



HAL
open science

Évolution et facteurs de risque des désordres glycémiques au décours de la transplantation rénale : étude rétrospective monocentrique à propos de 76 cas greffes au CHU de Rouen

Anne-Laure Le Lepvrier

► To cite this version:

Anne-Laure Le Lepvrier. Évolution et facteurs de risque des désordres glycémiques au décours de la transplantation rénale : étude rétrospective monocentrique à propos de 76 cas greffes au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03004604

HAL Id: dumas-03004604

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03004604>

Submitted on 13 Nov 2020

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2019-2020

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

LE LEPVRIER Anne-Laure
NEE LE 04/02/1992 A Lisieux

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/10/2020

**EVOLUTION ET FACTEURS DE RISQUE DES DESORDRES GLYCEMIQUES
AU DECOURS DE LA TRANSPLANTATION RENALE : ETUDE
RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE A PROPOS DE 76 CAS GREFFES AU
CHU DE ROUEN**

PRESIDENT DE JURY : Pr Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THESE : Dr Lucile MOREAU-GRANGE

CO-DIRECTEUR DE THESE : Pr Gaëtan PREVOST

MEMBRES DU JURY : Pr Hervé LEFEBVRE, Pr Gaëtan PREVOST, Pr Dominique
GUERROT, Dr Lucile MOREAU-GRANGE, Dr Charlotte LAURENT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSEESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion

M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques

Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
-------------------------	-----------

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

Table des tableaux et des figures	p. 18
Abréviations	p. 20
Introduction	p. 21
<u>I Définition et diagnostic</u>	p. 21
A. Définition du diabète post-transplantation	
1. Historique du diabète post-transplantation rénale	
2. Définition du NODAT en 2003	
3. Définition du PTDM en 2013	
B. Diagnostic du diabète post-transplantation rénale	
1. Glycémie à jeun	
2. L'HbA1c et l'HGPO	
3. Recommandations du dépistage	
C. Évolution des profils glycémiques post-transplantation	
1. Hyperglycémie précoce transitoire	
2. Diabète post-transplantation rénale	
3. Pré-diabète post-transplantation	
4. Évolution du diabète post-transplantation	
<u>II Épidémiologie</u>	p. 31
A. Incidence	
B. Facteurs de risque	
1. Facteurs de risque pré-transplantation rénale	
a. Age	
b. Terrain génétique	
c. Pathologie néphrologique sous-jacente	
d. Surpoids et Obésité	
e. Intolérance au glucose et syndrome métabolique	
f. Insulinorésistance	
2. Facteurs de risque post-transplantation	
a. Traitements immunosuppresseurs	
b. Infection	
c. Incompatibilité HLA	
d. Donneur décédé	
e. Rejet aigu	
f. Autres facteurs de risque	

III Physiopathologie p. 41

- A. Effet métabolique de la greffe rénale
- B. Polymorphisme génétique
- C. Effet métabolique des immunosuppresseurs
 - 1. Stéroïdes
 - 2. Inhibiteurs de la calcineurine
 - 3. Inhibiteurs de la voie mTOR
 - 4. Autres immunosuppresseurs

IV Conséquences et complications p. 52

- A. Conséquences du PTDM sur les résultats de la greffe rénale
 - 1. Risque de rejet du greffon rénal
 - 2. Risque d'infection post-greffe
 - 3. Mortalité
 - 4. Complications cardiovasculaires
- B. Complications du diabète en post-transplantation rénale
 - 1. Complications macroangiopathiques
 - 2. Complications microangiopathiques

V Prise en charge p. 55

- A. Traitement du diabète post-transplantation rénale : les thérapeutiques utilisables
 - 1. Règles hygiéno-diététiques
 - 2. Antidiabétiques oraux (ADO)
 - a. Biguanides
 - b. Sulfamides et glinides
 - c. Inhibiteurs de DDP-4
 - d. Analogues du GLP-1
 - e. Inhibiteurs du SGLT2
 - 3. Insulinothérapie
 - 4. Interactions des traitements avec les immunosuppresseurs
- B. Traitement du diabète post-transplantation rénale : en pratique
 - 1. Prise en charge des désordres glycémiques en post-opératoire immédiat
 - 2. Prise en charge d'une hyperglycémie précoce transitoire
 - 3. Prise en charge du diabète post-transplantation rénale (PTDM)
 - 4. Bilan des complications du diabète
 - 5. Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires

<u>VI Prévention</u>	p. 66
A. Dépistage du diabète en pré-transplantation rénale	
B. Dépister les sujets à risque de PTDM	
C. Mesures hygiéno-diététiques	
D. Intérêt d'un traitement intensif précoce ?	
E. Intérêt de l'adaptation du traitement immunosuppresseur ?	
Matériel et méthodes	p. 71
Résultats	p. 81
Discussion	p. 97
Conclusion	p. 105
Bibliographie	p. 107
Annexe n°1 : Compte-rendu d'hospitalisation d'HDJ en Endocrinologie à 3 mois	p. 123
Annexe n°2 : Composition du repas test	p. 124
Annexe n°3 : Description de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité à 3 mois chez les sujets ayant présenté une hyperglycémie précoce, et comparaison avec les diabétiques de type 2 et avec une population témoin, à partir de la thèse du Dr Bons évaluant le repas test chez ces deux dernières populations	p. 125
Annexe n°4 : Description du repas test à 3 mois chez les sujets PTDM, et comparaison avec les résultats de repas test chez les diabétiques de type 2 et chez une population témoin, à partir de la thèse du Dr Bons évaluant le repas test chez ces deux dernières populations	p. 125
Annexe n°5 : Répartition du pré-diabète, de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose à 3 et à 6 mois	p. 126

Table des tableaux et des figures

Tableau n°1 : Critères diagnostiques du diabète et du pré-diabète selon l' <i>American Diabètes Association (ADA)</i> , 2019	p. 23
Tableau n°2 : Facteurs sur-estimant ou sous-estimant l'hémoglobine glyquée A1c et leurs mécanismes	p. 24
Tableau n°3 : Gènes candidats de susceptibilité au diabète post-transplantation, <i>Dubois-Laforgue</i>	p. 43
Tableau n°4 : Résumé des mécanismes d'action généraux et des effets diabétogènes des immunosuppresseurs	p. 50
Tableau n°5 : Mécanismes d'action, avantages et limites d'utilisation des antidiabétiques	p.59
Tableau n°6 : Tableau résumant l'adaptation des traitements anti-diabétiques en fonction du stade de l'insuffisance rénale (dose maximale autorisée), la tolérance en post-transplantation rénale et les interactions avec les immunosuppresseurs	p. 60
Tableau n°7 : Caractéristiques générales des 76 patients étudiés	p. 84
Tableau n°8 : Comparaison à 3 mois des facteurs de risque pré-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes	p. 86
Tableau n°9 : Comparaison à 3 mois des facteurs de risque post-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes	p. 87
Tableau n°10 : Analyses univariées pour le groupe PTDM à 3 mois	p. 89
Tableau n°11 : Analyses univariées pour le groupe PTDM et pré-diabètes à 3 mois	p. 89
Tableau n°12 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM à 3 mois	p. 89
Tableau n°13 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM et pré-diabètes à 3 mois	p. 89
Tableau n°14 : Comparaison à 6 mois des facteurs de risque pré-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes	p. 90
Tableau n°15 : Comparaison à 6 mois des facteurs de risque post-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes	p. 91
Tableau n°16 : Analyses univariées pour le groupe PTDM à 6 mois	p. 93
Tableau n°17 : Analyses univariées pour le groupe PTDM et pré-diabètes à 6 mois	p. 93
Tableau n°18 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM à 6 mois	p. 93

Tableau n°19 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM et pré-diabète à 6 mois	p. 93
Tableau n°20 : Profils d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité à 3 mois chez les patients avec une hyperglycémie précoce	p. 95
Figure n°1 : Stratégie de dépistage du diabète post-transplantation, <i>Dubois-Laforgue</i>	p. 26
Figure n°2 : Critères diagnostiques du diabète et du pré-diabète, <i>Dubois-Laforgue</i>	p. 29
Figure n°3 : Évolution du diabète post-transplantation et du pré-diabète entre 3 mois et 36 mois post-transplantation, <i>Porrini et al</i>	p. 30
Figure n°4 : Facteurs d'insulino-résistance au cours de pathologies rénales chroniques, d'après <i>El Essawy et al</i>	p. 36
Figure n°5 : Facteurs de risque de diabète post-transplantation	p. 40
Figure n°6 : Effet métabolique de la greffe rénale en fonction des facteurs pré et post-transplantation, <i>El Essawy et al</i>	p. 41
Figure n°7 : Schéma résumant l'impact des inhibiteurs de la calcineurine et du sirolimus sur la voie de signalisation de l'insuline au niveau des tissus périphériques, <i>Shivaswamy et al</i> ...	p. 48
Figure n°8 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs utilisés au cours de la greffe rénale.....	p. 51
Figure n°9 : Diaphragme de flux	p. 81
Figure n°10 : Évolution du statut glycémique au cours des 6 premiers mois post-transplantation	p. 83
Figure n°11 et n°12 : Courbes ROC sur la glycémie à jeun à J7 pour le PTDM à 3 mois et à 6 mois	p. 94

Abréviations

ADA : American Diabetes Association

ADO : Antidiabétiques oraux

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

APA : Activité physique adaptée

AUC : Area under the curve

AVC : Accident vasculaire cérébral

CGM : Continuous Glucose Monitoring

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CT : Cholestérol total

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

DSA : Donor Specific Antibody

EAS : Société Européenne d'Athérosclérose

EBV : Virus Epstein-Barr

EPO : Erythropoïétine

ESC : Société Européenne de Cardiologie

FO : Fond d'oeil

GAJ : Glycémie à jeun

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

Hb : Hémoglobine

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGP : Hyperglycémie précoce

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTA : Hypertension artérielle

HSV : Virus Herpes Simplex

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MMF : Mycophénolate Mofétil

mTOR : mammalian-Target Of Rapamycin

NODAT : New-Onset Diabetes After Transplantation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

PTDM : Post-Transplantation Diabetes Mellitus

RHD : Règles Hygiéno-Diététiques

RR : Risque relatif

SGLT-2 : Sodium Glucose Co-transporteur Type 2

TG : Triglycérides

TGI : Taux de greffon incompatible

VHC : Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

La transplantation rénale est une option thérapeutique pour les maladies rénales chroniques en phase terminale dont la pratique a augmenté au cours de ces dernières décennies. La greffe rénale est associée au diabète *de novo* post-transplantation, à un risque accru d'infections, de complications cardiovasculaires et de mortalité. Le diabète post-transplantation majore le risque de pathologies cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité post-greffe rénale. Les taux d'incidence et les facteurs de risques mis en évidence sont très variables dans la littérature et n'ont jamais été étudiés au CHU de Rouen. Les critères diagnostiques ont évolué au fil des ans, devant une importante sous-estimation du diabète post-greffe. Cette étude évalue le profil glycémique des patients nouvellement greffés rénaux au CHU de Rouen et analyse de façon exhaustive les facteurs de risques, au vu de la littérature récente et de l'évolution concernant le diagnostic et la prise en charge du diabète post-transplantation rénale.

I. Définition et diagnostic

A. Définition du diabète post-transplantation

1. Historique du diabète post-transplantation rénale

Le premier cas de diabète survenant chez un patient transplanté rénal a été décrit en 1964 par Starzl *et al* et dès cette époque, la responsabilité des immunosuppresseurs, en l'occurrence les glucocorticoïdes, a été évoquée. On parlait alors de diabète cortico-induit post-transplantation rénale et sa prévalence était estimée entre 4 et 46%.

Par la suite plusieurs définitions ont été utilisées, variant selon les centres de transplantations et selon les études. Les critères diagnostiques n'étaient pas standardisés et de ce fait la fréquence du diabète induit était sous estimée. Les critères les plus souvent utilisés étaient une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7.8 mmol/L (1,4 g/L) (correspondant à l'ancien seuil diagnostique du diabète) ou une insulinothérapie d'une durée supérieure à 30 jours.

2. Définition du NODAT en 2003

En 2003 ont eu lieu les premières recommandations internationales¹ sur le diagnostic des désordres glycémiques post-transplantation. Le terme de *New-Onset Diabetes After Transplantation* ou NODAT a été introduit et les critères diagnostiques adoptés étaient ceux utilisés par l'*American Diabetes Association* (ADA) pour la population générale, soit une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/L (1,26 g/L), une glycémie supérieure ou égale à 11.1 mmol/L (2,0 g/L) 2 heures après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75g de glucose, ou à n'importe quel moment de la journée si elle est associée à des symptômes.

3. Définition du PTDM en 2013

En 2013 a eu lieu une révision des recommandations internationales² sur la définition des désordres glycémiques post-transplantation rénale, l'identification des patients à risque, le diagnostic, la prévention et le traitement. Le terme de diabète post-transplantation (*Post Transplant Diabetes Mellitus* ou PTDM) a remplacé celui de NODAT qui excluait les diabètes pré-existants à la transplantation et méconnus, rarement réalisée en pratique. Le PTDM correspond donc simplement au diagnostic d'un diabète en post-transplantation. Par ailleurs il a été exclu de cette définition l'hyperglycémie précoce transitoire, le diagnostic de PTDM devant se faire que chez un patient stable avec des doses d'immunosuppresseurs stables, une fonction rénale stable et l'absence d'infection en cours. La plupart des études définissent un PTDM à partir de 3 mois post-transplantation. Enfin les critères diagnostiques recommandés sont ceux basés sur les critères de l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) et de l'*American Diabetes Association* (ADA) avec ajout de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à 6.5% dans les critères en notifiant que celle-ci ne doit pas être utilisée seule au cours de la première année post-transplantation (cf tableau n°1).

ADA ¹	
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.
¹A 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.

Tableau n° 1 : Critères diagnostiques du diabète et du pré-diabète selon l'American Diabetes Association (ADA), 2019³

Cependant il est apparu que la validité de ces critères diagnostiques n'était pas identique chez les patients transplantés et dans la population générale, et qu'ils doivent être adaptés, notamment au cours de la première année post-transplantation, mais aussi lors de la période pré-transplantation rénale.

B. Diagnostic du diabète post-transplantation rénale

Depuis les recommandations de 2003, puis de 2013 sur le diabète post-transplantation, les critères diagnostiques sont basés sur les critères de l'ADA et de l'OMS. Toutefois, la validité de ces critères n'est pas identique chez les sujets transplantés rénaux par rapport à la population générale, notamment concernant la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée.

1. Glycémie à jeun

La sensibilité de la glycémie à jeun est faible chez les sujets traités par corticothérapie : la freination de l'axe corticotrope post-corticothérapie induit en effet une baisse spontanée nocturne de la glycémie. Par ailleurs la glycémie à jeun peut être abaissée chez les sujets insuffisants rénaux du fait d'une diminution de la néoglucogénèse rénale. Une glycémie à jeun normale ne permet donc pas d'éliminer un diabète au sein de cette population, en particulier la première année post-transplantation rénale.

2. L'HbA1c et l'HGPO

L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) correspond à la fraction d'hémoglobine (Hb) exposée à la glycation non enzymatique de la partie N-terminale de la chaîne bêta de l'Hb A. La durée de vie des hématies étant de 120 jours, le taux d'HbA1c reflète l'exposition au glucose au cours de cette période. Le taux de glycation est influencé par la concentration en glucose et la durée d'exposition au glucose mais aussi par la température, le pH, le renouvellement des globules rouges et la concentration en hémoglobine.

L'HbA1c peut être sur-estimée par une anémie secondaire à une carence martiale, une carence en folate ou par défaut de production d'érythropoïétine (EPO). Elle peut être sous-estimée en cas d'hémolyse, d'anémie aiguë, de transfusion récente, et en cas d'hémodialyse du fait de la diminution de la demi-vie des globules rouges, mais aussi par un traitement par fer ou EPO. L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une surestimation de l'HbA1c par accumulation d'Hb carbamylée pouvant interférer avec la méthode de dosage⁴. Les facteurs pouvant interférer avec le dosage de l'HbA1c sont résumés dans le tableau n°2.

Sur-estimation HbA1c	Sous-estimation HbA1c	Mécanismes
Carence martiale	Traitement par fer	Diminution de la durée de vie des hématies (↓ HbA1c) ou allongement de la durée de vie des hématies (↑ HbA1c)
Carence en folate, vitamine B12	Traitement par vitamine B12	
Défaut de production d'EPO	Traitement par EPO	
Vieillessement	Hémolyse (dapsone, antirétroviraux, interféron)	
Alcoolisme	Anémie aiguë	
Splénectomie	Transfusion récente	
	Hémodialyse	
	Hépatopathie chronique	
Thalassémie (Hb F)	Drépanocytose (Hb S)	Modification de structure : Interférence avec le dosage
Hyperbilirubinémie	Hypertriglycémie	Interférence avec méthode de dosage
Aspirine, dérivés opiacés		
Insuffisance rénale chronique		Hb carbamylée : interférence avec méthode de dosage

Tableau n° 2: Facteurs sur-estimant ou sous-estimant l'hémoglobine glyquée A1c et leurs mécanismes

Plusieurs études ont été réalisées afin de comparer les différents tests diagnostiques dans le cadre du diabète post-transplantation rénale. En 2006, Sharif *et al*⁵ ont effectué des HGPO chez les patients ayant une glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/L (1,0 et 1,25 g/L), correspondant à 122 patients soit 91% de leur cohorte. Cinquante et un pour cent présentaient un trouble du métabolisme glucidique dont 10% de NODAT, 14% d'intolérance au glucose associé à une hyperglycémie modérée à jeun, 9% d'intolérance au glucose seule et 18% d'hyperglycémie modérée à jeun seule. Ces résultats attestent que la glycémie à jeun sous-estime la prévalence de NODAT et d'intolérance au glucose. En 2009, Valderhaug *et al*⁶ ont conclu qu'une glycémie à jeun entre 5,3 et 6,9 mmol/L (0,95 et 1,25 g/L), ou une HbA1c \geq 5,8%, ou une glycémie à jeun \geq 5,0 mmol/L (0,9 g/L) avec une HbA1c \geq 5,7%, au cours des 3 premiers mois post-transplantation, devrait faire rechercher un PTDM par une HGPO à 3 mois.

En 2013, Shabir *et al*⁷ ont montré une concordance de 88,9% entre une HbA1c \geq 6,5% et un test HGPO diagnostiquant un diabète à 3 et à 12 mois et une concordance de 98,7% entre une HbA1c $<$ 6,5% et un test HGPO normal. Il ont ensuite proposé un seuil diagnostique d'HbA1c à 6,2% à 3 mois et un seuil d'HbA1c à 6,5% à 12 mois. Il n'y avait pas d'argument pour que les patients aient une HbA1c faussée au cours de cette étude.

En 2019, Ussif *et al*⁸ ont comparé l'utilisation de l'HbA1c et de la glycémie à jeun à l'utilisation de l'HGPO pour le dépistage d'un PTDM à 1 an post-transplantation. La combinaison d'une glycémie à jeun \geq 1,26 g/L et d'une HbA1c \geq 6,5% permettait de diagnostiquer 86% des PTDM. A noter que la sensibilité pour le diagnostic de PTDM était de 43% pour une HbA1c \geq 6,5% et de 69% pour une HbA1c \geq 6,2%. La spécificité était de 97% pour une HbA1c $<$ 6,5% et 88% pour une HbA1c $<$ 6,2%.

3. Recommandations du dépistage

En 2013, Yates *et al*⁹ ont analysé les différents tests diagnostiques pour le dépistage du NODAT au cours des premières semaines puis à 3, 6 et 12 mois post-transplantation. La glycémie à jeun était peu sensible tout au long de la première année. Au cours des premières semaines post-transplantation la glycémie capillaire réalisée dans l'après-midi était plus sensible que l'HGPO. A partir de 3 mois ils ont montré la validité de l'utilisation de l'HbA1c en première intention, l'HGPO étant alors utilisée qu'en cas d'intolérance au glucose (soit une HbA1c entre 5.7 et 6.5%). Ce schéma permettrait de limiter les HGPO, qui est un test difficile à mettre en pratique de façon systématique et qui peut être mal toléré par les patients.

Cependant ils recommandent de faire d'emblée une HGPO si l'HbA1c est non interprétable notamment en cas d'anémie.

Suites à ces dernières études, les recommandations de 2013 ont inclus l'HbA1c $\geq 6.5\%$ comme critère diagnostique pour le PTDM à condition qu'elle ne soit pas utilisée seule au cours de la première année post-transplantation. L'HGPO est considérée comme le *GOLD standard* mais de réalisation parfois compliquée et peu sensible au cours des premières semaines. Une stratégie de dépistage a été proposée selon le délai post-transplantation (cf figure n°1)¹⁰. Il est recommandé de faire un dosage aléatoire de glycémie capillaire dans l'après-midi, notamment au cours des 6 premières semaines. Suivant la cinétique d'action des corticoïdes il semble judicieux de faire un contrôle glycémique vers 16h. A partir de 3 mois il est recommandé de réaliser un test d'HGPO. Cependant, du fait des difficultés d'effectuer ce test en systématique en pratique clinique, le dosage de l'HbA1c peut être fait en première intention, puis en deuxième intention l'HGPO en cas de conditions faussant l'HbA1c, d'hyperglycémie modérée à jeun (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/l) ou d'un état de pré-diabète (HbA1c entre 5,7 et 6,5%).

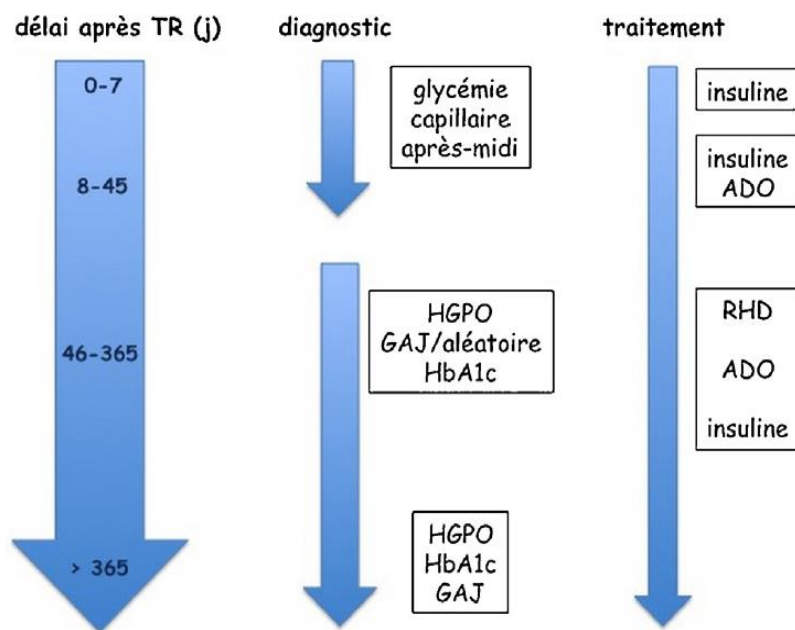


Figure n°1 : Stratégie de dépistage du diabète post-transplantation, *Dubois-Laforgue*¹⁰

TR : transplantation rénale ; ADO : antidiabétiques oraux ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; GAJ : glycémie à jeun ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; RHD : règles hygiéno-diététiques

C. Évolution des profils glycémiques post-transplantation

1. Hyperglycémie précoce transitoire

L'hyperglycémie précoce transitoire correspond aux désordres glycémiques qui surviennent au cours des 3 premiers mois post-transplantation et plus particulièrement au cours des 6 premières semaines. Cette hyperglycémie précoce est multifactorielle, principalement liée au stress péri-opératoire, à l'inflammation secondaire à la transplantation et à l'induction des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

Cependant il faut encore différencier l'hyperglycémie précoce transitoire au cours des trois premiers mois, de l'hyperglycémie en post-opératoire immédiate qui est présente au cours des deux premiers jours. La période per et post-opératoire immédiate entraîne une insulino-résistance qui correspond à une adaptation métabolique face à l'agression de la chirurgie, empêchant l'entrée intracellulaire au sein des tissus périphériques du glucose et ainsi permettant une redistribution du glucose aux organes tel que le rein. Cela entraîne une élévation de la glycémie au sein du secteur vasculaire, qui doit être tolérée jusqu'à 1,8 g/L lors des 48 premières heures post-transplantation en réanimation¹¹.

Il a été mis en évidence que la prévalence des désordres glycémiques immédiats (48 premières heures) post-transplantation était de 87% chez les sujets n'ayant pas de diabète avant la greffe. Par la suite, la prévalence de l'hyperglycémie précoce au cours des 3 premiers mois était de 66% chez les sujets non diabétiques avant la greffe¹². Dans la plupart des cas cette hyperglycémie précoce est transitoire et ne se développe pas en diabète *de novo* post-transplantation.

Il existe peu de données sur la prévalence du PTDM à 3 mois parmi ceux ayant présenté une hyperglycémie précoce. Ceci peut être expliqué par le fait que le diagnostic à 3 mois n'est pas encore systématique dans les pratiques cliniques et que dans de nombreuses études l'hyperglycémie précoce définit également le PTDM, sans distinction entre ces deux entités.

C'est le cas dans l'étude de *Porrini et al* où le PTDM « précoce » définit en réalité l'hyperglycémie précoce au cours des 3 premiers mois post-transplantation rénale. Parmi ceux avec un diabète post-transplantation, 79% étaient « précoces » (inférieur à 3 mois) et 21% étaient « tardifs » (supérieur à 3 mois). Concernant le diabète précoce, dans 62 % des cas il

persistait, dans 38% des cas la glycémie se normalisait et parmi ces derniers 17% récidivaient¹³.

2. Diabète post-transplantation rénale

Le diabète post-transplantation rénale se diagnostique à 3 mois après la greffe à condition qu'il n'y ait pas d'événement intercurrent pouvant induire des désordres glycémiques. On ne pourra parler de diabète post-transplantation rénale que si l'hyperglycémie persiste au-delà de 3 mois, alors que la fonction rénale reste stable, que les doses d'immunosuppresseurs deviennent stables et qu'il n'existe pas d'infections intercurrentes.

On distingue le PTDM précoce qui se développe au cours de la première année post-transplantation et le PTDM tardif qui se développe au-delà de 1 an post-transplantation¹⁴. Il faut cependant faire attention à la terminologie dans la littérature où le PTDM précoce peut en réalité désigner l'hyperglycémie précoce inférieure à 3 mois post-transplantation.

Le PTDM précoce est diagnostiqué dans la plupart des cas à 3 mois, à la suite de désordres glycémiques ayant débuté au cours des trois premiers mois. Le PTDM tardif survient principalement chez les sujets ayant présenté des hyperglycémies précoces transitoires au cours des trois premiers mois mais résolutives lors du dépistage du diabète à 3 mois. Que ce soit pour le PTDM précoce ou tardif, il peut soit persister, soit se résoudre, puis éventuellement récidiver.

3. Pré-diabète post-transplantation

Le pré-diabète, selon les critères diagnostiques de l'ADA publiés en 2019, regroupe l'ensemble des perturbations glycémiques que l'on peut dépister sur la glycémie à jeun, l'HGPO et l'HbA1c³ (cf tableau n°1). Cependant, dans la plupart des études, le pré-diabète est différencié en trois entités : l'hyperglycémie modérée à jeun définie par la glycémie à jeun, l'intolérance au glucose définie sur une HGPO et le pré-diabète défini par l'HbA1c. Ils sont résumés dans la figure n°2.

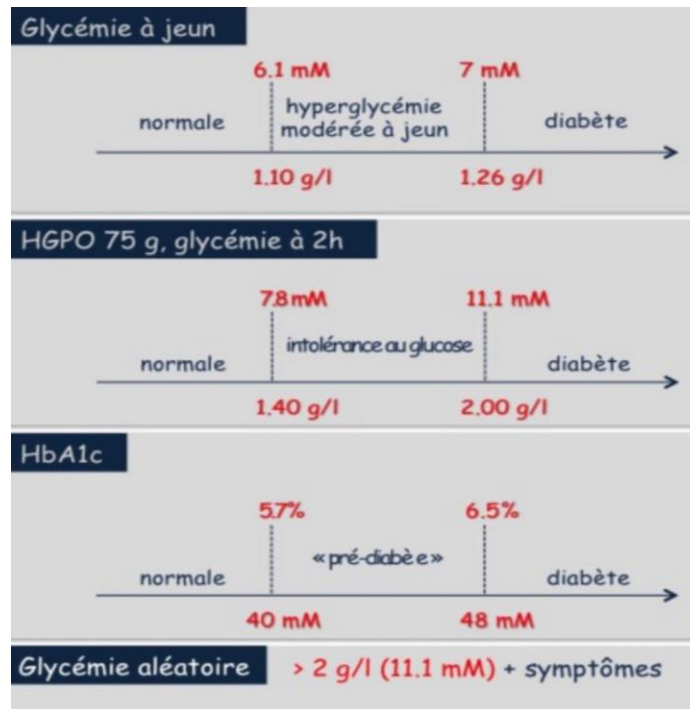


Figure n°2 : Critères diagnostiques du diabète et du pré-diabète, *Dubois-Laforgue*¹⁰
g/L : gramme par litre ; mM : millimoles ; % : pourcentage ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; HbA1c : Hémoglobine glyquée

Porrini *et al*¹³ ont montré qu'il y avait 30% de pré-diabète à 3 mois ; parmi eux, 14% étaient diagnostiqués sur la glycémie à jeun, 64% sur l'HGPO, et 22% sur la glycémie à jeun et l'HGPO. La prévalence du pré-diabète mise en évidence en post-transplantation à 3, 12, 24 et 36 mois était respectivement de 26, 22, 22 et 18%. Après un suivi de 36 mois, soit le pré-diabète persistait (36%), soit la glycémie se normalisait (43%), soit il y avait une évolution vers un PTDM (21%).

4. Évolution du diabète post-transplantation

Porrini *et al*¹³ ont regardé l'évolution du pré-diabète et du diabète au cours d'un suivi à partir de 3 mois post-transplantation rénale et jusqu'à 36 mois (cf figure n°3). A 3 mois et à 36 mois la prévalence du PTDM était d'environ 30% pour les deux. La prévalence du pré-diabète était de 26% à 3 mois et de 18% à 36 mois. Ce qui est intéressant est l'évolution du PTDM et du pré-diabète au cours de cette période : ainsi 78% de PTDM à 3 mois persistaient jusqu'à 36 mois, mais 11% étaient réversibles avec un état glycémique normal et 10% évoluaient en état de pré-diabète. Pour les sujets étant en pré-diabète à 3 mois, 21% évoluaient en PTDM expliquant la prévalence identique du PTDM entre 3 mois et 36 mois.

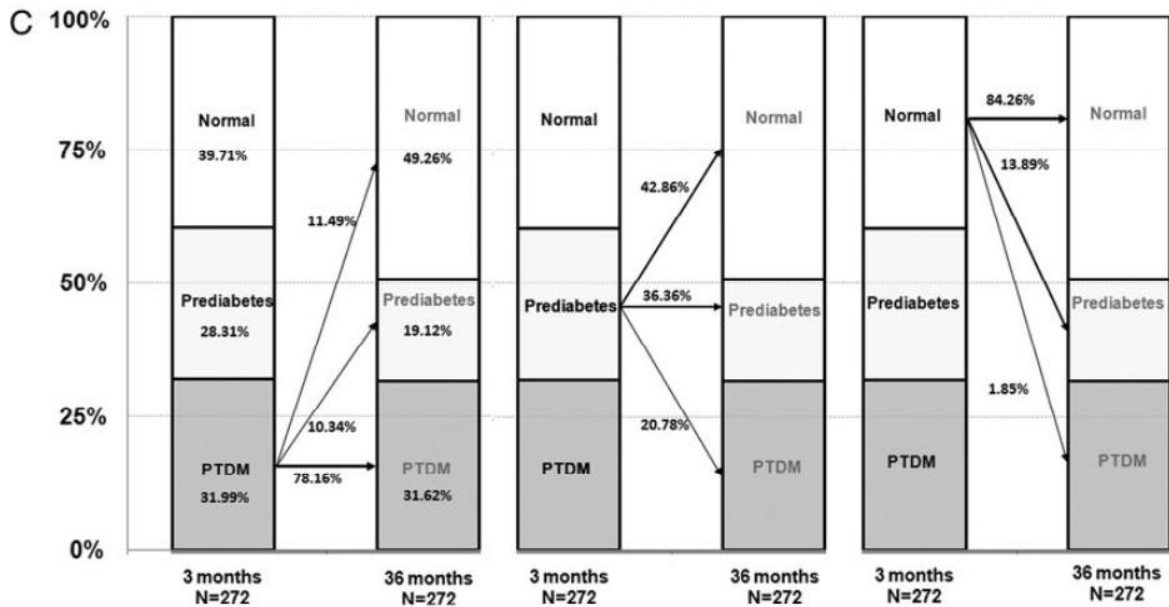


Figure n°3 : Évolution du diabète post-transplantation et du pré-diabète entre 3 mois et 36 mois post-transplantation, *Porrini et al*¹³

% : Pourcentage ; N : nombre ; PTDM : Post-Transplantation Diabetes Mellitus

Hur *et al* ont suivi des patients jusqu'à 7 ans post-transplantation rénale¹⁴. L'incidence du PTDM était de 39% à 1 an et 35,1% à 7 ans. Parmi les PTDM précoces, 40% étaient en rémission à 7 ans. Parmi les sujets n'ayant pas de PTDM à 1 an, 19,1% ont développé un PTDM tardif avec un risque majoré pour ceux ayant un pré-diabète présent à 1 an de la transplantation.

II. Épidémiologie

A. Incidence

Auparavant l'immunosuppression consistait en de fortes doses de stéroïdes à l'origine d'un diabète post-transplantation entre 40 et 60% des patients. Cette incidence a considérablement diminué avec l'apparition des nouveaux traitements immunosuppresseurs.

Les données de la littérature sur l'incidence sont difficilement interprétables du fait de l'absence de dépistage systématique du diabète en pré et en post-transplantation, de l'utilisation de différentes définitions pour le diabète post-transplantation, de diverses méthodes de diagnostic et de la variété des protocoles d'immunosuppresseurs mis en place. Une revue récente en 2019 met en évidence une incidence du diabète post-transplantation rénale variant de 5,5 à 60,2% dans la littérature¹⁵.

La plupart des cas de PTDM surviennent au cours de la première année suivant la transplantation¹⁶.

B. Facteurs de risque

On distingue les facteurs de risques pré-transplantation, qui sont pour la plupart ceux qui sont impliqués dans la survenue du diabète de type 2 dans la population générale et les facteurs de risque post-transplantation, en particulier les traitements par immunosuppresseurs. Il faut également distinguer les facteurs de risque qui sont modifiables et donc potentiellement accessibles à des mesures préventives.

Les facteurs de risques varient dans la littérature, notamment en fonction des définitions utilisées. La plupart des études analysant les facteurs de risques prennent des critères de diagnostics ne correspondant pas aux dernières recommandations de 2013. Les facteurs de risque les plus souvent retrouvés sont l'âge et l'IMC avant la transplantation. Ainsi l'incidence de PTDM est de 0,9% chez les sujets de moins de 35 ans avec un poids inférieur à 60kg, alors qu'elle est de 20,6% chez les sujets de plus de 50 ans pesant plus de 75kg¹⁷. L'ensemble des facteurs de risque sont résumés dans la figure n°5.

1. Facteurs de risque pré-transplantation rénale

a. Age

L'âge est associé au diabète post-transplantation de la même manière qu'il est associé au diabète de type 2 dans la population générale. Un âge supérieur à 40 ans au moment de la greffe est associé à un risque deux fois plus élevé de développer un diabète post-transplantation¹⁰. Ce risque augmente d'un facteur 1,5 tous les 10 ans. On peut donc prédire que la prévalence du PTDM augmentera au vu de la meilleure espérance de vie actuelle des sujets greffés rénaux.

L'âge est associé au développement d'un PTDM précoce et à un risque de PDTM persistant au-delà de la première année post-transplantation, cependant cette dernière association n'est pas retrouvée dans toutes les études¹⁸.

b. Terrain génétique

Antécédents familiaux

De même que dans la population générale, un patient ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2 est à haut risque de développer un diabète après la greffe. Le risque de PTDM est multiplié par un facteur 7 chez les apparentés de sujets diabétiques¹⁹. Cette forte corrélation a fait supposer que certains variants génétiques impliqués dans le diabète de type 2 pourraient être retrouvés chez les patients atteints de diabète post-transplantation rénale. L'histoire familiale de diabète est aussi associée à une hyperglycémie précoce post-transplantation et à l'évolution vers un PTDM.

Ethnicité

Le risque de développer un PTDM est plus élevé chez les sujets afro-américains et hispaniques que chez les sujets caucasiens²⁰. De même, l'incidence est augmentée d'un facteur de 4.2 chez les sujets d'Asie du sud par rapport aux caucasiens²¹. Ces différences inter-ethniques peuvent s'expliquer par la prévalence plus élevée de polymorphismes génétiques associées au diabète de type 2 dans ces populations.

c. Pathologie néphrologique sous jacente

Polykystose rénale autosomique dominante

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est associée à une augmentation du risque du diabète post-transplantation dans plusieurs études. Il a été décrit un Odd Ratio (OR) de 2,41 pour cette association, avec un risque particulièrement élevé d'hyperglycémie précoce post-transplantation²².

Les patients ayant une PKRAD avec une fonction rénale normale ont une hausse de l'insulinorésistance²³. Ainsi une transplantation rénale pour PKRAD favorise le développement d'une insulinorésistance et d'une intolérance au glucose, mais sans atteinte démontrée de l'insulinosécrétion. Un des gènes impliqués dans le diabète de type 2 et le PTDM, l'*hepatocyte nuclear factor 4* (HNF-4), a également été identifié pour avoir un rôle dans la PKRAD.

Au moins une étude rétrospective ne montre aucune différence significative avec une incidence de 16,5% de PTDM chez les sujets avec une PKRAD et une incidence de 17,1% chez les sujets témoins, mais le protocole utilisé pour le diagnostic du PTDM n'était pas précis²⁴.

Autres facteurs de risque néphrologiques

Une étude a mis en évidence que la dialyse péritonéale était un facteur de risque significatif en analyse multivariée de développer un diabète en post-transplantation²⁵. Il n'existe pas d'étude comparant l'hémodialyse et la dialyse péritonéale comme facteurs de risque pour l'apparition du PTDM.

d. Surpoids et Obésité

Le surpoids avec un indice de masse corporel (IMC) ≥ 25 kg/m² et l'obésité ≥ 30 kg/m² sont des facteurs de risque majeurs bien connus du diabète de type 2, mais également du diabète post-transplantation puisque c'est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé dans la littérature. Il a été démontré que ce n'est pas la quantité de la masse grasse en soi qui est importante mais également sa localisation. En effet, la déposition du tissu adipeux au

niveau viscéral, reflété par un périmètre abdominal augmenté, est elle-même un facteur de risque cardio-métabolique.

L'obésité augmente le risque de PTDM d'un facteur de 1,8¹⁰. Ce risque s'accroît linéairement de 11% par point d'IMC au-delà de 25 kg/m²²⁶.

Il faut par ailleurs prendre en compte la prise pondérale d'environ 10% chez les patients au cours de la première année de leur greffe. Cet effet est en lien avec l'état de dénutrition et d'anorexie dans le cadre de leur insuffisance rénale terminale et de l'hémodialyse en pré-transplantation, et, d'autre part, de la reprise de l'appétit en post-transplantation (majorée dans les premières semaines par la corticothérapie). Les sujets jeunes ont tendance à prendre plus de poids que les sujets âgés (13,3% vs 8,3%), de même que les sujets afro-américains par rapport aux sujets caucasiens (14,6% vs 9,0%)²⁷.

Concernant l'évolution des désordres glycémiques post-transplantation, un IMC \geq 25 kg/m² est associé au développement d'un PTDM tardif qui peut apparaître 1 an après la transplantation¹⁸. Par ailleurs une hyperglycémie précoce transitoire chez un sujet avec un IMC \geq 25 kg/m² est plus à risque d'évoluer en PTDM persistant par la suite¹³.

Sur le plan physiopathologique, l'obésité est associée à une inflammation chronique qui favorise l'insulinorésistance²⁶. Le tissu adipeux produit des adipocytokines, incluant la leptine, le TNF-alpha, des interleukines et l'adiponectine. L'activation du TNF-alpha intervient dans le développement de l'insulinorésistance du fait de l'altération de la phosphorylation du récepteur de l'insuline et de la baisse de l'insulino-sensibilité des transporteurs du glucose. L'IL-6 est associée à une intolérance au glucose voire au diabète de type 2. Des niveaux élevés d'adiponectine diminuent de façon indépendante le risque de développer un diabète de type 2 et inversement il a été décrit qu'un faible taux d'adiponectine était un facteur de risque indépendant de développer un PTDM.

e. Intolérance au glucose et syndrome métabolique

Un travail évaluant les désordres glycémiques en pré et post-transplantation, par la réalisation d'une HGPO, a identifié une intolérance au glucose chez 18% des patients avant la greffe. Après transplantation 51,6% des patients ayant un PTDM avaient déjà une intolérance au glucose avant la transplantation. En analyse multivariée cette association était retrouvée avec un risque relatif (RR) de 2,4²⁸. L'intolérance au glucose en pré-transplantation est associée à un PTDM tardif¹⁸.

Le syndrome métabolique est défini par l'association d'au moins 3 critères parmi le périmètre abdominal (supérieure à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme), une glycémie à jeun entre 1,0 et 1,25 g/L, une pression artérielle supérieure à 130/85 mmHg, un taux de triglycéride plasmatique supérieur à 1,50 g/L, un taux de HDL cholestérol plasmatique inférieur à 0,40 g/L pour les hommes et inférieur à 0,50 g/L pour les femmes. A noter que le périmètre abdominal est souvent remplacé par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Il a été mis en évidence la présence d'un syndrome métabolique chez 22,6% des sujets post-transplantés rénaux à 1 an, et chez 37,7% des sujets à 7 ans, indépendamment du PTDM²⁹. Or en post-transplantation le syndrome métabolique est lié à une augmentation de risque de PTDM. Dans une étude de 2010, le syndrome métabolique était retrouvé chez 14,2% des sujets avec un PTDM, et il était associé à un PTDM persistant³⁰. En pré-transplantation le syndrome métabolique est un facteur prédictif du diabète en post-greffe.

f. Insulinorésistance

L'insulinorésistance favorise les désordres glycémiques en post-transplantation rénale, or elle est d'origine multifactorielle. On retrouve notamment ci-dessus l'obésité et le syndrome métabolique. Au cours d'une pathologie rénale chronique, plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une insulinorésistance : le mode de vie plus sédentaire que dans la population générale, l'inflammation et le stress oxydatif, l'altération des adipokines similaires à celles retrouvées dans l'obésité, le déficit en vitamine D, l'anémie, les perturbations du microbiote, les altérations de la voie de signalisation de l'insuline, l'hypersécrétion de l'angiotensine II (cf figure n°4)¹⁵. Enfin il existe une insulinorésistance en post-opératoire correspondant à un mécanisme d'adaptation métabolique face au stress physique que représente la chirurgie de transplantation rénale.

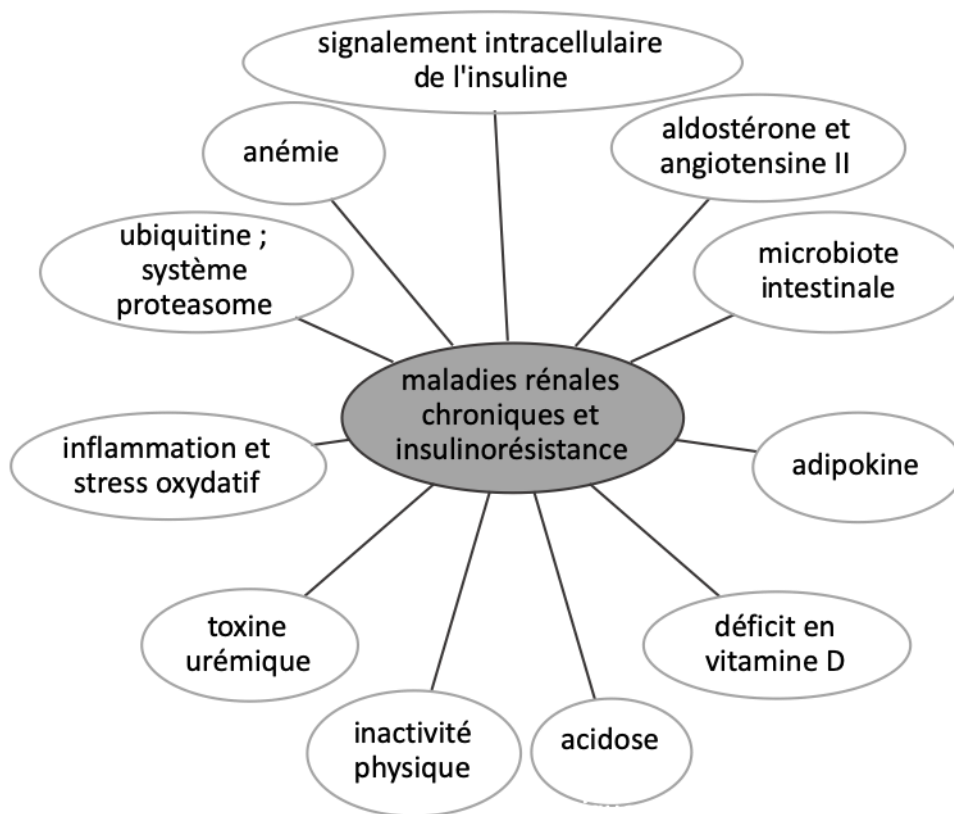


Figure n°4 : Facteurs d'insulino-résistance au cours de pathologies rénales chroniques, d'après *El Essawy et al*¹⁵

2. Facteurs de risque post-transplantation

a. Traitements immunosuppresseurs

Dans les années 1960 le traitement immunosuppresseur standard consistait en de fortes doses de stéroïdes. La prévalence du diabète post-transplantation était alors élevée aux alentours de 46%. Cependant du fait d'un changement des pratiques avec la diminution de l'exposition aux stéroïdes et aux anticalcineurines, de l'augmentation de l'incidence de l'obésité et l'élévation de l'âge des patients pouvant accéder à la transplantation, l'impact diabétogène direct des immunosuppresseurs est probablement moindre.

Les immunosuppresseurs impliqués dans la survenue du PTDM comprennent les stéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine et les inhibiteurs de mTOR. La comparaison du pouvoir diabétogène de chaque immunosuppresseur selon les données publiées est rendue difficile par l'utilisation de différentes définitions pour le PTDM et l'inclusion de patients présentant un diabète en pré-transplantation.

b. Infection

Hépatite C

L'infection par l'hépatite C (VHC) est un facteur de risque indépendant de développer un diabète post-transplantation. Une méta-analyse portant sur 10 études avec 2502 patients a mis en évidence une augmentation significative du risque de PTDM chez les sujets étant infectés par l'hépatite C avec un OR de 3,97³¹. Les études ne retrouvant pas cette association manquent souvent de puissance puisqu'elles incluent un faible nombre de sujets infectés par l'hépatite C.

Le mécanisme physiopathologique principal est une résistance à l'insuline qui favorise l'évolution vers un diabète³². Cette association est plus fréquente chez des patients ayant un terrain à risque, notamment chez les sujets âgés, obèses, ou avec une maladie hépatique avancée. Il existerait une relation directe entre le virus de l'hépatite C et l'insulinorésistance, avec une corrélation entre le niveau d'insulinorésistance et le taux de réplication virale en l'absence de fibrose significative ou d'obésité, en particulier pour les génotypes 1 et 4. Le mécanisme principal de cette insulinorésistance est une interaction entre protéines virales et la voie de signalisation de l'insuline avec une augmentation de certains facteurs SOCS (*Suppressor Of Cytokine Signaling*). D'autres mécanismes ont été invoqués pour cette association, incluant une toxicité virale directe sur les cellules bêta-pancréatiques, et des mécanismes auto-immuns.

Enfin, le PTDM des sujets présentant une hépatite C survient plus fréquemment chez ceux traités par tacrolimus par rapport à ceux traités par ciclosporine (57,8% versus 7,7%)³³.

Cytomégalovirus

Une infection à cytomégalovirus (CMV) est associée à une augmentation du risque de PTDM avec des OR variant selon les études de 1,94 à 4^{34 35}. Cette relation est en lien avec une diminution de la sécrétion insulinaire. Il a été suggéré un effet cytotoxique direct ou indirect du CMV sur les cellules bêta-pancréatiques par le biais de la production de cytokines pro-inflammatoires.

c. Incompatibilité HLA

Le nombre d'incompatibilité HLA entre donneur et receveur a également été évoqué comme facteur favorisant les troubles métaboliques lié à un état inflammatoire plus important et à une immunosuppression plus agressive. Il n'existe pas de seuil pour lequel le risque de diabète ou de syndrome métabolique est plus élevé.

d. Donneur décédé

Une étude rétrospective de 386 transplantations rénales a mis en évidence un risque de développer un PTDM 3,6 fois plus élevé lorsque les greffons étaient de donneurs décédés³⁶.

Les greffons de donneurs en état de mort cérébrale présentent un état inflammatoire avec une infiltration de lymphocytes T et de macrophages retrouvée sur les biopsies et une libération massive de cytokines pro-inflammatoires lors de la reperfusion telles que G-CSF, IL-6, IL-9, IL-16 et MCP-1³⁷. Lors de la reperfusion de reins de donneurs vivants, la libération en IL-6 et MCP-1 est plus modeste.

e. Rejet aigu

Le rejet aigu a été associé à un RR de 2,8 de développer un diabète post-transplantation rénale. L'état inflammatoire que cela entraîne favorise l'apparition de troubles métaboliques tel que des anomalies glycémiques, en lien avec l'insulinorésistance qui est un phénomène d'adaptation physiologique lors d'un stress aigu, comme développé ci-dessus. Par ailleurs l'utilisation d'une immunosuppression plus intensive dans ce contexte favorise le PTDM.

L'amélioration des protocoles d'immunosuppresseurs a permis de limiter le risque de rejet aigu, cependant la problématique actuelle est le rejet chronique humoral actif. Celui-ci est médié par les anticorps anti HLA dirigés spécifiquement contre les DSA (*Donor Specific Antibody*). Ainsi la présence de DSA historiques, à J0 ou *de novo*, est un facteur de risque de rejet humoral chronique actif.

f. Autres facteurs de risque

Carence en Vitamine D

L'association entre le risque de diabète de type 2 et la carence en vitamine D a été décrite dans la population générale. Une méta-analyse retrouve cette association avec un OR de 1,50³⁸. Un travail prospectif chez 444 sujets transplantés rénaux a mis en évidence qu'une concentration de vitamine D inférieure ou égale à 10 ng/mL au moment de la transplantation était un facteur de risque indépendant de diabète post-transplantation avec un OR de 2.4³⁹.

Sur le plan physiopathologique, une carence en vitamine D entraînerait une résistance à l'insuline ainsi qu'une diminution de l'insulinosécrétion.

Carence en magnésium

L'hypomagnésémie est très fréquente à la suite d'une transplantation rénale, notamment secondairement aux traitements par inhibiteurs de la calcineurine ou par diurétiques qui induisent une perte rénale de magnésium. Elle apparaît au cours des premières semaines suivant la greffe et peut persister pendant plusieurs années.

Une hypomagnésémie inférieure à 0,74 mmol/L est associée à une augmentation significative du risque de PTDM⁴⁰ et à une augmentation du risque cardiovasculaire. Une étude rétrospective a mis en évidence que les patients ayant un PTDM avaient significativement un taux plus bas de magnésium plasmatique comparé à ceux n'ayant pas de PTDM. Ce travail a également montré que l'association entre ciclosporine et PTDM disparaissait après ajustement sur le taux de magnésium en analyse multivariée, suggérant que l'effet diabétogène des ciclosporines serait partiellement lié à l'hypomagnésémie induite par ce traitement⁴¹.

L'effet diabétogène de l'hypomagnésémie n'est pas encore bien compris et peut être attribué à plusieurs mécanismes⁴². Cette carence pourrait réduire la sécrétion d'insuline pancréatique, mais aussi altérer les interactions avec le récepteur à l'insuline et/ou impacter la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline, entraînant une insulino-résistance. Il a été montré qu'une supplémentation de magnésium pendant 16 semaines pourrait améliorer l'insulino-sensibilité et le contrôle métabolique chez les patients diabétiques de type 2⁴³.

Cependant une étude randomisée concernant la supplémentation d'une carence en magnésium précocement en post-transplantation ne montre pas d'effet significatif sur l'équilibre glycémique ou l'insulino-résistance⁴⁴.

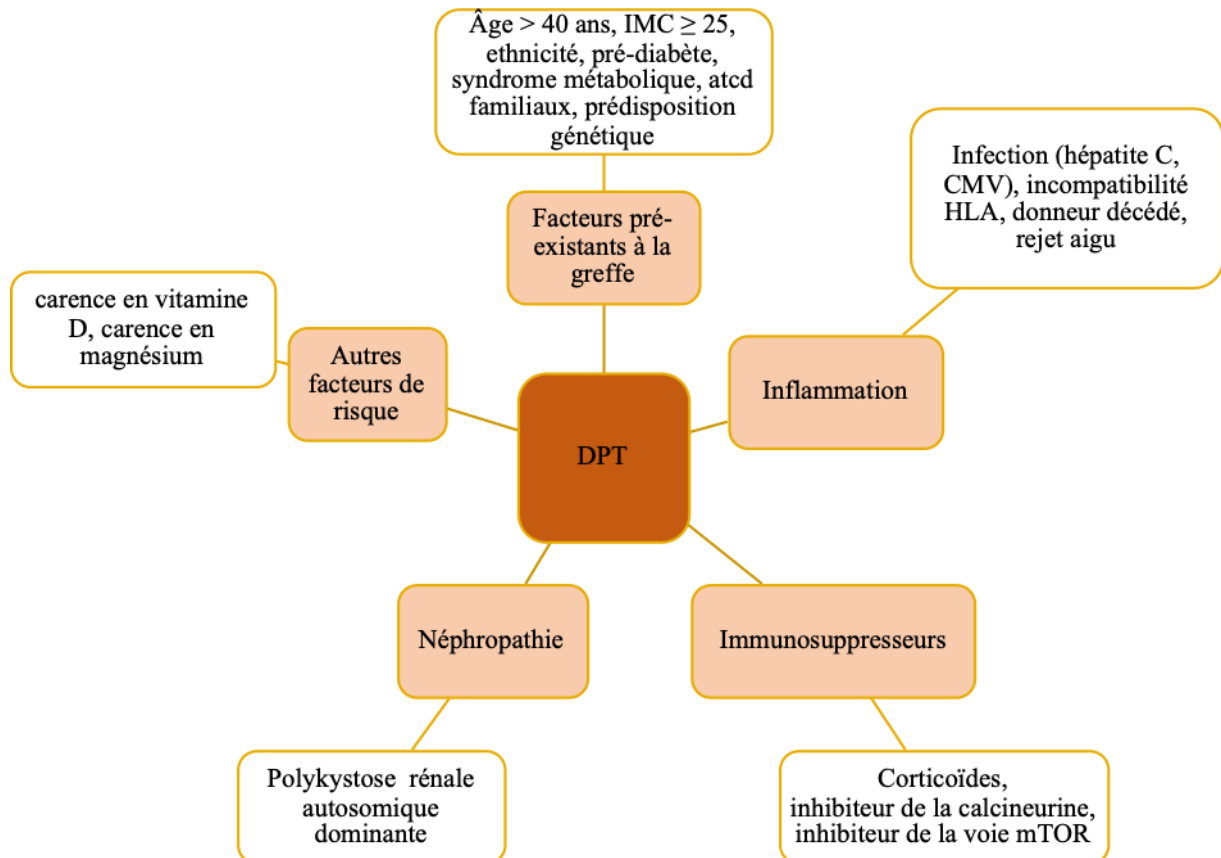


Figure n°5 : Facteurs de risque de diabète post-transplantation

PTDM : Post-Transplantation Diabetes Mellitus ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; CMV : Cytomégalo virus ; HLA : Human Leucoyte Antigen ; mTOR : mamalian-Target Of Rapamycin

III. Physiopathologie

A. Effet métabolique de la greffe rénale

L'état d'inflammation chronique induit par la greffe elle-même, et majoré par les épisodes infectieux ou de rejet aigu, la prise de poids post-transplantation et l'insulinorésistance, contribue au développement des anomalies glucidiques. Cependant le risque de développer un diabète post-transplantation persistant est plus élevé lorsqu'il existe un terrain prédisposant au diabète. L'augmentation de l'âge et de l'IMC des sujets pouvant accéder à la greffe rénale induit une majoration des sujets prédisposés à développer un PTDM. De même l'effet diabétogène des immunosuppresseurs est potentialisé sur un terrain favorable au développement d'un diabète.

Le diabète post-transplantation rénale est donc multifactoriel. Nous avons vu ci-dessus que celui-ci est favorisé chez les patients ayant un terrain métabolique et des prédispositions génétiques, mais plusieurs facteurs de risques peuvent venir s'y ajouter. Les mécanismes sont nombreux et peuvent s'intriquer (cf figure n°6). En effet le PTDM peut être lié à une insulinorésistance, à une altération de la voie de signalisation de l'insuline, à un trouble de l'insulino-sécrétion ou encore à une apoptose des cellules bêta-pancréatiques.

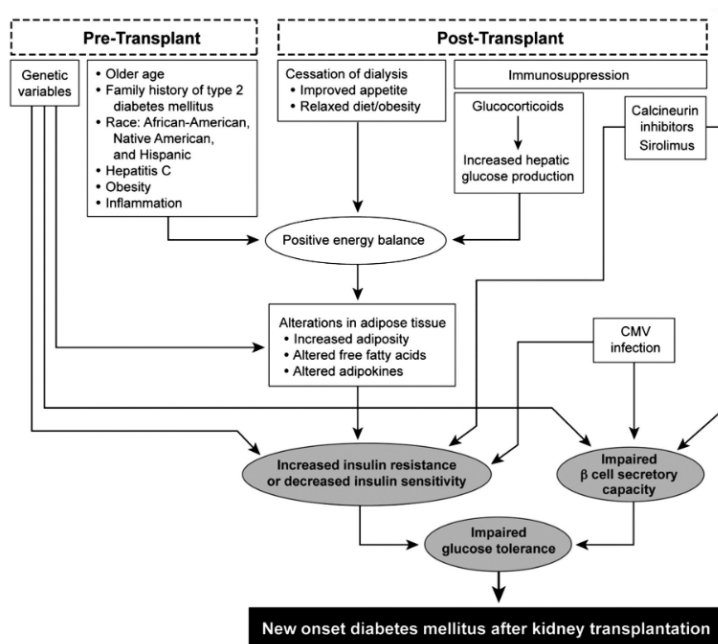


Figure n°6 : Effet métabolique de la greffe rénale en fonction des facteurs pré et post-transplantation, *El Essawy et al*¹⁵

B. Polymorphisme génétique

Des polymorphismes génétiques favorisant la survenue du diabète post-transplantation ont été identifiés impliquant des gènes associés au diabète de type 2, tels que TCF7L2 prédisposant au PTDM⁴⁵, ou SLC30A8 protégeant du PTDM⁴⁶. Des polymorphismes génétiques associés aux diabètes monogéniques, notamment pour HNF1A ou KCNJ1 ont également été retrouvés. Il a été rapporté le cas de deux patients porteurs d'une mutation hétérozygote de HNF1B, normoglycémiques lors de la transplantation rénale et développant un diabète au décours^{47 48}.

Il existe des polymorphismes selon l'ethnicité. Ainsi chez les sujets hispaniques, deux variants du gène *hepatocyte nuclear factor 4* (HNF-4A) et un variant du gène *insulin receptor substrate 1* (ISR1) sont significativement associés au diabète post-transplantation rénale, de même qu'ils sont en relation avec le diabète de type 2 dans cette même population⁴⁹.

L'étude de l'exome dans une population homogène a révélé des associations entre les patients ayant un diabète post-transplantation et le polymorphisme génétique impliqué dans l'apoptose des cellules β , notamment concernant les gènes DNAJC16, CELA 28, AGMAT, CASP9, NOX4, et NPPA⁵⁰.

L'inflammation chronique joue un rôle dans l'apparition du diabète de type 2 et post-transplantation rénale. Plusieurs polymorphismes des interleukines semblent être impliqués dans le développement du PTDM. La production d'IL-6 influence le risque de diabète post-transplantation rénale *via* l'insulinorésistance induite, surtout chez les sujets en surpoids et pour certains génotypes d'IL-6⁵¹. Par ailleurs plusieurs variants des interleukines tels que IL-1B, IL-2, IL-4, IL-7R, IL-17RE, IL-17R, et IL-17RB ont été associés au PTDM. Ceci est expliqué par leur implication dans l'inflammation des îlots des cellules β et l'apoptose de celles-ci⁵². En pratique clinique l'impact sur l'insulinosécrétion en post-transplantation rénale n'a pas été étudié.

L'allèle TaqI Tt du récepteur de la vitamine D augmente également significativement le risque de PTDM. La corrélation avec le dosage de la vitamine D n'a pas été évaluée⁵³. Le variant 276G/T du gène de l'adiponectine a été aussi associé au PTDM dans la population caucasienne⁵⁴.

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

Tableau n°3 : Gènes candidats de susceptibilité au diabète post-transplantation, *Dubois-Laforgue*¹⁰

C. Effet métabolique des immunosuppresseurs

1. Stéroïdes

L'effet immunosuppresseur des stéroïdes est lié d'une part à la diminution de l'expression des molécules du CMH II (Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type 2), et d'autre part à l'inhibition de la production d'IL-2 permettant de bloquer la prolifération lymphocytaire.

L'effet diabétogène des corticoïdes est dose-dépendante et s'exerce par plusieurs mécanismes⁵⁵. Ils sont essentiellement responsables d'une insulino-résistance avec une baisse de l'utilisation périphérique du glucose par les adipocytes et les cellules musculaires en inhibant les transporteurs du glucose GLUT-4, et sont à l'origine d'une élévation de la néoglucogénèse hépatique. Ils peuvent diminuer l'insulinosécrétion par l'inhibition du transporteur GLUT-2, l'inhibition du canal potassique et l'altération de l'exocytose des vésicules de sécrétion d'insuline. Ils peuvent provoquer une apoptose des cellules β lorsqu'ils sont utilisés à de fortes doses. Cette apoptose est liée à une déphosphorylation de Bad, protéine de la famille BCL-2. Le risque de PTDM sous corticothérapie au long cours est également favorisé par la stimulation de l'appétit induisant une prise de poids.

L'impact est plus important lors de bolus de corticoïdes, qui sont utilisés précocement en post-transplantation, que lors d'une corticothérapie au long cours à faible dose.

Les anomalies glucidiques sous corticoïdes se manifestent par une hyperglycémie importante en fin de journée alors que la glycémie à jeun le matin au réveil est normale voire basse. Ceci correspond au profil pharmacodynamique des glucocorticoïdes avec une insulino-résistance augmentant au cours de la journée.

Il existe une relation dose-dépendante entre les stéroïdes et les désordres glycémiques en post-transplantation rénale. Une dose faible et une courte durée de traitement sont toutes deux associées à une baisse du risque métabolique et donc du PTDM. Bottes *et al*⁵⁶ ont réalisé une étude randomisée afin d'évaluer l'apparition du diabète chez les sujets traités par tacrolimus pour qui la corticothérapie avec 10 mg de prednisolone était soit arrêtée à J7 post-greffe ou soit arrêtée progressivement entre 3 et 6 mois. L'incidence de diabète était de 8% chez les patients ayant arrêté précocement les corticoïdes contre 30,3% pour ceux qui ont eu une corticothérapie prolongée. Par ailleurs tous les cas du premier groupe sont survenus au-delà d'un an de la transplantation alors que ceux du deuxième groupe sont survenus au cours des 4 premiers mois. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de survie des greffons ni sur la gravité du rejet au cours d'un suivi de 2,7 ans.

Un autre travail prospectif randomisé, comparant l'arrêt précoce des stéroïdes à J7 contre la poursuite d'une dose faible (5 mg/jour), a montré que l'arrêt des stéroïdes n'avait pas de réel impact sur l'incidence du diabète post-transplantation. Cependant chez les patients ayant un diabète, l'HbA1c était meilleure au cours des 4 années suivant la greffe lorsque les corticostéroïdes avaient été arrêtés à J7 et ces patients étaient moins insulinorequérants. Par ailleurs la prise pondérale était plus faible et le taux des triglycérides plasmatiques était mieux contrôlé dans le groupe avec arrêt précoce des corticostéroïdes⁵⁷.

La diminution des doses de corticoïdes au cours de la première année post-transplantation permet d'augmenter l'insulino-sensibilité et donc de faciliter l'équilibre glycémique lorsqu'un diabète post-transplantation est présent. Ainsi une dose de prednisolone diminuée à 5mg par jour améliore significativement l'insulino-sensibilité. Toutefois un arrêt total de la prednisolone n'a pas d'effet significatif sur l'insulinosensibilité et expose à un risque de rejet⁵⁸.

L'effet diabétogène des stéroïdes dépend donc du protocole de corticothérapie qui diffère selon les centres de greffes.

2. Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine, tels que la ciclosporine et le tacrolimus, se lient sur des récepteurs intracycliques spécifiques : la cyclophiline pour la ciclosporine et la *12-kDa FK506-binding protein* (FKBP12) pour le tacrolimus. Le complexe « récepteurs-anticalcineurine » inhibe la calcineurine, entraînant l'inhibition de la déphosphorylation et de la translocation nucléaire du facteur de transcription (NFAT) du gène de l'interleukine 2 (IL-2) et donc inhibe la prolifération des lymphocytes T.

L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine a été associée à une diminution de l'incidence du PTDM principalement par le biais d'une réduction de la posologie des stéroïdes dans la prévention du rejet de la greffe. Cependant les molécules utilisées dans la greffe rénale, qui sont le tacrolimus et la ciclosporine, présentent un risque indépendant de diabète post-transplantation. L'effet diabétogène des inhibiteurs de la calcineurine varie en fonction des études, notamment en fonction des protocoles utilisés puisque l'effet est dose-dépendant et qu'il est potentialisé par les corticoïdes⁵⁹. Les résultats varient également en fonction des caractéristiques des patients, suggérant que l'apparition d'un PTDM ou l'évolution d'un pré-diabète vers un PTDM, chez les sujets traités par des inhibiteurs de la calcineurine, dépend des facteurs de risque sous-jacents pouvant prédisposer au diabète.

Le risque de développer un PTDM est plus élevé avec le tacrolimus dans plusieurs études. Une méta-analyse de Knoll *et al*⁶⁰ réalisée sur l'ensemble des transplantations hépatique, cardiaque et rénale trouve un RR multiplié par 5 chez les patients traités par tacrolimus par rapport à ceux traités par ciclosporine. Plus récemment l'incidence du PTDM au cours des deux premières années post-transplantation a été évalué à 29,7% chez les sujets traités par tacrolimus, contre 17,9% chez les sujets traités par ciclosporine⁶¹, et 34% contre 26% au cours des 6 premiers mois post-transplantation⁶². Cependant à des doses plus faibles de tacrolimus le risque de diabète rejoindrait celui de la ciclosporine. Par ailleurs certaines études montrent que le tacrolimus a un effet diabétogène plus élevé seulement pour certaines populations, avec notamment un risque plus élevé pour les afro-américains par rapport aux caucasiens⁶³, s'il existe un antécédent d'hépatite C ou si il y a une hypomagnésémie associée.

Une des hypothèses pour que le tacrolimus soit plus diabétogène que la ciclosporine est fondée sur la différence d'expression cellulaire des cibles de ces molécules. L'immunophiline FKBP-12, qui lie le tacrolimus, est préférentiellement exprimée dans les cellules bêta-pancréatiques alors que la cyclophiline, qui lie la ciclosporine, est peu exprimée dans ces cellules⁶⁴.

L'effet diabétogène des inhibiteurs de la calcineurine est lié à une altération de l'insulinosécrétion. Celle-ci est secondaire à l'inhibition de la déphosphorylation de NFAT qui joue un rôle dans la transcription de gènes impliqués dans la prolifération des cellules bêta-pancréatiques (cyclines D1, D2, *pancreatic and duodenal homeobox 1* (PDX1), *cell division protein kinase 4* (CDK4)), et dans la transcription de gènes impliqués dans la sécrétion insulinique (facteurs de transcription HNF1A et HNF4A, transporteurs de glucose GLUT-2, glucokinase, insuline)⁶⁵. Il a aussi été montré dans le modèle animal que de fortes doses de tacrolimus réduisent la transcription mRNA de l'insuline, induisant une baisse de l'insulinosécrétion⁶⁶. Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent également entraîner une apoptose des cellules bêta-pancréatiques par l'activation de la caspase 3 et l'inhibition d'IRS-2⁶⁷.

L'altération de l'insulinosécrétion par le tacrolimus ne dépendrait pas du temps exposé à celui-ci, une étude ayant montré qu'il n'y avait pas de progression de l'altération de l'insulinosécrétion pour les patients traités entre 6 mois et 12 ans post-transplantation rénale⁶⁸.

Enfin, les inhibiteurs de la calcineurine pourraient également diminuer la sensibilité à l'insuline au niveau des adipocytes et favoriser une insulino-résistance, en réduisant l'expression de GLUT-4 *via* une augmentation de l'endocytose⁶⁹. Ceci pourrait aussi être lié à une baisse de l'expression du gène IRS-1, impliqué dans la voie de signalisation de l'insuline⁷⁰.

Sur le plan histologique, l'analyse au microscope optique des biopsies d'allogreffe du pancréas de patients traités par tacrolimus ou ciclosporine a mis en évidence un gonflement cytoplasmique, une vacuolisation et une apoptose des cellules bêta-pancréatiques, ainsi qu'une absence de granules de sécrétion à noyau dense dans les cellules bêta-pancréatiques. Les altérations des îlots de Langerhans étaient plus fréquentes et plus graves chez les sujets recevant du tacrolimus, sans toutefois de différence significative avec ceux ayant de la ciclosporine⁵⁹.

3. Inhibiteurs de la voie mTOR

Les inhibiteurs de mTOR, tels que le sirolimus et l'évérolimus, se fixent sur la même protéine intracytosolique que le tacrolimus, la FKBP-12. Le complexe agit en inhibant la protéine cytosolique *mamalian-Target Of Rapamycin* (m-TOR) qui est une protéine kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. Son inhibition empêche la transduction du signal induit par l'interleukine 2 (IL-2) et bloque la prolifération lymphocytaire T.

Le sirolimus (aussi nommé rapamycine) est le premier inhibiteur de la voie mTOR à avoir été utilisé dans le cadre de la transplantation. Il est à l'origine de troubles métaboliques tels qu'une intolérance au glucose voire un diabète post-transplantation, et une hypertriglycéridémie. L'effet diabétogène du sirolimus est dose-dépendant et est indépendant des autres immunosuppresseurs pouvant y être associés⁷¹.

Des travaux réalisés sur la greffe d'îlots de pancréas ont montré que le sirolimus entraîne une diminution de la prolifération des cellules bêta-pancréatiques et une baisse de l'insulinosensibilité, en bloquant la transduction du signal de l'insuline au niveau des tissus périphériques⁷². Cette dernière est liée à son inhibition de la phosphorylation de IRS-1 et à sa fixation sur le complexe mTORC1 induisant une inhibition de la voie PI3K/AKT. Le sirolimus bloque le complexe mTORC2 favorisant la néoglucogénèse hépatique (cf figure n°7). Il a également été mis en évidence qu'il peut induire une apoptose des cellules bêta-pancréatiques et une altération de la sécrétion d'insuline⁷³.

Certaines études ne révèlent pas d'effet diabétogène de ce traitement. Celles-ci sont toutefois réalisées le plus souvent avec des sujets à IMC normal. Ces données suggèrent donc un terrain prédisposant à l'effet diabétogène des inhibiteurs de la voie mTOR, tout comme pour les inhibiteurs de la calcineurine.

Enfin, il a été constaté que le relai de la ciclosporine par le sirolimus, chez des sujets ayant un diabète post-transplantation, augmente de façon significative le nombre de cas de diabètes réversibles, sans majorer le risque de rejet aigu du greffon⁷⁴.

On retrouve moins d'études concernant l'impact de l'évérolimus sur le métabolisme glucidique. Il ne semble cependant pas avoir de différence avec le sirolimus¹⁰.

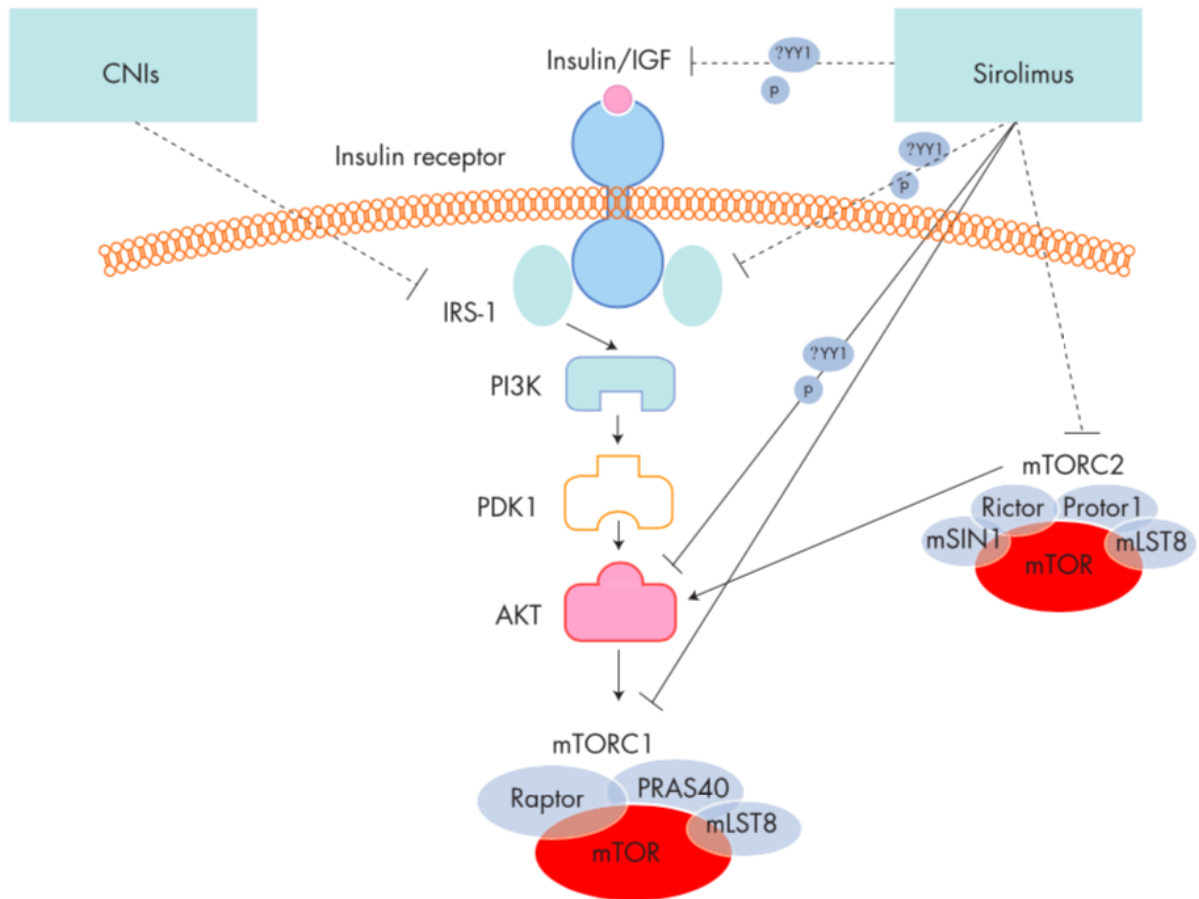


Figure n°7 : Schéma résumant l'impact des inhibiteurs de la calcineurine et du sirolimus sur la voie de signalisation de l'insuline au niveau des tissus périphériques, *Shivaswamy et al*⁷⁵

PDK 1 : phosphoinositide-dependant protein kinase 1 ; *Rictor* : rapamycin-insensitive companion of mTOR ; *Proctor* : protein observed with Rictor ; *Raptor* : regulatory-associated protein of mTOR ; *PRAS40* : proline-rich Akt substrate 40 ; *mLST8* : mTOR-associated protein LST8 homolog ; *YY1* : Yin Yang 1 ; *mSIN1* : mammalian stress-activated protein kinase interaction protein ; *p* : phosphorylation.

4. Autres immunosuppresseurs

Les antimétabolites, tels que l'azathioprine et le mycophénolate mofétil (MMF), inhibent la synthèse *de novo* des bases puriques nécessaire à la prolifération cellulaire des lymphocytes T. Il n'existe pas de données cliniques en faveur d'un effet diabétogène de ces molécules⁷⁶. Cependant une étude décrit *in vitro* que le mycophénolate mofétil à de fortes doses entraîne une apoptose et un dysfonctionnement des cellules béta-pancréatiques des îlots de Langerhans⁷⁷.

Les anti CD 80/CD 86, tel que le bélatacept, sont des protéines de fusion soluble constituées du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) et de la partie Fc d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Le bélatacept se lie aux récepteurs CD80 et CD86 présents à la surface des Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA). Cela entraîne le blocage de la costimulation des lymphocytes T.

Une revue comparant le bélatacept aux inhibiteurs des calcineurines a mis en évidence une diminution de l'incidence du diabète post-transplantation de 39%, sans augmentation du risque de rejet ou de mortalité⁷⁸.

Il existe peu de littérature concernant les immunosuppresseurs utilisés lors de la phase d'induction tel que le simulect ou le thymoglobuline. Leur impact sur l'apparition de désordres glycémiques après la greffe reste incertain.

Classe pharmaceutique	Molécules	Médicaments	Mécanisme d'action général	Effet diabétogène	Mécanisme de l'effet diabétogène
Stéroïdes	Prednisonne Prednisolone	Cortancyl Solupred	- Diminution de l'expression des molécules du CMH II - Inhibition de la production d'IL-2 - récepteurs aux glucocorticoïdes	+++	- ↑ insulino-résistance ++ (↑ néoglucogénèse hépatique, ↓ capture périphérique du glucose, ↑ lipolyse) - ↓ insulinosécrétion (apoptose et dysfonction des cellules α et β pancréatiques)
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine	Néoral	- Inhibition de la transcription de l'IL-2 - cible : calcineurine - récepteur = cyclophilline	++	- ↓ insulinosécrétion (toxicité directe des cellules β-pancréatiques : ↓ prolifération, ↑ apoptose, ↓ transcription de gène de la sécrétion insulinique) - ↑ insulino-résistance (↓ capture périphérique du glucose)
	Tacrolimus	Prograf Advagraf Adoport Envarsus	- Inhibition de la transcription de l'IL-2 - cible : calcineurine - récepteur = FKBP12	+++	
Inhibiteurs mTOR	Sirolimus (rapamycine)	Rapamune	- Inhibition des seconds messagers intracellulaires de l'IL-2 - cible : mTOR - récepteur = FKBP12	+	- ↓ insulinosécrétion (↓ prolifération et ↑ apoptose des cellules β-pancréatiques) - ↑ insulino-résistance (↓ capture périphérique du glucose, hypertriglycéridémie)
	Évérolimus	Certican		+	
Antimétabolites	Azathioprine	Imurel	- Inhibition de la synthèse <i>de novo</i> des bases puriques - cible : PRPP amidotransférase	-	- Pas d'effet diabétogène
	Mycophénolate mofétil	Cellcept	- Inhibition de la synthèse <i>de novo</i> des bases puriques - cible : IMPDH	+/-	- ↓ insulinosécrétion (apoptose et dysfonctionnement des cellules β-pancréatiques)
Anti CD 80/CD 86	Bélatacept	Nulojix	- Blocage de la costimulation des lymphocytes - cible : CD 80 et CD 86	-	- Faible effet diabétogène

Tableau n°4 : Résumé des mécanismes d'action généraux et des effets diabétogènes des immunosuppresseurs utilisés dans la greffe rénale.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité ; FKBP12 : 12-kDa FK506-binding protein ; PRPP : Phosphoribosyl-pyrophosphate ; IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase ; IL-2 : Interleukine 2 ; mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

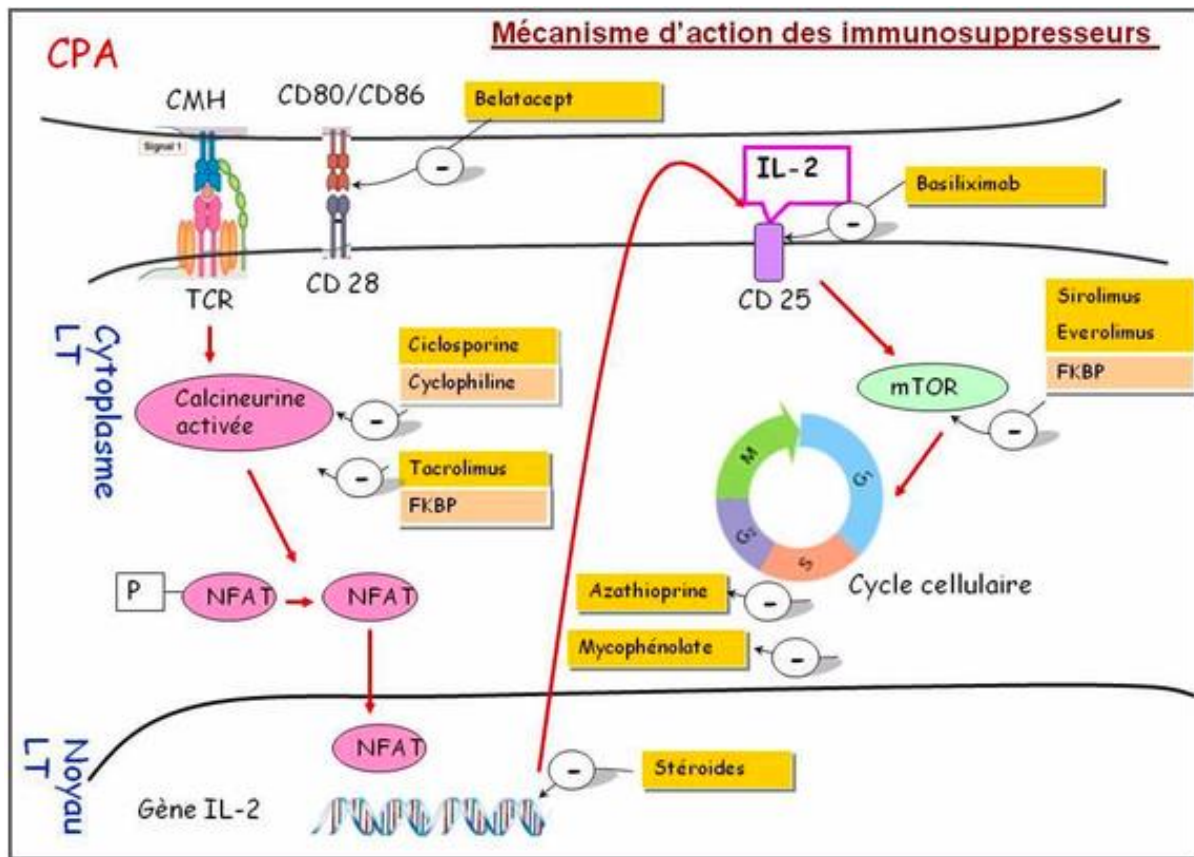


Figure n° 8 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs utilisés au cours de la greffe rénale⁷⁹. Blocage de la costimulation des lymphocytes par les anti CD80/CD86 (bétalcept). Inhibition de la transcription de l'IL-2 par les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus). Inhibition de la production d'IL-2 et diminution de l'expression des molécules du CMH II par les stéroïdes. Inhibition de la transduction du signal induit par IL-2 par les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et everolimus). Inhibition de la synthèse *de novo* des bases puriques par les antimétabolites (azathioprine et mycophénolate mofétil).

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes ; *CMH* : Complexe Majeur d'Histocompatibilité ; *TCR* : Récepteurs des cellules T ; *NFAT* : Facteur nucléaire des lymphocytes T activés ; *IL* : Interleukine ; *mTOR* : mammalian Target Of Rapamycin ;

IV. Conséquences et complications

A. Conséquences du PTDM sur les résultats de la greffe rénale

1. Risque de rejet du greffon rénal

Beaucoup de travaux retrouvent une altération de la survie du greffon chez les sujets ayant un PTDM. Une seule étude montre une association significative entre le PTDM et la diminution de la survie du greffon, comparé aux sujets ne présentant pas de diabète, avec un RR de 3,72, sans majoration du risque de rejet du greffon secondaire à une néphropathie diabétique. En général, c'est le plus souvent le syndrome métabolique qui est associé à une baisse significative du taux de survie du greffon et de la fonction rénale²⁹.

Une étude retrouve une augmentation significative de rejet aigu (confirmé par la biopsie du greffon) chez les sujets ayant une hyperglycémie précoce, au cours des trois premiers mois, (25,9% versus 7,6%) et une hausse significative de retour en dialyse (51,9% vs 19,6%)⁸⁰. En comparaison, ceux qui avaient un diabète pré-existant à la greffe avaient une élévation significative de retour en dialyse (48,3%) mais pas de différence pour le rejet aigu. Enfin il existait une majoration significative de la durée d'hospitalisation et des infections chez les sujets diabétiques connus, non retrouvée chez les sujets avec une hyperglycémie précoce post-transplantation rénale.

2. Risque d'infection post-greffe

Le PTDM et le diabète pré-existants à la transplantation augmentent de façon significative le risque d'infection en post-greffe avec une diminution du nombre de cellules CD 3+ et CD4+⁸¹. Le PTDM est un facteur de risque significatif de réadmissions en milieu hospitalier à la suite d'une greffe rénale et les causes sont majoritairement liées à des complications infectieuses dont la gravité est majorée par l'immunosuppression⁸². Les infections à CMV et à VHC sont plus souvent retrouvées chez les patients greffés, augmentant le risque de PTDM, et nécessitent d'être traités conjointement. La mortalité liée aux infections est également plus importante chez les sujets avec un PTDM¹⁶. Il est donc indispensable que les patients greffés soient vaccinés tous les ans contre la grippe et tous les 5 ans contre le pneumocoque. Cependant d'autres études ne mettent pas en évidence d'association entre le PTDM et le risque majoré d'infections⁸⁰.

3. Mortalité

Les travaux évaluant l'impact du PTDM sur la mortalité post-transplantation retrouvent des résultats très hétérogènes. Une étude ayant suivi les patients pendant 8 ans après la greffe a révélé un taux de survie moindre chez les sujets ayant développé un diabète post-transplantation. Cependant cette association négative n'est plus montrée lorsqu'on l'ajuste sur les autres facteurs de risque de mortalité tels que l'âge, la fonction rénale et les infections⁸³. Une autre étude sur un suivi moyen de 8,3 ans a mis en évidence une réduction du taux de survie chez les sujets ayant un PTDM avec un RR de 1,80. Cette relation était indépendante des autres facteurs de risque de mortalité⁸⁴.

La mortalité des greffés rénaux est d'origine cardiovasculaire dans environ 60% des cas⁸⁵. Le PTDM est un risque d'augmentation du taux de mortalité global et d'origine cardiovasculaire. L'intolérance au glucose est un facteur de risque de mortalité globale mais non d'origine cardiovasculaire, alors que l'hyperglycémie modérée à jeun n'est pas associée à un risque accru de mortalité post-transplantation⁸⁶.

4. Complications cardiovasculaires

Les complications cardiovasculaires sont 3 fois plus importantes à 8 ans de la greffe chez les sujets ayant développé un diabète post-transplantation (et ce risque est également 3 fois plus important chez les sujets ayant un diabète pré-existant à la transplantation) par rapport aux sujets non diabétiques⁸³. Le risque cardiovasculaire est d'autant plus présent que le PTDM se développe plus fréquemment chez des sujets obèses et/ou ayant un syndrome métabolique. Ce risque est également majoré par les désordres métaboliques induits par les traitements immunosuppresseurs tels que l'hypertension artérielle (HTA) et les dyslipidémies. La mortalité liée à des événements cardiovasculaires représente la majorité de la mortalité globale chez les sujets ayant un PTDM. En dehors des facteurs de risque cardiovasculaires classiques retrouvés dans la population générale, d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ont été décrits chez les sujets greffés tels que les épisodes multiples de rejet et une durée de dialyse supérieure à 1 an avant la greffe⁸⁷.

B. Complications du diabète en post-transplantation rénale

1. Complications macroangiopathiques

Le PTDM est associé, tout comme le diabète pré-existant à la transplantation, à des complications macroangiopathiques. Cependant le risque de développer des complications cardiovasculaires serait plus important chez les sujets ayant un diabète en post-transplantation rénale par rapport à ceux ayant un diabète pré-existant⁸⁸, alors que les complications cardiovasculaires sont les principales causes de décès et donc d'échec de la greffe rénale. De plus le PTDM est principalement associé à un risque majoré de complication ischémique cardiaque par rapport aux autres complications vasculaires telles que l'artérite oblitérante des membres inférieures (AOMI) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC)⁸⁵.

2. Complications microangiopathiques

Londero *et al*⁸⁹ ont publié en 2019 une étude portant sur l'apparition de complications microvasculaires chez les patients ayant un PTDM au cours d'un suivi d'environ 12 ans. Plus de 60% des cas ont développé une neuropathie périphérique. Il n'a pas été mis en évidence de rétinopathie diabétique ni de différences significatives sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le ratio protéinurie/créatinurie. Il existe peu de données dans la littérature sur la néphropathie diabétique apparaissant chez les sujets développant un PTDM. Récemment un cas a été rapporté de néphropathie diabétique à 30 mois de la transplantation dans un contexte de PTDM chez un homme de 45 ans ayant reçu un greffon rénal de donneur décédé et ne n'ayant pas de troubles glycémiques avant la greffe. Le donneur ne présentait pas de diabète, ni d'insulinorésistance, et aucun signe de néphropathie diabétique n'a été retrouvé lors de la biopsie pré-greffe⁹⁰.

V. Prise en charge

A. Traitement du diabète post-transplantation rénale : les thérapeutiques utilisables

1. Règles hygiéno-diététiques

La mise en place des règles hygiéno-diététiques reste majeure et indispensable dans la prise en charge des patients atteints de PTDM, et est à respecter même si une thérapeutique intensive par insulinothérapie est nécessaire. Ces mesures potentialisent les effets des traitements pharmacologiques en améliorant l'insulinosensibilité.

Les règles hygiéno-diététiques consistent en une alimentation structurée et équilibrée associée à une activité physique adaptée (APA) et régulière, à un rythme de 3 séances par semaine de 30 minutes, permettant une perte de poids de 10% environ sur 6 mois.

2. Antidiabétiques oraux (ADO)

a. Biguanides

La metformine a des effets bénéfiques métaboliques majeurs *via* son action sur l'insulino-résistance en diminuant la production hépatique du glucose. Elle agit également au niveau intestinal en augmentant l'utilisation du glucose et en agissant sur le microbiote^{91 92}. La metformine a un effet pondéral neutre et présente un faible risque d'hypoglycémie. De même que pour le diabète de type 2, la metformine est l'ADO à utiliser en première intention. En plus de son efficacité prouvée pour l'équilibre glycémique, elle présente une protection cardiovasculaire⁹³.

Du fait de son mécanisme d'action, la metformine pourrait être utile pour le diabète post-greffe cortico-induit dont l'origine est majoritairement une insulino-résistance. Elle pourrait aussi limiter les risques métaboliques, cardiovasculaires, inflammatoires et tumoraux, qui sont augmentés chez les patients transplantés du fait de l'immunosuppression au long cours. Il a également été retrouvé une sécurité dans son utilisation, tant en association avec les autres ADO qu'avec les immunosuppresseurs. Cependant la metformine étant éliminée par voie urinaire, un risque d'effet secondaire, notamment d'acidose lactique, est majoré en post-

greffe. La posologie doit être adaptée pour un DFG entre 60 et 30 ml/min et est contre indiquée lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min⁹⁴.

L'efficacité de la metformine en post-greffe n'a été analysée que dans peu d'études^{95 96}. Des essais complémentaires contrôlés et randomisés sont donc nécessaires pour mieux définir la place des biguanides dans le traitement spécifique du PTDM.

b. Sulfamides et glinides

Les sulfamides et les glinides stimulent la sécrétion d'insuline par leur fixation sur le canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta-pancréatique de façon permanente pour les sulfamides et transitoire pour les glinides. En raison de leur effet insulinosécréteur, ils peuvent induire une prise de poids qui reste cependant très modérée. Ils présentent un risque d'hypoglycémies notamment en cas d'insuffisance rénale. Les sulfamides, tels que le gliclazide ou le glimépiride, sont contre indiqués pour un DFG < 30 ml/min et doivent être donnés à mi-dose pour un DFG entre 30 et 60 ml/min. Ils ont une place limitée pour le traitement du PTDM du fait de leurs effets secondaires et de leur action neutre sur le plan cardiovasculaire. Le répaglinide est un insulinosécréteur à demi-vie courte qui est peu éliminé par voie rénale. Il peut ainsi être administré à tous les stades d'insuffisance rénale chronique (IRC), mais doit être débuté à de plus petites doses et majoré progressivement devant un risque d'hypoglycémie augmenté chez l'insuffisant rénal chronique avancé⁹⁴. Une étude menée chez des sujets en post-transplantation rénale montre que le répaglinide peut être utilisé sans risque d'aggravation de la fonction rénale⁹⁷.

c. Inhibiteurs de DDP-4

Les inhibiteurs de la *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) augmentent l'insulinosécrétion en diminuant la dégradation du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et inhibent la sécrétion de glucagon *via* leur effet sur les cellules alpha, ce qui permet de bien baisser les glycémies post-prandiales. Ils améliorent clairement le profil métabolique, ont un effet anti-hypertenseur, anti-inflammatoire et anti-apoptotique bien démontrés.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont éliminés par voie rénale sauf pour le linagliptine qui est éliminé par voie biliaire (mais non commercialisé en France à ce jour). La vildagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine peuvent être utilisées en cas d'insuffisance rénale sévère après

ajustement des doses. Le risque d'hypoglycémie est très faible. Ils ont un effet pondéral neutre.

Une méta-analyse récente, chez les sujets greffés rénaux, a mis en évidence que les inhibiteurs de DPP-4 permettaient un équilibre glycémique favorable par rapport au placebo ou aux autres thérapeutiques hypoglycémiantes sans induire de différences significatives du DFG ou des taux de tacrolimus⁹⁸. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont donc efficaces et peuvent être utilisés en toute sécurité en post-transplantation à court terme. Ils seraient même à privilégier chez ces patients PTDM, qui ont une altération de l'insulinosécrétion, puisqu'ils protègent voire améliorent la fonction des cellules béta-pancréatiques^{99 100}. Les données sur le long terme manquent et nécessitent des études complémentaires.

d. Analogues du GLP-1

Les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) permettent de diminuer l'hyperglycémie par plusieurs mécanismes : ils favorisent l'insulinosécrétion, notamment en post prandial, et la prolifération des cellules béta-pancréatiques, ils baissent la production de glucagon et induisent un ralentissement de la vidange gastrique. Un travail récent a montré que les effets bénéfiques des analogues du GLP-1 sur l'insulinosécrétion et l'inhibition de la sécrétion de glucagon étaient retrouvés lors d'hyperglycémies chez les sujets en post-transplantation rénale¹⁰¹.

En plus de leur action sur l'insulinosensibilité, les analogues du GLP-1 ont un effet satiétogène central, favorisant une perte de poids significative entre 2 et 4 kg, diminuant ainsi l'insulinorésistance. Ils n'induisent pas d'hypoglycémies. Enfin ils ont aussi un effet protecteur vasculaire que ce soit en prévention primaire et secondaire^{102 103}.

Dans le cadre de la transplantation rénale, les analogues du GLP-1 pourraient présenter un autre avantage puisqu'ils permettent de limiter l'apoptose des cellules béta-pancréatiques induite par les corticoïdes¹⁰⁴.

Le liraglutide, le dulaglutide et le sémaglutide peuvent être utilisés jusqu'au stade d'insuffisance rénale sévère sans ajustement de dose. Ils ne sont pas recommandés au stade d'insuffisance rénale terminale du fait d'un manque d'étude chez cette population. Les effets secondaires digestifs des analogues du GLP-1 en lien avec le ralentissement de la vidange gastrique (nausée, dyspepsie) doivent être pris en compte lorsque ce traitement est associé au mycophénolate mofétil qui peut également entraîner ces effets secondaires.

e. Inhibiteurs du SGLT2

Le glucose est ré-absorbé au niveau du tube contourné proximal, 90% au niveau du segment initial *via* le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et 10 % au niveau du segment distal *via* le cotransporteur sodium-glucose de type 1 (SGLT1). La capacité maximale de transport du glucose est environ 20 % plus élevée chez le sujet diabétique que chez le non diabétique en raison d'une majoration de l'expression et de l'activité des transporteurs tubulaires du glucose, favorisant l'excès de glucose plasmatique.

Les inhibiteurs du *Sodium Glucose Co-transporteur de Type 2* (SGLT2) sont une nouvelle classe thérapeutique, nouvellement autorisée en France (dapagliflozine, depuis le 1^{er} avril 2020). Ils augmentent l'excrétion urinaire de glucose permettant de diminuer le taux de glucose plasmatique. Un bénéfice cardiovasculaire franc de cette classe sur la morbi-mortalité, et l'absence de risque d'hypoglycémie sont démontrés. Par ailleurs la glycosurie induite est responsable d'une perte calorique, qui se traduit par une perte pondérale, en moyenne 2 à 3 kg, principalement aux dépens de la masse grasse. Il existe par contre un risque augmenté d'infections urinaires basses mais surtout d'infections génitales et d'acidocétoses. Les inhibiteurs du SGLT2 ne doivent pas être initiés chez les sujets avec un DFG < 60 ml/min et sont contre-indiqués dans tous les cas si DFG < 45 ml/min. Chez les patients qui tolèrent ce traitement et dont le DFG passe en dessous du seuil de 60 ml/min, la dose peut être maintenue sans ajustement pour le dapagliflozine, alors qu'une adaptation posologique est nécessaire pour le canagliflozine et l'empagliflozine.

3. Insulinothérapie

Le recours à l'insulinothérapie était auparavant choisi lors d'un épisode infectieux aigu, lors d'un rejet aigu ou lorsque la fonction rénale ne permettait pas d'utiliser les antidiabétiques oraux, alors que ceux-ci étaient préférentiellement prescrits pour prendre en charge les perturbations glycémiques survenant après une transplantation rénale. Depuis quelques années cependant, l'insulinothérapie (par analogue d'insuline lente et/ou analogue d'insuline rapide) est introduite à la place des antidiabétiques oraux au cours de la première année post-greffe. En effet plusieurs études présument qu'une insulinothérapie précoce permet de préserver la fonction des cellules béta-pancréatiques chez les patients récemment diagnostiqués diabétiques^{105 106 107}.

Classe thérapeutique	Molécules	Mécanismes d'action	Avantages	Effets secondaires Limites d'utilisation
Biguanides	Glucophage	Diminution de l'insulino-résistance : diminution de la production hépatique du glucose, utilisation intestinale du glucose	Effet pondérale neutre Efficacité démontrée chez les patients greffés stables Faible risque d'hypoglycémie Protection cardiovasculaire Action anti-fibrosante	Acidose lactique Troubles digestifs CI si DFG < 30 ml/min, hospitalisations aiguës, infections, insuffisance rénale aiguë, injection de produit de contraste
Sulfamides	Gliclazide, Glimepiride	Stimulation de l'insulino-sécrétion : fixation au canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta-pancréatique	Faible coût	Prise pondérale modérée Risque élevé d'hypoglycémie Efficacité non documentée chez les greffés, pas de bénéfices CV décrits CI si DFG < 30 ml/min
Glinides	Répaglinide	Stimulation de l'insulino-sécrétion : fixation au canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta-pancréatique	Utilisation possible jusqu'au stade d'IRC terminale Utilisation facile, titrage selon GPP	Prise pondérale minimale Risque modéré d'hypoglycémie Pas de bénéfice CV CI si DFG < 15 ml/min et si insuffisance hépatique
Inhibiteurs DPP-4	Vildagliptine Sitagliptine Saxagliptine	Stimulation de l'insulino-sécrétion glucose-dépendante : diminution de la dégradation du GLP-1 Inhibition de la sécrétion du glucagon	Effet pondérale neutre Faible risque d'hypoglycémie Utilisation possible jusqu'au stade d'IRC terminale pour la vildagliptine et le sitagliptine Diminution GPP, effet anti-HTA	Troubles digestifs modérés Peu de bénéfices CV Sur-risque infectieux (↑ chez les greffés) EI cutanés : ↑ Angioœdème en association avec les ARA2
Analogues du GLP-1	Liraglutide Dulaglutide Sémaglutide	Stimulation de l'insulino-sécrétion glucose-dépendante, notamment en post prandial Inhibition de la sécrétion du glucagon Ralentissement de la vidange gastrique Effet central satiétogène	Perte pondérale Diminution de l'insulino-résistance Pas d'hypoglycémie Effets protecteur cardiovasculaire primaire et secondaire Effet néphroprotecteur Utilisation possible jusqu'au stade d'IRC sévère	Troubles digestifs CI si DFG < 15 ml/min Risque d'interaction avec les IS
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	Augmentation de l'excrétion urinaire du glucose	Perte pondérale Pas d'hypoglycémie Effet protecteur cardiovasculaire	Infections génitales Infections urinaires basses Acidocétoses CI si DFG < 45 ml/min

Tableau n°5 : Mécanismes d'action, avantages et limites d'utilisation des antidiabétiques

oraux

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; SGLT2 : Sodium Glucose Co-transporteur Type 2 ; IRC : insuffisance rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; CI : contre-indication ; GPP : glycémie post-prandiale ; CV : cardiovasculaire ; ARA2 : Antagoniste de l'Angiotensine 2 ; HTA : hypertension artérielle.

DFG (ml/min/1,73m ²)	IRC légère DFG 60 - 89	IRC modérée DFG 45 - 59	IRC modérée DFG 30 - 44	IRC sévère DFG 15 -29	IRC terminale / dialyse DFG < 15	Tolérance post- transplantation rénale	Interaction avec les immunosuppresseurs
Insuline		Adaptation de dose en fonction du risque d'hypoglycémie				hypoglycémie / DFG	Pas d'interaction
Metformine	3000 mg/jr	2000 mg/jr Initiation à 1000 mg/jr	1000 mg/jr Initiation à 500 mg/jr			↑ ES digestifs (si association avec MMF)	Pas d'interaction
Glicazide	120 mg/jr	60 mg/jr				hypoglycémie / DFG	
Glibenclamide	15 mg/jr	Adaptation de dose en fonction du risque d'hypoglycémie				hypoglycémie / DFG	↑ taux plasmatique de ciclosporine
Répaglinide	16 mg/jour (dose unitaire max : 4 mg)	Adaptation de dose en fonction du risque d'hypoglycémie				hypoglycémie / DFG	Ciclosporine : ↑ taux plasmatique du répaglinide
Vildagliptine	100 mg/jr	50 mg/jr				Bonne tolérance	↓ taux plasmatique des anticalcineurines
Sitagliptine	100 mg/jr		50 mg/jr	25 mg/jr		Bonne tolérance	↑ taux plasmatique de ciclosporine
Liraglutide	1,8 mg/jr					Bonne tolérance	Pas d'interaction
Dulaglutide	1,5 mg/semaine					Bonne tolérance	Pas d'interaction
Sémaglutide	1 mg/semaine					Bonne tolérance	
Dapagliflozine	10 mg/jr	10 mg/jr					
Canagliflozine	300 mg/jr	100 mg/jr					
Empagliflozine	25 mg/jr	10 mg/jr				Bonne tolérance	

Tableau n°6 : Tableau résumant l'adaptation des traitements anti-diabétiques en fonction du stade de l'insuffisance rénale (dose maximale autorisée), la tolérance en post-transplantation rénale et les interactions avec les immunosuppresseurs.

IRC : insuffisance rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; mg : milligramme ; jr : jour ; ES : effet secondaire ; MMF : mycophénolate mofétil

4. Interactions des traitements avec les immunosuppresseurs

Les données de la littérature sur l'efficacité et la sécurité des traitements anti-diabétiques chez les transplantés rénaux sont faibles. Il est important de tenir compte des possibles interactions avec les immunosuppresseurs et de l'insuffisance rénale potentielle pour guider le choix de la classe thérapeutique. Une revue récente de la littérature reprend l'ensemble des interactions connues entre les traitements anti-diabétiques et les immunosuppresseurs¹⁰⁸.

Il n'a pas été décrit d'interaction entre la metformine et les immunosuppresseurs. Cependant l'utilisation de la metformine en association au MMF pourrait être limitée du fait des effets secondaires gastro-intestinaux de ces deux traitements, majorant le risque de diarrhées.

Les sulfamides interagissent avec le métabolisme de la ciclosporine, en augmentant les taux plasmatiques de ciclosporine (glibenclamide). Inversement la ciclosporine majore les taux plasmatiques de répaglinide, et induit donc des hypoglycémies, en inhibant le transporteur OATP1B1 et l'enzyme CYP3A4. Une surveillance accrue des glycémies est donc recommandée chez les patients prenant de la ciclosporine et des glinides^{109 110}.

Les inhibiteurs de DPP-4 ont tous une efficacité similaire pour diminuer l'HbA1c, mais ont des propriétés différentes sur leur métabolisme et leur type d'excrétion. La sitagliptine est éliminée dans une forme intacte au niveau urinaire (79%), une petite proportion est métabolisée par le cytochrome hépatique p450 3A4 et 2C8. Il a été révélé une hausse de la ciclosporinémie dans le groupe traité par sitagliptine, mais non retrouvée dans toutes les études^{111 112}. Cette interaction médicamenteuse est très probablement médiée par la glycoprotéine-P : la sitagliptine pourrait inhiber la glycoprotéine-P intestinale, favorisant l'absorption de la ciclosporine et donc majorer son taux plasmatique. La vildagliptine est métabolisée par de multiples voies, indépendamment du cytochrome p450, et est éliminée principalement par les reins (70%). Il a été décrit un très faible potentiel d'interaction dans deux études cliniques^{113 114}. Elle peut éventuellement baisser les taux plasmatiques de ciclosporine et du tacrolimus, mais son efficacité et sa sûreté chez les patients atteints de PTDM priment¹¹⁵.

L'utilisation des analogues de GLP-1 chez les transplantés rénaux ne semble pas interférer de façon significative avec l'absorption des immunosuppresseurs. Les agonistes de GLP-1 de courte durée d'action pourraient toutefois agir sur la pharmacocinétique des immunosuppresseurs en diminuant la mobilité intestinale et en ralentissant la vidange gastrique. Trois études (avec des effectifs limités) ont testé le liraglutide chez les patients greffés. Il a été décrit dans l'une d'elles une minime action du liraglutide sur les doses du tacrolimus (diminuées), mais les résultats étaient peu significatifs^{116 117 118}. Une série de cas rétrospective a été décrite récemment chez des patients transplantés traités par le dulaglutide, ne retrouvant pas d'interaction médicamenteuse¹¹⁹.

Une seule étude a été effectuée avec les inhibiteurs du SGLT2, confirmant l'efficacité et la sûreté de l'empagliflozine chez les transplantés rénaux¹²⁰.

Enfin aucune interaction n'a été mise en évidence entre l'insulinothérapie et les traitements immunosuppresseurs.

B. Traitement du diabète post-transplantation rénale : en pratique

1. Prise en charge des désordres glycémiques en post-opératoire immédiat

Comme décrit ci-dessus, la plupart des patients présentent une hyperglycémie au décours immédiat d'une transplantation rénale, d'origine multifactorielle, et correspondant à un mécanisme physiologique d'adaptation face à une situation de stress aigu. Une étude rétrospective sur 202 sujets transplantés ne montre pas d'association entre l'équilibre glycémique péri-opératoire et l'apparition d'un diabète post-transplantation au cours de la première année de greffe. Cela suggère qu'une prise en charge agressive afin de normaliser la glycémie en post-opératoire immédiat n'est pas nécessaire¹²¹. Par ailleurs une insulinothérapie intraveineuse intensive (objectifs glycémiques entre 0.7 et 1.1 g/L) en péri-opératoire est à risque d'entraîner des hypoglycémies profondes, et serait à risque d'augmenter les épisodes de rejets au cours des 18 premiers mois, comparativement au traitement insulinique « standard » (objectifs glycémiques entre 0.7 et 1.8 g/L)¹²². Les recommandations de l'ADA proposent, de façon générale, d'initier une insulinothérapie intraveineuse en péri-opératoire à partir de 10 mmol/L (1,8 g/L), et de maintenir ensuite des glycémies entre 7,8 et 10 mmol/L (1,4 et 1,8 g/L)³. L'utilisation de l'insulinothérapie en intraveineux permet de titrer les doses

efficacement (surveillances glycémiques horaires) et donc de prévenir les fluctuations glycémiques importantes potentiellement délétères.

2. Prise en charge d'une hyperglycémie précoce transitoire

Le profil glycémique du diabète post-transplantation rénale diffère de celui d'un diabète de type 2 dans la population générale, notamment en lien avec la corticothérapie. La glycémie s'élève au cours de la journée pour atteindre un maximum en milieu d'après-midi du fait de la pharmacocinétique des corticoïdes. Par ailleurs la glycémie à jeun le matin au réveil est normale voire basse du fait d'une insuffisance corticotrope secondaire aux corticoïdes (à l'origine d'une baisse de la néoglucogenèse hépatique) et du fait de la diminution de la néoglucogénèse rénale en cas d'insuffisance rénale. La surveillance glycémique doit donc être adaptée à ce profil particulier du diabète post-transplantation avec notamment le contrôle d'une glycémie capillaire à 16h, d'autant plus au cours des trois premiers mois où la corticothérapie est la plus intensive. Cependant, les glycémies capillaires à jeun peuvent être également élevées, si la néoglucogenèse hépatique est préservée ou s'il existe une insulino-pénie secondaire aux autres immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine).

Pour le dépistage, il faut privilégier les contrôles de glycémies capillaires au cours de la journée, et ne pas se fier aux glycémies veineuses à jeun ni à l'HbA1c qui sont difficilement interprétables au cours de cette période.

Il n'existe pas de recommandation spécifique sur l'objectif glycémique lorsqu'il existe des désordres glycémiques précoces transitoires au cours des 3 premiers mois suivant la greffe rénale.

Il est proposé de façon générale dans la littérature d'utiliser une insulinothérapie en première intention au cours des 3 premiers mois afin de préserver les cellules bêta-pancréatiques et l'insulinosécrétion¹²³. Le schéma à 4 injections sous-cutanées par jour est le plus souvent effectué.

3. Prise en charge du diabète post-transplantation rénale

Les recommandations de prise en charge du diabète dans la population générale doivent être suivies, avec un objectif d'HbA1c < 7%, d'autant plus que cette population est plus à risque de développer des complications. Cependant un objectif d'HbA1c < 8% peut être visé

s'il existe des hypoglycémies sévères ou de multiples comorbidités. Comme décrit ci-dessus, l'HbA1c ne peut être utilisée seule au cours de la première année post-transplantation rénale du fait du risque de sous-estimation du PTDM. L'équilibre glycémique est donc à surveiller par la réalisation de glycémies capillaires au cours de cette période. L'objectif à jeun est entre 4,4 et 7,2 mmol/L (0,8 et 1,3 g/L) et l'objectif en post prandial est inférieur à 10 mmol/L (1,8 g/L)¹²³.

Selon de nombreuses revues, l'insulinothérapie est à privilégier au cours de la première année post-greffe. Par la suite les ADO peuvent être utilisés, en adaptant la posologie à la fonction rénale, et en diminuant leurs doses voire en les arrêtant en cas d'insuffisance rénale aiguë pour limiter les effets secondaires en particulier d'hypoglycémies. Peu de travaux ont été effectués spécifiquement en post-greffe rénale, en particulier sur leur sécurité et efficacité. La metformine en monothérapie doit être choisie en première intention. Si une intensification est nécessaire, les biguanides peuvent être associés à un glinide ou un inhibiteur de la DPP-4 ou un agoniste du GLP-1 (en bithérapie). Les inhibiteurs de la DPP-4 sont à privilégier du fait de leur effet protecteur sur les cellules béta-pancréatiques, leur faible risque d'hypoglycémie et d'interaction avec les immunosuppresseurs, et l'adaptation posologique possible en cas d'insuffisance rénale. Une trithérapie peut ensuite être mise en place, voire une insulinothérapie. Lors d'un épisode infectieux ou d'une insuffisance rénale aiguë, les ADO doivent être arrêtés et remplacés par une insulinothérapie transitoire¹²⁴.

4. Bilan des complications du diabète

Un fond d'oeil devrait être réalisé lors du bilan à 3 mois puis tous les ans, à la recherche d'une rétinopathie diabétique. Tous les transplantés doivent en outre bénéficier d'un examen ophtalmologique annuel à la recherche d'une cataracte cortico-induite ou d'une infection favorisée par les immunosuppresseurs, ces dernières pouvant aussi être aggravées en cas de diabète associé.

La microalbuminurie et le rapport albuminurie/créatininurie devraient être contrôlés tous les 6 mois à 1 an, en l'absence de recommandations précises.

L'examen annuel des pieds est indispensable : recherche d'une neuropathie périphérique avec le test au monofilament, évaluation du risque de plaies plantaires, recherche d'artérite sous-jacente, mise en place si besoin des soins de pédicurie.

5. Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires

Les dyslipidémies et l'hypertension artérielle sont fréquemment retrouvées dans cette population du fait de l'âge avancé, du surpoids ou de l'obésité, et des agents immunosuppresseurs.

Pour la prise en charge des dyslipidémies, La *Société Européenne de Cardiologie* (ESC) et la *Société Européenne d'Arthérosclérose* (EAS) ainsi que le KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) recommandent un LDL cholestérol cible < 1 g/L (2,6 mmol/L) chez la plupart des sujets transplantés rénaux. Chez les sujets ayant présenté une coronaropathie, un accident vasculaire cérébral ou une artériopathie périphérique mais aussi chez les sujets diabétiques avec au moins une complication du diabète ou avec un DFG < 30 ml/min, un LDL cholestérol cible $< 0,7$ g/L (1,8 mmol/L) est recommandé^{125 126}.

Les recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle post-transplantation rénale suggèrent une pression artérielle systolique ≤ 140 mmHg et une pression artérielle diastolique ≤ 90 mmHg¹²⁷.

VI. Prévention

A. Dépistage du diabète en pré-transplantation rénale

La glycémie à jeun et l'HbA1C sont peu sensibles en pré-greffe du fait de l'insuffisance rénale terminale. L'HGPO est le test diagnostique le plus adapté pour le dépistage du diabète pré-transplantation, cependant il ne peut être réalisé de façon systématique en pratique clinique. Il doit être fait chez les sujets avec des critères cliniques de risque pré-greffe, si la glycémie à jeun est entre 0,92 et 1,25 g/L¹²⁸. Le diagnostic d'un diabète ou d'un pré-diabète avant la transplantation rénale permet de mettre en place des règles hygiéno-diététiques avant l'opération, tel qu'un régime et une activité physique adaptés, et de limiter les risques liés à l'hyperglycémie.

B. Dépister les sujets à risque de PTDM

Au vu de l'impact du diabète sur le greffon et sur la survie du patient, il est nécessaire de stratifier le risque de PTDM pour chaque patient en pré- et en post-transplantation, afin de mettre en place un dépistage adapté et des mesures précoces. Certaines équipes ont proposé des approches de stratification du risque de diabète en péri-transplantation rénale¹²⁹. Les facteurs de risque principaux à rechercher, en dehors des traitements immunosuppresseurs, sont l'âge, l'IMC, le syndrome métabolique, les antécédents familiaux de diabète, l'intolérance au glucose en péri-transplantation et les événements post-greffe pouvant induire une inflammation tels que les rejets aigus ou les infections. Il faut également faire plus attention chez les sujets dont le donneur est décédé et dont le taux d'incompatibilité HLA est élevé.

Enfin, tous les patients ayant une hyperglycémie précoce en post-transplantation doivent bénéficier d'une HGPO à 3 mois pour dépister un PTDM, selon les dernières recommandations. Si celui-ci est confirmé, il est nécessaire de prévoir un suivi diabétologique régulier afin d'adapter son traitement de fond, de suivre l'évolution du diabète et de réaliser un bilan des complications adapté.

C. Mesures hygiéno-diététiques

Une réhabilitation avec mise en place des règles hygiéno-diététiques devrait être réalisée avant la transplantation si un pré-diabète est mis en évidence lors du bilan pré-greffe rénale. En post-transplantation elle devrait être instaurée dès l'apparition de désordres glycémiques que ce soit une intolérance au glucose ou une hyperglycémie précoce. De façon plus générale ces mesures devraient être appliquées chez tous sujets à risque de développer un PTDM.

Les règles hygiéno-diététiques permettent d'améliorer l'insulinosensibilité, ce qui baisse l'hyperinsulinisme liée à l'insulinorésistance, et donc protège les cellules bêta-pancréatiques. Le risque de développer un PTDM est alors diminué en cas d'intolérance au glucose en pré-transplantation ou d'hyperglycémie précoce en post-transplantation. Dans la population générale, il a bien été démontré que ces mesures appliquées chez les sujets à risque permettaient de réduire significativement l'incidence du diabète de type 2¹³⁰. Dans le cadre de la transplantation rénale, il a été aussi constaté que la mise en place active des mesures hygiéno-diététiques par réhabilitation encadrée permettait de freiner le développement du pré-diabète vers un PTDM et inversement d'augmenter la résolution du PTDM, par rapport à la délivrance seule de conseils¹³¹. Enfin, ces mesures permettent de diminuer le risque de prise pondérale que l'on retrouve fréquemment en post-transplantation et qui favorise l'évolution des désordres glycémiques.

D. Intérêt d'un traitement intensif précoce ?

Le traitement de l'hyperglycémie précoce transitoire à moins de 3 semaines de la transplantation rénale pourrait réduire la prévalence du diabète post-transplantation. Une étude comparant la mise en place d'une insulinothérapie précoce avec une insuline basale pour des glycémies en fin d'après-midi > 1,40 g/L, à une insulinothérapie ou ADO pour des glycémies > 1,80 g/L après une transplantation rénale permettait de diminuer l'HbA1c de 0,38% sans augmentation significative des hypoglycémies. Par ailleurs il y avait une diminution de 73% de la prévalence du diabète post-transplantation au cours de la première année. Tous les patients du groupe traité précocement étaient insulino-indépendants à 1 an, alors que 28% étaient encore sous antidiabétiques oraux à 1 an pour le groupe contrôle. L'insulino-sensibilité était identique dans les deux groupes mais l'insulino-sécrétion était meilleure pour les patients traités précocement par insuline basale, présumant une protection des cellules bêta-pancréatiques lors de la mise en place d'une insulinothérapie précoce¹³².

Un essai randomisé est actuellement en cours, comparant l'utilisation de règles hygiéno-diététiques seules à l'utilisation de la metformine (à la posologie de 500 mg deux fois par jour) en association aux règles hygiéno-diététiques chez des sujets avec une intolérance au glucose dépistée sur une HGPO en post-transplantation rénale, afin d'évaluer l'utilisation de la metformine pour prévenir l'apparition du diabète en post-transplantation. L'efficacité sera évaluée à 3, 6, 9 et 12 mois post-transplantation⁹⁶.

D'autres études sont aussi en cours avec la vildagliptine (inhibiteur DPP-4) chez des patients greffés ayant une intolérance au glucose. Les données antérieures effectuées sur des petites séries retrouvaient des effets bénéfiques de cette molécule avec amélioration significative de l'HbA1c et diminution à 3 mois du pic de glucose sous HGPO¹¹³.

E. Intérêt de l'adaptation du traitement immunosuppresseur ?

Les études comparant une décroissance rapide des corticoïdes à l'utilisation au long cours montrent des résultats discordants quant à l'efficacité pour diminuer le risque du PTDM mais aussi sur le risque d'augmenter les rejets de greffe. Une diminution de la posologie des corticoïdes au long cours réduit le risque de diabète. Cependant le bénéfice de l'arrêt complet des corticoïdes reste incertain.

Le bénéfice d'un relai du tacrolimus par de la ciclosporine sur l'amélioration de l'équilibre glycémique a été montré dans quelques travaux chez les patients ayant un diabète *de novo* post-transplantation. Toutefois ce bénéfice à court terme n'est pas retrouvé au long cours, puisqu'une élévation des glycémies apparaît 1 à 2 ans après la conversion¹³³.

Les doses du tacrolimus peuvent néanmoins être ajustées pour limiter le risque métabolique. Ainsi une diminution du taux résiduel du tacrolimus entre 6 et 8 ng/L permet de réduire le risque diabétogène de ce médicament¹³⁴.

Le relai des inhibiteurs de la calcineurine par du sirolimus a des effets qui diffère sur l'équilibre glycémique et l'évolution du diabète post-transplantation selon certaines études rétrospectives. Un autre travail rétrospectif a montré que le remplacement de la ciclosporine par de l'évérolimus diminuait significativement la prévalence de l'intolérance au glucose et du diabète post-transplantation (10% vs 22%). Cependant il y avait un risque majoré de rejet cellulaire pour les patients sous évérolimus au cours des 12 premiers mois (23% vs 11%)¹³⁵.

Selon les dernières recommandations de 2013, aucun changement thérapeutique d'immunosuppresseur ne doit être réalisé pour limiter le risque de diabète post-

transplantation, si cela doit entraîner une augmentation du risque de rejet de la greffe. Il est clairement établi que le choix du protocole d'immunosuppression repose sur le critère d'amélioration de la survie du greffon et non pas sur celui d'éviter le PTDM.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle longitudinale uni-centrique décrivant les anomalies glucidiques au décours d'une transplantation rénale à partir des bases de données du CHU de Rouen. Les dossiers médicaux de tous les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale entre Octobre 2018 et Octobre 2019 ont été analysés.

Tous les patients âgés de plus de 18 ans et ayant eu une transplantation rénale au cours de cette période ont été inclus. Les critères d'exclusion comportaient la présence d'un diabète avant la greffe rénale, la découverte de diabète au moment de la greffe ($HbA1c > 6,5\%$ lors du bilan effectué le jour de la greffe) et les patients transpléctomisés.

2. Objectifs de l'étude

Le critère principal de l'étude est la description des anomalies glycémiques précoces en post-greffe rénale, à 3 mois et à 6 mois au sein d'une population greffée rénale non diabétique au CHU de Rouen.

Les critères d'études secondaires sont :

- L'identification des facteurs de risque pré-, péri- et post-transplantation, à 3 mois et à 6 mois, des patients développant un PTDM ou des désordres glycémiques (PTDM et pré-diabète), par rapport à la population greffée n'ayant aucun trouble glycémique.
- L'étude des profils d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité des patients développant un diabète post-transplantation rénale.

3. Recueil de données

Un parcours standardisé de prise en charge des patients ayant des troubles glycémiques après la transplantation rénale a été mis en place au CHU de Rouen depuis Octobre 2018, sur le diagnostic et le suivi du diabète post-transplantation rénale, d'après les recommandations de 2013. Tous les patients ayant eu des désordres glycémiques précoces, diagnostiqués par la réalisation systématique de cycle de glycémies capillaires en post-greffe sont ensuite adressés en Hôpital de jour (HDJ) du service d'Endocrinologie-Diabétologie à 3 mois de leur

transplantation. Lors de cet HDJ un bilan diagnostique et étiologique du diabète post-transplantation rénale est réalisé et un suivi avec un diabétologue est programmé. Tous les patients diagnostiqués avec un diabète post-transplantation ou avec seulement une hyperglycémie transitoire précoce, sont revus de façon systématique à 6 mois de leur transplantation.

Les données analysées étaient recueillies par le même investigateur. Elles comprenaient des données recueillies lors du bilan pré-greffe, lors de l'hospitalisation en Néphrologie suite à la transplantation, lors du bilan à 3 mois en HDJ d'Endocrinologie-Diabétologie et de la consultation à 6 mois pour les sujets ayant eu des désordres glycémiques, et lors du bilan à 3 mois en HDJ de Néphrologie et d'une consultation en Néphrologie à 6 mois pour les patients greffés n'ayant pas eu de désordres glycémiques après la transplantation.

Les données recueillies avant la transplantation rénale étaient issues du bilan biologique pré-opératoire réalisé le jour de la transplantation et des compte-rendus d'hospitalisation en Urologie et en Réanimation :

- Les données épidémiologiques du patient : genre et âge
- Les données anthropométriques : Poids (kg), Taille (cm), IMC (kg/m²)
- L'existence d'une hypertension artérielle
- Bilan lipidique avec dosage plasmatique du HDL cholestérol (g/L), LDL cholestérol (g/L), triglycérides (g/L) et du cholestérol total
- Polykystose rénale autosomique dominante ou une néphropathie à haut risque immunologique (néphropathie à IgA, néphropathie lupique, mutation HNF1B)
- Le type de dialyse en pré-greffe : hémodialyse ou dialyse péritonéale, greffe préemptive
- Dosages plasmatiques de la vitamine D (nmol/L) et du magnésium (mmol/L)
- Le dépistage du diabète en pré-greffe avec le recueil de la glycémie à jeun (g/L) et de l'HbA1c (%)

Les données recueillies en post-transplantation immédiate étaient issues du compte-rendu d'hospitalisation post-greffe de Néphrologie :

- Caractéristiques du greffon : incompatibilités HLA avec recueil du TGI (taux de greffon incompatible), type de donneur vivant ou décédé

- Protocole des immunosuppresseurs : type d'immunosuppresseur à l'induction, type et posologie en mg/jour des traitements immunosuppresseurs d'entretien
- Protocole de décroissance rapide ou lente des corticoïdes, arrêt ou non des corticoïdes à J7
- Type et dose d'insulinothérapie à la sortie : insuline rapide en UI/Jour et/ou insuline basale lente ou semi lente en UI/Jour
- Recueil de la glycémie à jeun à J7 post-greffe

Les données à 3 mois post-transplantation étaient recueillies à partir du compte-rendu d'hospitalisation (CRH) standardisé de l'HDJ en Endocrinologie à 3 mois (cf annexe n°1), pour les patients ayant présenté des perturbations glycémiques en post-greffe, et à partir de l'hôpital de jour en Néphrologie pour les autres patients :

- Les données anthropométriques : Poids (Kg), Taille (cm), IMC (kg/m^2), périmètre abdominal (cm)
- Pression artérielle (mmHg)
- Bilan lipidique à 3 mois avec dosage plasmatique du HDL cholestérol (g/L), LDL cholestérol (g/L), triglycérides (g/L) et du cholestérol total
- La présence d'une stéatose hépatique sur l'échographie abdominale réalisée dans le cadre de la surveillance du greffon
- La fonction rénale avec le dosage de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$) et du débit de filtration glomérulaire avec utilisation de la formule MDRD
- Dosages plasmatiques de la vitamine D (nmol/L) et du magnésium (mmol/L)
- Le taux d'hémoglobine (g/dL)
- Les doses d'immunosuppresseurs en mg/jour à 3 mois
- Résiduelle à 3 mois du Tacrolimus
- AUC (Aire sous la courbe) sur 12 heures à 3 mois du tacrolimus et du mycophénolate mofétil (MMF)
- Les doses de corticoïdes en mg/jour à 3 mois
- Episode ou non de rejet aigu
- Infections : Hépatite C, CMV, HSV, EBV
- La glycémie à jeun (g/L), HbA1c (%)

Pour les patients ayant présenté des désordres glycémiques à 3 mois :

- La persistance d'un traitement par ADO (types) et/ou d'une insulinothérapie (posologies en UI/j) ou l'arrêt des traitements à 3 mois.

- Dépistage du diabète post-transplantation : réalisation d'une HGPO chez les patients sans insulinothérapie
- Evaluation de l'insulinosécrétion avec dosages plasmatiques de l'insuline à jeun (pmol/L) et du C-Peptide à jeun (pmol/L), réalisation d'un « repas test » (défini p. 79) chez les patients traités par insulinothérapie
- Recherche des antécédents familiaux de diabète de type 2
- Dosages des anticorps anti-ilots de Langerhans, anticorps anti-IA2 et anticorps anti-GAD 65
- Bilans des complications : microalbuminurie sur échantillon (mg/L), résultats du fond d'œil (FO), résultat du test au monofilament. Épisodes d'infections. Complications cardiovasculaires et les sténoses des artères du greffon.

Les données recueillies à partir de la consultation à 6 mois post-transplantation rénale en Endocrinologie-Diabétologie pour les patients ayant eu des désordres glycémiques en post-transplantation comprenaient :

- La persistance d'un traitement par ADO et/ou d'une insulinothérapie ou l'arrêt des traitements à 6 mois. Si les patients sont toujours traités, étaient précisés les types d'ADO et/ou d'insulinothérapie ainsi que la posologie des insulines en UI/Jour
- Les doses d'immunosuppresseurs en mg/jour à 6 mois
- Résiduelle à 6 mois du Tacrolimus
- L'arrêt ou la poursuite des corticoïdes à 6 mois ainsi que la posologie en mg/jour
- Les données anthropométriques : Poids (kg), Taille (cm), IMC (kg/m^2)
- La glycémie à jeun (g/L), HbA1c (%)

Le surpoids était défini par un IMC $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, une obésité grade I, II et III étaient respectivement définies par un IMC $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, IMC $> 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ et un IMC $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$. Une obésité androïde était définie par un périmètre abdominal $> 88 \text{ cm}$ chez la femme et $> 102 \text{ cm}$ chez l'homme.

La présence d'une hypertension artérielle était définie par la présence d'une pression artérielle (PA) supérieure à 140/90 mmHg ou la présence d'un traitement antihypertenseur. Le seuil de LDL élevé était défini à 1,0 g/L, le seuil de triglycéride élevé était défini à 1,5 g/L et le seuil de HDL bas était défini à 0,40 g/L chez l'homme et 0,50 g/L chez la femme.

Une carence en magnésium était définie par un taux inférieur à 0,75 mmol/L et une carence en vitamine D était définie par un taux inférieur à 30 nmol/L (selon les normes du laboratoire du CHU de Rouen).

L'objectif d'hémoglobine chez ces patients étaient de 11 g/dL.

Dans le cadre du bilan des complications, la microalbuminurie était positive si elle était supérieure à 30 mg/L. La présence d'une neuropathie diabétique périphérique était définie par une altération au test du monofilament.

4. Protocole d'induction des immunosuppresseurs

Dans le cadre du protocole d'induction post-greffe rénale, deux molécules étaient utilisées : le simulect et la thymoglobuline. En cas d'induction d'une première greffe rénale de donneur décédé en mort encéphalique et que le taux de greffon incompatible (TGI) est à 0%, une injection intraveineuse de simulect à la dose de 20 mg à J0 et à J4 est réalisée. En cas d'induction post-greffe rénale d'un donneur en mort encéphalique avec un TGI supérieure à 0% et/ou s'il ne s'agit pas d'une première greffe rénale et/ou d'un donneur décédé type Maastricht 2 et 3, le traitement inducteur comporte de la thymoglobuline, sauf cas particuliers. Pour ces derniers cas s'il n'existe pas d'incompatibilité EBV (donneur positif/receveur négatif), si l'âge est inférieur à 75 ans, en cas d'absence d'antécédents de néoplasie ou d'infection, et qu'il n'y a pas de lourd passé d'immunosuppression, une induction par thymoglobuline est réalisée. L'induction par thymoglobuline consiste en une injection intraveineuse par jour pendant 5 jours, dont la posologie est de 1,5 mg/Kg lors des deux premières injections puis adaptée au taux de lymphocytes CD3+ et des plaquettes. A noter que la préparation lors de la première injection de thymoglobuline comprend une perfusion de Solumédrol® de 2mg/kg (corticothérapie IV).

Un traitement par rituximab plus ou moins associé à une immunoabsorption dépend des DSA (*Donor Specific Antibody*). Si les DSA historiques sont positifs, une perfusion de rituximab de 372/m² est effectuée avant la greffe. Ensuite un dosage des DSA *de novo* est réalisé à J0 et à J7. Si les CD19 sont supérieurs à 5/mm³ une nouvelle perfusion de rituximab est faite. Une immunoabsorption est effectuée en association au rituximab si les anticorps anti-HLA sont présents et si la MFI (*median fluorescence intensity*) des DSA mesurés en cytométrie de flux est supérieure à 3000.

5. Protocole d'entretien des immunosuppresseurs

Le protocole d'entretien des immunosuppresseurs réalisé au sein du service de Néphrologie du CHU de Rouen utilise du MMF (mycophénolate mofétil) en association aux corticoïdes, débutés à J0 de la greffe rénale. Le tacrolimus est introduit à J2.

La dose du MMF est réévaluée à 3 mois en fonction de l'AUC de 0 à 12 heures. L'objectif initial est de 45 h.mg/L.

La dose du Tacrolimus est réadaptée en fonction de la résiduelle plasmatique à 3 et à 6 mois dont l'objectif est, le plus souvent, entre 8 et 10 ng/mL. Elle est également réévaluée en fonction de l'AUC de 0 à 12 heures à 3 mois. Plusieurs types de tacrolimus sont disponibles. Pour les formes utilisées en une prise par jour l'objectif de l'AUC 24 heures est de 240-300 h.µg/L et pour les formes choisies en deux prises par jour, l'objectif de l'AUC 12 heures est de 120-150 h.µg/L.

Le protocole de corticothérapie utilise la prednisone (Cortancyl®) dès J0 puis il est pratiqué soit une décroissance lente, soit une décroissance rapide des corticoïdes. Le choix entre décroissance lente ou rapide dépend de plusieurs conditions. Un protocole de décroissance rapide des corticoïdes peut être envisagé si plusieurs critères sont réunis : première greffe, avec un TGI < 20%, âge du patient de moins de 40 ans, IMC ≤ 30 kg/m², absence de mismatch EBV ou CMV, d'antécédents infectieux sévères, d'antécédents néoplasiques et d'antécédents de traitements immunosuppresseurs lourds. Si au contraire il s'agit d'une greffe avec un risque d'immunosuppression lourd, un protocole de décroissance lente est privilégié.

Le protocole de décroissance lente correspond à 500 mg IV à J0, 125 mg IV à J1, 20 mg PO par jour pendant deux semaines, puis 15 mg PO par jour pendant 6 semaines puis 10 mg PO par jour. Un sevrage à 6 mois peut être envisagé chez certains patients, dans ce cas la décroissance à partir de 10 mg débute à 4 mois post-transplantation. Le protocole de décroissance rapide post-greffe rénale a été modifié au centre de greffe du CHU de Rouen au milieu de cette étude, soit à partir de mars 2019.

Avant Mars 2019, le protocole de décroissance rapide correspondait à un arrêt des corticoïdes à 3 mois. Depuis Mars 2019, le protocole de décroissance rapide comporte 500 mg IV à J0, 125 mg IV à J1, 75 mg PO par jour à J2, 50 mg PO par jour à J3, 25 mg PO par jour de J4 à J7 puis arrêt des corticoïdes à J8 ou diminution à 5 mg/jr.

6. Protocole d'insulinothérapie en post-transplantation

Le protocole d'insulinothérapie en post-transplantation utilisé au sein du service de Néphrologie du CHU de Rouen dépend des glycémies pré-prandiales et/ou post-prandiales.

Si la glycémie du matin à jeun est $< 1,5$ g/L mais que la glycémie à 19h est $> 1,5$ g/L à deux reprises, une insuline semi-lente type INSULATARD est débutée le matin à 4 UI. La dose est ensuite adaptée de 2 en 2 UI en fonction de la glycémie à 19h, avec un objectif glycémique entre 1 et 1,5 g/L. Si la glycémie du matin à jeun est $> 1,5$ g/L, l'introduction d'une insuline lente est discutée.

Si les glycémies post prandiales (10h, 14h et 21h) sont $> 1,5$ g/L à deux reprises, une insuline rapide type NOVORAPID est débutée à 4 UI au moment du repas concerné. La dose est ensuite adaptée de 2 en 2 UI en fonction de la glycémie post-prandiale, avec un objectif glycémique entre 1,5 et 2 g/L.

7. Méthode de dépistage de l'hyperglycémie précoce et du diabète post-transplantation rénale

La surveillance des glycémies capillaires au sein du service de Néphrologie en post-transplantation rénale immédiat était réalisée de façon systématique pour l'ensemble des sujets greffés. Les glycémies capillaires étaient pratiquées à jeun le matin au réveil et en pré-prandiale le midi et le soir mais également en post-prandiale soit deux heures après chaque repas.

Les patients toujours traités par insulinothérapie à 3 mois étaient d'emblée classés dans le groupe PTDM. Chez les patients dont l'insulinothérapie avait été arrêtée avant 3 mois, un dépistage du diabète post-transplantation devait être effectué par le dosage plasmatique de la glycémie à jeun et par un test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) selon les recommandations de dépistage du PTDM à 3 mois de 2013. L'HbA1c était prise en compte pour le diagnostic de PTDM si l'HGPO ne pouvait être réalisée.

Nous avons par ailleurs évalué le profil d'évolution glycémique si le patient ne présentait pas de PTDM :

- Une résolution complète des désordres glycémiques était définie par une GAJ $< 1,10$ g/L avec une HbA1c $< 5,7\%$ et une glycémie $< 1,40$ g/L sous HGPO.

- L'intolérance au glucose était définie par une glycémie entre 1,40 et 2 g/L sous HGPO.
- Le pré-diabète était défini par une HbA1c entre 5,7 et 6,4%.
- Une hyperglycémie modérée à jeun était définie par une glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L.

Nous avons réunis ces trois dernières entités sous le terme de « pré-diabète » au cours de cette étude.

8. Évaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance

Le profil d'insulinosécrétion et d'insulinorésistance était évalué à 3 mois chez tous les sujets ayant développé une hyperglycémie précoce. Un dosage plasmatique à jeun de l'insuline et du peptide C était effectué chez les sujets dont l'insulinothérapie avait été sevrée avant 3 mois et un « repas test » a été réalisé chez les sujets toujours traités par insulinothérapie à 3 mois.

a. Indice HOMA (Homeostasis Model Assessment)

Il s'agit du modèle le plus validé et le plus utilisé. Il a été développé par l'équipe de R. Turner en 1985¹³⁶. C'est un modèle mathématique basé sur les réponses quantitatives des principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose. Il permet d'apprécier à la fois la sensibilité (HOMA-IR) et la sécrétion d'insuline (HOMA-B) à partir de l'insulinémie et de la glycémie à jeun, à travers deux formules différentes.

La formule pour mesurer la sensibilité est la suivante (Gly. glycémie en mmol/L et Ins. insulinémie en mU/L) :

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Ins} * \text{Gly}}{22,5}$$

La reproductibilité du test fait également polémique. Cette dernière s'est améliorée avec l'utilisation de dosages faibles de l'insuline. Cet indice peut être utilisé avec une bonne fiabilité même en cas d'altération de la fonction β cellulaire observée dans le diabète de type 2¹³⁷. L'indice HOMA comporte de nombreuses limites. Il est important de noter que sa fiabilité

et sa reproductibilité sont controversées. Par ailleurs, le test peut être pris en défaut si le prélèvement n'est pas réalisé en situation de stabilité (dans les suites d'un régime hypocalorique, d'une activité physique inhabituelle ou à l'occasion d'un franc déséquilibre du diabète par exemple). Plus le résultat est élevé, plus le sujet est insulino-résistant. En l'absence de standardisation du dosage de l'insuline, la comparaison des indices HOMA réalisés lors de différents travaux est difficile. L'utilisation d'un seuil n'est donc en aucun cas validée. Cependant, pour certains auteurs, une insulino-résistance peut être associée à un indice HOMA-IR supérieure à 2,4.

La formule pour mesurer l'insulinosécrétion est la suivante (Gly. glycémie en mmol/L et Ins. insulémie en mU/L) :

$$\text{HOMA B} = \frac{20 * \text{Ins}}{\text{Gly} - 3,5}$$

b. C-Peptide

En pratique courante, le C-Peptide est mesuré en période de jeûne. La glycémie étant relativement stable à jeun, l'insulinosécrétion est présumée stable elle aussi. Les dosages réalisés à jeun sont en général plus reproductibles, aussi bien en intra qu'en interindividuel. Ils sont néanmoins à interpréter avec précaution s'ils ne sont pas couplés avec une mesure de l'insulino-résistance.

c. Repas test : Evaluation de l'insulinosécrétion après stimulation

Ces épreuves font apparaître un état d'insulinopénie avec plus d'acuité que les dosages à jeun. Elles ont également le mérite d'étudier le profil cinétique de sécrétion. Il consiste à faire ingérer au patient un repas standardisé (cf annexe n°2), le plus souvent un petit déjeuner, et à mesurer différents paramètres biologiques (glycémie veineuse, insulémie, C-Peptide) sur une durée variable, en général entre 60 et 120 minutes¹³⁸. La principale limite du repas test réside dans son évaluation limitée de l'insulinosécrétion en cas d'hyperglycémie. Il n'est pas démontré que le repas test évalue l'insulino-résistance.

Réalisation du Repas test :

- Prélèvement sanguin après 6h de jeûne minimum avec dosage plasmatique de la glycémie (Gly T0), de l'insulinémie (Ins T0) et du C-peptide (CP T0)
- Petit déjeuner standardisé (annexe 2)
- 1h après le premier prélèvement : prélèvement sanguin veineux avec dosage plasmatique de la glycémie (Gly T60), de l'insulinémie (Ins T60) et du peptide C (CP T60)
- 2h après le premier prélèvement veineux : prélèvement sanguin veineux avec dosage plasmatique de la glycémie (Gly T120), de l'insulinémie (Ins T120) et du peptide C (CP T120)

9. Analyse statistique

a. Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables a été réalisée et présentée par leurs effectifs et fréquences pour chacune des modalités observées. Les valeurs quantitatives citées ont été exprimées en moyennes avec leurs écarts type. Les variables qualitatives citées ont été exprimées en pourcentage.

b. Tests statistiques

L'analyse statistique a permis la comparaison des valeurs qualitatives (exprimées en pourcentage) grâce à un test de Khi-deux, ou un test exact de Fisher lorsqu'il y avait un effectif inférieur à 5 dans l'un des groupes. Les comparaisons des valeurs quantitatives (exprimées en moyenne) ont été effectuées avec une analyse de variance ANOVA. L'ensemble des tests a été effectué en considérant des hypothèses bilatérales. Le seuil de significativité choisi était de 5% (valeur d'un $p < 0.05$).

c. Logiciel statistique

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec les logiciels Excel® et SPSS V20 (Statistical Package for the Social Sciences, version 20).

RÉSULTATS :

Au cours de l'année étudiée, 105 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale au CHU de Rouen. On a exclu 29 patients : 23 patients atteints d'un diabète de type 2 connu avant la greffe, 2 patients dont un diabète a été découvert lors du bilan biologique réalisé le jour de la greffe, 3 patients ayant subi une transplantectomie et 1 patient par manque de donnée (cf figure n° 9).

76 patients ont été inclus dans l'étude, leurs caractéristiques générales sont résumées dans le tableau n°7. Parmi eux, 31 patients (40,8%) ont eu une hyperglycémie précoce et 45 patients (59,2%) n'ont présenté aucun trouble glycémique au cours des 3 premiers mois.

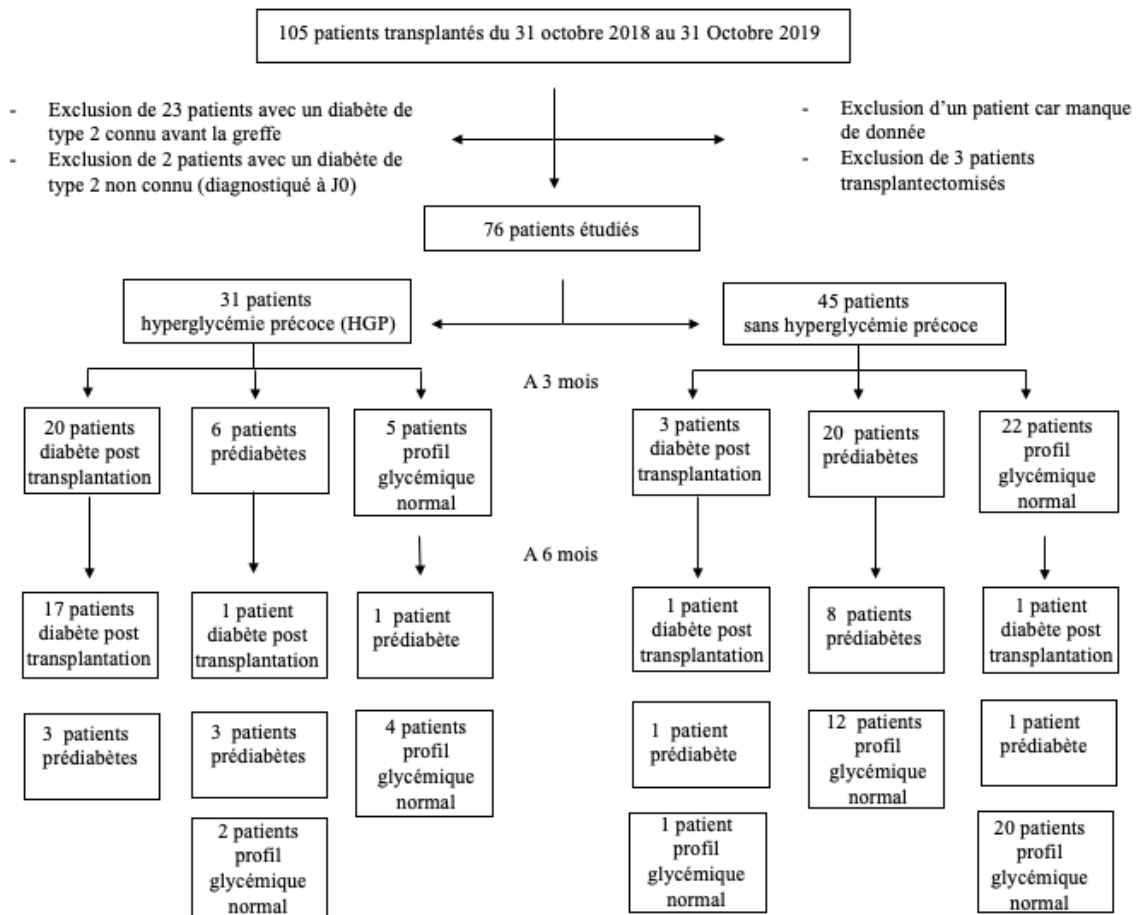


Figure n°9 : Diaphragme de flux

Parmi les 31 patients développant une hyperglycémie précoce, lors du bilan à 3 mois, 20 patients (64,5%) avaient un diabète post-transplantation rénale (PTDM), 6 patients (19,3%) avaient un pré-diabète et 5 patients (16,1%) étaient en rémission avec un profil glycémique normal. Parmi les 45 patients n'ayant pas présenté d'hyperglycémie précoce, lors du bilan à 3 mois, 3 patients (6,7%) avaient un diabète post-transplantation rénale (PTDM), 20 patients (44,4%) avaient un pré-diabète et 22 patients (48,9%) avaient un profil glycémique normal.

A 3 mois, il y avait au total 23 patients (30,3%) avec un PTDM, 26 patients (34,2%) avec un pré-diabète et 27 patients (35,5%) avec un profil glycémique normal (dont 5 en rémission après avoir développé une hyperglycémie précoce, soit 22 patients sans trouble glycémique depuis la transplantation). Parmi les patients avec un PTDM à 3 mois, 87% ont présenté une HGP. A 6 mois, il y avait au total 20 patients (26,3%) avec un PTDM, 17 patients (22,4%) avec un pré-diabète et 39 patients (51,3%) avec un profil glycémique normal (dont 20 patients sans trouble glycémique depuis la transplantation). Parmi les patients avec un PTDM à 6 mois, 90% ont présenté une HGP. L'évolution des profils glycémiques est schématisée dans la figure n°10.

Parmi les 23 patients atteints d'un PTDM à 3 mois, lors du bilan à 6 mois, 18 patients (78,3%) avaient toujours un PTDM, 4 patients (17,4%) avaient un pré-diabète et 1 patient (4,3%) avait un profil glycémique normal. Parmi les 26 patients avec un pré-diabète à 3 mois, lors du bilan à 6 mois, 1 patient (3,8%) a développé un PTDM, 11 patients (42,3%) avaient toujours un pré-diabète et 14 patients (53,8%) avaient un profil glycémique normal. Parmi les 27 patients avec un profil glycémique normal à 3 mois, lors du bilan à 6 mois, 1 patient (3,7%) a développé un PTDM, 2 patients (7,4%) ont présenté un pré-diabète et 24 patients (88,9%) avaient toujours un profil glycémique normal à 6 mois.

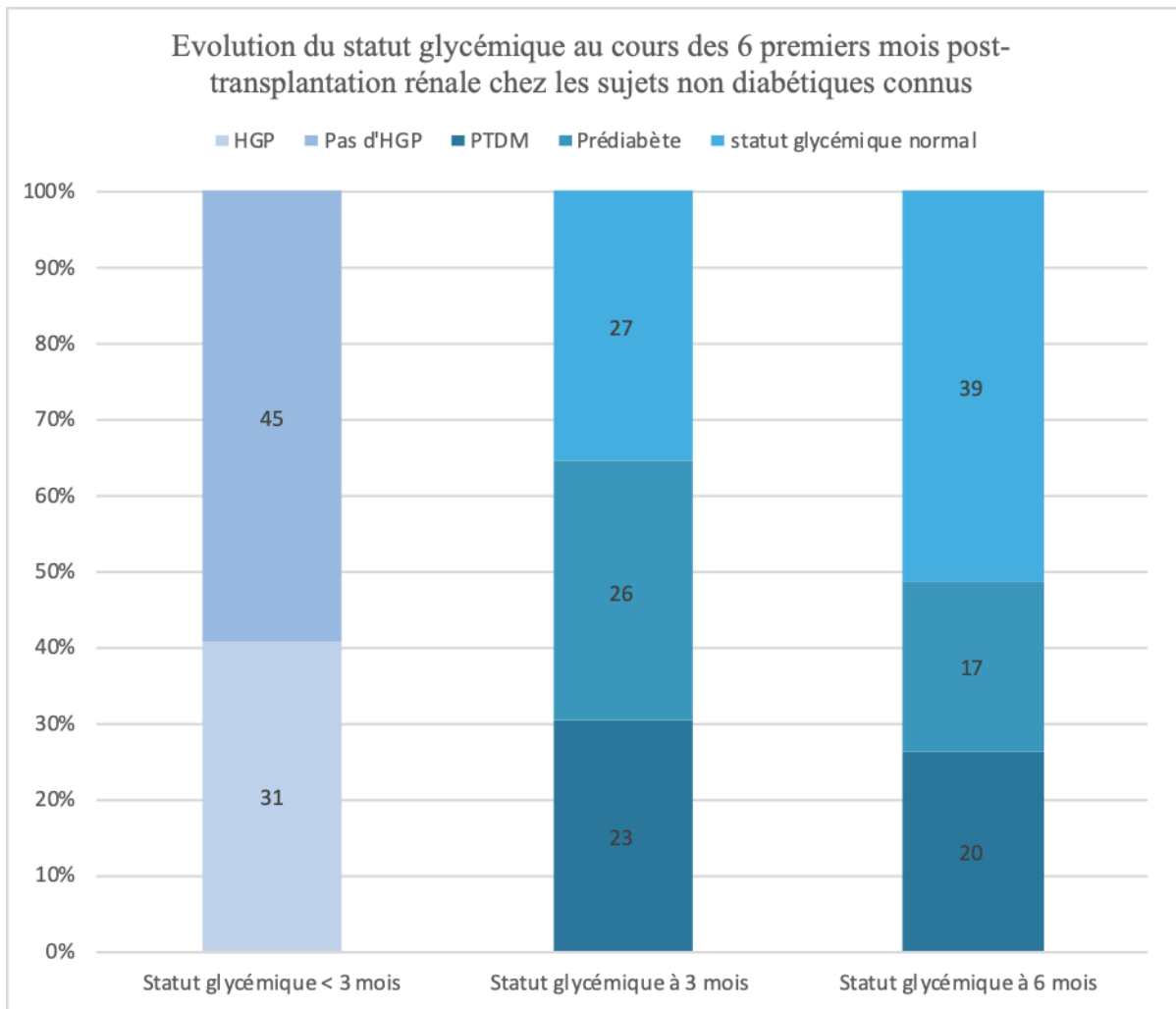


Figure n°10: Évolution du statut glycémique au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale

HGP : hyperglycémie précoce ; PTDM : Post-Transplantation Diabetes Mellitus

Tableau n°7 : Caractéristiques générales des 76 patients étudiés

Caractéristiques générales	Patients n = 76
<u>Pré-transplantation</u>	
Age (moy)	55,2 ± 15,4
Genre H/F (n;%)	45 ; 59,2% / 31 ; 40,8%
IMC (moy)	25,8 ± 4,37
Obésité IMC > 30 (n;%)	14 ; 18,4%
HTA (n;%)	68 ; 89,4%
Néphropathie à risque (n;%) : PKAD, IgA, lupique, mutation HNF1B	28 ; 36,8%
Type de dialyse (n;%) :	
Hémodialyse	50 ; 65,8%
Péritonéale	12 ; 15,8%
Greffe préemptive	14 ; 18,4%
Pré-diabète (n;%)	19 ; 25%
GAJ (moy)	0,89 ± 0,14
HbA1c (moy)	5,18 ± 0,44
LDL (moy)	0,88 ± 0,37
HDL (moy)	0,51 ± 0,15
TG (moy)	1,66 ± 1,41
CT (moy)	4,48 ± 1,41
Magnésium (moy)	0,85 ± 0,13
25 OH Vitamine D (moy)	86,2 ± 40,1
Hépatite C (n;%)	1 ; 1,3%
TGI (moy)	27 ± 34
Donneur décédé (n;%)	60 ; 78,9%
<u>Post-transplantation</u>	
<u>traitement inducteur</u>	
Simulect (n;%)	37 ; 48,7%
Thymoglobuline (n;%)	38 ; 50%
Rituximab (n;%)	11 ; 14,5%
<u>traitement d'entretien</u>	
Corticothérapie	
Protocole de décroissance rapide (n;%)	14 ; 18,4%
dose à 3 mois mg/jour (moy)	9,3 ± 1,9
dose à 6 mois mg/jour (moy)	6,3 ± 2,1
Mycophénolate mofétil	
dose initiale mg/jour (moy)	1901 ± 295
dose à 3 mois mg/jour (moy)	1572 ± 489
AUC 12H à 3 mois h.mg/L (moy)	51,4 ± 21,4
dose à 6 mois mg/jour (moy)	1141 ± 483
Tacrolimus	
dose initiale mg/jour (moy)	8,22 ± 0,4
dose à 3 mois mg/jour (moy)	6,3 ± 4,3
AUC 12H à 3 mois h.ug/L (moy)	164 ± 55
résiduelle à 3 mois ng/ml (moy)	8,8 ± 2,6
dose à 6 mois mg/jour (moy)	4,5 ± 2,6
résiduelle à 6 mois ng/ml (moy)	6,7 ± 2

Caractéristiques générales (suite)	Patients n = 76
<u>Troubles glycémiques précoces</u>	
GAJ J7 post-greffe (moy)	1,16 ± 0,38
HGP < 3 mois (n;%)	31 ; 40,8%
Insulinothérapie (n)	24
Insulinothérapie totale UI/jour (moy)	17,7
IDE au domicile (n)	16
<u>Bilan à 3 mois</u>	
GAJ à 3 mois (moy)	1,01 ± 0,3
HbA1c à 3 mois (moy)	5,74 ± 0,55
IMC (moy)	25,46
LDL (moy)	1,04 ± 0,47
HDL (moy)	0,54 ± 0,16
TG (moy)	1,59 ± 0,7
CT (moy)	4,85 ± 1,45
25 OH Vitamine D (moy)	61,7 ± 25
Carence en vitamine D (n;%)	4 ; 5,3%
Albumine g/L (moy)	40,8 ± 4,18
DFG ml/min (moy)	47,6 ± 16,7
Hg g/dL (moy)	12,2 ± 1,4
<u>Bilan à 6 mois</u>	
GAJ à 6 mois (moy)	1,02 ± 0,25
IMC (moy)	25,2 ± 4,3
<u>Complications</u>	
Infection CMV, HSV, EBV (n;%)	6 ; 7,9%
Rejet aigu (n;%)	1 ; 1,3%
Infections bactériennes < 6 mois (n;%)	13 ; 17,1%
Complications cardiovasculaires	2 ; 2,6%

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; *g/L* : gramme par litre ; *%* : pourcentage ; *IMC* : indice de masse corporelle ; *HTA* : hypertension artérielle ; *PKAD* : polykystose autosomique dominante ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *TGI* : taux d'incompatibilité du greffon ; *AUC* : aire sous la courbe ; *HGP* : hyperglycémie précoce ; *HbA1c* : hémoglobine glyquée ; *DFG* : débit de filtration glomérulaire ; *CMV* : cytomégalovirus ; *HSV* : virus Herpès simplex ; *EBV* : virus Epstein-Barr

Tableau n°8 : Comparaison à 3 mois des facteurs de risque pré-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes.

Facteurs de risque pré-transplantation	Pas de trouble glycémique n = 22	PTDM n = 23	p	Pré-diabète n = 26	P	PTDM et pré-diabète n = 49	p
age (moy)	46,4 ± 17,9	63,5 ± 11	< 0,001	54,6 ± 13,3	0,074	58,8 ± 12,9	0,002
age > 40 ans (n;%)	13 ; 59,1%	22 ; 95,7%	0,004	24 ; 92,3%	0,008	46 ; 93,9%	0,001
genre H/F (n;%)	14 ; 63,6% / 8 ; 36,4%	12 ; 52,2% / 11 ; 47,8%	0,317	17 ; 65,4% / 9 ; 34,6%	0,569	29 ; 59,2% / 20 ; 40,8%	0,468
IMC (moy)	25,2 ± 4,3	26,9 ± 4,8	0,192	25,4 ± 4,2	0,879	26,1 ± 4,5	0,411
Obésité IMC > 30 (n;%)	3 ; 13,6%	6 ; 26,1%	0,252	5 ; 19,2%	0,452	11 ; 22,4%	0,302
HTA (n;%)	19 ; 86,4%	22 ; 95,7%	0,282	22 ; 84,6%	0,597	44 ; 89,8%	0,476
PKAD (n;%)	2 ; 9,1%	5 ; 21,7%	0,226	6 ; 23,1%	0,183	7 ; 14%	0,155
néphropathie à haut risque immunologique (IgA, lupique, mutation HNF1B) (n;%)	6 ; 27,3%	3 ; 13%	0,207	4 ; 15,4%	0,375	9 ; 18,3%	0,224
type de dialyse (n;%)							
Hémodialyse	14 ; 63,6%	17 ; 73,9%		16 ; 61,5%		33 ; 67,4%	
Péritonéale	2 ; 9,1%	4 ; 17,4%		5 ; 19,23%		9 ; 18,3%	
greffe préemptive	6 ; 27,3%	2 ; 8,7%		5 ; 19,23%		7 ; 14,3%	
HD+DP vs greffe préemptive			0,107		0,498		0,082
Pré-diabète (n;%)	5 ; 22,7%	7 ; 30,4%	0,403	7 ; 26,9%	0,385	14 ; 28,6%	0,351
GAJ (moy)	0,88 ± 0,13	0,88 ± 0,15	0,942	0,9 ± 0,15	0,513	0,89 ± 0,15	0,664
HbA1c (moy)	5,08 ± 0,45	5,27 ± 0,56	0,216	5,15 ± 0,33	0,563	5,21 ± 0,45	0,285
LDL (moy)	0,91 ± 0,36	0,79 ± 0,33	0,245	0,91 ± 0,43	0,988	0,85 ± 0,39	0,571
HDL (moy)	0,52 ± 0,17	0,53 ± 0,18	0,875	0,49 ± 0,12	0,529	0,51 ± 0,15	0,796
TG (moy)	1,93 ± 2,22	1,72 ± 0,88	0,68	1,4 ± 0,95	0,276	1,55 ± 0,92	0,312
CT (moy)	4,53 ± 0,89	4,21 ± 1,16	0,314	4,62 ± 1,95	0,853	4,43 ± 1,62	0,782
Magnésium (moy)	0,85 ± 0,11	0,84 ± 0,12	0,646	0,86 ± 0,16	0,896	0,85 ± 0,14	0,892
Hypomagnésémie (n;%)	3 ; 13,6%	6 ; 26,1%	0,272	6 ; 23,1%	0,36	12 ; 24,5%	0,27
25 OH Vitamine D (moy)	79,2 ± 29,5	99,2 ± 53,5	0,132	81,9 ± 37,1	0,784	89,81 ± 45,7	0,322
TGI (moy)	17 ± 27,5	38 ± 39	0,044	27 ± 34	0,301	32 ± 37	0,094
Donneur décédé (n;%)	16 ; 72,7%	19 ; 82,6%	0,331	20 ; 76,9%	0,498	39 ; 79,6%	0,363

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; *g/L* : gramme par litre ; % : pourcentage ; *IMC* : indice de masse corporelle ; *HTA* : hypertension artérielle ; *PKAD* : polykystose autosomique dominante ; *HD* : hémodialyse ; *DP* : dialyse péritonéale ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *HbA1c* : hémoglobine glyquée ; *TGI* : taux d'incompatibilité du greffon

Tableau n°9 : Comparaison à 3 mois des facteurs de risque post-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes.

Facteurs de risque post-transplantation	Pas de trouble glycémique n = 22	PTDM n = 23	p	Pré-diabète n = 26	p	PTDM et pré-diabète n = 49	p
<u>Traitement inducteur</u>							
Simulect (n;%)	13 ; 59,1%	11 ; 47,8%		11 ; 42,3%		22 ; 44,9%	
Thymoglobuline (n;%)	8 ; 36,4%	12 ; 52,2%		15 ; 57,7%		27 ; 55,1%	
Rituximab (n;%)	1 ; 4,6%	1 ; 4,4%	0,744	9 ; 34,6%	0,011	10 ; 20,4%	0,082
<u>Traitement d'entretien</u>							
Corticothérapie							
protocole de décroissance rapide (n;%)	6 ; 27,3%	2 ; 8,7%	0,107	4 ; 15,4%	0,256	6 ; 12,2%	0,113
dose à 3 mois mg/jour (moy)	8,9 ± 2,6	9,4 ± 1,8	0,988	9,7 ± 1,2	0,394	9,5 ± 1,5	0,648
Mycophénolate mofétil							
dose initiale mg/jour (moy)	1932 ± 176	1935 ± 229	0,961	1827 ± 423	0,283	1878 ± 347	0,49
dose à 3 mois mg/jour (moy)	1523 ± 499	1614 ± 461	0,534	1583 ± 504	0,684	1598 ± 479	0,553
AUC 12H à 3 mois h.mg/L (moy)	58,6 ± 23,6	49,5 ± 19,3	0,185	45,9 ± 18,4	0,051	47,6 ± 18,7	0,045
Tacrolimus							
dose initiale mg/jour (moy)	8,7 ± 4,4	6,6 ± 3,5	0,084	9,1 ± 3,9	0,721	7,9 ± 3,9	0,47
dose à 3 mois mg/jour (moy)	6,5 ± 4,9	5,9 ± 3,8	0,655	6,5 ± 4,4	0,978	6,2 ± 3,9	0,833
AUC 12H à 3 mois h.u.g/L (moy)	171,8 ± 59,6	157 ± 54,5	0,425	67,3 ± 55,6	0,792	162,9 ± 54,7	0,56
résiduelle à 3 mois ng/ml (moy)	9,1 ± 3,5	8,5 ± 2	0,507	8,8 ± 2,2	0,711	8,7 ± 2,1	0,525
<u>Troubles glycémiques précoces</u>							
GAJ J7 post-greffe (moy)	0,91 ± 0,08	1,34 ± 0,49	<0,001	1,16 ± 0,31	0,001	1,26 ± 0,42	<0,001
HGP < 3 mois		20 ; 86,9%		6 ; 23,1%		26 ; 83,9%	
insulinothérapie (n;%)		18 ; 78,3%		3		19 ; 38,8%	
insulinothérapie totale UI/jour (moy)		20,05		10		17,26	
IDE au domicile		12		2		14	
<u>Bilan à 3 mois</u>							
GAJ à 3 mois (moy)	0,86 ± 0,13	1,2 ± 0,39	<0,001	1,02 ± 0,24	0,009	1,1 ± 0,33	0,001
HbA1c à 3 mois (moy)	5,37 ± 0,36	6,06 ± 0,73	<0,001	5,83 ± 0,28	<0,001	5,93 ± 0,54	<0,001
IMC (moy)	24,9 ± 4,3	25,9 ± 4,7	0,486	25,87	0,438	25,87 ± 4,34	0,397
variation pondérale MO-M3	0,55 ± 5,9	-3,07 ± 6,4	0,055	1	0,787	-0,91 ± 6,2	0,357
HTA (n;%)	9 ; 40,9%	12 ; 52,2%		13 ; 50%		25 ; 51%	
LDL (moy)	0,91 ± 0,35	1 ± 0,45	0,466	1,13 ± 0,32	0,036	1,07 ± 0,39	0,123
HDL (moy)	0,56 ± 0,15	0,52 ± 0,18	0,366	0,54 ± 0,15	0,549	0,53 ± 0,16	0,39
TG (moy)	1,2 ± 0,56	1,78 ± 0,64	0,003	1,68 ± 0,77	0,019	1,73 ± 0,71	0,03
CT (moy)	4,56 ± 0,87	4,68 ± 1,63	0,776	5,01 ± 1,2	0,155	4,85 ± 1,41	0,38
Albumine g/L (moy)	41,9 ± 3,7	39,9 ± 5,5	0,171	40,44 ± 3,3	0,155	40,2 ± 4,4	0,123
DFG ml/min (moy)	48,6 ± 17,1	48,2 ± 17,5	0,403	50,8 ± 15,2	0,63	47,7 ± 16,5	0,844
Hb g/dL (moy)	12,5 ± 1,3	11,8 ± 1,6	0,117	12,1 ± 1,4	0,307	11,9 ± 1,5	0,146
<u>Complications</u>							
Infection CMV, EBV, HSV (n;%)	1 ; 4,6%	3 ; 13%	0,733	4 ; 15,4%	0,248	5 ; 10,2%	0,412
rejet aigu (n)	0	0		1 ; 3,9%		1 ; 2%	
infections bactériennes (n;%)	2 ; 9,1%	7 ; 30,4%	0,077	4 ; 15,4%	0,418	11 ; 22,4%	0,155
sténose de l'artère rénale (n;%)	2 ; 9,1%	3 ; 13%	0,526	1 ; 3,9%	0,243	4 ; 8,2%	0,476
complications cardiovasculaires (n;%)	0	2 ; 8,7%	0,256	0		2 ; 4,1%	0,473

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; *g/L* : gramme par litre ; *%* : pourcentage ; *AUC* : aire sous la courbe ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *HGP* : hyperglycémie précoce ; *HbA1c* : hémoglobine glyquée ; *IMC* : indice de masse corporelle ; *HTA* : hypertension artérielle ; *DFG* : débit de filtration glomérulaire ; *Hb* : hémoglobine ; *CMV* : cytomegalovirus ; *HSV* : virus Herpès simplex ; *EBV* : virus Epstein-Barr

Les tableaux n°8 et n°9 comparent, à 3 mois, les facteurs de risques pré et post-transplantation des patients n'ayant présenté aucun trouble glycémique depuis la transplantation rénale (n=22) (pas d'hyperglycémie précoce et profil glycémique normal à 3 mois) au groupe PTDM (n=23), au groupe pré-diabète (n=26) et enfin au groupe associant PTDM et pré-diabète (n=49).

En comparant les patients sans trouble glycémique avec ceux développant un PTDM à 3 mois, on retrouve une différence significative pour l'âge ($p < 0,001$), dont un âge > 40 ans ($p = 0,004$), le TGI ($p = 0,044$), la glycémie à jeun à J7 de la greffe rénale ($p < 0,001$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois ($p = 0,003$).

En comparant les patients sans trouble glycémique avec ceux ayant un pré-diabète à 3 mois, on retrouve une différence significative pour un âge > 40 ans ($p = 0,008$), le rituximab ($p = 0,011$), la glycémie à jeun à J7 de la greffe rénale ($p = 0,001$), le LDL cholestérol ($p = 0,036$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois ($p = 0,019$).

En comparant les patients sans trouble glycémique avec ceux présentant un PTDM ou un pré-diabète à 3 mois, on objective une différence significative pour l'âge ($p = 0,002$), dont un âge > 40 ans ($p < 0,001$), la glycémie à jeun à J7 de la greffe rénale ($p < 0,001$), et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois ($p = 0,03$). On retrouve également une différence significative pour l'AUC cellcept à 3 mois ($p = 0,045$) mais avec une corrélation inverse (AUC cellcept plus élevée chez les patients sans trouble glycémique).

En analyses univariées (cf tableaux n°10 et n°11), les facteurs de risques mis en évidence pour le groupe PTDM à 3 mois sont : l'âge > 40 ans avec un OR à 15,23 [IC95 ; 1,73-134,3] ($p = 0,014$), la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 5,3 [IC95 ; 1,73-16,28] ($p = 0,004$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois avec un OR à 5,72 [IC95 ; 1,56-20,96] ($p = 0,008$). Pour le groupe associant les PTDM et les pré-diabètes à 3 mois, les facteurs de risque identifiés sont : l'âge > 40 ans avec un OR à 10,6 [IC95 ; 2,5-45] ($p = 0,001$), la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 3,66 [IC95 ; 1,65-8,11] ($p = 0,001$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois avec un OR à 4,92 [IC95 ; 1,56-15,56] ($p = 0,007$). On retrouve une association inverse non significative pour l'AUC 12 heures du cellcept à 3 mois.

Variables	Pas de trouble glycémique n = 22	PTDM n = 23	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n;%)	13 ; 59,1%	22 ; 95,7%	15,23	1,73	134,3	0,014
TGI (moy)	17 ± 27,5	38 ± 39	1,01	1,00	1,038	0,051
GAJ à J7 (moy)	0,91 ± 0,08	1,34 ± 0,49	5,30	1,73	16,28	0,004
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,2 ± 0,56	1,78 ± 0,64	5,72	1,56	20,96	0,008

Tableau n°10 : Analyses univariées pour le groupe PTDM à 3 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *TGI* : taux de greffon incompatible

Variables	Pas de trouble glycémique n = 22	PTDM + pré-diabète n = 49	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n;%)	13 ; 59,1%	46 ; 93,88%	10,6	2,50	45,0	0,001
AUC Cellcept 3 à 3 mois (moy)	58,6 ± 23,6	47,6 ± 18,7	0,97	0,95	1,0	0,051
GAJ à J7 (moy)	0,91 ± 0,08	1,26 ± 0,42	3,66	1,65	8,11	0,001
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,2 ± 0,56	1,73 ± 0,71	4,92	1,56	15,56	0,007

Tableau n°11 : Analyses univariées pour le groupe PTDM et pré-diabète à 3 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun

En analyses multivariées (cf tableaux n°12 et n°13), les facteurs de risque retrouvés pour le groupe PTDM à 3 mois sont : la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 12,4 [IC95 ; 1,26-123] ($p = 0,031$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois avec un OR à 80,3 [IC95 ; 1,53-4223] ($p = 0,030$). Pour le groupe associant les PTDM et les pré-diabètes à 3 mois, les facteurs de risque identifiés sont : la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 3,7 [IC95 ; 1,47-9,3] ($p = 0,006$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois avec un OR à 8,32 [IC95 ; 1,41-49,25] ($p = 0,02$).

Variables	Pas de trouble glycémique n = 22	PTDM n = 23	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n;%)	13 ; 59,1%	22 ; 95,7%	3,64	0,202	65,58	0,382
TGI (moy)	17 ± 27,5	38 ± 39	1,06	0,992	1,13	0,085
GAJ à J7 (moy)	0,91 ± 0,08	1,34 ± 0,49	12,43	1,26	123,0	0,031
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,2 ± 0,56	1,78 ± 0,64	80,33	1,53	4223	0,030

Tableau n° 12 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM à 3 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *TGI* : taux de greffon incompatible

Variables	Pas de trouble glycémique n = 22	PTDM + pré-diabète n = 49	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n;%)	13 ; 59,1%	46 ; 93,9%	2,9	0,49	17,12	0,24
AUC Cellcept 3 à 3 mois (moy)	58,8 ± 23,6	47,6 ± 18,7	0,98	0,94	1,01	0,187
GAJ à J7 (moy)	0,91 ± 0,08	1,26 ± 0,42	3,7	1,47	9,3	0,006
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,2 ± 0,56	1,73 ± 0,71	8,32	1,41	49,25	0,02

Tableau n°13 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM et pré-diabète à 3 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun

Tableau n° 14 : Comparaison à 6 mois des facteurs de risque pré-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes.

Facteurs de risque pré-transplantation	Pas de trouble glycémique n = 20	PTDM n = 20	p	Pré-diabète n = 17	p	PTDM et Pré-diabète n = 37	p
age (moy)	46,2 ± 18,7	61,9 ± 11,8	0,003	56,6 ± 11	0,051	59,5 ± 11,6	0,002
age > 40 ans (n;%)	11 ; 55%	19 ; 95%	0,005	17 ; 100%	0,001	36 ; 97,3%	<0,001
genre H/F (n;%)	13 ; 65% / 7 ; 35%	11 ; 55% / 9 ; 45%	0,323	12 ; 70,6% / 5 ; 29,4%	0,498	23 ; 62,2% / 14 ; 37,8%	0,503
IMC (moy)	24,7 ± 3,9	27,7 ± 4,8	0,033	25,1 ± 3,6	0,755	26,5 ± 4,4	0,13
Obésité IMC > 30 (n;%)	2 ; 10%	6 ; 30%	0,101	1 ; 5,9%	0,562	7 ; 18,9%	0,302
HTA (n;%)	17 ; 85%	20 ; 100%	0,125	15 ; 88,2%	0,58	35 ; 94,6%	0,238
PKAD (n;%)	5 ; 25%	3 ; 15%	0,475	3 ; 17,7%	0,253	6 ; 16,2%	0,302
néphropathie à haut risque immunologique (IgA, lupique, mutation HNF1B) (n;%)	8 ; 40%	3 ; 15%	0,252	3 ; 17,7%	0,315	6 ; 16,2%	0,203
type de dialyse (n;%)							
Hémodialyse	13 ; 65%	15 ; 75%		10 ; 58,8%		25 ; 67,6%	
Péritonéale	1 ; 5%	3 ; 15%		5 ; 29,4%		8 ; 21,6%	
greffe préemptive	6 ; 30%	2 ; 10%		2 ; 11,76%		4 ; 10,8%	
HD+DP vs greffe préemptive			0,134		0,174		0,082
Pré-diabète (n;%)	4 ; 20%	8 ; 40%	0,209	4 ; 5,9%	0,388	12 ; 32,4%	0,229
GAJ (moy)	0,86 ± 0,13	0,91 ± 0,17	0,557	0,94 ± 0,13	0,078	0,92 ± 0,15	0,19
HbA1c (moy)	5,14 ± 0,46	5,29 ± 0,58		5,16 ± 0,36	0,775	5,23 ± 0,49	0,383
LDL (moy)	0,92 ± 0,37	0,79 ± 0,31	0,286	0,84 ± 0,32	0,537	0,81 ± 0,32	0,298
HDL (moy)	0,53 ± 0,18	0,52 ± 0,18	0,894	0,5 ± 0,12	0,575	0,51 ± 0,15	0,7
TG (moy)	1,47 ± 0,82	1,71 ± 0,92	0,408	2,16 ± 2,58	0,27	1,92 ± 1,86	0,319
CT (moy)	4,46 ± 0,79	4,2 ± 1,17	0,466	4,83 ± 2,14	0,484	4,49 ± 1,67	0,909
Magnésium (moy)	0,86 ± 0,11	0,84 ± 0,13	0,706	0,82 ± 0,11	0,248	0,83 ± 0,12	0,396
Hypomagnésémie (n;%)	2 ; 10%	6 ; 30%	0,20	5 ; 29,4%	0,25	11 ; 29,7%	0,168
25 OH Vitamine D (moy)	78,3 ± 30,7	85,3 ± 24,3	0,418	95,6 ± 66,1	0,302	90,2 ± 48,2	0,317
TGI (moy)	19 ± 28,5	40 ± 38,7	0,037	22 ± 37,4	0,769	31,8 ± 38,8	0,17
Donneur décédé (n;%)	14 ; 70%	17 ; 85%	0,252	12 ; 70,6%	0,627	29 ; 78,3%	0,369

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; *g/L* : gramme par litre ; *%* : pourcentage ; *IMC* : indice de masse corporelle ; *HTA* : hypertension artérielle ; *PKAD* : polykystose autosomique dominante ; *HD* : hémodialyse ; *DP* : dialyse péritonéale ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *HbA1c* : hémoglobine glyquée ; *TGI* : taux d'incompatibilité du greffon

Tableau n° 15 : Comparaison à 6 mois des facteurs de risque post-transplantation des patients sans trouble glycémique aux PTDM, aux pré-diabètes et au groupe associant les PTDM et les pré-diabètes.

Facteurs de risque post-transplantation	Pas de trouble glycémique n = 20	PTDM n = 20	p	Pré-diabète n = 17	p	PTDM et Pré-diabète n = 37	p
<u>traitement inducteur</u>							
Simulect (n;%)	12 ; 60%	9 ; 45%		7 ; 41,2%		16 ; 43,2%	
Thymoglobuline (n;%)	7 ; 35%	11 ; 55%		10 ; 58,8%		21 ; 56,8%	
Rituximab (n;%)	1 ; 5%	2 ; 10%	0,48	3 ; 17,7%	0,242	5 ; 13,5%	0,292
<u>traitement d'entretien</u>							
Corticothérapie							
protocole de décroissance rapide (n;%)	6 ; 30%	2 ; 10%	0,134	3 ; 17,7%	0,315	5 ; 13,5%	0,136
dose à 3 mois mg/jour (moy)	8,8 ± 2,8	9,7 ± 1,5	0,464	8,5 ± 2,3	0,334	9,2 ± 1,9	0,299
dose à 6 mois mg/jour (moy)	5,6 ± 1,7	6,4 ± 2,2	0,49	6,8 ± 2,4	0,226	6,5 ± 2,2	0,879
Mycophénolate mofétil							
dose initiale mg/jour (moy)	1950 ± 154	1975 ± 112	0,591	1912 ± 264	0,587	1946 ± 197	0,914
dose à 3 mois mg/jour (moy)	1500 ± 513	1737 ± 421	0,158	1500 ± 447	1	1629 ± 443	0,379
dose à 6 mois mg/jour (moy)	1013 ± 298	1268 ± 600	0,166	1232 ± 465	0,102	1252 ± 537	0,103
AUC 12H à 3 mois h.mg/L (moy)	57,3 ± 21,7	54,9 ± 21,6	0,415	49,9 ± 18,5	0,109	50,6 ± 20,4	0,139
Tacrolimus							
dose initiale mg/jour (moy)	7,9 ± 2,9	6,9 ± 3,6	0,314	8,4 ± 4,7	0,736	7,6 ± 4,1	0,728
dose à 3 mois mg/jour (moy)	5,6 ± 3,6	6,3 ± 3,5	0,624	5,1 ± 5,3	0,787	5,7 ± 4,4	0,93
dose à 6 mois mg/jour (moy)	4,8 ± 1,9	3,8 ± 2,2	0,093	4,7 ± 4	0,975	4,2 ± 3,2	0,428
AUC 12H à 3 mois h.ug/L (moy)	168,9 ± 59,8	155,3 ± 47,3	0,493	171,7 ± 70,9	0,901	163,2 ± 59,6	0,773
résiduelle à 3 mois ng/ml (moy)	9,2 ± 3,7	8,8 ± 2	0,718	8,2 ± 2,2	0,344	8,5 ± 2,1	0,399
résiduelle à 6 mois ng/ml (moy)	7,4 ± 1,8	3,8 ± 2,2	0,464	6,2 ± 1,6	0,053	6,7 ± 1,9	0,129
<u>Troubles glycémiques précoces</u>							
GAJ J7 post-greffe (moy)	0,9 ± 0,07	1,42 ± 0,52	<0,001	1,28 ± 0,3	<0,001	1,35 ± 0,43	<0,001
HGP < 3 mois	0	18 ; 90%		7 ; 41,2%		25 ; 67,6%	
insulinothérapie (n;%)		15 ; 75%		5 ; 29,4%		20 ; 54,1%	
insulinothérapie totale UI/jour (moy)		22,2		13,2		19,95	
IDE au domicile		10		4		14	
<u>Bilan à 3 mois</u>							
GAJ à 3 mois (moy)	0,85 ± 0,13	1,25 ± 0,45	<0,001	1,04 ± 0,15	<0,001	1,15 ± 0,36	0,001
HbA1c à 3 mois (moy)	5,36 ± 0,37	6,01 ± 0,72	0,001	5,78 ± 0,48	0,05	5,9 ± 0,63	0,001
IMC (moy)	24,5 ± 3,9	26,6 ± 4,6	0,114	24,8 ± 3,5	0,814	25,8 ± 4,2	0,259
variation pondérale MO-M3	0,49 ± 6,1	-3,24 ± 6,8	0,053	-0,32 ± 5,2	0,67	-1,89 ± 6,2	0,144
HTA (n;%)	7 ; 35%	9 ; 45%		11 ; 64,7%		20 ; 54,1%	
LDL (moy)	0,93 ± 0,34	0,86 ± 0,39	0,661	1,22 ± 0,38	0,026	1,02 ± 0,42	0,379
HDL (moy)	0,57 ± 0,16	0,49 ± 0,17	0,14	0,56 ± 0,16	0,957	0,53 ± 0,17	0,35
TG (moy)	1,16 ± 0,55	1,81 ± 0,66	0,003	1,55 ± 0,8	0,092	1,69 ± 0,73	0,009
CT (moy)	4,49 ± 0,86	4,37 ± 1,52	0,635	5,21 ± 1,25	0,044	4,76 ± 1,44	0,496
Albumine g/L (moy)	41,9 ± 3,8	39,7 ± 6,2	0,146	41 ± 2,4	0,365	40,3 ± 4,8	0,169
DFG ml/min (moy)	50,6 ± 16,6	42,8 ± 16,8	0,207	52,8 ± 20,7	0,72	47,4 ± 19,1	0,614
Hb g/dL (moy)	12,6 ± 1,2	11,5 ± 1,8	0,03	12,6 ± 1,1	0,957	12 ± 1,6	0,165
<u>Bilan à 6 mois</u>							
GAJ à 6 mois (moy)	0,89 ± 0,14	1,16 ± 0,39	0,009	1,13 ± 0,08	<0,001	1,15 ± 0,29	0,001
IMC (moy)	24,4 ± 3,8	26,7 ± 4,7	0,082	24,8 ± 3,6	0,732	25,9 ± 4,3	0,201
variation pondérale MO-M6	-0,69 ± 9,7	-3,47 ± 6,3	0,287	-0,79 ± 4,9	0,972	-2,24 ± 5,8	0,458
<u>Complications</u>							
Infection CMV, EBV, HSV (n;%)	0	5 ; 25%	0,243	0		2 ; 5,4%	0,424
rejet aigu (n)	0	0		0		0	
infections bactériennes (n;%)	2 ; 10%	6 ; 30%	0,053	1 ; 5,9%	0,562	6 ; 16,2%	0,221
sténose de l'artère rénale (n;%)	2 ; 10%	3 ; 15%	0,305	2 ; 11,8%	0,633	4 ; 10,8%	0,399
complications cardiovasculaires (n;%)	0	2 ; 10%	0,231	0		1 ; 2,6%	0,409

Les tableaux n° 14 et n° 15 comparent, à 6 mois, les facteurs de risques pré et post-transplantation des patients n'ayant présenté aucun trouble glycémique depuis la greffe rénale (n=20) (pas de d'hyperglycémie précoce et profil glycémique normal à 3 mois) au groupe PTDM (n=20), au groupe pré-diabète (n=17) et enfin au groupe PTDM et pré-diabète (n=37).

En comparant les patients sans trouble glycémique avec ceux ayant développé un PTDM à 6 mois, on retrouve une différence significative pour l'âge ($p = 0,003$), dont un âge > 40 ans ($p = 0,005$), l'IMC ($p = 0,033$), le TGI ($p = 0,037$), la glycémie à jeun à J7 de la greffe rénale ($p < 0,001$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois ($p = 0,003$).

En comparant les patients sans trouble glycémique avec ceux présentant un pré-diabète à 6 mois, on objective une différence significative pour un âge > 40 ans ($p < 0,001$), la glycémie à jeun à J7 de la greffe rénale ($p < 0,001$), le LDL cholestérol ($p = 0,026$) et le cholestérol total à 3 mois ($p = 0,044$).

En comparant les patients sans trouble glycémique avec ceux présentant un PTDM ou un pré-diabète à 6 mois, on identifie une différence significative pour l'âge ($p = 0,002$), dont un âge > 40 ans ($p < 0,001$), la glycémie à jeun à J7 de la greffe rénale ($p < 0,001$), et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois ($p = 0,009$).

En analyses univariées (cf tableaux n°16 et n°17), les facteurs de risques retrouvés pour le groupe PTDM à 6 mois sont : l'âge > 40 ans avec un OR à 14,73 [IC95 ; 1,64-132,6] ($p = 0,016$), l'IMC pré-greffe avec un OR à 1,18 [IC95 ; 1,01-1,39] ($p = 0,043$), le TGI avec un OR à 1,02 [IC95 ; 1,001-1,04] ($p = 0,045$), la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 6,55 [IC95 ; 1,77-24,28] ($p = 0,005$), un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois avec un OR à 6,39 [IC95 ; 1,53-26,74] ($p = 0,011$). Pour le groupe associant les PTDM et les pré-diabètes à 6 mois, les facteurs de risque identifiés sont : l'âge > 40 ans avec un OR à 28,64 [IC95 ; 3,26-251,9] ($p = 0,002$), la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 8,87 [IC95 ; 2,16-36,4] ($p = 0,002$) et un taux élevé de triglycéridémie à 3 mois avec un OR à 4,79 [IC95 ; 1,34-17,19] ($p = 0,016$).

Variables	Pas de trouble glycémique n = 20	PTDM n = 20	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n ;%)	11 ; 55%	19 ; 95%	14,73	1,64	132,6	0,016
IMC pré-greffe (moy)	24,7 ± 3,9	27,7 ± 4,8	1,18	1,01	1,39	0,043
TGI (moy)	19 ± 28,5	40 ± 38,8	1,02	1,001	1,04	0,045
GAJ à J7 (moy)	0,9 ± 0,07	1,42 ± 0,52	6,55	1,77	24,28	0,005
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,16 ± 0,55	1,81 ± 0,66	6,39	1,53	26,74	0,011
Hémoglobine à 3 mois (g/dL)	12,6 ± 1,2	11,5 ± 1,8	0,61	0,37	0,98	0,044

Tableau n° 16 : Analyses univariées pour le groupe PTDM à 6 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun ; *TGI* : taux de greffon incompatible ; *IMC* : indice de masse corporelle

Variables	Pas de trouble glycémique n = 20	PTDM + pré-diabète n = 37	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n ;%)	11 ; 55%	36 ; 97,3%	28,64	3,26	251,9	0,002
GAJ à J7 (moy)	0,9 ± 0,07	1,35 ± 0,43	8,87	2,16	36,4	0,002
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,16 ± 0,55	1,69 ± 0,73	4,79	1,34	17,19	0,016

Tableau n° 17 : Analyses univariées pour le groupe PTDM et pré-diabète à 6 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun

En analyses multivariées (cf tableaux n°18 et n°19), les facteurs de risque mis en évidence pour le groupe PTDM à 6 mois sont : l'âge > 40 ans avec un OR à 8,13 [IC95 ; 1,69-39,15] ($p = 0,009$) et la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 197,2 [IC95 ; 1,21-32237] ($p = 0,042$). Nous n'avons pas pu intégrer l'ensemble des facteurs de risque significatifs en analyse univariée pour l'analyse multivariée du fait d'un nombre d'événements trop faible dans certains groupes. Pour le groupe associant les PTDM et les pré-diabètes à 6 mois, les facteurs de risque identifiés sont : l'âge > 40 ans avec un OR à 49 [IC95 ; 1,28-1869] ($p = 0,036$) et la glycémie à jeun à J7 avec un OR à 10,94 [IC95 ; 1,75-68,4] ($p = 0,011$).

Variables	Pas de trouble glycémique n = 20	PTDM n = 20	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n ;%)	11 ; 55%	19 ; 95%	8,13	1,69	39,15	0,009
GAJ à J7 (moy)	0,9 ± 0,07	1,42 ± 0,52	197,2	1,21	32237	0,042
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,16 ± 0,55	1,81 ± 0,66	9,94	0,361	273,8	0,175

Tableau n° 18 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM à 6 mois

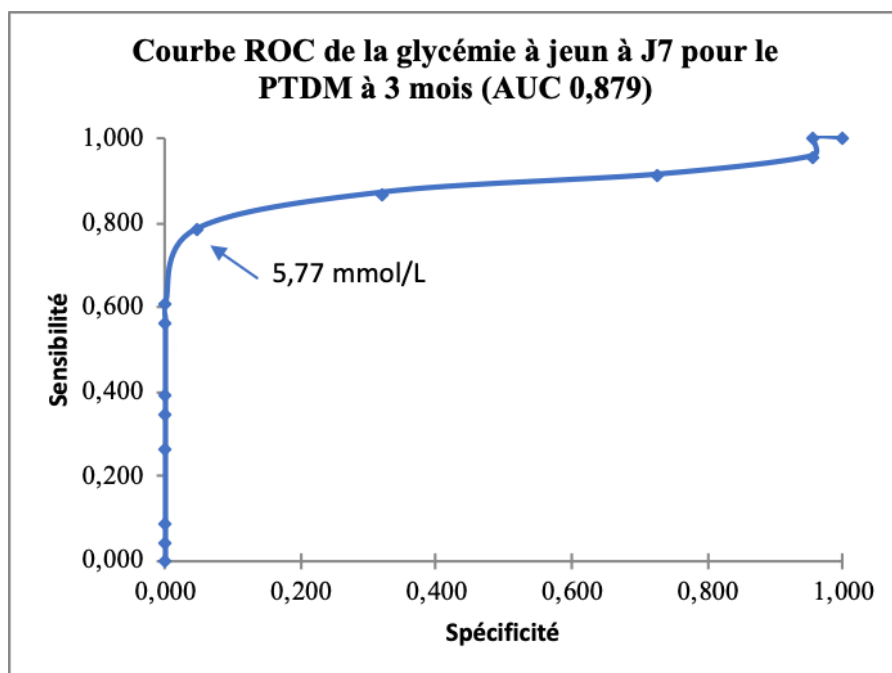
n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun

Variables	Pas de trouble glycémique n = 20	PTDM + pré-diabète n = 37	OR	IC 95%		P
				Inf.	Sup.	
Age > 40 ans (n ;%)	11 ; 55%	36 ; 97,3%	49	1,28	1869	0,036
GAJ à J7 (moy)	0,9 ± 0,07	1,35 ± 0,43	10,94	1,75	68,4	0,011
Triglycérides à 3 mois (moy)	1,16 ± 0,55	1,69 ± 0,73	90,11	0,95	8556	0,053

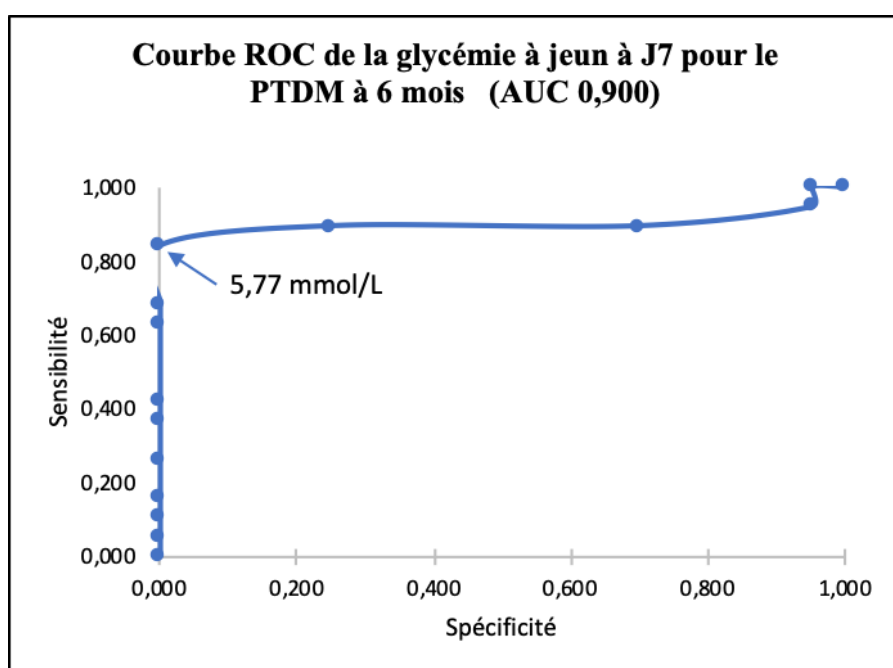
Tableau n° 19 : Analyses multivariées pour le groupe PTDM et pré-diabète à 6 mois

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; % : pourcentage ; *GAJ* : glycémie à jeun

Nous avons par ailleurs réalisé une courbe ROC pour la glycémie à jeun à J7 en fonction du PTDM à 3 mois et à 6 mois (cf figure n°11 et n°12). Ainsi, une glycémie à jeun à J7 $\geq 5,77$ mmol/L (1.0 g/L) est prédictive d'un PTDM à 3 mois avec une sensibilité à 78% et une spécificité à 95,5% (cf figure n°11). Une glycémie à jeun à J7 $\geq 5,77$ mmol/L (1.0 g/L) est prédictive d'un PTDM à 6 mois avec une sensibilité à 84% et une spécificité à 100% (cf figure n°12).



Figures n°11 et n°12 : Courbes ROC sur la glycémie à jeun à J7 pour le PTDM à 3 mois et à 6 mois.



Plusieurs variables n'ont pas pu être étudiées par manque de données chez ceux n'ayant pas bénéficié d'un bilan en Endocrinologie, tels que les antécédents familiaux de diabète, le périmètre abdominal, la magnésémie à 3 mois, l'HbA1c à 6 mois, la stéatose hépatique, ainsi que le bilan des complications chez ceux développant un PTDM (monofilament, microalbuminurie, fond d'œil).

Parmi les 31 patients ayant présenté une hyperglycémie précoce, 23 patients ont bénéficié d'un bilan en hôpital de jour d'Endocrinologie à 3 mois. Les dosages plasmatiques de l'insuline et du C-peptide à 3 mois ont été réalisés chez 16 patients ayant eu une hyperglycémie précoce. Parmi ces patients, 13 avait un PTDM, 2 avaient un pré-diabète et 1 était en rémission. A partir de ces dosages, nous avons étudié l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité grâce au calcul des HOMA-B et des HOMA-IR parmi ceux ayant un PTDM et ceux n'ayant pas de PTDM à 3 mois (cf tableau n°20). Les taux d'insuline, d'HOMA-B et le rapport C-peptide/glycémie ont une tendance à être plus élevés dans le groupe PTDM, de même pour les taux de C-peptide et d'HOMA-IR.

Profil d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité à 3 mois	HGP + / PTDM + n = 13	HGP + / PTDM – n = 3
Glycémie mmol/L (moy)	6,43 ± 1,46	4,77 ± 0,32
Insuline mUI/L (moy)	12,6 ± 9,6	8,4 ± 1,7
C-peptide pmol/L (moy)	1278 ± 608	972 ± 209
Rapport (C-peptide/glycémie)*0,1	21,4 ± 14,9	20,3 ± 3,2
HOMA-B (moy)	138,7 ± 238	135,1 ± 24
HOMA-IR (moy)	3,57 ± 2,28	1,78 ± 0,44

Tableau n° 20 : Profils d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité à 3 mois chez les patients avec une hyperglycémie précoce.

n : nombre ; *Moy* : moyenne ; *mmol/L* : millimoles par litre ; *mUI/L* : milli-unités par litre ; *HGP* : hyperglycémie précoce ; *PTDM* : Post-Transplantation Diabetes Mellitus

Dans l'annexe n°3 nous avons comparé ces résultats avec les données sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité à l'état basal chez des sujets diabétiques de type 2 et chez une population témoin.

Le repas test a été effectué chez 12 patients dont 11 ayant un PTDM à 3 mois sous insulinothérapie. Nous n'avons pas mis en évidence d'insulinopénie au cours de cette épreuve. La description des résultats du repas test chez les patients PTDM est résumée dans l'annexe n°4, associée à une comparaison aux données de repas test chez une population diabétique de type 2 et chez une population témoin.

Pour les patients diagnostiqués « pré-diabétiques » en général, la répartition entre l'hyperglycémie modérée à jeun, le pré-diabète et l'intolérance au glucose, comme définis par l'ADA, est décrite dans l'annexe n°5.

DISCUSSION

A. Evolution glycémique post-transplantation rénale

Notre étude a mis en évidence une hyperglycémie précoce (HGP) post-transplantation rénale chez 4 patients sur 10. Parmi ces patients, 64,5% avaient un PTDM lors du bilan à 3 mois. Ce chiffre est similaire à celui retrouvé dans l'étude de *Porrini et al*¹³, puisque, parmi ceux présentant une HGP, 62% avaient un PTDM par la suite.

A 3 mois, 64,5% des patients présentaient des désordres glycémiques dont 30,3% de PTDM et 34,2% de pré-diabète. Parmi ceux développant un PTDM à 3 mois, celui-ci persistait à 6 mois dans 78,2% des cas, évoluait vers un pré-diabète dans 17,4% des cas et était en rémission dans 4,3% des cas. A 6 mois, 48,7% des patients présentaient des désordres glycémiques dont 26,3% de PTDM et 22,4% de pré-diabète. Une étude ayant suivi les patients jusqu'à 5 ans après la transplantation rénale a révélé une prévalence de 68.7% pour des troubles glycémiques regroupant le PTDM (53.3%) et le pré-diabète (15.4%)¹³⁹. Dans l'étude de *Porrini et al*, 56% des patients avaient des désordres glycémiques à 3 mois, soit un peu moins que dans notre étude : le taux de PTDM était similaire (30%) mais celui de pré-diabète était moindre (26%). La comparaison de cette prévalence de PTDM à d'autres données de la littérature est difficile puisqu'elle peut être très variable d'une étude à une autre selon les critères diagnostiques utilisés.

Nous avons mis en évidence que le statut glycémique des patients (normal, pré-diabète, PTDM) variait beaucoup au cours des 6 premiers mois, possiblement lié avec la fluctuation de posologie des traitements immunosuppresseurs ou avec des épisodes infectieux. On retrouve cette variation du profil glycémique, présente sur une durée plus longue, jusqu'à 36 mois post-transplantation rénale, dans l'étude de *Porrini et al* (cf paragraphe de l'introduction : *évolution du diabète post-transplantation*).

B. Parcours de soin

Cette étude a été réalisée rétrospectivement dans le cadre du parcours de soin des patients présentant des désordres glycémiques post-transplantation rénale, mis en place récemment au CHU de Rouen. Parmi les patients ayant eu une hyperglycémie précoce post-greffe, 23 patients (soit 74,2%) ont pu bénéficier d'un suivi en Diabétologie avec un bilan en Hôpital de jour à 3 mois et une consultation médicale à 6 mois. Ce parcours de soins a

rencontré cependant certaines difficultés, expliquant qu'il n'ait pas pu être réalisé pour l'ensemble des patients concernés. En effet les patients transplantés rénaux bénéficient de consultations de suivi néphrologique très rapprochées, surtout dans les premiers mois de la greffe, et n'adhèrent donc pas facilement aux bilans programmés en Diabétologie qui viennent se surajouter à ceux prévus en Néphrologie. Ce constat est encore plus remarquable lorsque le traitement par l'insulinothérapie a été arrêté dans les 3 mois post-greffe, expliquant le faible nombre d'HGPO réalisées au cours de cette étude (seulement pour 3 patients). Un bilan regroupé entre les deux services, à 3 et à 6 mois post-transplantation rénale serait à envisager afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant eu des troubles glycémiques précoces. Enfin, au vu de l'évolution des statuts glycémiques observée dans cette étude, il semble aussi intéressant qu'une HbA1c soit réalisée en systématique lors du bilan à 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 1 ans, puis annuellement.

C. Outils diagnostiques

L'HGPO n'a pu être effectuée systématiquement dans notre étude devant les difficultés de réalisation en pratique clinique et la faible adhérence des patients à ce dépistage. Au vu des données de ce travail, la glycémie à jeun et l'HbA1c pourraient suffire au diagnostic de PTDM à 3 mois, en dehors des cas pouvant modifier l'HbA1c. En effet une différence significative des taux de GAJ et de l'HbA1c est retrouvée entre les sujets ne développant pas de PTDM et ceux qui en développent un (dont la plupart nécessitent une insulinothérapie à 3 mois). Dans la littérature récente, une HbA1c > 6,5% peut éventuellement être utilisée pour le diagnostic du PTDM (recommandations américaines de 2013) mais son interprétation doit rester prudente du fait du risque de sous estimation du PTDM au cours de la première année post-transplantation. Une étude récente propose un seuil d'HbA1c à 6.2% à 3 mois pour prédire le PTDM à 1 an avec 97% de spécificité¹⁴⁰. Lorsqu'il existe un pré-diabète (HbA1c entre 5,7% et 6,4%) ou une hyperglycémie modérée à jeun (GAJ entre 1,10 et 1,25 g/L), une HGPO est indiquée et doit être réalisée afin de ne pas méconnaître un PTDM. L'HGPO reste donc le premier test recommandé pour le diagnostic de PTDM à 3 mois, avec une meilleure sensibilité par rapport aux autres tests. Au cours de notre étude, un patient ayant présenté une HGP a pu bénéficier d'une HGPO à 3 mois : alors que sa GAJ et son HbA1c étaient normales, respectivement à 0,9 g/L et 5,6%, sans anémie associée, ce test a mis en évidence une intolérance au glucose avec une glycémie à T60 minutes à 1,7 g/L et une glycémie à T120 minutes à 1,4 g/L. Il a développé à 6 mois un pré-diabète avec une HbA1c à 5,9%.

La fructosaminémie en tant qu'outil diagnostique du diabète post-transplantation a été très peu étudiée. Celle-ci semble peu utilisable en post-greffe, ses normes variant en fonction de la méthode de dosage, de l'âge et du sexe. Elle peut par ailleurs être faussement diminuée en cas de baisse plasmatique de l'albumine et/ou des protéines totales, notamment lors d'une dénutrition ou d'état inflammatoire.

D. Facteurs de risque et prédictifs du PTDM

Les principaux facteurs de risques retrouvés dans notre étude pour le PTDM à 3 et à 6 mois sont l'âge > 40 ans, la glycémie à jeun à J7 post-greffe et un taux élevé de triglycérides plasmatiques à 3 mois. En analyse multivariée, pour le PTDM à 3 mois, seuls la glycémie à jeun à J7 et le taux de triglycéridémie sont identifiés comme facteurs de risque significatifs, alors que ceux mis en évidence pour le PTDM à 6 mois, sont l'âge > 40 ans et la glycémie à jeun à J7. L'âge et le taux de triglycérides sont cohérents avec les facteurs de risque de PTDM identifiés dans la littérature.

Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les patients ayant eu une épuration extra-rénale (par hémodialyse ou dialyse péritonéale) et ceux ayant bénéficié d'une greffe préemptive. Cette donnée est concordante avec certaines études qui ne mettent pas en évidence de différence significative entre les diverses modalités de prise en charge pré-transplantation¹⁴¹.

Contrairement aux données publiées, ni le cellcept, ni le tacrolimus ou la corticothérapie n'ont été identifiés comme facteurs de risque de PTDM au cours de notre travail. Le bélatacept, qui permettrait un meilleur contrôle glycémique au vu des données de la littérature, n'a pu être étudié ici devant le faible nombre de patients ayant bénéficié de ce traitement (majoration de l'instauration de ce traitement après l'étude)¹⁴².

Les 19 patients atteints d'un pré-diabète en pré-transplantation rénale ont révélé divers profils glycémiques au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale. Une HGP était présente pour 8 d'entre eux ; à 3 mois, 7 patients avaient un PTDM, 7 patients étaient pré-diabétiques et 5 patients avaient un statut glycémique normal. Le pré-diabète n'a pas été retrouvé comme un facteur de risque significatif de PTDM au cours de cette étude.

La glycémie à jeun à J7 post-transplantation rénale constitue un nouveau facteur de risque de PTDM (à 3 et à 6 mois) identifié dans cette étude, de façon très significative. Cette donnée est très intéressante car elle est effectuée précocement après la greffe mais en période

stable et est facilement réalisable. En effet ce moment se situe à distance du stress aigu induit par la chirurgie et par le séjour en réanimation de 24-48h, les doses d'immunosuppresseurs y sont stables, notamment la dose de corticoïde qui est de 20 mg PO par jour depuis J2 post-greffe (à distance des bolus intraveineux).

Peu d'études ont décrit cette glycémie précoce comme facteur de risque de PTDM. En 2013, Wojtuszczyzn *et al* ont analysé l'évolution glycémique post-transplantation grâce à la pose d'un capteur de glycémie continue (CGM : *continuous glucose monitoring*) au cours des 4 premiers jours suivant la greffe rénale. La glycémie moyenne à J1 était à 1,8 g/L, puis elle diminuait progressivement pour être en moyenne à 1,3 g/L à J4. Une glycémie moyenne supérieure à 1,4 g/L par jour était observée chez 86% des patients à J1, 43% des patients à J2, 52% des patients à J3 et 38% des patients à J4. Une hyperglycémie précoce à J1 avait tendance à être plus fréquente mais aussi plus élevée chez les sujets ayant des désordres glycémiques à 3 mois. Compte tenu du stress aigu et de l'hospitalisation en soins intensifs, l'interprétation de la glycémie à J1 demeure sans doute plus difficile.

L'hyperglycémie précoce a été identifiée comme un facteur de risque de PTDM au cours d'un travail récent publié en mars 2020¹⁴³. Au cours de celui-ci, l'IMC pré-greffe ≥ 25 kg/m² et la présence d'un pré-diabète pré-greffe étaient également des facteurs de risque de PTDM, suggérant une prédisposition à l'insulinorésistance, potentialisée en post-transplantation par les immunosuppresseurs et l'inflammation.

E. Evolution des pratiques thérapeutiques du PTDM

L'évolution des pratiques depuis quelques années au CHU de Rouen, avec la mise en place d'un traitement précoce de l'hyperglycémie par insulinothérapie, comme recommandé par rapport aux ADO, a probablement permis de diminuer l'incidence du PTDM à 3 mois. Le traitement intensif par insuline est à privilégier dans les premiers mois post-greffe, afin d'équilibrer plus efficacement le profil glycémique et préserver l'insulinosécrétion. Il a toutefois été bien montré à ce jour la sécurité d'utilisation des ADO en post-transplantation rénale, sous réserve de bonne fonction du greffon et de la stabilité du DFG. Il existe quelques données concernant les interactions des ADO avec les immunosuppresseurs. Ces dernières restent cependant insuffisantes pour établir des recommandations précises d'utilisation en post-transplantation.

F. Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité

L'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité ont uniquement été étudiées à 3 mois de la transplantation rénale chez certains patients avec des désordres glycémiques précoces persistants, mais n'ont pu être analysées dans le groupe contrôle (ces dosages étant seulement réalisés lors d'un passage en hôpital de jour d'Endocrinologie). L'insulinémie a une tendance à être plus élevée chez les patients ayant un PTDM à 3 mois, par rapport aux patients ayant présenté une hyperglycémie précoce mais dont le profil glycémique à 3 mois s'est normalisé ou est en faveur d'un pré-diabète. Si le score HOMA-IR a bien été étudié pour évaluer l'insulinorésistance, l'utilisation clinique du score HOMA-B n'est pas consensuelle pour analyser les réserves insuliniques. Il est préférable d'évaluer la sensibilité et la sécrétion d'insuline en parallèle, car une analyse seule de l'insulinosécrétion pourrait, en cas d'insulinorésistance, surestimer la fonction de la cellule β (du fait de l'hyperinsulinisme associé). Au cours de cette étude, les taux de C-peptide et le score HOMA-IR ont une tendance à être plus élevés chez les patients avec un PTDM, en faveur d'une insulinorésistance. Nous n'avons cependant pas pu faire de comparaison en analyse statistique devant le faible nombre de patients ayant bénéficié de ces dosages. Ce profil d'insulinorésistance est très probablement secondaire à la corticothérapie, en accord avec les données antérieures retrouvées dans la littérature⁵⁵.

L'évaluation de l'insulinosécrétion par le repas test a pu être pratiquée que chez un faible nombre de patient et la comparaison entre les différents statuts glycémiques n'a pas pu être réalisée. En effet celui-ci a été effectué seulement chez les patients ayant bénéficié d'un bilan en Hôpital de jour d'Endocrinologie et étant encore sous insulinothérapie (soit pour 11 patients). Le repas test étant facile à réaliser, il pourrait être pratiqué chez les sujets présentant une hyperglycémie précoce lors du bilan à 3 mois en Néphrologie, lorsque l'HGPO ne peut être faite, avec au minimum un dosage de la glycémie, de l'insulinémie et du C-peptide plasmatique à jeun et 2 heures après le repas test.

G. Diabète atypique

Parmi l'ensemble des patients de notre étude, un avait une néphropathie avec mutation de HNF-1 β sans diabète ni pré-diabète avant la transplantation rénale. Il a présenté une HGP transitoire avec arrêt de l'insulinothérapie avant sa sortie d'hospitalisation. A 3 mois il existait

une intolérance au glucose sur l'HGPO et à 6 mois un pré-diabète sur l'HbA1c, sans anémie associée. HNF-1 β est l'un des principaux gènes du développement rénale et pancréatique. Une mutation de ce gène entraîne dans 90% des cas une atteinte rénale (néphropathie tubulo-interstitielle chronique dans 50% des cas) associée dans 45% des cas à une atteinte pancréatique dont une atteinte endocrine avec le diabète MODY de type 5. Deux cas similaires sont rapportés dans la littérature : un patient de 37 ans et une patiente de 41 ans qui ont présenté respectivement une HGP à 1 mois persistant en PTDM et un PTDM à 5 mois, et pour lesquels l'association du PTDM à d'autres atteintes ont fait découvrir une mutation HNF-1 β en post-transplantation. A noter que ces deux patients avaient également un antécédent d'hépatite C⁴⁷.

H. Bénéfices de cette étude

Cette étude a été réalisée à partir d'un recueil de données standardisées et il existe peu d'éléments manquants pour le critère principal. Elle a permis de mettre en évidence la prévalence de PTDM à 3 mois chez ceux ayant une hyperglycémie précoce. Or dans la littérature l'HGP est souvent associée au PTDM puisqu'il n'est pas effectué de diagnostic systématique de PTDM à 3 mois. Il y a donc très peu de données antérieures sur l'évolution des profils glycémiques de ces patients. Cette étude a également mis en exergue la nécessité d'un suivi glycémique régulier après la transplantation rénale, avec la réalisation de glycémie à jeun et d'HbA1c, afin de dépister le PDTM, même chez les sujets sans HGP. Il n'existe cependant pas de recommandation sur le rythme de surveillance.

Elle a permis aussi d'avoir une vision globale des facteurs de risque de PTDM décrits dans la littérature et non seulement un seul aspect, tel que le syndrome métabolique (surpoids, HTA, dyslipidémie) ou les conditions de greffe (donneur décédés, TGI, type de dialyse pré-greffe) ou les complications post-greffes (infections virales, rejet aigu, hypomagnésémie) ou des immunosuppresseurs, comme c'est le cas dans la plupart des articles traitants ce sujet.

Cette étude a montré pour la première fois et de façon très significative que la glycémie à jeun précoce à J7 post-greffe supérieure à 1 g/L pourrait être un facteur de risque de PTDM à 3 mois et à 6 mois. Ce facteur est très intéressant car il s'agit d'un dépistage facile et il permettrait une prise en charge rapide et intensive en post-greffe des désordres glycémiques, pouvant ainsi diminuer nettement le risque de développer un PTDM. Ceci est d'autant plus pertinent que, dans notre étude, presque 2/3 des patients ayant une HGP ont un PTDM à 3 mois, et que pratiquement 9 patients sur 10 ayant un PTDM à 3 mois ont présenté une HGP.

Il s'agit d'une première étude sur le diabète post-transplantation rénale au CHU de Rouen, qui possède un important centre de greffe rénale. Cette étude, avec la mise en place d'un parcours de soin adapté et d'une collaboration entre Néphrologues et Diabétologues, a permis d'évaluer l'effet des modifications des pratiques de dépistage et la prise en charge des patients ayant développé des troubles glycémiques en post-transplantation rénale, depuis les dernières recommandations parues en 2013, au sein du CHU de Rouen. Toutefois ce travail a mis en avant la difficulté du dépistage et de la caractérisation des désordres glycémiques en pratique clinique, ce d'autant que l'évolution est fluctuante d'un stade à un autre. Il est en effet difficile de faire accepter aux patients de réaliser des tests, tel que l'HGPO, alors que les glycémies se sont normalisées, mais aussi d'avoir des rendez-vous supplémentaires à leur suivi en Néphrologie très rapproché. Ce constat va peut-être permettre de discuter la mutualisation de certains examens entre les deux services : par exemple de réaliser une échographie abdominale dans le même temps que l'échographie du greffon, mais aussi de prévoir les dosages spécifiques tels que les anticorps anti IA2/anti GAD65/anti îlots de Langerhans, l'HbA1c, l'insulinémie et le C-peptide plasmatique à jeun, l'HGPO voire le repas test lors de l'HDJ de Néphrologie à 3 mois, et le dosage de l'HbA1c à 6 mois. Ces bilans mutualisés pourront être faits tout en majorant la collaboration avec les Diabétologues pour adapter leur prise en charge selon les résultats de ces examens, et renforcer l'éducation thérapeutique.

I. Limites de cette étude

Le caractère monocentrique représente naturellement une limite de l'étude. En effet les protocoles d'immunosuppresseurs varient en fonction des centres de greffes. Concernant le mode de diagnostic de PTDM à 3 mois, les recommandations n'ont pas pu être appliquées au cours de ce travail : nous n'avons pas pu réaliser d'HGPO de manière systématique et nous nous sommes basés sur la GAJ, l'HbA1C et/ou la persistance d'une insulinothérapie à 3 mois. Par ailleurs, les données statistiques de cette étude manquent de puissance du fait d'un effectif insuffisant et parfois du faible nombre d'événements dans certains groupes analysés. Par ailleurs, cette étude rétrospective ne porte que sur 6 mois et ne permet pas d'analyser l'évolution du statut glycémique au long cours, ou d'évaluer les complications du diabète. De plus, il existait un manque de donnée concernant les complications du diabète au cours des 6 premiers mois. Enfin, l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité n'ont pu être étudiées que chez un faible nombre de patients, ne permettant pas d'affirmer que l'insulinorésistance

puisse être le principal mécanisme physiopathologique retrouvé chez les patients avec un PTDM à 3 mois.

J. Perspectives

La glycémie à jeun à J7 supérieure à 5,77 mmol/L (1 g/L) pourrait donc être un nouveau marqueur de prédiction de désordres glycémiques persistants à 3 mois de la transplantation rénale. Cependant d'autres analyses prospectives sur une plus large cohorte de patients devraient être réalisées pour valider ce critère. Par ailleurs, d'autres travaux utilisant la mesure continue du glucose seraient intéressants, ce dispositif pouvant aider au diagnostic de PTDM au cours de la première année post-greffe, en complément de la GAJ et de l'HbA1c lorsque l'HGPO ne peut être réalisée. Au vu des résultats mis en évidence dans cette étude, la pose d'un CGM aux alentours de J7 pour une durée de 14 jours pourrait ainsi aider à prédire un PTDM à 3 mois et donc optimiser la prise en charge (intensification de l'insulinothérapie).

Il semblerait également intéressant d'évaluer l'insulinosécrétion en réalisant le repas test sur une plus large cohorte de patients greffés, en comparant les données à des sujets non diabétiques et /ou diabétiques de type 2 (diabète connu avant la greffe).

Enfin, une étude complémentaire avec un suivi sur plusieurs années permettrait de déterminer l'évolution des profils glycémiques au long cours chez les patients développant un PTDM précoce mais aussi d'analyser le PTDM tardif. Par ailleurs une étude avec un suivi prolongé pourrait apporter davantage de données (actuellement faibles) sur les complications microangiopathiques et macroangiopathiques chez les patients présentant un diabète *de novo* post-transplantation rénale.

CONCLUSION

Notre étude, effectuée chez les patients greffés rénaux au CHU de Rouen, est en accord avec les données de la littérature sur les anomalies glycémiques précoces constatées. Elles sont fréquentes et évolutives au cours des 6 premiers mois post-transplantation rénale. Il a été retrouvé 40.8% d'hyperglycémie précoce, et respectivement 30.3% et 26.3% de PTDM à 3 et 6 mois post-greffe. Ces troubles glycémiques restent encore difficiles à explorer en pratique clinique, notamment concernant la réalisation de l'HGPO en systématique. La glycémie à jeun et le dosage de l'HbA1c restent les meilleurs outils diagnostiques. Une collaboration entre Néphrologues et Diabétologues est essentielle afin d'optimiser le dépistage et la prise en charge de ces patients.

L'âge > 40 ans et un taux de triglycérides plasmatiques élevés à 3 mois sont des facteurs de risque de PTDM déjà décrits. Les traitements immunosuppresseurs ne sont pas retrouvés comme facteurs de risque de PTDM dans notre travail contrairement aux données de la littérature, la spécificité des protocoles pourrait expliquer ces différences. Nous avons mis en évidence pour la première fois que la glycémie à jeun à J7 post-greffe pourrait constituer un nouveau marqueur prédictif du PTDM à 3 mois. Des études complémentaires sur ce marqueur intéressant mais aussi sur le CGM précoce post-transplantation seraient à réaliser, pour conforter nos résultats. Cela permettrait de mieux cibler les patients à risque de PTDM à 3 mois, en fonction de leur profil glycémique précoce en post-transplantation rénale, et d'ajuster au plus tôt la prise en charge thérapeutique de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davidson, J. *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 75, SS3-24 (2003).
2. Sharif, A. *et al.* Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am. J. Transplant.* 14, 1992–2000 (2014).
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 42, S13–S28 (2019).
4. Sharif, A. & Baboolal, K. Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 383–385 (2010).
5. Sharif, A., Moore, R. H. & Baboolal, K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 82, 1667–1672 (2006).
6. Valderhaug, T. G. *et al.* Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 88, 429–434 (2009).
7. Shabir, S. *et al.* Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl. Int.* 26, 315–321 (2013).
8. Ussif, A. M. *et al.* Validation of diagnostic utility of fasting plasma glucose and HbA1c in stable renal transplant recipients one year after transplantation. *BMC Nephrol* 20, 12 (2019).

9. Yates, C. J., Fourlanos, S., Colman, P. G. & Cohney, S. J. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 96, 726–731 (2013).
10. Dubois-Laforgue, D. Post-transplantation diabetes mellitus in kidney recipients. *Nephrol. Ther.* 13 Suppl 1, S137–S146 (2017).
11. Dungan, K. M., Braithwaite, S. S. & Preiser, J.-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 373, 1798–1807 (2009).
12. Chakkerla, H. A. *et al.* Hyperglycemia during the Immediate Period after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 4, 853–859 (2009).
13. Porrini, E. L. *et al.* Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 31, 495–505 (2016).
14. Hur, K. Y. *et al.* Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 30, 609–615 (2007).
15. El Essawy, B. & Kandeel, F. Pre, peri and posttransplant diabetes mellitus. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 28, 47–57 (2019).
16. Miles, A. M. *et al.* Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 65, 380–384 (1998).
17. Joss, N., Staats, C. E., Thomson, A. H. & Jardine, A. G. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant* 21, 136–143 (2007).
18. Hur, K. Y. *et al.* Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 30, 609–615 (2007).

19. Chakkerla, H. A. *et al.* Pilot study: association of traditional and genetic risk factors and new-onset diabetes mellitus following kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 41, 4172–4177 (2009).
20. Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. & Matas, A. J. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 3, 178–185 (2003).
21. Peracha, J. *et al.* Risk of post-transplantation diabetes mellitus is greater in South Asian versus Caucasian kidney allograft recipients. *Transpl. Int.* 29, 727–739 (2016).
22. Hamer, R. A., Chow, C. L., Ong, A. C. M. & McKane, W. S. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 83, 36–40 (2007).
23. Vareesangthip, K., Tong, P., Wilkinson, R. & Thomas, T. H. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 52, 503–508 (1997).
24. Ruderman, I. *et al.* New onset diabetes after kidney transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton)* 17, 89–96 (2012).
25. Madziarska, K. *et al.* The increased risk of post-transplant diabetes mellitus in peritoneal dialysis-treated kidney allograft recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26, 1396–1401 (2011).
26. Bayés, B. *et al.* Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 7, 416–422 (2007).
27. Johnson, C. P. *et al.* Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56, 822–827 (1993).
28. Caillard, S. *et al.* Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 91, 757–764 (2011).

29. Porrini, E. *et al.* Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 48, 134–142 (2006).
30. Luan, F. L., Langewisch, E. & Ojo, A. Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 24, 778–783 (2010).
31. Fabrizi, F. *et al.* Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am. J. Transplant.* 5, 2433–2440 (2005).
32. Seirafi, M. & Negro, F. Hepatitis C and insulin resistance. *Rev Med Suisse* 4, 1859–1862 (2008).
33. Bloom, R. D. *et al.* Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 1374–1380 (2002).
34. Hjelmessaeth, J. *et al.* Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47, 1550–1556 (2004).
35. Einollahi, B., Motalebi, M., Salesi, M., Ebrahimi, M. & Taghipour, M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol* 3, 139–148 (2014).
36. Gourishankar, S., Jhangri, G. S., Tonelli, M., Wales, L. H. & Cockfield, S. M. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am. J. Transplant.* 4, 1876–1882 (2004).
37. de Vries, D. K. *et al.* Donor brain death predisposes human kidney grafts to a proinflammatory reaction after transplantation. *Am. J. Transplant.* 11, 1064–1070 (2011).

38. Afzal, S., Bojesen, S. E. & Nordestgaard, B. G. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin. Chem.* 59, 381–391 (2013).
39. Le Fur, A. *et al.* Vitamin D deficiency is an independent risk factor for PTDM after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 29, 207–215 (2016).
40. Huang, J. W., Famure, O., Li, Y. & Kim, S. J. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 27, 1793–1800 (2016).
41. Van Laecke, S. *et al.* Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am. J. Transplant.* 9, 2140–2149 (2009).
42. Garnier, A.-S. *et al.* Serum Magnesium after Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Nutrients* 10, (2018).
43. Rodríguez-Morán, M. & Guerrero-Romero, F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 26, 1147–1152 (2003).
44. Van Laecke, S. *et al.* The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl. Int.* 27, 895–902 (2014).
45. Kang, E. S. *et al.* A variant of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 31, 63–68 (2008).
46. Kang, E. S. *et al.* A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes* 57, 1043–1047 (2008).

47. Zuber, J. *et al.* HNF1B-related diabetes triggered by renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 5, 480–484 (2009).
48. Kanda, S. *et al.* New-onset diabetes after renal transplantation in a patient with a novel HNF1B mutation. *Pediatr Transplant* 20, 467–471 (2016).
49. Yang, J., Hutchinson, I. I., Shah, T. & Min, D. I. Genetic and clinical risk factors of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation* 91, 1114–1119 (2011).
50. McCaughan, J. A., McKnight, A. J. & Maxwell, A. P. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 25, 1037–1049 (2014).
51. Bamoulid, J. *et al.* IL-6 promoter polymorphism -174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 2333–2340 (2006).
52. Kim, Y. G. *et al.* Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation. *Transplantation* 93, 900–907 (2012).
53. Numakura, K. *et al.* Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation* 80, 1419–1424 (2005).
54. Nicoletto, B. B. *et al.* Association between 276G/T adiponectin gene polymorphism and new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplantation* 96, 1059–1064 (2013).
55. Schäcke, H., Döcke, W. D. & Asadullah, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* 96, 23–43 (2002).
56. Boots, J. M. M., Christiaans, M. H. L., Van Duijnhoven, E. M., Van Suylen, R.-J. & Van Hooff, J. P. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation* 74, 1703–1709 (2002).

57. Woodle, E. S. *et al.* A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann. Surg.* 248, 564–577 (2008).
58. Midtvedt, K. *et al.* Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 3233–3239 (2004).
59. Drachenberg, C. B. *et al.* Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 68, 396–402 (1999).
60. Knoll, G. A. & Bell, R. C. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 318, 1104–1107 (1999).
61. Woodward, R. S. *et al.* Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 3, 590–598 (2003).
62. Vincenti, F. *et al.* Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant.* 7, 1506–1514 (2007).
63. Neylan, J. F. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 65, 515–523 (1998).
64. Penfornis, A. & Kury-Paulin, S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab.* 32, 539–546 (2006).
65. Heit, J. J. *et al.* Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 443, 345–349 (2006).

66. Tamura, K. *et al.* Inhibition of insulin production by FK 506 is caused at the transcriptional level in pancreatic beta cell when FK BP-12 content is relatively high. *Transplant. Proc.* 27, 357–361 (1995).
67. Soleimanpour, S. A. *et al.* Calcineurin signaling regulates human islet {beta}-cell survival. *J. Biol. Chem.* 285, 40050–40059 (2010).
68. Gelens, M. A. C. J., van Hooff, J. P., Usvyat, L. & Christiaans, M. H. No evidence for progressive deterioration in stimulated insulin secretion in renal transplant recipients after 12years tacrolimus exposure. *J. Diabetes Complicat.* 31, 1384–1388 (2017).
69. Pereira, M. J. *et al.* Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E1885-1894 (2014).
70. Fuhrmann, A. *et al.* Molecular mechanisms underlying the effects of cyclosporin A and sirolimus on glucose and lipid metabolism in liver, skeletal muscle and adipose tissue in an in vivo rat model. *Biochem. Pharmacol.* 88, 216–228 (2014).
71. Johnston, O., Rose, C. L., Webster, A. C. & Gill, J. S. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 1411–1418 (2008).
72. Zahr, E. *et al.* Rapamycin impairs in vivo proliferation of islet beta-cells. *Transplantation* 84, 1576–1583 (2007).
73. Fraenkel, M. *et al.* mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 57, 945–957 (2008).

74. Veroux, M. *et al.* Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 496974 (2013).
75. Shivaswamy, V., Boerner, B. & Larsen, J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr. Rev.* 37, 37–61 (2016).
76. Johnson, J. D. *et al.* Different effects of FK506, rapamycin, and mycophenolate mofetil on glucose-stimulated insulin release and apoptosis in human islets. *Cell Transplant* 18, 833–845 (2009).
77. Gallo, R. *et al.* In vitro effects of mycophenolic acid on survival, function, and gene expression of pancreatic beta-cells. *Acta Diabetol* 49 Suppl 1, S123-131 (2012).
78. Masson, P., Henderson, L., Chapman, J. R., Craig, J. C. & Webster, A. C. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* CD010699 (2014)
doi:10.1002/14651858.CD010699.pub2.
79. Immunosuppresseurs : Les points essentiels.
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>.
80. Sheu, A., Depczynski, B., O’Sullivan, A. J., Luxton, G. & Mangos, G. The Effect of Different Glycaemic States on Renal Transplant Outcomes. *J Diabetes Res* 2016, 8735782 (2016).
81. Schachtner, T., Stein, M. & Reinke, P. Diabetic kidney transplant recipients: Impaired infection control and increased alloreactivity. *Clin Transplant* 31, (2017).
82. Leal, R. *et al.* Early Rehospitalization Post-Kidney Transplant Due to Infectious Complications: Can We Predict the Patients at Risk? *Transplant. Proc.* 49, 783–786 (2017).

83. Hjeltnesaeth, J. *et al.* The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 69, 588–595 (2006).
84. Cosio, F. G. *et al.* Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 62, 1440–1446 (2002).
85. Lindholm, A. *et al.* Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 60, 451–457 (1995).
86. Valderhaug, T. G. *et al.* The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 54, 1341–1349 (2011).
87. Wang, K., Qu, Q.-S., Miao, S.-Z., Zhang, Y. & Jing, X. Discussion on the risk factors of developing cardiovascular diseases (CVD) after the kidney transplantation. *Pak J Pharm Sci* 30, 241–246 (2017).
88. Lentine, K. L., Brennan, D. C. & Schnitzler, M. A. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 496–506 (2005).
89. Londero, T. M. *et al.* Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104, 557–567 (2019).
90. Gregorini, M., Sepe, V., Pattonieri, F. E., Allesina, A. & Rampino, T. Early onset of graft glomerulopathy in a patient with post-transplant diabetes mellitus after renal transplantation: a case report. *BMC Nephrol* 19, 348 (2018).
91. Bauer, P. V. *et al.* Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab.* 27, 101-117.e5 (2018).
92. Lee, H. *et al.* Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes* 9, 155–165 (2018).

93. Viollet, B. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci.* 122, 253–270 (2012).
94. Darmon, P. *et al.* Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 11, 577–593 (2017).
95. Kurian, B., Joshi, R. & Helmuth, A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract* 14, 979–984 (2008).
96. Alnasrallah, B., Pilmore, H. & Manley, P. Protocol for a pilot randomised controlled trial of metformin in pre-diabetes after kidney transplantation: the Transplantation and Diabetes (Transdiab) study. *BMJ Open* 7, e016813 (2017).
97. Türk, T. *et al.* Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 6, 842–846 (2006).
98. Abdelaziz, T. S., Ali, A. Y. & Fathy, M. Efficacy and safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in kidney transplant recipients with Post-transplant diabetes mellitus (PTDM)- a systematic review and Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev* (2019)
doi:10.2174/1573399815666190321144310.
99. Strøm Halden, T. A., Åsberg, A., Vik, K., Hartmann, A. & Jenssen, T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 29, 926–933 (2014).
100. Lim, S. W., Jin, J. Z., Jin, L., Jin, J. & Li, C. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes after transplantation. *Korean J. Intern. Med.* 30, 759–770 (2015).
101. Halden, T. A. S. *et al.* GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 39, 617–624 (2016).

102. Verma, S. *et al.* Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without History of Myocardial Infarction or Stroke. *Circulation* 138, 2884–2894 (2018).
103. Gerstein, H. C. *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394, 121–130 (2019).
104. van Raalte, D. H., van Genugten, R. E., Linssen, M. M. L., Ouwens, D. M. & Diamant, M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 34, 412–417 (2011).
105. Li, Y. *et al.* Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 27, 2597–2602 (2004).
106. Kramer, C. K., Zinman, B. & Retnakaran, R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1, 28–34 (2013).
107. Cheng, L. *et al.* The intriguing effects of time to glycemic goal in newly diagnosed type 2 diabetes after short-term intensive insulin therapy. *Endocr. J.* 63, 739–746 (2016).
108. Vanhove, T., Remijnsen, Q., Kuypers, D. & Gillard, P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)* 31, 69–77 (2017).
109. Gertz, M. *et al.* Cyclosporine inhibition of hepatic and intestinal CYP3A4, uptake and efflux transporters: application of PBPK modeling in the assessment of drug-drug interaction potential. *Pharm. Res.* 30, 761–780 (2013).

110. Shitara, Y. Clinical importance of OATP1B1 and OATP1B3 in drug-drug interactions. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 26, 220–227 (2011).
111. Bae, J. *et al.* Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 31, 161–167 (2016).
112. Boerner, B. P., Miles, C. D. & Shivaswamy, V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol* 2014, 617638 (2014).
113. Werzowa, J. *et al.* Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation* 95, 456–462 (2013).
114. Haidinger, M. *et al.* Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Transplant.* 14, 115–123 (2014).
115. Gaiffe, E. *et al.* PRODIG (Prevention of new onset diabetes after transplantation by a short term treatment of Vildagliptin in the early renal post-transplant period) study: study protocol for a randomized controlled study. *Trials* 20, 375 (2019).
116. Cariou, B., Bernard, C. & Cantarovich, D. Liraglutide in whole-pancreas transplant patients with impaired glucose homeostasis: A case series. *Diabetes Metab.* 41, 252–257 (2015).
117. Liou, J.-H., Liu, Y.-M. & Chen, C.-H. Management of Diabetes Mellitus With Glucagonlike Peptide-1 Agonist Liraglutide in Renal Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Transplant. Proc.* 50, 2502–2505 (2018).
118. Pinelli, N. R., Patel, A. & Salinitri, F. D. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care* 36, e171-172 (2013).

119. Singh, P., Pesavento, T. E., Washburn, K., Walsh, D. & Meng, S. Largest single-centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients. *Diabetes Obes Metab* (2018) doi:10.1111/dom.13619.
120. Halden, T. A. S. *et al.* Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 42, 1067–1074 (2019).
121. Ramirez, S. C. *et al.* The association between glycemic control and clinical outcomes after kidney transplantation. *Endocr Pract* 20, 894–900 (2014).
122. Hermayer, K. L. *et al.* A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 4399–4406 (2012).
123. Conte, C. & Secchi, A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol* 55, 763–779 (2018).
124. Benomar, K. *et al.* Post-transplantation diabetes: Treatment à la carte? *Diabetes Metab.* 43, 378–381 (2017).
125. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 9 Suppl 3, S1-155 (2009).
126. Sinning, D. & Landmesser, U. ECS guidelines 2016 - dyslipidaemias. *Herz* 41, 671–676 (2016).
127. Verbeke, F. *et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol. Dial. Transplant.* 29, 490–496 (2014).

128. Bergrem, H. A. *et al.* Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 616–622 (2010).
129. Guthoff, M. *et al.* Diabetes Mellitus and Prediabetes on Kidney Transplant Waiting List-Prevalence, Metabolic Phenotyping and Risk Stratification Approach. *PLoS ONE* 10, e0134971 (2015).
130. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3, 866–875 (2015).
131. Sharif, A., Moore, R. & Baboolal, K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 85, 353–358 (2008).
132. Hecking, M. *et al.* Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 739–749 (2012).
133. Batista, F., Auyanet, I., Torregrosa, J.-V. & Oppenheimer, F. Long-term follow-up after conversion from tacrolimus to cyclosporin in renal transplant patients with new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplant. Proc.* 44, 2582–2584 (2012).
134. David-Neto, E. *et al.* The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 84, 50–55 (2007).
135. Kälble, F. *et al.* Switch to an everolimus-facilitated cyclosporine A sparing immunosuppression improves glycemic control in selected kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 31, (2017).

136. Matthews, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419 (1985).
137. Mather, K. J. *et al.* Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5457–5464 (2001).
138. Lefebvre, P. J. & Luyckx, A. S. The breakfast tolerance test: a return to physiology. *Diabete Metab* 2, 15–19 (1976).
139. Guthoff, M. *et al.* Dynamics of Glucose Metabolism After Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press. Res.* 42, 598–607 (2017).
140. Tillmann, F.-P., Rump, L. C. & Quack, I. HbA1c levels at 90 days after renal transplantation in non-diabetic recipients predict de novo pre-diabetes and diabetes at 1 and 3 years after transplantation. *Int Urol Nephrol* 50, 1529–1534 (2018).
141. Courivaud, C. *et al.* Impact of pre-transplant dialysis modality on post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant* 25, 794–799 (2011).
142. Terrec, F. *et al.* Late Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in Kidney-Transplant Recipients Has a Significant Beneficial Impact on Glycemic Parameters. *Transplant Direct* 6, (2019).
143. de Lucena, D. D., de Sá, J. R., Medina-Pestana, J. O. & Rangel, É. B. Modifiable Variables Are Major Risk Factors for Posttransplant Diabetes Mellitus in a Time-Dependent Manner in Kidney Transplant: An Observational Cohort Study. *J Diabetes Res* 2020, (2020).
144. Bons. Etudes des concentrations plasmatiques de 26RFA au cours d'un repas test : influence du diabète. Thèse de doctorat, faculté de médecine de Rouen, 2014.

Annexe n°1 : Compte-rendu d'hospitalisation lors de l'HDJ d'Endocrinologie à 3 mois

MOTIF D'HOSPITALISATION

Dépistage du diabète post-transplantation rénale

ANTECEDENTS

Pathologie rénale :

Type de dialyse pré-greffe : *HD / DP ou greffe préemptive*

Facteurs de risque CV :

Antécédents familiaux de diabète :

MODE DE VIE

Sur le plan alimentaire :

Sur le plan de l'activité physique :

TRAITEMENT

Traitement immunosuppresseurs : *type et dose*

Glucocorticoïdes : *protocole de décroissance rapide / lente, dose actuelle*

ADO :

Insulinothérapie : *type et dose*

ANAMNESE

GAJ et HBA1c pré-greffe :

Date de la greffe :

GAJ J7 post-greffe : g/L

Hyperglycémie précoce < 3 mois post-transplantation : *oui/non*

Traitement mis en place : *type et dose d'insulinothérapie initiale*

IDE au domicile : *oui/non*

Vitamine D pré-greffe : nmol/L

Magnésium pré-greffe : mmol/L

TGI : %

Donneur : *vivant / décédé*

Complications post greffe : *infections virales, bactériennes, rejet aigue*

Lecture du carnet de glycémie :

EXAMEN CLINIQUE

Poids : kg Taille : cm IMC : kg/m² Périmètre abdominal : cm

TA : mmHg Pouls : bpm monofilament :

Cinétique pondérale depuis la transplantation :

EXAMEN COMPLEMENTAIRE

GAJ : g/L

HBA1c : %

Insulinémie à jeun : pmol/L

C-peptide à jeun : pmol/L

HOMA-B :

HOMA-IR :

Anticorps anti IA2 :

Anticorps anti GAD65 :

Anticorps anti îlots de Langerhans :

Ferritinémie : ug/L

CST : %

HGPO (si insulinothérapie arrêtée) :

	T0 min	T60 min	T120 min
Glycémie (g/L)			

Repas test (si persistance d'une insulinothérapie) :

	T0 min	T60 min	T120 min
Glycémie (g/L)			
Insulinémie (pmol/L)			
C-Peptide (pmol/L)			
Rapport C-peptide (pmol/L) /glycémie (mmol/L) * 0.1			

25 OH vitamine D : nmol/L

Magnésium : mmol/L

Créatinine : umol/L

Hb : g/dL

DFG : ml/min

Echographie abdominale :

BILAN EDUCATIF

Education aux injections d'insuline

Education aux hypoglycémies

Education aux hyperglycémies

Education à l'adaptation des doses d'insuline

ENQUETE DIETETIQUE

CONCLUSION

Hyperglycémie précoce transitoire / Diabète de novo post-transplantation rénale / Pré-diabète

Adaptation thérapeutique :

SUIVI

Consultation en Endocrinologie dans 3 mois

Composition du Petit Déjeuner standardisé

	Quantité		Protéine	Lipide	Glucides	
Thé ou café	250	ml	0	0	0	
Biscotte	4	unité	3.20	1.40	21.60	
Beurre	1	unité	0.07	8.20	0.09	
			3.27	9.60	21.69	
	Apport calorique		13.08	86.40	86.74	
	Apport calorique total		186.22			kcal
			778.40			kj

Annexe n°3 : Description de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité à 3 mois chez les sujets ayant présenté une hyperglycémie précoce, et comparaison avec les diabétiques de type 2 et avec une population témoin, à partir de la thèse du Dr Bons évaluant le repas test chez ces deux dernières populations¹⁴⁴.

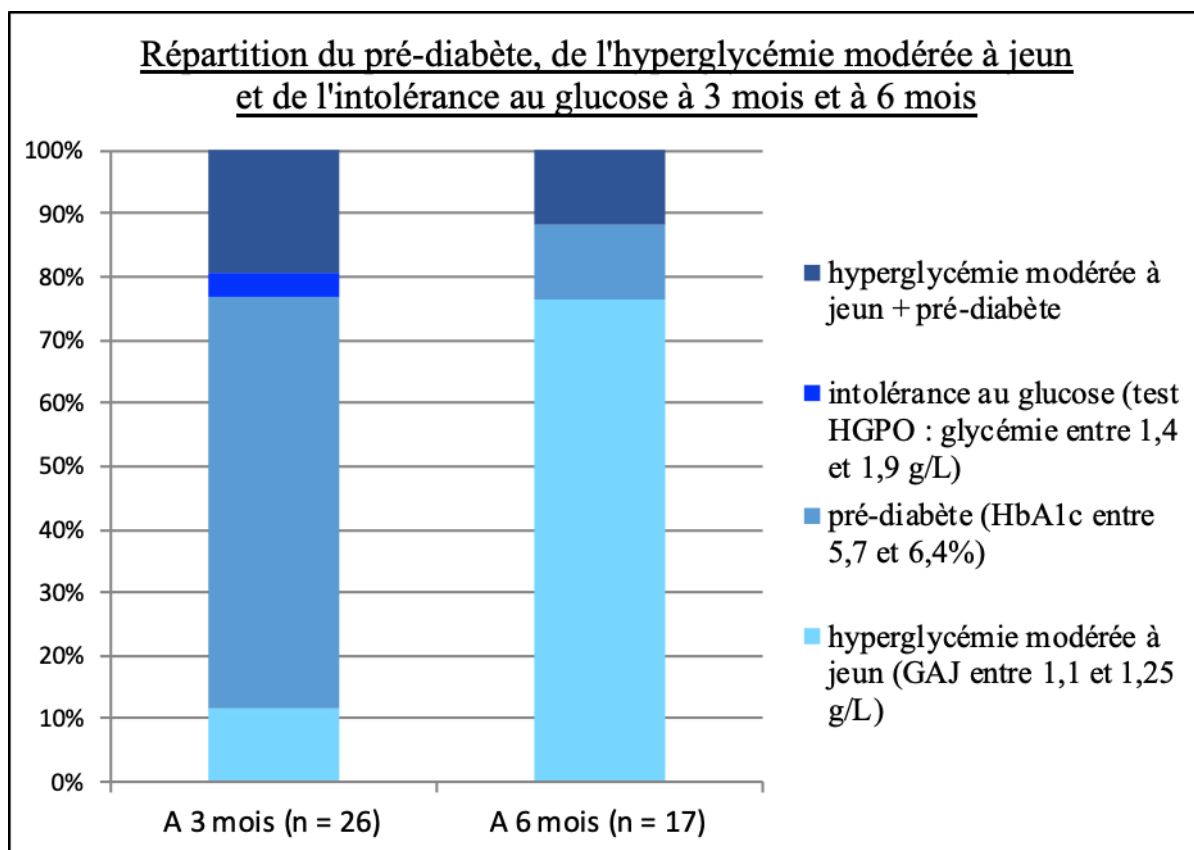
Profil d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité à 3 mois	HGP + / PTDM + n = 13	HGP + / PTDM – n = 3	DT2 n= 18	Témoins n= 7
Glycémie mmol/L (moy)	6,44	4,58	8,2	5,1
Insuline mUI/L (moy)	12,7	8,4	17,7	8,5
C-Peptide pmol/L (moy)	1278	972	1266	954
Rapport (C-peptide/glycémie)*0,1	21,4	21,1	NC	NC
HOMA-B (moy)	138,6	157,3	82,6	113,3
HOMA-IR (moy)	3,57	1,72	6,6	2,01

Annexe n°4 : Description du repas test à 3 mois chez les sujets PTDM, et comparaison avec les résultats de repas test chez les diabétiques de type 2 et chez une population témoin, à partir de la thèse du Dr Bons évaluant le repas test chez ces deux dernières populations¹⁴⁴.

Dosages	PDTM n = 11	Diabétiques de type 2 n= 18	Témoins n= 7
Glycémie à jeun (mmol/L)	6,4	8,2	5,1
Glycémie post prandiale 1h (mmol/L)	8,9	11,3	6,5
Glycémie post prandiale 2h (mmol/L)	9,9	10,1	5,3
Glycémie moyenne (mmol/L)	8,4	9,9	5,6
Insulinémie à jeun (pmol/L)	95,3	122,7	59
Insulinémie post prandiale 1h (pmol/L)	144	241,9	345,6
Insulinémie post prandiale 2h (pmol/L)	108,4	247,8	116,7
Insulinémie moyenne (pmol/L)	115,9	202,6	173,8
Δ Insulinémie t1-t0	72,3	119,3	286,6
C-peptide à jeun (pmol/L)	1323	1266	954
C-peptide post prandiale 1h (pmol/L)	1643	1698	2466
C-peptide post prandiale 2h (pmol/L)	1578	1917	1649
C-peptide moyen (pmol/L)	1515	1627	1690
Δ C-peptide t1-t0	309	433	1511
C-peptide/glycémie à jeun	22,2	16	18,7
C-peptide/glycémie 1h	19,5	16,2	41
C-peptide/glycémie 2h	19,3	20,2	30,1
C-peptide/glycémie moyen	20,3	17,5	29,9

Remarque : Un patient ayant bénéficié d'un repas test à 3 mois n'a pas été inclu ici car il présentait un pré-diabète et non un PTDM.

Annexe n° 5 : Répartition du pré-diabète, de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose à 3 et à 6 mois.



RÉSUMÉ

Introduction :

Les anomalies glucidiques qui apparaissent en post-transplantation rénale sont variées : on distingue notamment l'hyperglycémie précoce (HGP) qui peut être transitoire ou évoluer en PTDM (*Post-Transplantation Diabetes Mellitus*) à 3 mois. L'incidence et les facteurs de risques retrouvés dans la littérature sont multiples et diverses, en lien avec les définitions hétérogène du PTDM. Les critères diagnostiques ont évolué avec les dernières recommandations publiées en 2013, permettant un meilleur dépistage et une prise en charge adaptée.

Matériel et Méthodes :

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer les anomalies glycémiques précoces, à 3 mois et à 6 mois au sein d'une population greffée rénale non diabétique du CHU de Rouen. Les critères secondaires sont l'identification des facteurs de risque de PTDM et l'analyse des profils d'insulinosécrétion et d'insulinorésistance de ces patients. Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle longitudinale uni-centrique au CHU de Rouen. Tous les patients non diabétiques bénéficiant d'une transplantation rénale d'Octobre 2018 à Octobre 2019 ont été analysés.

Résultats :

Parmi les 76 patients inclus dans l'étude, 40,8% ont eu une HGP qui s'associait dans 64,5% des cas à un PTDM à 3 mois. A 3 et à 6 mois, 64,5% et 48,7% de l'ensemble des patients ont présenté des désordres glycémiques, à type de PTDM (30.3% et 26.3%) ou de pré-diabète (34.2% et 22.4%). Parmi ceux développant un PTDM à 3 mois, ce dernier persiste à 6 mois dans 78,2% des cas, évolue vers un pré-diabète dans 17,4% des cas et est en rémission dans 4,3% des cas. En analyse multivariée, les facteurs de risque retrouvés pour le PTDM à 3 mois sont la glycémie à jeun (GAJ) à J7 ($p = 0,03$) et un taux de triglycéridémie élevé ($p = 0,03$). Les facteurs de risque ressortis pour le PTDM à 6 mois sont l'âge > 40 ans ($p = 0,009$) et la GAJ à J7 ($p = 0,04$). Une GAJ à J7 $\geq 5,77$ mmol/L (1,0 g/L) est prédictif d'un PTDM à 3 mois avec une sensibilité à 78% et une spécificité à 95,5%, ce qui rend ce nouveau marqueur identifié très intéressant. L'évaluation de l'insulinémie, du C-Peptide plasmatique et de l'HOMA-IR chez les patients atteints de PTDM à 3 mois montre une tendance à l'insulinorésistance.

Conclusion :

Les troubles glycémiques en post-transplantation rénale restent une complication fréquente, de présentation et d'évolution très variables. La glycémie à jeun à J7 post-greffe pourrait être un nouveau marqueur prédictif du PTDM à 3 mois. Des travaux complémentaires sur ce marqueur, mais aussi sur le CGM précoce post-transplantation, avec des cohortes plus conséquentes, sont nécessaires pour confirmer cette donnée, mieux cibler les patients à risque de PTDM à 3 mois et adapter leur prise en charge thérapeutique.

Mots-clés : PTDM, transplantation rénale, insulinorésistance, glycémie à jeun