comme vu sur la figure suivante, une tendance à la séparation des courbes de

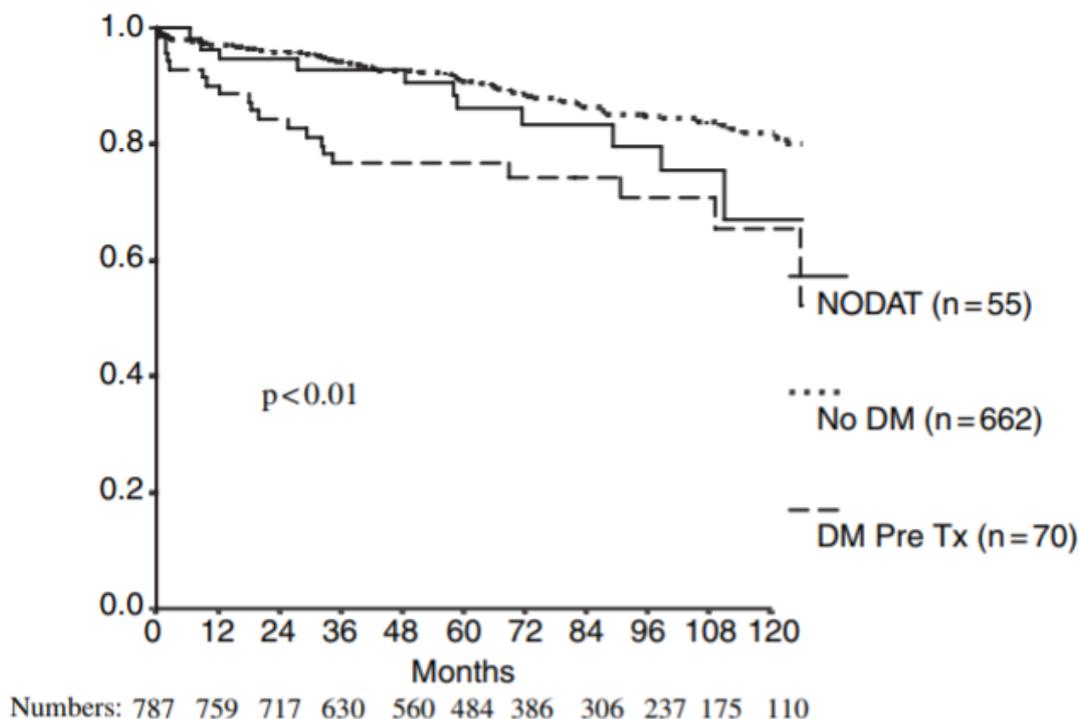
populations entre 20 et 30 mois de suivi pour les populations PTDM et celles indemnes de diabète.



*Courbes de survie selon le statut glycémique, d'après Hjelmescæth, 2006*

Dans notre étude, la durée moyenne de suivi était de 52.1 mois, paraissant pourtant suffisante pour mettre en évidence des résultats significatifs au vu des données de la littérature. Cependant, aucune différence statistique sur la mortalité n'a pu être mise en évidence, possiblement du fait du nombre faible de patients décédés au cours du suivi, ayant entraîné ainsi un manque de puissance statistique.

Il n'existait pas non plus de différence concernant la reprise de la dialyse par perte du greffon, possiblement également du fait d'un nombre de patient ayant présenté l'évènement trop faible, et d'une durée de suivi moyenne encore trop faible.



*Courbes de survie selon le statut glycémique, d'après Joss, Clin Transplant, 2007*

On remarque sur les courbes de mortalité et sur les courbes de survie hors dialyse une tendance à la dissociation des courbes, ce qui laisse à penser que la poursuite du suivi et l'analyse statistique à distance dans plusieurs années pourrait s'avérer significative.

#### 4. Evolution de la fonction du greffon

- *Le débit de filtration glomérulaire*

Nos résultats mettent en évidence une altération du débit de filtration glomérulaire majorée chez les patients PTDM, de manière significative : 44.01 ml/min, versus 49.74 mL/min dans la cohorte non PTDM ( $p=0.015$ ), avec une différence de suivi similaire entre les deux populations. Les différentes études évaluant les complications des PTDM rapportent des taux de perte de greffon supérieurs chez les patients PTDM, le plus souvent liés aux rejets aigus et aux décès.

Dans une étude de Sheu, menée en 2016 (69) sur 148 patients, il n'existait pas à 12 mois de suivi de différence significative concernant le DFG entre patients

présentant un diabète préexistant à la greffe, patients présentant un PTDM et patients sans anomalies glucidiques au cours du suivi, comme illustré sur la figure suivante.

Outcomes at 12 months	No DM	DM	PTDM
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>#</sup>	45 ± 17	46 ± 15	45 ± 18

*d'après Sheu, Journal of Diabetes Research, 2016*

Cependant, nos résultats quantitatifs n'ont pas été pondérés sur des éléments qualitatifs, tels que contrôle de l'hypertension, de la protéinurie, survenue d'un rejet ou non, ce qui aurait pu modifier la significativité de nos résultats, le non contrôle de ces anomalies pouvant altérer le DFG.

La population PTDM s'avère de plus, plus « grave » métaboliquement, et il est possible que le terrain métabolique sous-jacent ait pu participer à cette altération accrue du DFG.

- ***Protéinurie***

Une étude (54) de Burroughs, menée de manière rétrospective chez presque 22.000 patients, s'est penchée sur les complications des PTDM, notamment micro-vasculaires. Il est rapporté 31 % de complications rénales (incluant protéinurie et/ou aggravation de la néphropathie sous-jacente). Dans nos résultats, il est mis en évidence une protéinurie moyenne (mesurée par la moyenne de l'ensemble des rapports protéinurie/créatinurie mesurés au cours du suivi) majorée chez les patients PTDM, avec une différence statistiquement significative.

Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait de l'absence de pondération sur la prise ou non de traitements anti-protéinuriques tels que les IEC ou les ARA2, pondération qu'il aurait été justifié de réaliser. Malheureusement ces informations n'avaient pas été recueillies au cours du suivi.

## **5. Impact du dépistage du PTDM**

Nos résultats mettaient en évidence, en comparant les populations PTDM diagnostiqués, non diagnostiqués et population contrôle, l'absence d'impact positif du dépistage sur l'amélioration du DFG ou de la protéinurie au cours du suivi. Cependant, il s'agit d'une cohorte avec un nombre de patients limité et un suivi de courte durée : il existait une tendance, avec une différence de quasiment 9 ml/min entre population contrôle et population PTDM non diagnostiqué. Il serait intéressant de poursuivre ce suivi et d'en réévaluer l'impact avec un suivi plus prolongé.

De plus, on notait un effet bénéfique du traitement sur la survenue de ces complications, avec l'absence de différence significative entre PTDM diagnostiqué (et donc pris en charge) et population contrôle, alors que l'on notait une différence significative entre les PTDM non pris en charge et la population contrôle concernant l'évolution du DFG et de la protéinurie.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun algorithme de prise en charge thérapeutique, de majoration progressive comme ceux existants pour le diabète de type 2, pour la prise en charge des diabètes post-transplantation rénale.

De plus, aucune étude n'a mis en évidence d'effet bénéfique des traitements antidiabétiques sur des critères « durs », tels que événements cardio-vasculaires, perte du greffon... dans la population greffée rénale et présentant un PTDM. Au même titre que dans le diabète de type 2, le PTDM paraît s'avérer être un terrain favorable au développement de complications micro et macro-vasculaires, nécessitant le meilleur contrôle glycémique possible, et ça de manière la plus précocement possible une fois la survenue d'un PTDM chez un patient. Un strict contrôle des autres facteurs de risques cardio-vasculaires (tels que l'hypertension, la dyslipidémie, le statut pondéral...) s'avèrent également primordiaux.

Notre étude illustre ainsi la nécessité de dépister de manière efficace le PTDM, afin d'introduire le plus précocement possible une thérapeutique antidiabétique adaptée au patient et à sa situation rénale, ceci permettant possiblement de ralentir la survenue de complications liées au PTDM, au même titre quand le diabète de type 1 ou 2.

De plus, une étude de 2012 menée par Ecking (70) a mis en évidence que l'introduction précoce d'une insulinothérapie basale intensive, dans une cohorte de patients présentant des hyperglycémies post-greffe, versus une population traitée par insuline rapide ou antidiabétique oraux, entraînait une prévalence à 1 an de PTDM bien moindre, avec un sevrage des traitements dans la population

bénéficiant d'une insulinothérapie basale. L'hypothèse sous tendue serait qu'une insulinothérapie bien menée de manière précoce préservait l'insulino-sensibilité en protégeant les cellules béta-pancréatiques « agressées » en post-greffe immédiat comme nous l'avons vu plus tôt dans ce travail. Ceci rajoute un intérêt au suivi précoce et à l'introduction de thérapeutiques adaptées chez les patients présentant des anomalies glucidiques post-greffe.

Concernant les épisodes infectieux, notamment généraux et de la sphère urinaire, il existait une différence significative entre PTDM diagnostiqués et population contrôle, qui n'était pas mise en évidence entre PTDM non diagnostiqué et population contrôle, ou entre les patients PTDM quelque soit leur statut diagnostique. A nouveau, le dépistage précoce ne paraît pas apporter de bénéfice dans la survenue des épisodes infectieux. L'hypothèse pour expliquer ces résultats serait que les diabètes diagnostiqués de manière précoce dans notre étude, et donc pris en charge de manière adaptée, sont en grande majorité ceux ayant présenté des hyperglycémies précoces post-greffe. Comme discuté plus haut, ces patients présentent plus d'anomalies pondérales et sont plus âgés, et correspondent possiblement à des patients présentant un diabète de type 2 ou des intolérances au glucose non diagnostiqués en pré-greffe. Le diabète de type 2 était un facteur de risque important de survenue de complications infectieuses, cette hypothèse expliquerait la fréquence accrue d'épisodes infectieux dans une cohorte de patients traités de manière adaptée, versus une population non diagnostiqué, non traitée et présentant ainsi des chiffres glycémiques non satisfaisants.

Sur le plan des complications cardio-vasculaires, tels que infarctus du myocarde et sténose de l'artère du greffon, il n'existait pas non plus d'apport bénéfique de la prise en charge thérapeutique sur la survenue de ces complications. Cela s'explique possiblement sur le délai de suivi court (52 mois en moyenne) comparé au temps nécessaire pour le développement de ces complications. Dans l'étude UKPDS, ayant étudié l'impact d'un contrôle strict du diabète versus une prise en charge conventionnelle, un suivi de 10 ans était nécessaire pour mettre en évidence une différence significative sur la survenue de complications micro-vasculaires. Une différence statistiquement significative avait presque été obtenue ( $p=0.052$ ) concernant les infarctus du myocarde. Il est donc possible que le suivi de notre cohorte soit trop court pour mettre en évidence une différence significative. De plus, les coefficients de risque restaient les mêmes, lorsque comparés à la population contrôle, entre PTDM diagnostiqué et non diagnostiqué. Il apparaît donc que la survenue de ces complications soit de manière précoce intrinsèquement liée au statut PTDM en lui-même comme nous le voyons dans ces résultats, de plus dans une cohorte de patients présentant possiblement des diabètes de type 2 préalables, et que l'impact bénéfique

médicamenteux induit par le dépistage précoce se fasse ressentir au terme d'un suivi bien plus long.

Concernant le CMV, le dépistage du PTDM ne paraissait pas influencer la survenue de virémie ou de maladie à CMV. La réplication CMV, au même titre que concernant les complications macro-vasculaires, paraît intrinsèquement liée au statut PTDM en lui-même, avec un taux de réplication nettement supérieur dans les populations PTDM, qu'ils soient diagnostiqués ou non, possiblement du fait de l'environnement inflammatoire accompagnant le PTDM comme discuté plus haut. Cependant, on note que le statut diagnostiqué ne présente pas plus de survenue de maladies à CMV que la population contrôle, ce qui n'est pas constaté dans la population PTDM non diagnostiqué, qui présente une fréquence accrue de maladies à CMV comparé à la population contrôle.

Afin de vérifier l'impact d'un éventuel effet protecteur de la prise en charge thérapeutique du PTDM sur la survenue d'une maladie à CMV, nous avons comparé, dans la population PTDM, les patients ayant bénéficié d'un traitement adapté (c'est-à-dire dès leur diagnostic, maintenu tout au long de leur suivi), à ceux non diagnostiqués ou dont le traitement a été sevré de manière inadaptée.

On notait ainsi 2 survenue de maladie à CMV chez les patients « correctement traités » sur un nombre de total de 33 patients (soit 6 %), versus la survenue de 10 maladies à CMV chez les patients non ou mal traités, sur un total de 69 patients (soit 14.5%). Il n'existait pas de différence significative ( $p=0.328$ ), mais un OR à 0.38 (protecteur, soit une réduction du risque de 62 %), concernant le statut « PTDM correctement traité » sur la survenue d'une maladie à CMV. Ces résultats, même non significatifs, plaident en faveur d'une prise en charge adaptée et maintenue au long cours des diabètes post-transplantation rénale.

## **VI) CONCLUSION**

Les diabètes post-transplantation rénale sont des pathologies anciennes et fréquentes, mais dont la prise en charge est longtemps restée complexe du fait de leur définition variable au cours du temps. Des recommandations publiées en 2014 ont ainsi uniformisé les pratiques, permettant à tout praticien concerné par la greffe rénale ou la prise en charge de la pathologie diabétique, la pose d'un diagnostic clair et précis, pouvant ainsi par la suite optimiser la prise en charge thérapeutique.

Des facteurs de risques sans équivoque existent, permettant d'orienter le dépistage. Il est fondamental de retenir que les hyperglycémies post-greffe ne sont plus considérées comme un diagnostic de PTDM, mais nécessitant une prise en charge thérapeutique tout aussi rigoureuse, même si ces hyperglycémies ne sont pas associées à un taux accru de complications au long cours. A nouveau, le dépistage des anomalies glucidiques pré-greffe est au centre du débat, afin de pouvoir poser sans équivoque le diagnostic de PTDM, et ne pas ainsi méconnaître les pathologies diabétiques de type 2 préalables à la greffe rénale.

Les diabètes post-transplantation rénale sont de plus associés à la survenue d'un grand nombre de complications, impliquant les sphères rénales, cardio-vasculaires, infectieuses... Il n'a cependant pas été exploré dans cette étude l'impact du PTDM sur la survenue des pathologies néoplasiques, qui serait à évaluer dans d'autres travaux.

Il persiste des questions non résolues, notamment concernant la prise en charge thérapeutique de ce type de diabète. Plusieurs études ont été menées, et d'autres sont actuellement en cours, évaluant les différentes options thérapeutiques disponibles, des insulino-sensibilisateurs tels que la Metformine, en passant par les inhibiteurs des DDP-4, les agonistes du GLP-1 ou même les inhibiteurs de SGLT-2, en n'oubliant pas bien sûr l'insulinothérapie. Des recommandations sur ces prises en charges médicamenteuses devraient voir le jour, à nouveau dans le but d'uniformiser les pratiques, mais ces recommandations nécessitent de solides preuves scientifiques que les chercheurs et les cliniciens tentent de fournir au travers des travaux menés actuellement, ou qui l'ont été par le passé.

Concernant les pistes d'avenir, une étude (71) de 2017 a mis en évidence que les traitements immunosuppresseurs comme le Tacrolimus ou le Sirolimus pouvaient altérer la composition du microbiote intestinal, avec une composition microbienne ainsi induite proche de celle mise en évidence chez des patients présentant d'authentiques diabètes de type 2. Cela représente un nouvel horizon de recherche et éventuellement de thérapeutique, dans la prise en charge complexe et multidisciplinaire que représentent les diabètes post-transplantation rénale.

## **VII) BIBLIOGRAPHIE**

1. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions: Consensus Recommendations for PTDM. *Am J Transplant.* sept 2014;14(9):1992-2000.
2. Watson CJE, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth.* janv 2012;108:i29-42.
3. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet.* déc 2016;388(10063):3006-16.
4. Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, Stolk RP, Gans ROB, Navis G, et al. Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction and Risk of New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. *Diabetes Care.* 1 juill 2013;36(7):1926-32.
5. Hjelmeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin Resistance After Renal Transplantation: Impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care.* 1 déc 2001;24(12):2121-6.
6. Bloom RD, Crutchlow MF. New-Onset Diabetes Mellitus in the Kidney Recipient: Diagnosis and Management Strategies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1 mars 2008;3(Supplement 2):S38-48.
7. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-Onset Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Discharged on Steroid-Free Immunosuppression: Transplantation. *févr 2011;91(3):334-41.*
8. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of Acute Rejection and New-Onset Diabetes on Long-Term Transplant Graft and Patient Survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* 20 févr 2008;3(3):814-21.
9. Heldal TF, Ueland T, Jenssen T, Hartmann A, Reisaeter AV, Aukrust P, et al. Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: a retrospective study. *Transpl Int.* mai 2018;31(5):510-9.
10. Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez AE, Brito-Casillas Y, Wagner A, De Vries APJ, Cuesto G, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic  $\beta$  Cells. *Am J Transplant.* nov 2017;17(11):2829-40.

11. Hornum M, Jorgensen KA, Hansen JM, Nielsen FT, Christensen KB, Mathiesen ER, et al. New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 avr 2010;5(4):709-16.
12. Vincenti F, Tuncer M, Castagneto M, Klinger M, Friman S, Scheuermann E-H, et al. Prospective, Multicenter, Randomized Trial to Compare Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism in Patients Receiving Cyclosporine Microemulsion Versus Tacrolimus After De Novo Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. mars 2005;37(2):1001-4.
13. Gelens MACJ, van Hooff JP, Usvyat L, Christiaans MH. No evidence for progressive deterioration in stimulated insulin secretion in renal transplant recipients after 12 years tacrolimus exposure. *J Diabetes Complications*. sept 2017;31(9):1384-8.
14. Kasiske BL, Snyder JJ. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant*. :8.
15. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth C-G. Some Characteristics of Steroid Diabetes: A Study in Renal-Transplant Recipients Receiving High-Dose Corticosteroid Therapy. *Diabetes Care*. 1 janv 1983;6(1):23-5.
16. Gallo R, Natale M, Vendrame F, Boggi U, Filipponi F, Marchetti P, et al. In vitro effects of mycophenolic acid on survival, function, and gene expression of pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol*. déc 2012;49(S1):123-31.
17. Aasebo W, Midtvedt K, Valderhaug TG, Leivestad T, Hartmann A, Reisaeter AV, et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 1 avr 2010;25(4):1289-93.
18. Garnock-Jones KP. Belatacept In Adult Kidney Transplant Recipients. 2012;12.
19. Bussiere CT, Lakey JRT, Shapiro AMJ, Korbitt GS. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells. *Diabetologia*. 5 sept 2006;49(10):2341-9.
20. Teutonico A. Glucose Metabolism in Renal Transplant Recipients: Effect of Calcineurin Inhibitor Withdrawal and Conversion to Sirolimus. *J Am Soc Nephrol*. 24 août 2005;16(10):3128-35.
21. Di Paolo S. Chronic Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin Signaling Downregulates Insulin Receptor Substrates 1 and 2 and AKT Activation: A Crossroad between Cancer and Diabetes? *J Am Soc Nephrol*. 1 août 2006;17(8):2236-44.

22. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 25 juin 2008;19(7):1411-8.
23. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, et al. mTOR Inhibition by Rapamycin Prevents -Cell Adaptation to Hyperglycemia and Exacerbates the Metabolic State in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 1 avr 2008;57(4):945-57.
24. Manrique C, Johnson M, Sowers JR. Thiazide Diuretics Alone or With -Blockers Impair Glucose Metabolism in Hypertensive Patients With Abdominal Obesity. *Hypertension.* 1 janv 2010;55(1):15-7.
25. Hjelmæsæth J, Jenssen T, Hagen M, Egeland T, Hartmann A. Determinants of insulin secretion after renal transplantation. *Metabolism.* mai 2003;52(5):573-8.
26. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of Metabolic Syndrome on Graft Function and Survival After Cadaveric Renal Transplantation. *Am J Kidney Dis.* juill 2006;48(1):134-42.
27. Joss N, Staats CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant.* janv 2007;21(1):136-43.
28. COSIO FG, PESAVENTO TE, KIM S, OSEI K, HENRY M, FERGUSON RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. :7.
29. Chakkerá HA, Chang Y-H, Ayub A, Gonwa TA, Weil EJ, Knowler WC. Validation of a Pretransplant Risk Score for New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. *Diabetes Care.* 1 oct 2013;36(10):2881-6.
30. Kalil RS, Carpenter MA, Ivanova A, Gravens-Mueller L, John AA, Weir MR, et al. Impact of Hyperuricemia on Long-term Outcomes of Kidney Transplantation: Analysis of the FAVORIT Study. *Am J Kidney Dis.* déc 2017;70(6):762-9.
31. Gerhardt U, Grosse Huttmann M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* oct 1999;13(5):375-9.
32. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* déc 2011;29(10):735-58.

33. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. sept 2004;47(9):1550-6.
34. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, et al. Incidence and Cost of New Onset Diabetes Mellitus Among U.S. Wait-Listed and Transplanted Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. mai 2003;3(5):590-8.
35. Abou-Ayache R, Büchler M, Le Pogamp P, Westeel P-F, Le Meur Y, Etienne I, et al. The Influence of Cytomegalovirus Infections on Patient and Renal Graft Outcome: A 3-year, Multicenter, Observational Study (Post-ECTAZ Study). *Transplant Proc*. sept 2011;43(7):2630-5.
36. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 11 janv 2018 [cité 8 juin 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-017-9440-1>
37. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-Transplant Diabetes Mellitus and HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Clinical Studies. *Am J Transplant*. oct 2005;5(10):2433-40.
38. Pruett TL. Racial Variation in Medical Outcomes among Living Kidney Donors. *Yearb Surg*. janv 2011;2011:102.
39. Chakkerla HA, Hanson RL, Raza SM, DiStefano JK, Millis MP, Heilman RL, et al. Pilot Study: Association of Traditional and Genetic Risk Factors and New-Onset Diabetes Mellitus Following Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. déc 2009;41(10):4172-7.
40. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthonont P, Erickson SB. The Risk for New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. déc 2016;40(6):521-8.
41. Chen Y, Sampaio MS, Yang JW, Min D, Hutchinson IV. Genetic Polymorphisms of the Transcription Factor NFATc4 and Development of New-Onset Diabetes After Transplantation in Hispanic Kidney Transplant Recipients: Transplantation. févr 2012;93(3):325-30.
42. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of New-Onset Diabetes after Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1 mai 2014;25(5):1037-49.

43. Yates CJ, Furlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation-Changes and Challenges: NODAT: Changes and Challenges. *Am J Transplant.* avr 2012;12(4):820-8.
44. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular Consequences of New-Onset Hyperglycemia After Kidney Transplantation: *Transplant J.* août 2012;94(4):377-82.
45. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. NEW-ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION: 2003 INTERNATIONAL CONSENSUS GUIDELINES1: *Transplantation.* mai 2003;75(Supplement):SS3-SS24.
46. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al. Incidence and Risk Factors of Glucose Metabolism Disorders in Kidney Transplant Recipients: Role of Systematic Screening by Oral Glucose Tolerance Test: *Transplantation.* févr 2011;1.
47. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmesaeth J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed Diabetes in Kidney Transplant Candidates: A Case-Finding Strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1 avr 2010;5(4):616-22.
48. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowers R, Sharif A. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int.* mars 2013;26(3):315-21.
49. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* févr 2006;69(3):588-95.
50. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Single-centre study of 628 adult, primary kidney transplant recipients showing no unfavourable effect of new-onset diabetes after transplant. *Diabetologia.* févr 2015;58(2):334-45.
51. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Ibrahim HN, Payne WD, Gruessner RWG, et al. Posttransplant Diabetes Mellitus and Acute Rejection: Impact on Kidney Transplant Outcome: *Transplantation.* févr 2008;85(3):338-43.
52. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting Coronary Heart Disease after Kidney Transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant.* févr 2010;10(2):338-53.
53. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: Role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int.* août 2006;70(4):757-64.

54. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic Complications Associated With New-Onset Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients: Transplantation. avr 2007;83(8):1027-34.
55. Siraj ES, Abacan C, Chinnappa P, Wojtowicz J, Braun W. Risk Factors and Outcomes Associated With Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients. Transplant Proc. juin 2010;42(5):1685-9.
56. Lv C, Chen M, Xu M, Xu G, Zhang Y, He S, et al. Influencing Factors of New-Onset Diabetes after a Renal Transplant and Their Effects on Complications and Survival Rate. Fiorina P, éditeur. PLoS ONE. 9 juin 2014;9(6):e99406.
57. Armstrong KA. Should an Oral Glucose Tolerance Test Be Performed Routinely in All Renal Transplant Recipients? Clin J Am Soc Nephrol. 9 nov 2005;1(1):100-8.
58. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. Diabetologia. juin 2011;54(6):1341-9.
59. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. Am J Transplant. juin 2007;7(6):1506-14.
60. COSIO FG, KUDVA Y, TEXTOR SC, GRIFFIN MD, STEGALL MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. :7.
61. Chakkerla HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, et al. Relationship between Inpatient Hyperglycemia and Insulin Treatment after Kidney Transplantation and Future New Onset Diabetes Mellitus. Clin J Am Soc Nephrol. 1 sept 2010;5(9):1669-75.
62. Park S-C, Yoon Y-D, Jung H-Y, Kim K-H, Choi J-Y, Park S-H, et al. Effect of Transient Post-transplantation Hyperglycemia on the Development of Diabetes Mellitus and Transplantation Outcomes in Kidney Transplant Recipients. Transplant Proc. avr 2015;47(3):666-71.
63. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier J-F, Dulphy N, et al. Natural Killer Cell Function, an Important Target for Infection and Tumor Protection, Is Impaired in Type 2 Diabetes. Ahlenstiel G, éditeur. PLoS ONE. 25 avr 2013;8(4):e62418.

64. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The Efficacy and Safety of 200 Days Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* mai 2010;10(5):1228-37.
65. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mai 2018;13(5):755-62.
66. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk Factors and Long-Term Outcome of Transplant Renal Artery Stenosis in Adult Recipients After Treatment by Percutaneous Transluminal Angioplasty. *Am J Transplant.* janv 2006;6(1):95-9.
67. Eirin A, Zhang X, Zhu X-Y, Tang H, Jordan KL, Grande JP, et al. Renal vein cytokine release as an index of renal parenchymal inflammation in chronic experimental renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* févr 2014;29(2):274-82.
68. Kuo H-T, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of Pretransplant Diabetes Mellitus, New-Onset Diabetes After Transplant, and Acute Rejection With Transplant Outcomes: An Analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) Database. *Am J Kidney Dis.* déc 2010;56(6):1127-39.
69. Sheu A, Depczynski B, O'Sullivan AJ, Luxton G, Mangos G. The Effect of Different Glycaemic States on Renal Transplant Outcomes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1-6.
70. Hecking M, Haidinger M, Doller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1 avr 2012;23(4):739-49.
71. Bhat M, Pasini E, Copeland J, Angeli M, Husain S, Kumar D, et al. Impact of Immunosuppression on the Metagenomic Composition of the Intestinal Microbiome: a Systems Biology Approach to Post-Transplant Diabetes. *Sci Rep* [Internet]. déc 2017 Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-10471-2>

## VIII) ANNEXES :

### Annexe 1 : Analyse multivariée

Les éléments pré et post-greffe significativement associés ( $p < 0.05$ ) au PTDM en analyse multivariée :

- Greffe en Mai (OR 3.51)
- Age du receveur > 45 ans (OR 4.76)
- BMI patient > 25 kg/m<sup>2</sup> (OR 4.15)
- Hyalinose segmentaire et focale (OR 4.14)
- Hyperglycémies en post-greffe immédiat (OR 4.85)
- Traitement par diurétiques thiazidiques à M3 post-greffe (OR 19.5)
- Survenue d'un infarctus du myocarde ou d'une pose de stent cardiaque au cours du suivi (OR 7.34)
- Survenue d'une sténose de l'artère du greffon (hors sténose post-greffe immédiat) (OR 4.83)
- Survenue d'une maladie à CMV (OR 3.12)
- HLA A24 (OR 0.37)
- HLA B45 (OR 9.35)
- HLA B78 (OR 17.3)
- HLA DR1 (OR 1.98)

## Annexe 2 :

Diagnostics communs de PTDM	Hyperglycémies (30/57)	Pas d'hyperglycémies (27/57)	OR	P
<b>BMI moyen</b>	<b>27.43 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>26.87 kg/m<sup>2</sup></b>		<b>0.62</b>
<b>Age moyen</b>	<b>63 ans</b>	<b>58 ans</b>		<b>0.108</b>
<b>HTA</b>	<b>29 (96.7%)</b>	<b>26 (96.3%)</b>		<b>0.94</b>
<b>Dyslipidémie</b>	<b>17 (56.7%)</b>	<b>15 (55.6%)</b>		<b>0.93</b>
<b>Goutte</b>	<b>14 (46.7%)</b>	<b>6 (22.2%)</b>		<b>0.094</b>
<b>Antécédents CV</b>	<b>8 (26.7%)</b>	<b>6 (22.2%)</b>		<b>0.765</b>
<b>Sexe masculin</b>	<b>22 (73.3%)</b>	<b>17 (63%)</b>		<b>0.402</b>
<b>HSF</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>5 (18.5%)</b>		<b>0.4567</b>
<b>Maladie de Berger</b>	<b>2 (6.7%)</b>	<b>1 (3.7%)</b>		<b>1</b>
<b>GEM</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>1 (3.7%)</b>		<b>1</b>
<b>NAS</b>	<b>6 (20%)</b>	<b>5 (18.5%)</b>		<b>0.7515</b>
<b>Indéterminée</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>3 (11.1%)</b>		<b>0.4567</b>
<b>PKR</b>	<b>6 (20%)</b>	<b>2 (7.4%)</b>		<b>0.3044</b>
<b>Rang greffe &gt; 1</b>	<b>2 (6.7%)</b>	<b>4 (14.8%)</b>		<b>0.4077</b>
<b>Déjà dialysé</b>	<b>29 (96.7%)</b>	<b>25 (92.6%)</b>		<b>1</b>
<b>Tacrolimus</b>	<b>24 (80%)</b>	<b>23 (85.2%)</b>		<b>0.608</b>
<b>Ciclosporine</b>	<b>6 (20%)</b>	<b>4 (14.8%)</b>		<b>1</b>
<b>Certican</b>	<b>2 (6.7%)</b>	<b>3 (11.1%)</b>		<b>0.66</b>
<b>Myfortic</b>	<b>16 (53.3 %)</b>	<b>7 (25.9 %)</b>		<b>0.058</b>
<b>(multivariée)</b>			<b>3.26</b>	<b>0.0384 *</b>
<b>Cellcept</b>	<b>13 (43.3%)</b>	<b>17 (63%)</b>		<b>0.141</b>

HTA : hypertension artérielle - CV : cardio-vasculaires – HSF : hyalinose segmentaire et focale – GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse – NAS : néphro-angiosclérose  
 PKR : polykystose rénale

### Annexe 3 :

Comparaison des différents éléments pré-greffe chez les patients PTDM en fonction de la survenue d'hyperglycémies précoces versus à distance de la greffe

POPULATION PTDM	HPG précoces 30/102 (29.4%)	HPG tardives 72/102 (70.6%)	Odds-Ratio	P
BMI patient	27.43 kg/m <sup>2</sup>	25.9kg/m <sup>2</sup>		<b>0.088</b>
Age patient	62.8 ans	58 ans		<b>&lt;0.0001 *</b>
Sexe masculin	22 (77.3%)	45 (62.5%)		0.296
HSF	3 (10%)	6 (8.3%)		0.819
Berger	1 (3.3%)	9 (12.5%)		0.2738
GEM	2 (6.7%)	3 (4.2%)		0.6295
Néphropathie indéterminée	3 (10%)	17 (23.6%)		0.171
Néphro-angiosclérose	7 (23.3%)	9 (12.5%)		0.231
PKR	7 (23.3%)	13 (18.1%)		0.588
Déjà greffé	2 (6.7%)	8 (11.1%)		0.719
Déjà dialysé	28 (93.3%)	62 (86.1%)		0.313
Naissance Afrique	2 (6.7%)	13 (18.1%)		0.22
Age > 50 ans	27 (90%)	54 (75%)		<b>0.099 .</b>
BMI patient > 30 kg/m <sup>2</sup>	22 (73.3%)	45 (62.5%)	<b>1.33</b>	<b>0.0243 *</b>
Hypertension	29 (96.7%)	66 (91.7%)		0.38
Dyslipidémie	17 (56.7%)	43 (59.7%)		0.77
Goutte	<b>14 (46.7%)</b>	<b>15 (20.8%)</b>	<b>1.32</b>	<b>0.015 *</b>
Antécédents cardio-vasculaires	8 (26.7%)	11 (15.3%)		0.263
Simulect	15 (50%)	45 (62.5%)		0.184
Tacrolimus	24 (80%)	57 (79.2%)		0.97
Ciclosporine	5 (16.7%)	13 (18.1%)		1
Myfortic	<b>16 (53.3%)</b>	<b>23 (31.9%)</b>	<b>1.30</b>	<b>0.0454 *</b>
Cellcept	13 (43.3%)	41 (56.9%)		0.211
Certican	2 (6.7%)	7 (9.7%)		1
Béta-bloquants à la greffe	12 (40%)	36 (50%)		0.357
Béta-bloquants à M3	13 (43.3%)	37 (51.4%)		0.46
Thiazidiques à la greffe	3 (10%)	3 (4.2%)		0.553
Thiazidiques à M3	1 (3.3%)	6 (8.3%)		0.667
Risque rouge	4 (13.3%)	5 (6.9%)		0.443
Donneur homme	19 (63.3%)	38 (52.8%)		0.329
Donneur décédé	27 (90%)	61 (84.7%)		0.483
Donneur CMV positif	19 (63.3%)	44 (61.1%)		0.833
Receveur CMV positif	15 (50%)	42 (58.3%)		0.44

## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Les diabètes post-transplantation rénale sont une complication fréquente dans la population transplantée rénale, et dont la prévalence augmente au cours des décennies, en parallèle du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population mondiale. Les diagnostics de ces diabètes sont difficiles, du fait de la survenue d'hyperglycémies transitoires post-greffe rendant complexe la prise en charge de cette pathologie. Les implications en termes de morbi-mortalité de ces pathologies sont également non négligeables. La littérature a mis en évidence que les diagnostics rétrospectifs de diabète post-transplantation rénale ont une prévalence deux fois supérieure à celle des diagnostics posés au cours du suivi. Il a donc été exploré dans l'unité de transplantation rénale du CHU de Bordeaux la validité rétrospective des diagnostics de diabète post-transplantation rénale de 2011 à 2015, ainsi que les implications de ces diabètes dans les complications post-greffe, telles que fonction du greffon, pathologies cardio-vasculaires et infectieuses.

**Mots clés :** Diabète – Transplantation rénale – Diagnostic – Complications post-greffe – Dépistage – Hyperglycémie – Cytomégalovirus

---

## **DIAGNOSTIC VALIDITY OF KIDNEY POST-TRANSPLANTATION DIABETES MELLITUS : IMPLICATIONS WITH RENAL, CARDIOVASCULAR AND INFECTIOUS COMPLICATIONS**

Post-transplantation diabetes mellitus is a common complication in kidney transplant recipients. Its prevalence is increasing with time, aging of this population, increase of overweight and obesity prevalence, widely use of tacrolimus. The diagnoses of these diabetes are difficult, because of the occurrence of post-transplant transient hyperglycaemia, making complex the management of this pathology. The implications in terms of morbidity and mortality of these pathologies are also significant. The literature has shown that retrospective diagnoses of post-transplantation diabetes mellitus are twice as prevalent as diagnoses made during follow-up. It has therefore been explored in the renal transplantation unit of the CHU of Bordeaux the retrospective validity of diagnoses of post-transplant diabetes mellitus from 2011 to 2015, as well as the implications of these diabetes in term of post-transplant complications, such as graft function, cardiovascular and infectious diseases.

**Keywords :** Diabetes mellitus – Kidney transplant – Diagnosis – Post-transplant complications – Screening – Hyperglycaemia – Cytomegalovirus

---

**DISCIPLINE :** ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE ET MALADIES  
METABOLIQUE