

# Diabète post-transplantation rénale: le point de vue du diabétologue

Drs AMÉLIE PAUCHET<sup>a</sup>, NORA SCHWOTZER<sup>b,d</sup>, FAIZA LAMINE<sup>a</sup>, NANCY PERROTTET<sup>c</sup>, ANNE ZANCHI<sup>a</sup>, Prs DÉLA GOLSHAYAN<sup>d</sup> et ANNE WOJTUSCISZYN<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1200-5

Le diabète post-transplantation (PTDM) expose le patient à une morbidité accrue (cardiovasculaire, infectieuse ou dysfonction précoce du greffon), ainsi qu'à un risque de décès prématuré. La reconnaissance des facteurs de risque est primordiale pour une prise en charge précoce et individualisée. La prise en charge d'un PTDM d'apparition progressive recourt à l'utilisation d'anti-diabétiques oraux (metformine ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4) ou aux agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* dont l'effet pondéral et néphroprotecteur semble idéal dans ce contexte. Un diabète cortico-induit ou, plus rare, une acidocétose aiguë seront traités par une insulinothérapie précoce. À long terme, l'objectif reste d'intégrer le traitement du PTDM dans une prise en charge plus globale ciblant la réduction du risque cardiovasculaire de ces patients transplantés fragiles.

## Post-transplantation diabetes in kidney transplant: from the diabetologist point of view

*Post-transplantation diabetes (PTDM) exposes to increased morbidity (cardiovascular or infectious complications, early graft dysfunction) and to a risk of premature death. Recognition of risk factors is essential for early and individualized care. The management of a PTDM requires the use of oral antidiabetic treatments (metformin or DPP4 inhibitors) or GLP1 receptor agonists for their favorable effects on weight and kidney that seem ideal in this context. Corticosteroid-induced diabetes or the rare occurrence of diabetic ketoacidosis require insulin therapy. In the long term, the main objective remains to integrate PTDM treatment in a more comprehensive management, targeting the reduction of cardiovascular risk of vulnerable transplant patients.*

## INTRODUCTION

Malgré un risque de rejet moindre grâce aux immunosuppresseurs actuels, le pronostic à long terme d'une transplantation a peu changé. Les complications cardiovasculaires, infectieuses et néoplasiques restent limitantes. Ainsi, environ un tiers des décès avec un greffon fonctionnel est dû à une maladie cardiovasculaire évolutive, elle-même fréquemment liée à un état dysmétabolique.<sup>1,2</sup> La prévention cardiovasculaire en lien avec le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie devient donc une priorité.

<sup>a</sup>Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Service de néphrologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Centre de transplantation d'organes (CTO), CHUV, 1011 Lausanne  
amelie.pauchet@chuv.ch | nora.schwotzer@chuv.ch | faiza.lamine@chuv.ch  
nancy.perrottet@chuv.ch | anne.zanchi@chuv.ch | dela.golshayan@chuv.ch  
anne.wojtusciszyn@chuv.ch

Le diabète post-transplantation (PTDM) est une complication fréquente après transplantation d'organes et notamment après greffe rénale. Il touche des patients fragiles, présentant souvent des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants après plusieurs années de dialyse. Le PTDM augmente le risque de dysfonction du greffon et de morbidité cardiovasculaire de 2 à 3 fois.<sup>1</sup>

## FACTEURS DE RISQUE

Le PTDM se développe chez 10 à 40% des patients, le plus souvent dans la première année après transplantation. Selon les données de la Cohorte Suisse de Transplantation (STCS), la prévalence du PTDM est d'environ 22%, avec des variations selon le type d'organe greffé.<sup>3</sup>

### Facteurs de risque prétransplantation

Communs au diabète de type 2, certains facteurs de risque (tableau 1) ne sont pas modifiables. D'autres, comme l'obésité, l'intolérance au glucose ou la dyslipidémie, peuvent être pris en charge avant la transplantation par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. En effet, une prise pondérale significative<sup>4</sup> (+10% du poids initial) survient souvent durant la première année après une greffe rénale, et majore un état dysmétabolique prédisposant à un risque accru de PTDM. Des pathologies spécifiques présentes avant la transplantation sont également associées à un risque majoré de PTDM: c'est

TABLEAU 1		Facteurs de risque de PTDM chez les patients transplantés rénaux	
Facteurs de risque PRÉTRANSPLANTATION		Facteurs de risque POST-TRANSPLANTATION	
Facteurs non modifiables		Régime immunosuppresseur	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Âge (risque × 2 dès &gt; 45 ans)<sup>5</sup></li> <li>Antécédents familiaux de diabète de type 2</li> <li>Origine ethnique à risque</li> <li>Polykystose rénale</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Corticoides &gt; 5 mg/j</li> <li>Anticalcineurines (tacrolimus &gt; ciclosporine)</li> </ul>	
Facteurs modifiables		Autres facteurs	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome métabolique: obésité, intolérance au glucose, dyslipidémie</li> <li>Greffe de donneur décédé &gt; donneur vivant</li> <li>Hépatite C active</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperglycémie postopératoire précoce</li> <li>CMV</li> <li>Rejets aigus (bolus de corticostéroïdes)</li> <li>Hypomagnésémie (souvent liée à une toxicité tubulaire des anticalcineurines)</li> <li>Levée du régime alimentaire strict de la dialyse, prise pondérale</li> </ul>	

CMV: infection à cytomégalovirus; PTDM: diabète post-transplantation.

# L'effet Toujeo®

## Quand le bon devient meilleur



Pourquoi marcher lorsque l'on peut danser ?



**Toujeo®**  
insuline glargine 300 U/ml



**Efficacité robuste et constante<sup>2</sup>**



**Profil d'action plat, stable et durable<sup>2</sup>**



**Moins d'hypoglycémies que l'insuline degludec dans la phase de titration<sup>1</sup>**



**Flexibilité et individualité pour vos patients<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Rosenstock JR. *et al.* More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018. doi.org/10.2337/dc18-0559 (Epub ahead of print); <sup>2</sup> Information professionnelle Toujeo®, www.swissmedinfo.ch.

**Toujeo® SoloStar®. PA :** insuline glargine DCI 10,91 mg/ml corresp. à 300 U/ml. I : Diabète sucré de l'adulte. P : 1 fois par jour par voie SC. Adaptation individuelle de la dose. Patients insulino-naïfs : Type 1, dose initiale : 0,2 à 0,4 unité/kg de poids corporel/jour, administration d'1/3 à 1/2 de la dose totale puis répartir le reste comme insuline à action rapide entre les différents repas de la journée - Type 2, dose initiale : 0,2 unité/kg de poids corporel/jour, puis adaptation individuelle de la dose. CI : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MP : administration d'insuline normale en cas d'acidocétose diabétique. Ne pas mélanger à une autre insuline, ni diluer. En cas d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique, respecter les besoins réduits en insuline. Surveillance accrue chez les patients présentant une sténose importante des artères coronaires ou carotidiennes, une rétinopathie proliférante et en cas de maladies intercurrentes. IA : diminution ou augmentation du besoin en insuline en cas d'utilisation simultanée de différentes substances. Renforcement ou diminution des effets en cas d'utilisation de dérivés d'octréotide, d'acide salicylique et de sels de lithium. En cas d'utilisation de bêta-bloquants, aggravation possible de la résistance à l'insuline ou hypoglycémie. Les symptômes préatables à une hypoglycémie peuvent être atténués, voire masqués. EI : hypoglycémie, réactions au site d'injection, lipohypertrophie. Pr : stylos préremplis à 300 unités/ml avec 1,5 ml de solution (450 unités par stylo pré-rempli) : emballages de 3 stylos. Cat.rem. : B\*. Tit.AMM : sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. MâJ : avril 2015 (SACH.TJO.18.07.0568). Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sous www.swissmedinfo.ch.

le cas de l'hépatite C<sup>5</sup> (majorant l'insulino-résistance et multipliant le risque de PTDM par 4) ou de la polykystose rénale. Enfin, le PTDM est moins fréquent en cas de greffes provenant de donneur vivant, possiblement en lien avec un état pro-inflammatoire moins important.<sup>4</sup>

### Facteurs de risque post-transplantation

#### Immunosuppresseurs

Après l'induction de l'immunosuppression par corticoïdes à fortes doses, basiliximab ou anticorps déplétants, le traitement antirejet d'entretien consiste généralement en une trithérapie comprenant des stéroïdes, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et des antiprolifératifs (l'acide mycophénolique le plus souvent, l'azathioprine ou un inhibiteur *mammalian target of rapamycin* (mTOR) sinon). Du plus au moins diabétogène,<sup>4,6</sup> on retrouve (**tableau 2, figure 1**):

1. **Stéroïdes.** Le diabète cortico-induit est une entité bien

décrite. Leur effet hyperglycémiant est dose-dépendant. Pour la majorité des patients, les stéroïdes débutés à hautes doses au moment de la greffe vont être progressivement diminués pendant les 3 premiers mois, puis arrêtés après 1 an. Alors que de faibles doses (prednisone ≤ 5 mg/j) au long cours semblent avoir un impact mineur,<sup>5,6</sup> l'incidence de PTDM est nettement influencée par la survenue d'épisodes de rejet aigu qui nécessitent l'administration de hautes doses de corticoïdes.<sup>4</sup>

- Inhibiteurs de la calcineurine (CNI).** Le tacrolimus a remplacé la ciclosporine dans la plupart des protocoles, en raison de sa supériorité sur la prévention du rejet, et ce malgré une sa grande incidence de PTDM. Le risque de PTDM est aussi majoré par l'hypomagnésémie induite par les CNI, souvent difficile à substituer.<sup>4</sup>
- Inhibiteurs mTOR.** L'effet diabétogène du sirolimus ou de l'évérolimus est moindre et n'apparaît qu'en association avec les CNI.
- Azathioprine et mycophénolate mofétil.** Aucun risque majoré de PTDM n'a été décrit.

Le consensus du groupe de travail Euro-NODAT en 2013 conclut de choisir l'immunosuppression qui a démontré les meilleurs résultats en termes de survie du greffon et du patient, sans tenir compte du risque de PTDM. Le tacrolimus reste donc en première ligne. En cas de survenue d'un PTDM, il n'est pas recommandé de changer de CNI, car une étude randomisée contrôlée a démontré qu'après changement, le risque de rejet aigu était accru.<sup>7</sup>

#### Infection à cytomégalovirus (CMV)

L'infection à cytomégalovirus (CMV) post-transplantation expose à un risque multiplié par 4 de développer un PTDM.<sup>5</sup>

#### Hyperglycémie post-transplantation immédiate

L'hyperglycémie post-transplantation immédiate apparaît aussi comme un facteur de risque de PTDM. La glucotoxicité qu'elle induit augmente le stress oxydatif, réduit la sécrétion d'insuline et favorise l'apoptose des cellules bêta. La prise en charge de cette hyperglycémie précoce pourrait diminuer l'incidence du PTDM de 73% dans la première année post-transplantation.<sup>8</sup>

### DIAGNOSTIC

Tout diabète chez un patient transplanté prend le nom de PTDM,<sup>8</sup> peu importe le moment où le diagnostic est posé (1, 3, 10 ou 20 ans après la greffe). Ce diagnostic inclut probablement des diabètes préexistants à la transplantation et exposant aux mêmes risques. Un diagnostic de PTDM doit donc être posé en situation ambulatoire stable, à distance du geste opératoire, sous doses réduites et stabilisées d'immunosuppresseurs, hors situation infectieuse et hors rejet aigu (**tableau 3**). Un délai de 45 jours postgreffe est généralement admis.

### PRÉSENTATION CLINIQUE ET STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La majorité des PTDM apparaît dans la première année post-transplantation. Néanmoins, l'incidence suit une courbe bimodale avec un pic précoce après la transplantation (dans

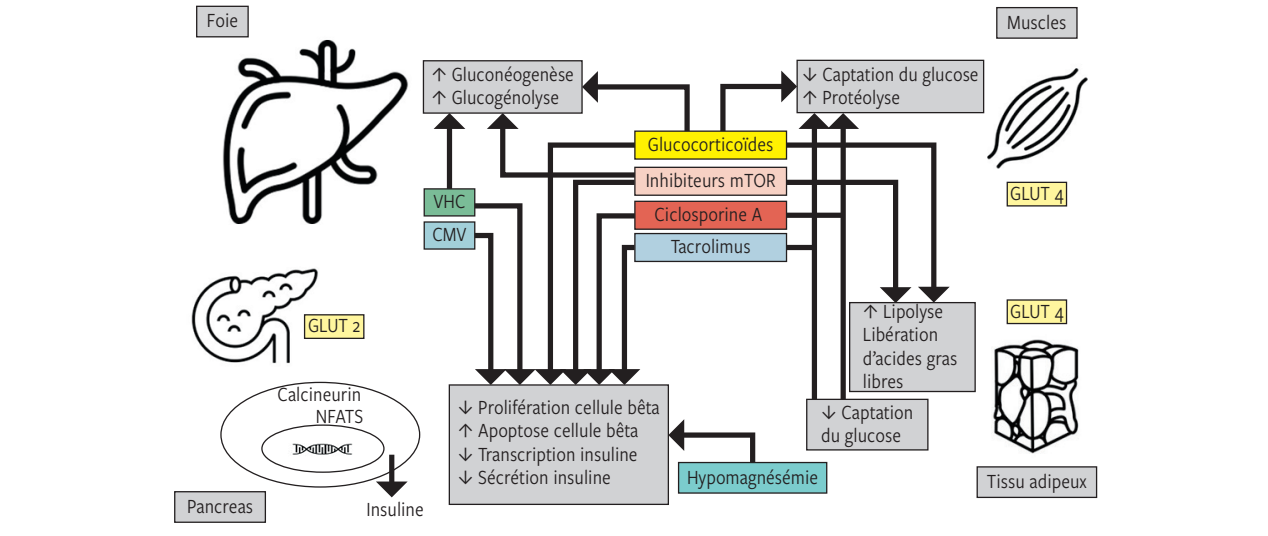
**TABLEAU 2** Mécanisme diabétogène des immunosuppresseurs, des virus et de l'hypomagnésémie

↓ : diminution; ↑ : augmentation; CMV : infection à cytomégalovirus; CNI : inhibiteurs de la calcineurine; mTOR : *mammalian target of rapamycin*; VHC : virus de l'hépatite C.

	Mécanisme	Remarque
<b>Immunosuppresseur</b>		
Glucocorticoïdes	↓ Sécrétion d'insuline ↑ Apoptose des cellules bêta (à hautes doses) ↑ Insulinorésistance périphérique ↑ Gluconéogenèse hépatique ↑ Dégradation protéines ↑ Lipolyse ↓ Glycogénèse musculaire ↑ Appétit et poids	Dose-dépendant Pas démontré pour la prednisone à des doses ≤ 5 mg/jour
Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus > ciclosporine A)	↓ Synthèse et sécrétion d'insuline ↓ Masse des cellules bêta pancréatiques ↑ Insulinorésistance périphérique (au niveau musculaire et du tissu adipeux)	Dose-dépendant ↑ Effet diabétogène avec stéroïdes
Inhibiteur mTOR	↑ Insulinorésistance périphérique ↑ Triglycérides ↓ Gluconéogenèse hépatique ↓ Réponse des cellules bêta par toxicité directe	Diabétogène en présence de CNI
<b>Virus</b>		
VHC	↑ Résistance périphérique à l'insuline ↓ Captation du glucose par le foie ↑ Toxicité sur les cellules bêta	
CMV	↓ Sécrétion insuline ↑ Toxicité sur les cellules bêta	Physiopathologie encore hypothétique (infection directe des cellules bêta, inflammation des îlots pancréatiques, insulinorésistance par état inflammatoire para-infectieux)
<b>Hypomagnésémie</b>		
	↓ Sécrétion insuline	Cofacteur à la sécrétion insuline

**FIG 1** Effet des immunosuppresseurs lors de transplantation rénale

↓ : diminution; ↑ : augmentation; CMV : infection à cytomégalovirus; mTOR : mammalian target of rapamycin; VHC : virus de l'hépatite C.



**TABLEAU 3** Diagnostic de dysglycémie post-transplantation selon l'OMS et l'ADA

ADA: American Diabetes Association; HGPO: hyperglycémie provoquée orale; OMS: Organisation mondiale de la santé; PTDM: diabète post-transplantation.

Temps après la greffe		PTDM	Intolérance au glucose	Hyperglycémie modérée à jeun
0-45 jours		Ne pas diagnostiquer un PTDM mais dépister et traiter une hyperglycémie précoce		
45-365 jours	HGPO 75 g (examen gold standard)	Glycémie à jeun (T0) $\geq 7,0$ mmol/l et/ou glycémie à T120 min $\geq 11,1$ mmol/l	Glycémie à T120 min $\geq 7,8$ mmol/l et $\leq 11,0$ mmol/l	Glycémie à jeun (T0) $\geq 5,6$ mmol/l et $\leq 6,9$ mmol/l
	Glycémie à jeun (la plus souvent utilisée)	$\geq 7,0$ mmol/l à confirmer par une deuxième valeur à jeun ou une HGPO		$\geq 5,6$ mmol/l et $\leq 6,9$ mmol/l Effectuer une HGPO pour exclure un PTDM
	Glycémie aléatoire (random)	$\geq 11,1$ mmol/l	$\geq 7,8$ et $\leq 11,0$ mmol/l Effectuer une glycémie à jeun et/ou une HGPO pour exclure un PTDM	
	HbA1c	$\geq 6,5\%$ Ne pas l'utiliser comme dépistage (risque de sous-estimation de PTDM, p. ex. situation d'anémie)	$\geq 5,7\%$ et $< 6,5\%$ Effectuer une glycémie à jeun et/ou une HGPO pour exclure un PTDM	
> 365 jours	HGPO, glycémie à jeun, glycémie random, HbA1c	Selon les critères ci-dessus avec une fiabilité diagnostique correcte pour tous les tests Deux tests positifs sont nécessaires pour affirmer le diagnostic		

En pratique:

- Une glycémie à jeun est recommandée de manière hebdomadaire jusqu'à 1 mois, ensuite toutes les 2 semaines pour le 2<sup>e</sup> mois, puis à 3, 6, 9 et 12 mois et par la suite annuellement.
- L'HGPO est le gold standard mais parfois difficile à mettre en place en routine: elle doit être réalisée en cas de doute sur les formes frontalières.
- L'HbA1c est recommandée tous les 3 mois dès 12 mois.
- En cas de changement de régime d'immunosuppresseurs, un contrôle plus précoce est recommandé.
- Deux tests positifs sont toujours nécessaires pour affirmer le diagnostic (selon les guidelines ADA 2019).

(Adapté de réf. 4,5)

les premières semaines ou les premiers mois) et un deuxième pic plus tardif (après quelques années).

- Dans la période précoce post-transplantation, une hyperglycémie est très fréquente (jusqu'à 90% des patients greffés rénaux dans les premiers jours postgreffe, liée à l'induction par fortes doses de corticoïdes et au stress de la

chirurgie).<sup>9</sup> Cette hyperglycémie immédiate est exclue du diagnostic de PTDM, mais peut se prolonger et faire place à un diabète cortico-induit lié aux doses de maintien utilisées. La glycémie à jeun est souvent normale suivie d'une hyperglycémie marquée en journée puis d'une baisse de la glycémie allant parfois jusqu'à l'hypoglycémie durant la

nuit. Une insulinothérapie par insulines de type NPH ou mix, injectées le matin et/ou le midi, doit être privilégiée en raison de sa plus grande adaptabilité. Une désescalade thérapeutique peut avoir lieu ensuite avec relais par anti-diabétiques oraux.

- Plus à distance de la greffe, les patients transplantés peuvent développer progressivement une intolérance au glucose puis un diabète de manière semblable au développement d'un diabète de type 2. Une approche thérapeutique similaire au diabète de type 2 est adéquate: une intensification des mesures hygiéno-diététiques (pour viser une perte pondérale) associée à l'introduction d'antidiabétiques oraux ou d'agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP1a) avant l'instauration d'un traitement d'insuline en cas d'échec ou d'insuffisance rénale avancée (**tableau 4**).
- Rarement, particulièrement sous tacrolimus, certains PTDM sont diagnostiqués lors d'une décompensation acidocétosique aiguë inaugurale.<sup>10</sup> Ces patients montrent un profil insulino-pénique d'emblée nécessitant une mise sous schéma insulinique intensifié par multi-injections. Parfois, une décroissance thérapeutique peut être envisagée au décours de l'épisode aigu. Une sidération des cellules bêta avec glucotoxicité aiguë parfois réversible est évoquée.

La cible d'hémoglobine glyquée doit prendre en considération la durée du diabète, les comorbidités, l'espérance de vie et le risque d'hypoglycémie. Pour les patients transplantés rénaux, il est recommandé de viser une cible entre 7 et 7,5%.<sup>11</sup> Comme déjà mentionné, l'HbA1c n'est pas toujours fiable. Des mesures d'autocontrôle glycémique restent nécessaires, en visant une moyenne glycémique de 7 à 9 mmol/l ou un temps dans la cible > à 60% si utilisation d'appareil *continuous glucose monitoring* (CGM).

La metformine peut être introduite en cas de PTDM dès que la fonction rénale est stabilisée, avec les mêmes limitations que chez les patients non transplantés. Un enseignement au patient est indispensable pour adapter ce traitement à sa

fonction rénale. En cas d'imagerie avec produit de contraste ou de déshydratation, la metformine doit être arrêtée. Il n'y a pas d'interaction avec les immunosuppresseurs.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (gliptines) ont été particulièrement étudiés dans le contexte de post-transplantation: ils sont utilisés avec succès dans les formes peu sévères de diabète et présentent une sécurité d'utilisation remarquable (pas d'interaction avec les immunosuppresseurs, pas d'hypoglycémie). Les doses doivent être adaptées à la fonction rénale, sauf pour la linagliptine. Ils n'ont pas démontré à ce jour de bénéfice à long terme sur le plan cardiovasculaire. Des restrictions existent en cas d'insuffisance cardiaque pour la saxagliptine.

Les sulfonylurées (surtout à longue demi-vie) sont à éviter étant donné le risque d'hypoglycémie dans un contexte d'insuffisance rénale. Ils sont par ailleurs suspectés d'épuiser la sécrétion d'insuline par les cellules bêta et d'entraîner un surcroît d'événements cardiovasculaires. Les glinides et le gliclazide dont le profil cardiovasculaire semble plus neutre gardent une utilité en cas de difficulté à mettre en place un traitement injectable.

Les GLP1a injectables majorent la sécrétion d'insuline, ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété aboutissant à une baisse d'HbA1c et à une perte pondérale. Ils confèrent une protection cardiovasculaire et rénale.<sup>12</sup> Le liraglutide, le sémaglutide et le dulaglutide peuvent être donnés jusqu'à des clearances de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Leur utilisation dans la transplantation rénale reste limitée.<sup>13</sup> Les GLP1a ne sont pas impliqués dans les interactions médicamenteuses médiées par les cytochromes (CYP), ni les transporteurs. En revanche, le ralentissement de la vidange gastrique sous GLP1a pourrait influencer l'absorption de médicaments immunosuppresseurs même si aucun effet sur les taux sériques de tacrolimus ou sur le risque de rejet n'a été démontré. Un monitoring accru est préconisé à leur introduction. Les effets

**TABLEAU 4** Prise en charge thérapeutique du PTDM

ADO: antidiabétique oral; DPP4: dipeptidyl peptidase 4; GFR: taux de filtration glomérulaire; GLP1: *glucagon-like peptide-1*; IMC: indice de masse corporelle; PTDM: diabète post-transplantation.

	Diabète cortico-induit	Diabète de type 2		Diabète aigu
Type de présentation	Précoce postopératoire	Progressive		Acidocétose inaugurale
1 <sup>re</sup> ligne de traitement	Insulinothérapie Typiquement insuline lente de type NPH (Insulatard) vu le profil d'action et la durée de l'effet pour couvrir l'hyperglycémie de journée ± insuline rapide aux repas du matin-midi (soir) ou éventuellement insuline mix le matin et/ou midi	Metformine Dès que la fonction rénale est normalisée, pleine dose possible Demi-dose si GFR entre 30 et 60 ml/min Stopper si GFR < 30 ml/min		Insulinothérapie Schéma basal-bolus généralement
2 <sup>e</sup> ligne de traitement	+ metformine Dès que fonction rénale normalisée, pleine dose possible Demi-dose si GFR entre 30 et 60 ml/min Stop si GFR < 30 ml/min	+ inhibiteurs de la DPP4	+ analogues du GLP1 si IMC > 28 kg/m <sup>2</sup>	
3 <sup>e</sup> ligne de traitement		+ éventuellement glinides		
4 <sup>e</sup> ligne de traitement		+ insulinothérapie		
Évolution	Possible sevrage progressif de l'insulinothérapie lors de la réduction des doses de corticoïdes et possible relais par ADO	Maintien du traitement au long cours		Décroissance des doses d'insuline après régression de la glucotoxicité et possible relais par ADO

secondaires digestifs peuvent être majorés en cas d'atteinte rénale. En résumé, une sécurité d'emploi est attendue avec un profil idéal chez le patient transplanté (prévention cardiovasculaire, rénale et sur le poids).

Les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) induisent un effet diurétique avec une glycosurie rapide par inhibition partielle du transport proximal sodium-glucose SGLT2 dépendant, en fonction de la masse néphronique. L'effet sur la glycémie sera ainsi moindre chez les patients avec un seul rein fonctionnel. Leur action est bénéfique sur le plan cardiovasculaire en réduisant les événements cardiovasculaires majeurs et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2.<sup>13</sup> De plus, leur utilisation est associée à une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire et à un ralentissement du déclin de la fonction rénale. En 2019, l'empagliflozine ou la canagliflozine ont montré un effet bénéfique sur le contrôle glycémique, le poids, la pression artérielle et la protéinurie de patients transplantés rénaux. Néanmoins, une augmentation de la créatinine, des épisodes d'infection urinaire, de mycose génitale et un cas d'urosepsis ont été notés dans ces études courtes incluant peu de patients. Aucun effet de l'empagliflozine sur les taux sériques du tacrolimus, de la ciclosporine et de l'évérolimus n'a été rapporté.<sup>14</sup> Enfin, la supériorité des iSGLT2 sur la préservation de la fonction rénale doit encore être démontrée, en particulier en comparaison avec d'autres traitements qui diminuent l'hyperfiltration glomérulaire, comme les bloqueurs du système rénine-angiotensine. Les nouvelles directives KDIGO ne les recommanderont donc pas chez les transplantés rénaux.

## AUTRES TRAITEMENTS À VISÉE CARDIOVASCULAIRE

Le patient transplanté avec un PTDM est à très haut risque cardiovasculaire. La prise en charge des autres facteurs de risque (hypertension, dyslipidémie, sevrage tabagique) reste donc primordiale. Une cible tensionnelle<sup>11</sup> < 130/80 mmHg et un LDL (*low density lipoprotein*) cholestérol < 1,8 mmol/l, voire < 1,4 mmol/l, selon les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC), sont donc visés. L'introduction d'une statine est possible après 3 mois post-

transplantation (en cas de prise concomitante de CNI et de stéroïdes, il existe un risque majoré de myopathie par interaction via le CYP3A4).

## CONCLUSION

Le PTDM est une complication fréquente après transplantation d'organes et grevé d'une morbidité accrue, en particulier sur le plan cardiovasculaire. La reconnaissance des facteurs de risque pré- et post-transplantation est primordiale pour une prise en charge précoce et individualisée. Le traitement doit être adapté à la présentation clinique et, parmi les nouvelles classes thérapeutiques, les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP1) peuvent être utilisés avec certaines précautions, tandis que les inhibiteurs du SGLT2 sont encore à éviter.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les facteurs de risque de diabète post-transplantation (PTDM) (obésité, intolérance au glucose, hypertriglycéridémie) sont à prendre en charge précocement avant la transplantation pour éviter la survenue d'un PTDM
- Le risque de PTDM doit être annoncé au patient avant sa transplantation
- Le traitement immunosuppresseur doit être individualisé en fonction du patient et de son risque de développer un PTDM, tout en faisant primer le devenir du greffon. Le tacrolimus, bien que diabéto-gène, reste donc très souvent en première ligne
- Le diagnostic de PTDM ne doit pas reposer sur une HbA1c dans la première année post-transplantation
- La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, dyslipidémie, tabac) reste primordiale pour diminuer la mortalité cardiovasculaire des patients transplantés

1 Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:72.

2 Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL, PORT Investigators. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transpl Int* 2012;25:748-57.

3 Quteineh L, Wójciszewicz A, Bochud PY, et al. Genetic immune and inflammatory markers associated with diabetes in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2019;19:238-46.

4 \*\*Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2020;11:779-801.

5 Hornum M, Lindahl JP, von Zur-Mühlen B, Jønsen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation. *Transpl Int* 2013;26:1049-60.

6 \*Shivaswamy V, Boemer B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev* 2016;37:37-61.

7 Torres A, Hernández D, Moreso F, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep* 2018;3:1304-15.

8 \*\*Sharif A, Hecking M, De Vries APJ, et al. Proceedings from an International Consensus Meeting on Post-transplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future directions. *Am J Transplant*

2014;14:1992-2000.

9 Wojtusciszyn A, Mourad G, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring after kidney transplantation in non-diabetic patients: early hyperglycaemia is frequent and may herald post-transplantation diabetes mellitus and graft failure. *Diabetes Metab* 2013;39:404-10.

10 Maruyama K, Chujo D. Tacrolimus-induced diabetic ketoacidosis with subsequent rapid recovery of endogenous insulin secretion after cessation of tacrolimus: A case report with review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16992.

11 \*\*KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl.3):S1-155.

12 \*\*Zelniker TA, Wiviott SD, Raz J, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.

13 \*Kukla A, Hill J, Merzkani M, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists for the treatment of type 2 Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct* 2020;6:e524.

14 Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2019;42:1067-74.

\* à lire

\*\* à lire absolument