

S. Olivier ^{1,2}, K. Mohammedi ¹,
R. Roussel ^{1,2,3}

¹ Service de diabétologie, endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris.

² Université Denis-Diderot, Paris 7, Paris.

³ INSERM, U 695, « Déterminants génétiques du diabète de type 2 et de ses complications vasculaires », Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris.

Diabète chez les transplantés d'organe

Résumé

Le pronostic post-transplantation s'est nettement amélioré ces dernières années, notamment depuis l'introduction des anti-calcineurines. Sur les 93 934 transplantations rénales effectuées aux États-Unis entre 1988 et 1996, le taux de survie estimé des greffons à 1 an a augmenté de 88,8 % à 93,9 % pour les greffons provenant de donneurs vivants, et de 75,7 % à 87,7 % pour les greffons provenant de cadavres [1]. Dans l'analyse rétrospective des 34 664 patients du registre européen des transplantés hépatiques, le taux de mortalité à 3 mois de la transplantation a diminué de 18 % (dans les années 1988-1991), à 10 % (dans les années 2000- 2003) ; le taux de mortalité à 1 an a diminué de 25 % à 17 % [2]. Par ailleurs, les transplantés présentent de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire [3, 4] apparus avant, ou après la transplantation liés aux immunosuppresseurs (corticoïdes et anti-calcineurines). Désormais, chez les transplantés hépatiques, les complications cardiovasculaires et les cancers expliquent plus de la moitié des décès tardifs (survenant plus de 3 ans après la transplantation) [5]. Une prise en charge efficace de ces facteurs de risque cardiovasculaire paraît donc primordiale chez ces patients pour améliorer leur survie [6]. En particulier les patients diabétiques, dont le risque cardiovasculaire absolu est particulièrement élevé, devraient être la cible de cette prévention cardiovasculaire.

sont retrouvés dans la littérature. Certains sont attendus (âge [7], obésité, hyperglycémie à jeun non diabétique [10, 11], type de traitement immunosuppresseur) tandis que d'autres restent mal expliqués (hépatite C, infection à cytomégalovirus - CMV [8], appartenance à une ethnie afro-américaine ou hispanique [7]). Les seuls facteurs de risque potentiellement modifiables sont l'obésité, l'hépatite C et le type de traitement immunosuppresseur initial utilisé.

Obésité

Dans l'étude observationnelle de 11 659 patients de B. Kasiske *et al.* [7], en présence d'un Indice de masse corporelle (IMC) au moment de la transplantation rénale supérieur à 30 kg/m², le risque relatif (RR) de diabète *de novo* est de 1,73 après analyse multivariée ($p < 0,0001$). Un IMC maximal supérieur à 30 kg/m² au cours de la vie est également un facteur de risque indépendant de diabète *de novo* après une transplantation hépatique dans l'analyse multivariée de F. Saliba *et al.* [11].

Traitement immunosuppresseur

Les glucocorticoïdes induisent une insulino-résistance en diminuant la captation périphérique de glucose et en augmentant sa production hépatique. La dose cumulée de glucocorticoïdes est fortement associée à la survenue de diabète *de novo*, que ce soit dans les études de transplantés rénaux [8] ou hépatiques [10].

Les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) diminuent l'insulinosécrétion. Il a été observé des anomalies morphologiques des cellules β -pancréatiques (vacuolisation cytoplasmique et dégra-

Mots-clés

- Diabète
- Transplantation

Épidémiologie

Incidence du diabète *de novo* (c'est-à-dire apparu dans les suites de la transplantation)

L'incidence varie de 13 % à 36 % dans des études utilisant les critères de l'*American diabetes association* (ADA) pour la définition du diabète (tableau 1) [7-12]. Cette variation semble provenir de la différence de durée et des protocoles d'immunosuppression entre ces études.

Facteurs de risque du diabète *de novo*

De nombreux facteurs de risque de développer un diabète post-transplantation

Correspondance :

Ronan Roussel

Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
Hôpital Bichat
46, rue Huchard
75722 Paris cedex 18
ronan.roussel@bch.aphp.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Diabètes secondaires

Tableau I : Incidence du diabète *de novo*.

Auteur [Réf.]	Type d'étude	Type de diabète	Année de publication	Nombre de patients	Durée de suivi	Traitement immunosuppresseur	Incidence du diabète
Rein Kasiske [7]	observationnelle (données du registre américain Medicare)	diabète <i>de novo</i>	2003	11 659	36 mois	tacrolimus 23,9 % ciclosporine 56 % corticostéroïdes 97,6 %	9,1 % à 3 mois 16 % à 12 mois 24 % à 36 mois
			2007	321	10 semaines	tacrolimus 21 % ciclosporine 75 % corticostéroïdes 100 %	13 %
			1997	173	10 semaines	tacrolimus 2,3 % ciclosporine 97 % corticostéroïdes 100 %	20 %
Foie Moon [9]	rétrospective	diabète <i>de novo</i> durable > 6 mois	2006	778	57 mois	tacrolimus 100 % corticoïdes 100 %	36 %
Foie Oufroukhi [10]	observationnelle	diabète <i>de novo</i>	2008	141	1 an	tacrolimus 83 % ciclosporine 17 % corticostéroïdes 100 %	35,9 %
			Saliba [11]	observationnelle multicentrique	diabète <i>de novo</i>	2006	211
Poumon Ollech [12]	rétrospective	hyperglycémie un mois après hospitalisation nécessitant un traitement	2008	96	26 ± 10 mois	tacrolimus 100 % corticoïdes 100 %	20 % à 6 mois 23 % à 12 mois

nulation) réversibles après arrêt des anti-calcineurines [13].

Parmi les anti-calcineurines, le tacrolimus est plus diabétogène que la ciclosporine. Dans l'étude de B. Kasiske *et al.* [7], le RR de diabète en cas de traitement par tacrolimus est de 1,53 ($p < 0,0001$) par rapport aux patients non traités par tacrolimus ; toutefois le tacrolimus est associé à une amélioration de la survie du greffon (RR de rejet de greffon = 0,70 ; $p < 0,0001$), et du patient (RR de décès = 0,65 ; $p < 0,001$).

Hépatite C

Une association significative est retrouvée entre une sérologie de l'hépatite C positive et le diabète *de novo*, que ce soit pour les transplantations rénales (RR de diabète en cas de sérologie de l'hépatite C positive = 1,33 ; $p < 0,0001$, dans l'étude de B. Kasiske *et al.* [7]) ou hépatiques [11].

Dans une étude cas-contrôle (47 transplantés hépatiques avec une sérologie

de l'hépatite C positive et 111 contrôles) [14], la prévalence du diabète *de novo* chez les patients avec une sérologie de l'hépatite C positive est significativement plus élevée que chez les patients avec une sérologie de l'hépatite C négative (64 % vs 28 % ; $p = 0,0001$). Chez 50 % des 25 diabétiques *de novo* avec une sérologie de l'hépatite C positive, le diabète survient peu après la récurrence d'hépatite C active sur le greffon. Chez ces 12 patients, 11 ont été traités par interféron avec ou sans ribavirine : quatre patients ont répondu au traitement antiviral (normalisation du bilan hépatique et diminution de la virémie), avec une amélioration nette de l'équilibre glycémique (arrêt de l'insuline chez deux patients et diminution chez les deux autres).

Conséquences du diabète sur la morbi-mortalité

Chez les transplantés, de nombreuses études ont montré une mortalité accrue

des patients en cas de diabète (tableau II) [7, 9, 18-20]. Celle-ci paraît s'expliquer en partie par l'augmentation des complications cardiaques [15] et infectieuses [16] chez les transplantés diabétiques. Par ailleurs, le diabète est associé à une moins bonne survie des organes transplantés, même si on exclut des analyses les patients décédés avec un greffon fonctionnel [7, 17]. La cause de ces pertes du greffon sans décès n'a jamais été analysée dans cette population : récurrence d'une néphropathie diabétique sur le greffon rénal ? Rejet chronique accéléré chez ces patients du fait d'une gestion prudente des immunosuppresseurs ?

Prise en charge (figure 1)

Des recommandations internationales pour améliorer la prise en charge des diabétiques *de novo* suite à une transplantation ont été publiées en 2003 par J.

Tableau II : Conséquences du diabète sur la morbi-mortalité post-transplantation.

Auteur [Réf.]	Foie		Rein		Cœur	
	H. Yoo [18]	J. Moon [9]	P. John [19]	B. Kasiske [7]	M. Russo [20]	
Type d'étude	Rétrospective**	Rétrospective	Étude cas-témoins	Observationnelle	Rétrospective***	
Nombre de patients	21 391	778	46 cas 92 témoins	11 659	19 513	
Type de diabète	Diabète avant transplantation	Diabète <i>de novo</i> persistant plus de 6 mois	Diabète <i>de novo</i>	Diabète <i>de novo</i>	Diabète avant transplantation	Diabète non compliqué avant transplantation
Durée de l'étude	5 ans	57 mois	14 ans	36 mois	3,76 ± 3,05 ans	
Survie patient*	66,6 % vs 75 % (p = 0,00001)	69 % vs 78 % (p = 0,012)	NS	–	–	–
Survie greffon*	60,5 % vs 67,4 % (p < 0,00001)	–	NS	–	–	–
Rejet chronique*	–	4,2 % vs 1,8 % (p = 0,04)	–	–	–	–
Rejet aigu*	–	–	50 % vs 30 % (p = 0,03)	–	–	–
RR décès en cas de diabète	–	–	–	1,87 (p < 0,0001)	–	–
RR rejet greffe en cas de diabète	–	–	–	1,63 (p < 0,0001)	–	–
Estimation de survie* (Kaplan-Meier)	–	–	–	–	9 ans vs 10,1 ans (p < 0,001)	NS

RR : risque relatif ; NS : non significatif.

* diabétiques vs non diabétiques ;

** à partir de la base de données UNOS (*United Network for Organ Sharing*) concernant tous les transplantés hépatiques aux États-Unis de 1998 à 2001 ;

*** à partir de la base de données UNOS concernant tous les transplantés cardiaques âgés de plus de 18 ans aux États-Unis de 1995 à 2005.

Davidson *et al.* [21]. Celles-ci concernent toutes les transplantations d'organe et sont calquées sur les recommandations concernant le diabète de type 2 [22].

Prévention du diabète si facteurs de risque présents avant la transplantation

Conseils hygiéno-diététiques

Ils doivent reposer sur des règles simples : régime hypocalorique si l'IMC est supérieur à 25 kg/m², diminution de l'apport d'acides gras saturés et de cholestérol par un régime pauvre en graisses d'origine animale, et limitation des glucides d'index glycémique élevé (boissons sucrées, saccharose, pain).

Adaptation du traitement immunosuppresseur

• Éviter les corticoïdes

Plusieurs études ont comparé les résultats d'une immunosuppression sans et avec corticoïdes suite à une transplantation hépatique.

Ainsi, une étude randomisée multicentrique de 708 patients compare pendant 3 mois deux protocoles d'immunosuppression : un traitement d'induction par daclizumab (anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine 2) puis tacrolimus, vs l'association de tacrolimus et d'un stéroïde [23]. La survie du greffon et celle des patients sont identiques entre les deux groupes. En revanche, on note une diminution significative de diabète,

d'infection à CMV et de rejet aigu corticorésistant dans le groupe sans corticostéroïdes.

Une méta-analyse de 30 essais cliniques comparant des protocoles d'immunosuppression avec et sans corticoïdes (dont 19 randomisés), n'a pas montré de différence de mortalité, de rejet du greffon et d'infection [24]. Cependant, l'hétérogénéité des essais cliniques ne permet pas d'affirmer avec certitude l'opportunité d'une immunosuppression sans corticoïdes suite aux transplantations hépatiques.

Dans la majorité des équipes de transplantation hépatique, les corticostéroïdes sont rapidement diminués à 25-50 mg/jour en quelques semaines, puis les

Diabètes secondaires

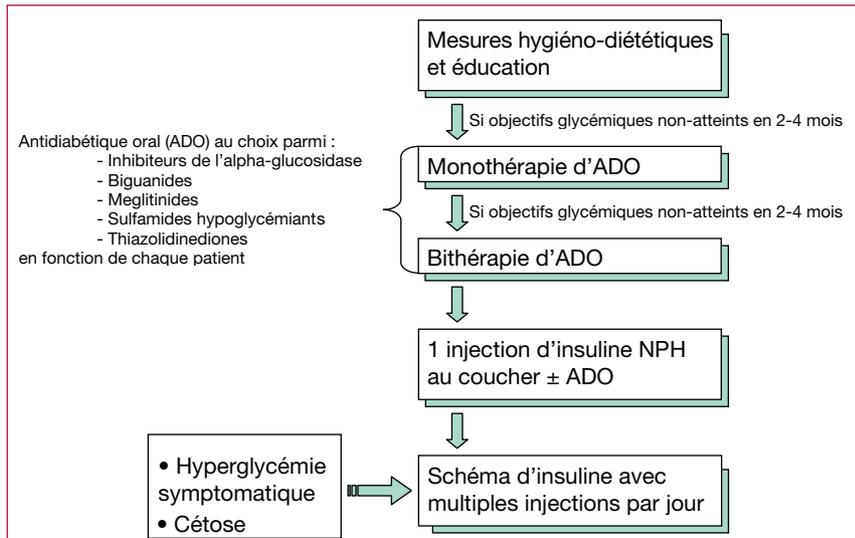


Figure 1 : Recommandations du Consensus international 2003 sur la prise en charge du diabète post-transplantation [D'après réf. 21]

patients en sont complètement sevrés en moins d'un an [25].

• **Préférer la ciclosporine au tacrolimus** [21]

Cependant, le tacrolimus est souvent préféré chez les patients à haut risque immunologique, car il est considéré comme un plus puissant immunosuppresseur que la ciclosporine.

Chez les transplantés rénaux, la survie du greffon à 5 ans paraît identique avec la ciclosporine et le tacrolimus malgré un taux de rejet aigu plus élevé avec la ciclosporine [26].

Chez les transplantés hépatiques, le tacrolimus est préféré par la majorité des équipes [25].

Traitement de l'hépatite C : avant ou après la transplantation ?

Dans l'étude de S. Baid *et al.* [14], une réponse positive au traitement antiviral a entraîné chez quatre transplantés hépatiques une amélioration nette de l'équilibre glycémique. L'effet d'un traitement de l'hépatite C avant ou après la transplantation rénale ou hépatique sur l'incidence du diabète *de novo* n'a pas été étudié.

Dépistage du diabète

Les critères diagnostiques retenus par la Conférence internationale de consensus de 2003 [21] sont les critères de l'ADA (glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l ou glycémie

≥ 2 g/l à n'importe quel moment de la journée).

Selon ces recommandations, la glycémie doit être mesurée une fois par semaine pendant le premier mois, puis au 3^e mois, au 6^e mois, au 12^e mois, puis une fois par an. La glycémie postprandiale doit également être mesurée de façon régulière. La glycémie postprandiale du déjeuner paraît intéressante dans le cas des diabètes cortico-induits [27] (où la glycémie est effondrée le matin à jeun du fait de l'insuffisance corticotrope, les glycémies s'élevant tout au long de la journée suite à l'action du stéroïde pris le matin).

Équilibre glycémique

(cf. encadré sur les traitements)

L'objectif glycémique chez les diabétiques de type 2 est d'obtenir un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $< 6,5$ %-7 %. Chez les transplantés, l'HbA1c est très souvent faussée les premiers mois en cas de transfusions sanguines. L'objectif glycémique est d'atteindre des glycémies capillaires préprandiales $< 1,2$ g/l.

Mesures hygiéno-diététiques

Comme pour le diabète de type 2, il est recommandé dans la Conférence de consensus de 2003 [21] de débiter le traitement du diabète post-transplanta-

tion par des mesures hygiéno-diététiques visant à diminuer l'insulinorésistance (régime hypocalorique si surcharge pondérale, et activité physique). Seulement si ces mesures ne suffisent pas au contrôle glycémique, des agents pharmacologiques devront être associés.

Traitement antidiabétique oral

La Conférence de consensus de 2003 [21] ne privilégie aucun antidiabétique oral (ADO) en première intention (excepté les glinides en cas d'insuffisance rénale). Selon les recommandations de l'ADA et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), la metformine est l'ADO indiqué en 1^{re} intention en l'absence de contre-indication. Il nous paraît donc licite de privilégier également la metformine dans cette population de transplantés à haut risque cardiovasculaire. Toutefois, l'utilisation de cette molécule pendant les premiers mois post-transplantation est rendue difficile par la répétition des scanners avec injection, les sepsis fréquents et les variations de la fonction rénale.

Deux études [28, 29], non contrôlées, comportant un nombre faible de patients (respectivement 22 patients suite à une transplantation de rein et 18 patients suite à une transplantation de rein, foie ou cœur) rapportent les résultats d'un traitement par rosiglitazone : pas d'interaction avec la ciclosporine et le tacrolimus, contrôle glycémique chez la majorité des patients. Cependant, cette classe d'ADO paraît risquée chez ces patients fragiles (risque de surcharge hydrosodée et de décompensation cardiaque) et non recommandée en l'absence d'évaluation à plus grande échelle.

Parmi les insulinosécreteurs, les glinides paraissent avoir plusieurs avantages dans cette population :

- courte durée d'action en cas d'hypoglycémie favorisée par les interactions médicamenteuses ;
- pas de compétition au niveau de l'albumine (contrairement aux sulfamides hypoglycémiants, tacrolimus et ciclosporine) ;
- pas d'interaction avec le sulfaméthoxazole-triméthoprim et les imidazolés souvent nécessaires chez ces patients (contrairement aux sulfamides hypoglycémiants).

Traitement antidiabétique chez les patients transplantés

Proposition de choix de traitement anti-diabétique chez les transplantés

- Pendant les 6 premiers mois
 - Répaglinide après échec des mesures hygiéno-diététiques, ou d'emblée si glycémie à jeun > 2 g/l.
 - Insulinothérapie d'emblée si déséquilibre glycémique majeur ou si échec du répaglinide après 8 jours :
 - schéma à une injection d'insuline lente ou semi-lente réalisée le matin en maintenant le répaglinide,
 - puis si persistance du déséquilibre, schéma avec plusieurs injections d'insuline par jour en arrêtant le répaglinide.
- Après 6 mois
 - Privilégier la metformine (en l'absence de contre-indication) si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes.
 - Diminuer si besoin le répaglinide et l'insuline, surtout si sevrage de la corticothérapie.

Objectif glycémique : pendant les 3 premiers mois, glycémie à jeun entre 0,8 et 1,2 g/l ;
À partir de 3 mois, HbA1c < 7 %.

Cependant, les sulfamides hypoglycémisants ne sont pas contre-indiqués chez les patients transplantés, d'autant plus qu'ils sont métabolisés au niveau du cytochrome CYP 2C9 (alors que le tacrolimus et la ciclosporine le sont au niveau du CYP 3A4).

Dans une étude observationnelle, T. Turk *et al.* comparent 23 transplantés rénaux traités par répaglinide avec 21 transplantés rénaux traités par rosiglitazone pendant 6 mois [30]. Le nombre de succès thérapeutique (HbA1c < 7 % sans addition d'un autre agent hypoglycémiant) est similaire entre les deux groupes. Avec le répaglinide, les taux de ciclosporine, tacrolimus et sirolimus n'ont pas été modifiés de façon significative, il y a eu seulement trois épisodes d'hypoglycémies modérées, et on ne note pas de modification significative des transaminases chez les patients avec une hépatite virale chronique.

Insulinothérapie

Dans la Conférence de consensus de 2003 [21], il est recommandé de débiter l'insulinothérapie comme chez les diabétiques de type 2, c'est-à-dire par une injection d'insuline lente ou semi-lente par jour en gardant les ADO. En cas de corticothérapie, il nous paraît souhaitable

de pratiquer cette injection d'insuline le matin.

Puis, si ce schéma est inefficace, ou d'emblée en cas de déséquilibre majeur, il faut avoir recours à un schéma avec plusieurs injections d'insuline par jour (en associant insuline lente et rapide et en arrêtant alors les insulinosécréteurs). À ce stade, il est recommandé de recourir à l'avis d'un diabétologue.

Adaptation du traitement immunosuppresseur

En l'absence d'hypertension artérielle (HTA) et d'hypercholestérolémie, il a été tenté de remplacer le tacrolimus par la ciclosporine, surtout en cas de diabète déséquilibré.

Dans une étude observationnelle de 25 diabétiques transplantés, diabétiques depuis plus de 6 mois (huit sous insuline et 14 sous ADO), le tacrolimus a été converti en ciclosporine [31]. Vingt mois après la conversion, le taux d'HbA1c avait diminué de 8,3 % à 6,8 % ($p < 0,05$). Chez quatre patients, le tacrolimus a été repris du fait d'HTA ou d'effet digestif. Aucune perte du greffon, ni aucun décès ne sont survenus.

Dans une étude rétrospective de 388 transplantés hépatiques traités initialement par tacrolimus, S. Emre *et al.*

retrouvent 70 conversions à la ciclosporine, du fait d'une toxicité principalement psychiatrique (35 patients), diabétogène (17 patients) et gastro-intestinale (11 patients) [32]. Tous les patients diabétiques ont répondu à la conversion (disparition du diabète chez 15 patients). Il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque de rejet après conversion.

Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire

Dyslipidémie (cf. encadré sur la prise en charge de la dyslipidémie)

L'effet de la fluvastatine sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire a été étudié dans une étude randomisée de 2 012 transplantés rénaux (fluvastatine 40 mg, puis 80 mg après 2 ans, vs placebo) avec un suivi de 5-6 ans [33]. Les patients inclus devaient avoir un cholestérol total entre 4 et 9 mmol/l en l'absence d'antécédent d'infarctus du myocarde, et entre 4 et 7 mmol/l sinon. Les patients avec un infarctus du myocarde de moins de 6 mois ou déjà traités par statine étaient exclus. La réduction du RR (17 %) du critère principal (décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, angioplastie et pontage) n'est pas significative ($p = 0,139$). Il en est de même pour le rejet du greffon. En revanche, la réduction du RR des décès de cause cardiaque, et celle des infarctus du myocarde non fatals (respectivement 38 % et 32 %) sont retrouvées significatives (respectivement, $p = 0,031$ et $p = 0,05$). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'inclusion de patients à faible risque cardiovasculaire, une proportion de décès d'origine cardiaque faible (33 %), et la prescription de statines dans le groupe placebo par des médecins ne faisant pas partie de l'étude.

Le risque de rhabdomyolyse des statines est aggravé par la ciclosporine, probablement du fait du métabolisme commun de la ciclosporine et de la plupart des statines par le cytochrome CYP3A4. La pravastatine hydrophile est métabolisée essentiellement par le rein, et la fluvastatine par le cytochrome CYP2C9.

Le tacrolimus tout comme la ciclosporine est à la fois un substrat et un inhibiteur

Diabète secondaires

du cytochrome CYP3A4. Toutefois, son interaction avec le métabolisme des statines n'est pas claire.

Des recommandations [34] sur la prise en charge des dyslipidémies chez les transplantés rénaux, considèrent cette population comme un équivalent de maladie cardiovasculaire, avec en corollaire un objectif de LDL-cholestérol (LDL-C) inférieur à 1 g/l. Le bilan lipidique doit être contrôlé dans les 6 premiers mois après la transplantation, puis à 1 an, puis tous les ans. En cas de traitement par anti-calcineurine, il est conseillé de débiter par une statine à une dose faible. Si le LDL-C reste supérieur à 1 g/l malgré une prise en charge optimale, et si la situation immunologique le permet, une adaptation du traitement immunosuppresseur peut être discutée, afin de suspendre ou de diminuer les corticoïdes, la ciclosporine ou le sirolimus.

Chez les transplantés hépatiques, G. Mells *et al.* [35] privilégient la pravastatine à la posologie de 10 mg, en cas de traitement par anti-calcineurine.

HTA (cf. encadré sur l'hypertension artérielle)

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients transplantés pour montrer un bénéfice du traitement de l'HTA sur la mortalité cardiovasculaire. La survie du greffon augmenterait avec le traitement de l'HTA chez les transplantés rénaux [36].

Les objectifs de pression artérielle recommandés sont les mêmes que dans la population diabétique en général. Aucun anti-hypertenseur n'est contre indiqué chez les patients transplantés [21].

Prise en charge de la dyslipidémie chez les transplantés

[D'après réf. 34, 35]

- Bilan lipidique annuel avec un objectif annuel < 1 g/l.
- Mesures diététiques.
- Statine en première intention :
 - pravastatine 10 mg/j recommandée si anti-calcineurine,
 - toute statine en l'absence d'anti-calcineurine.

Chez les transplantés rénaux, deux classes d'anti-hypertenseurs ont montré un effet néphroprotecteur.

• **Les inhibiteurs calciques (IC)**, peut-être du fait de leur effet vasodilatateur contrecarrant la vasoconstriction de l'artéριοle rénale afférente induite par les anti-calcineurines (à l'origine d'une diminution du débit de filtration glomérulaire).

Dans une étude de 253 transplantés rénaux sous ciclosporine [37], 144 patients hypertendus et 109 normotendus ont été randomisés dans un groupe placebo et un groupe traité par nitrendipine (dihydropyridine). La nitrendipine a montré un effet néphroprotecteur faible, mais significatif : le taux moyen de créatinine après les 24 mois de suivi (critère primaire) est significativement plus élevé dans le groupe placebo ($p = 0,025$). Cet effet néphroprotecteur ne semble pas secondaire à l'effet anti-hypertensif puisqu'il est maximal chez les patients hypertendus, pour qui on ne retrouve pas de différence significative des chiffres de pression artérielle entre le groupe placebo et le groupe traité par nitrendipine.

Ce résultat a été confirmé dans une autre étude prospective randomisée de 2 ans (traitement par lacidipine, une autre dihydropyridine, contre placebo), de 118 transplantés rénaux sous ciclosporine [38].

• **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les agonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2)** ont notamment pour effet de dilater l'artéριοle rénale efférente et de diminuer l'hypertension glomérulaire et la protéinurie. En revanche, cet effet vasodilatateur sur l'artéριοle rénale efférente pourrait aussi potentialiser l'effet des anti-calcineurines et aggraver la fonction rénale. En pratique, les IEC et les ARA2 ne paraissent pas nuisibles chez les patients transplantés et des études ont montré qu'ils entraînaient une réduction de la protéinurie dans une population de transplantés rénaux [35].

Des recommandations européennes [39] concernant les transplantés rénaux conseillent les IC en l'absence de protéinurie, les IEC ou ARA2 en présence de protéinurie, et l'association des

Les points essentiels

- L'incidence du diabète *de novo* post-transplantation (apparu dans les suites de la transplantation d'organe) est très élevée, elle est d'environ 20 % à 1 an post-transplantation.
- Les facteurs de risque du diabète post-transplantation sont essentiellement l'âge, l'obésité et le type de traitement immunosuppresseur (dose cumulée de corticoïdes et utilisation d'anti-calcineurines, le tacrolimus étant plus diabétogène que la ciclosporine). Une association significative avec l'hépatite C est aussi retrouvée.
- Le diabète post-transplantation est associé à une augmentation de la morbi-mortalité avec une moins bonne survie du greffon.
- Des recommandations issues d'une Conférence de consensus internationale (2003) proposent une prise en charge calquée sur celle du diabète de type 2, sans privilégier aucun antidiabétique oral en première intention. Une prévention cardiovasculaire est également primordiale, cette population de transplantés devant être considérée comme étant à haut risque cardiovasculaire.

Prise en charge de l'hypertension artérielle secondaire aux anti-calcineurines [D'après réf. 39]

- Inhibiteur calcique en première intention en l'absence de protéinurie.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou agonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2), si présence d'une protéinurie.
- Association des deux classes si objectif tensionnel non atteint.

Conclusion

La mortalité cardiovasculaire est la première cause de décès chez les transplantés. Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire devrait améliorer la survie. En particulier chez les patients diabétiques (jusqu'à 40 % dans certaines cohortes de transplantés), la mortalité post-transplantation est accrue. Des recommandations pour la prise en charge de ces patients diabétiques peuvent être proposées par extrapolation des recommandations applicables aux diabétiques de type 2, et d'études concernant les transplantés rénaux. De nouvelles études interventionnelles (évaluation des différents ADO chez les transplantés, évaluation des statines et des anti-hypertenseurs chez les transplantés hépatiques...) pourraient aider à développer une prise en charge efficace des diabétiques afin de diminuer la morbidité et la mortalité.

deux classes si la monothérapie est inefficace. Ces recommandations sont probablement appropriées pour les transplantés hépatiques qui risquent également de développer une atteinte rénale en raison de la néphrotoxicité des anti-calcineurines.

Modifier le traitement immunosuppresseur peut aussi réduire l'HTA : diminution des corticostéroïdes, conversion de la ciclosporine par le tacrolimus ou conversion des anti-calcineurines par le sirolimus.

Dépistage des complications

Le suivi pendant 3 ans d'une cohorte de 4 105 patients diabétiques *de novo* suite à une transplantation rénale a montré l'apparition d'au moins une des complications du diabète chez 58,3 % des patients : acidosité (8,1 %), hyperosmolarité (3,2 %), complications rénales (31,1 %), complications ophtalmologiques (8,3 %) et complications neurologiques (16,2 %) [40].

Selon le Consensus international de 2003 [21], les complications de microangiopathie doivent être dépistées tous les ans, comme chez les diabétiques de type 2 : ainsi un fond d'œil, la recherche d'une neuropathie et l'examen des pieds doivent être réalisés annuellement ; l'interprétation de la microalbuminurie est difficile chez ces patients présentant fréquemment une insuffisance rénale et une protéinurie en dehors du diabète.

Conflits d'intérêt

Le Dr Sophie Olivier et le Dr Kamel Mohammedi certifient n'avoir aucun lien d'intérêt avec les industries et entreprises pharmaceutiques et n'en tirer aucun avantage personnel.

Le Dr Ronan Roussel, déclare les conflits d'intérêt potentiels suivants avec les industries et entreprises pharmaceutiques :

- bourses de recherche ou de déplacements en congrès : Laboratoires Servier, Novartis, GSK, Takeda, MSD, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk ;
- activités de conseils, de formation, conférences : Laboratoires MSD, Sanofi-Aventis, Takeda.

Cet article a été rédigé indépendamment de ces industries et entreprises pharmaceutiques qui n'en ont pas eu connaissance avant publication.

Références

- [1] Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
- [2] Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al; European Liver Transplant Association. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006;367:225-32.
- [3] Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000;69:781-9.
- [4] Johnston SD, Morris JK, Cramb R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:901-6.
- [5] Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811-5.
- [6] Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
- [7] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.

[8] Valderhaug TG, Hjelmsaeth J, Rollag H, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation* 2007;84:1125-30.

[9] Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, et al. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation* 2006;82:1625-8.

[10] Oufroukhi L, Kamar N, Muscari F, et al. Predictive factors for posttransplant diabetes mellitus within one-year of liver transplantation. *Transplantation* 2008;85:1436-42.

[11] Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, et al; Diapason Study Group. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:136-44.

[12] Ollech JE, Kramer MR, Peled N, et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:844-8.

[13] Karras A, Ka EF, Legendre C. Diabète et immunosuppresseurs. In: Grimaldi A, éditeur. *Traité de diabétologie*. Paris:Flammarion Médecine-Sciences, 2005.p.877-83.

[14] Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-72.

[15] Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.

[16] Lansang MC, Ma L, Schold JD, et al. The relationship between diabetes and infectious hospitalizations in renal transplant recipients. *Diabetes Care* 2006;29:1659-60.

[17] Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. Posttransplant diabetes mellitus and acute rejection: impact on kidney transplant outcome. *Transplantation* 2008;85:338-43.

[18] Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:1007-12.

[19] John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002;8:708-13.

[20] Russo MJ, Chen JM, Hong KN, et al; Columbia University Heart Transplant Outcomes Research Group. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation* 2006;114:2280-7.

[21] Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75(10 suppl):SS3-24.

[22] Davidson JA, Wilkinson A; International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus

Diabètes secondaires

Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care* 2004;27:805-12.

[23] Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, et al; Monoclonal Antibodies vs. STERoids (MASTER) Study Group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl* 2005;11:61-7.

[24] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;14:512-25.

[25] Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1307-14.

[26] Chadban S, Morris R, Hirsch HH, et al. Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for the modern era. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:241-51.

[27] Benhamou PY, Penfornis A. Natural history, prognosis, and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002;28:166-75.

[28] Pietruck F, Kribben A, Van TN, et al. Rosiglitazone is a safe and effective treatment option of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Int* 2005;18:483-6.

[29] Baldwin D Jr, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation* 2004;77:1009-14.

[30] Türk T, Pietruck F, Dolf S, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:842-6.

[31] Dumortier J, Bernard S, Bouffard Y, Boillot O. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplanted patients with diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2006;12:659-64.

[32] Emre S, Genyk Y, Schluger LK, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplant Int* 2000;13:73-8.

[33] Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al; Assessment of Lescol in Renal transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.

[34] Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4(suppl.7):13-53.

[35] Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007;83:1141-50.

[36] Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53:217-22.

[37] Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E, et al. Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1415-20.

[38] Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L, et al; Lacidipine Study Group. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 2004;78:1204-11.

[39] EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl.4):25-6.

[40] Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1027-34.