

Le diabète de type 2 et la transplantation rénale

PAR G.V. RAMESH PRASAD, MBBS, MSc, FRCPC, FACP

Le diabète de type 2 qui apparaît après la transplantation rénale inclut le diabète pré-existant et le diabète d'apparition nouvelle. Antérieurement, on utilisait pour le deux, le terme de « diabète de type 2 post-transplantation ». Cependant, cette dernière affection est distincte du diabète préexistant et peut avoir une pathophysiologie et une évolution clinique distinctes. Le diabète de type 2 d'apparition nouvelle est associé à une survie sans dialyse notablement réduite et au même risque de développer toutes les complications à court et à long terme du diabète. Les facteurs de risque incluent l'âge avancé, l'origine ethnique afro-américaine ou hispanique, des antécédents familiaux de diabète, l'utilisation de corticostéroïdes et du tacrolimus, l'infection par le virus de l'hépatite C et des antécédents d'intolérance au glucose. On recommande une surveillance régulière et fréquente de tous les receveurs de greffe rénale en vue de détecter le diabète de type 2 d'apparition nouvelle, sur la base des lignes directrices de l'Association canadienne du diabète (ACD). Les stratégies de prévention (p. ex. minimiser ou éviter l'usage de stéroïdes) sont de plus en plus mises en vigueur. Une approche multidisciplinaire intensive à l'égard des patients atteints de diabète de type 2 d'apparition nouvelle est essentielle pour la réussite de l'allogreffe et le bien-être du patient. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons brièvement la transplantation rénale chez le patient atteint de diabète et décrivons en détail l'entité unique qu'est le diabète de type 2 d'apparition nouvelle.

La transplantation rénale chez le patient atteint de diabète

Plus de 170 millions de personnes dans le monde souffrent de diabète (Organisation mondiale de la santé [OMS] 2003) et on s'attend à ce que la prévalence mondiale du diabète double entre 1995 et 2010. Environ 90 à 95 % des patients souffriront du diabète de type 2 (American Diabetes Association [ADA] 2003). Environ 40 % des patients atteints de diabète de type 1 finiront par développer une insuffisance rénale terminale (IRT) au bout de 20 ans. Parmi ceux atteints de diabète de type 2, 5 % à 10 % évolueront vers une IRT (ADA 2002), bien que ce pourcentage devrait augmenter avec le temps. Environ 40 % des cas d'IRT sont dus au diabète, et environ la moitié de ces patients souffrent de diabète de type 2.

La transplantation rénale est la modalité thérapeutique de choix chez le sujet atteint d'IRT. Elle fournit une suppléance maximale de la fonction rénale et offre la meilleure possibilité de mener à nouveau une vie saine et productive. La transplantation prolonge également la survie comparativement à la dialyse, même chez les patients sur la liste d'attente d'un organe dont l'état de santé est probablement équivalent¹. Malheureusement, de nombreux patients atteints d'IRT ne sont pas des candidats à la transplantation rénale, car leur état est trop grave en raison de la présence d'une maladie cardiovasculaire, de cancer et d'autres comorbidités.

Environ 30 % des receveurs d'une greffe rénale (RGR) souffrent de diabète coexistant². Cependant, les patients atteints d'IRT et de diabète présentent un défi spécial lorsqu'on envisage la transplantation, étant donné qu'ils ont un taux de mortalité plus élevé que les patients non diabétiques en raison de causes multiples³. En revanche, leur survie après la transplantation est améliorée par rapport aux patients comparables demeurant en dialyse et ils ont même un avantage supplémentaire en ce qui concerne la survie comparativement aux patients non diabétiques^{1,4}.

Cependant, on doit reconnaître que les RGR atteints de diabète ont un taux de mortalité plus élevé comparativement à leurs homologues non diabétiques⁵. Les maladies microvasculaires et macrovasculaires évolueront après la transplantation, entraînant une aggravation de la qualité de vie et de la survie. Les patients atteints de diabète sont également plus sujets aux



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



UNIVERSITY
OF TORONTO

Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

fractures⁶. De plus, on note parfois une néphropathie diabétique récurrente dans l'allogreffe, même après 10 ans, et des changements histologiques dans les reins ont été documentés aussi tôt que trois ans après la transplantation⁸.

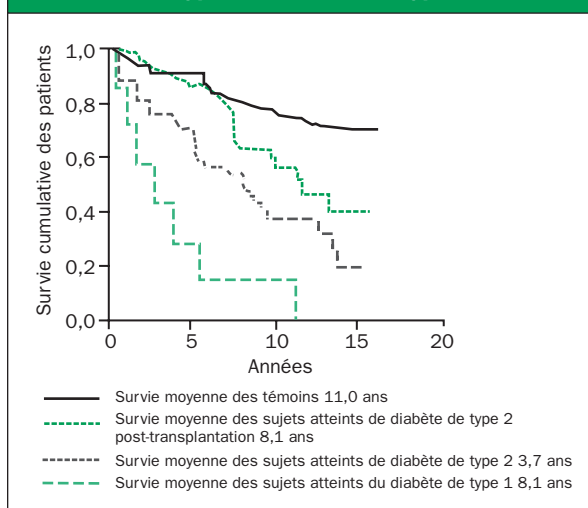
Les options actuelles pour un patient atteint de diabète et d'IRT sont les suivantes :

- La transplantation combinée reins-pancréas dans le cas du diabète de type 1, le rein provenant d'un donneur vivant avant que le pancréas cadavérique devienne disponible ou
- d'un donneur de rein vivant ou d'un rein cadavérique avec un pancréas cadavérique (transplantation simultanée pancréas-reins)
- Une troisième possibilité est une transplantation de rein d'un donneur vivant ou de rein cadavérique après une transplantation de pancréas.
- La transplantation pancréatique partielle d'un donneur vivant n'est pas considérée comme une option.

La transplantation reins-pancréas améliore la qualité de vie en réduisant la gravité et la fréquence des épisodes hypoglycémiques, ainsi que la survie du patient comparativement à la transplantation rénale seule^{9,10}; toutefois, dans la transplantation reins-pancréas, on n'a pas déterminé clairement si l'allogreffe rénale offrait un avantage cliniquement significatif. En revanche, les patients atteints du diabète de type 2 peuvent recevoir un rein cadavérique ou d'un donneur vivant, cette dernière option étant la préférée.

Lorsqu'un RGR est référé pour une éventuelle transplantation rénale, l'investigation est généralement plus complète lorsque le patient est atteint de diabète. Une investigation rigoureuse à la recherche d'une maladie cardiovasculaire et d'une maladie vasculaire périphérique est obligatoire. Tous les patients doivent subir une épreuve d'effort ou une épreuve cardiaque similaire, en plus d'un échocardiogramme 2-D, quel que soit leur âge. Certains patients nécessiteront un cathétérisme cardiaque et une revascularisation subséquente sur la base de ces résultats, étant donné qu'un événement cardiaque péri-opératoire peut entraîner une dysfonction du greffon. Ils doivent subir également un examen Doppler de la veine iliaque, afin que l'on examine le flux sanguin dans le vaisseau (qui, s'il est réduit, peut compromettre la perfusion des membres inférieurs) et la présence de calcification vasculaire (qui peut présenter des défis techniques s'il est nécessaire de réaliser une anastomose vasculaire). Si le pouls de l'artère dorsale du pied et/ou de l'artère tibiale postérieure est absent à l'examen physique, un examen Doppler des membres inférieurs doit être envisagé. Les patients souffrant d'ulcères actifs du pied ou d'ostéomyélite ne sont pas des candidats à une transplantation rénale. De même, ceux atteints de gastro-parésie sévère, qui ont de la difficulté à garder les immunosuppresseurs oraux, ne sont pas de bons candidats. Le tabagisme peut être un cofacteur particulièrement dangereux pour les maladies vasculaires et la survie du greffon. Les patients doivent être informés des risques accrus de morbi-mortalité comprenant l'infection des plaies et la guérison tardive ainsi que du taux de mortalité plus élevé. L'approbation de la greffe chez le RGR potentiel âgé atteint de diabète peut être particulièrement difficile.

Figure 1 : Courbes Kaplan Meier de la survie chez les patients atteints de diabète de type 2 d'apparition nouvelle (diabète de type 2 post-transplantation), de diabète de type 2 et diabète de type 1¹¹



Diabète d'apparition nouvelle après la transplantation rénale

Le diabète de type 2 d'apparition nouvelle correspond à la situation spécifique où un RGR sans antécédents de diabète développe cette maladie après la transplantation. Le diabète de type 2 d'apparition nouvelle est associé à une survie sans dialyse notablement réduite¹¹ (figure 1) et les patients atteints de diabète de type 2 d'apparition nouvelle présentent le même risque de développer toutes les complications à court et à long terme du diabète.

Incidence

L'incidence du diabète de type 2 d'apparition nouvelle est difficile à établir d'après les écrits scientifiques sur les greffes, étant donné que les données proviennent principalement des revues chirurgicales spécialisées. Des taux variant de 1 % à 53 % ont été signalés¹². Cette variation a été attribuée aux périodes de suivi différentes, à l'absence d'examen de dépistage de routine et surtout, à l'absence de définition standard. Les définitions incluent le besoin d'insuline ou d'un agent hypoglycémique oral 30 jours après la greffe, l'hospitalisation pour hyperglycémie, etc. On a remédié à cette lacune en publiant les Consensus Guidelines¹³. L'incidence dépend du temps écoulé depuis la transplantation et a été estimée à 9,1 % à 3 mois, 16 % à 12 mois et 24 % à 36 mois¹⁴. L'incidence peut augmenter, même chez les enfants¹⁵, chez qui on a rapporté qu'elle était de 20 %. En adaptant la définition du diabète de l'ACD, sur la base des valeurs de la glycémie à jeun et occasionnelles ou d'un test de tolérance au glucose oral, on pourra déterminer l'incidence « réelle » du diabète de type 2 d'apparition nouvelle.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de diabète de type 2 d'apparition nouvelle sont bien définis et sont énumérés dans le

Tableau 1 : Facteurs de risque de diabète de type 2 d'apparition nouvelle après une transplantation rénale

- Âge avancé
- Antécédents familiaux de diabète
- Intolérance au glucose avant la transplantation
- Antécédents de diabète gestationnel
- Origine ethnique noire ou hispanique
- Obésité
- Infection par le virus de l'hépatite C
- Corticostéroïdes
- Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine)
- Donneur masculin
- Syndrome métabolique
- Génotype (A28, A30, Bw42, B27)

tableau 1. Les facteurs de risque les plus importants sont décrits brièvement ci-après.

Le risque de développer le diabète est augmenté d'un facteur de 6,6 chez les RGR âgés de plus de 45 ans comparativement à ceux qui sont plus jeunes¹⁶. D'autres études indiquent un risque accru chez les sujets plus âgés^{17,18}. Des antécédents familiaux positifs augmentent le risque d'un facteur de 7¹⁷. Les RGR d'origine ethnique noire ou hispanique présentent un risque 5 fois plus élevé de développer le diabète que les RGR de race blanche ou asiatiques¹⁷. Les différences ethniques en ce qui concerne le risque peuvent être dues au génotype, tels que A28, qui est plus fréquent chez les Afro-américains ou peuvent être dues à des différences dans la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des immunosuppresseurs¹². Chez les Afro-américains, la dose de tacrolimus par exemple, doit être plus élevée pour obtenir des concentrations thérapeutiques. Le tacrolimus peut également être plus diabétogène dans ce groupe¹⁹.

L'obésité peut augmenter le risque d'un facteur de 4¹⁶. Lorsqu'elle était définie comme un IMC ≥ 30 kg/m², l'incidence cumulative était respectivement de 13,8 %, 22,9 % et 35,2 %, 3, 12 et 36 mois après la transplantation, chez des RGR obèses, comparativement à 8,2 %, 14,6 % et 21,8 % chez des RGR non obèses ($p < 0,0001$)¹⁴. La positivité à l'égard du virus de l'hépatite C peut prédisposer au diabète, en particulier lorsqu'on utilise le tacrolimus²⁰.

L'association entre le traitement immunosuppresseur et le diabète de type 2 d'apparition nouvelle a fait l'objet de nombreuses études et de débats dans la littérature sur la transplantation. Les RGR reçoivent fréquemment une association d'un inhibiteur de la calcineurine (p. ex. la cyclosporine ou le tacrolimus), du mycophénolate mofétil et de la prednisone. Occasionnellement, d'autres médicaments tels que l'azathioprine, le daclizumab ou le basiliximab, le sirolimus ou l'everolimus sont utilisés. Les corticostéroïdes

sont diabétogènes chez les RGR. Ils causent une insulino-résistance²¹ et peuvent réduire le nombre et l'affinité des récepteurs d'insuline. Ils activent le cycle glucose/acides gras libres²². L'effet dépend à la fois de la durée et de la posologie dans les cas de rejet aigu où des doses élevées de corticostéroïdes sont nécessaires, les patients présentent également un haut risque. La diminution progressive de la dose de corticostéroïde est associée à une réduction de la prévalence du diabète²³. En fait, on estime que le risque de diabète de type 2 d'apparition nouvelle augmente de 5 % pour chaque augmentation de 0,01 mg/kg/jour de la dose de prednisolone²⁴. Un certain nombre d'études cliniques sur les stratégies visant à éviter ou à minimiser les corticostéroïdes sont en cours, celles-ci incluant le diabète de type 2 d'apparition nouvelle comme paramètre important.

La cyclosporine et le tacrolimus sont des immunosuppresseurs puissants qui inhibent la calcineurine phosphatase, empêchant ainsi la déphosphorylation du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT) et son entrée dans le noyau qui entraîne l'expression génique de l'interleukine-2 et d'autres cytokines qui cause le rejet. La cyclosporine et le tacrolimus causent le diabète de type 2 d'apparition nouvelle parmi leurs effets secondaires. Cependant, le tacrolimus est associé à un risque environ 5 fois plus élevé de diabète de type 2 d'apparition nouvelle^{14,25}. Chez les RGR, le tacrolimus entraîne un risque plus élevé comparativement à d'autres types de receveurs d'organe²⁶. L'utilisation d'une plus faible dose de corticostéroïdes peut aider à réduire le risque²⁷. Le risque associé au tacrolimus peut être dose-dépendant. Les mécanismes comprennent la toxicité sur les cellules bêta des îlots pancréatiques, la réduction de la synthèse de l'insuline et la diminution de la sécrétion d'insuline (par le biais de la calmoduline)¹¹. Au niveau de la cellule β un gonflement cytoplasmique, de la vacuolisation, de l'apoptose et une anomalie de l'immunocoloration de l'insuline ont été observés²⁸. Ces changements sont plus graves avec le tacrolimus. En ce qui concerne l'insuline, bien que la cyclosporine inhibe la synthèse de l'ARNm, le tacrolimus affecte la transcription de l'ARNm. La cyclosporine inhibe également la synthèse de l'ADN. Ces deux médicaments ont donc pour effet de réduire la synthèse de l'insuline^{11,27}. Les inhibiteurs de la calcineurine altèrent également le métabolisme des corticostéroïdes par le système enzymatique P-450 et augmentent leur concentration²⁰.

Signification clinique

Chez les RGR qui développent le diabète de type 2 d'apparition nouvelle, le risque de présenter des complications non cardio-vasculaires à court et à long terme du diabète est très probablement le même que chez les diabétiques de type 2. Malheureusement, il n'existe pas d'études prospectives d'observation et interventionnelles à long terme ayant une efficacité statistique adéquate pour appuyer cette affirmation. Cependant, il est évident d'après des études de petite envergure que le diabète de type 2 d'apparition nouvelle a un effet néfaste sur le pronostic du patient et du greffon.

On a démontré qu'après 12 ans de suivi post-transplantation, la survie du greffon chez les patients atteints de diabète de type 2 d'apparition nouvelle n'est que de 48 % comparativement à 70 % chez les RGR n'étant pas atteints du diabète de type 2 d'apparition nouvelle³⁰. Le diabète de type 2 d'apparition nouvelle était un prédicteur indépendant de la perte du greffon avec un risque indépendant de 3,72³⁰. Il peut également exister une association entre le diabète et le rejet aigu³¹. Même à court terme, la survie du greffon a été réduite de 17 % après 3 ans et de 34 % après 4 ans comparativement aux sujets non diabétiques³².

La mortalité accrue des patients peut être due au développement d'un profil de risque de maladie cardiovasculaire moins bon, comprenant une incidence plus élevée d'hyperlipidémie et d'hypertension, ainsi que des symptômes de coronaropathie¹⁷. Le risque de mort cardiovasculaire est environ 6 fois plus élevé chez les RGR atteints de diabète de type 2 d'apparition nouvelle que chez les RGR non diabétique et 20 fois plus élevé que dans la population générale³³. Une réduction de 15 % de la survie à 1 an et une réduction de 19 % à 2 ans³³ ont été démontrées. D'autres paramètres tels qu'une morbidité infectieuse accrue, une mortalité liée à une septicémie ou aux infections opportunistes (p. ex. le cytomégalovirus³¹) peuvent également être plus élevés chez les RGR atteints de diabète.

Traitement

Les principes du traitement du diabète de type 2 d'apparition nouvelle sont décrits dans le tableau 2 et sont examinés ci-dessous. Lors de la visite initiale à la clinique de transplantation lorsqu'un patient est évalué en tant que candidat à la transplantation, les antécédents médicaux complets doivent être établis, ainsi que les facteurs de risque potentiels de diabète de type 2 d'apparition nouvelle, y compris ceux indiqués dans le tableau 1. La glycémie à jeun (GJ) doit être obtenue. Les facteurs de risque pertinents et modifiables qui sont identifiés doivent être examinés avec les candidats et, lorsque cela est possible, on peut discuter de la possibilité d'un traitement immunosuppresseur. Les candidats doivent être conseillés sur le contrôle du poids, un régime alimentaire sain et l'exercice physique pour minimiser le risque.

Après la transplantation, on recommande de vérifier la GJ toutes les semaines pendant 4 semaines, puis à nouveau le 3^e, 6^e et 12^e mois, et annuellement par la suite. Un test de tolérance au glucose oral ou la détermination de la GJ peuvent être demandés à la discrétion du médecin. Dans ce cas également, les définitions de l'ACD doivent être rigoureusement appliquées. Deux valeurs doivent être obtenues. Durant le premier mois, il est probablement raisonnable de surveiller la GJ sans pharmacothérapie dans la mesure où il n'y a pas de décompensation métabolique et que d'autres mesures, telles que les conseils diététiques, sont prises.

Tableau 2 : Prise en charge du diabète chez les transplantés renaux¹³

- Définir le diabète selon les critères de l'ACD
- Identifier les facteurs de risque de diabète avant la transplantation et les corriger si possible
- Vérifier régulièrement la glycémie à jeun après la transplantation
- Individualiser la thérapie immunosuppresseive
- Inscrire le patient dans un centre d'enseignement aux diabétiques
- Consulter dans les spécialités appropriées
- Obtenir un contrôle adéquat de la glycémie tout en préservant la fonction rénale

Le traitement immunosuppresseur doit être individualisé. Chez les patients présentant un risque très élevé, on doit envisager un protocole sans corticostéroïdes et la cyclosporine doit être envisagée à la place du tacrolimus. Si l'on doit utiliser des corticostéroïdes, la dose doit être réduite progressivement autant que possible durant les trois premiers mois. De même, il ne faut pas que les concentrations sanguines de tacrolimus et de cyclosporine soient inutilement élevées. Si un RGR recevant le tacrolimus développe le diabète de type 2 d'apparition nouvelle, on peut envisager de le faire passer à la cyclosporine et la dose de corticostéroïdes doit être réduite progressivement plus rapidement que prévu antérieurement. Cela entraîne parfois la résolution du diabète de type 2 d'apparition nouvelle, bien que les patients continuent de présenter un risque élevé à l'avenir.

Il existe de nouvelles données intéressantes indiquant que l'utilisation des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) après une transplantation rénale permet de prévenir le diabète de type 2 d'apparition nouvelle (voir résumés d'intérêt connexe page 6). Les statines ont montré qu'elles préviennent le diabète dans l'étude WOSCOPS³⁵ et sont connues pour modifier l'insulinorésistance périphérique. Cependant, leur avantage dans cette indication n'a pas été démontré prospectivement.

Après le développement du diabète de type 2 d'apparition nouvelle, on peut appliquer chez ces patients les taux cibles de glucose et de lipides utilisés pour la population générale. Le RGR doit être placé dans une catégorie « à risque très élevé » de coronaropathie, et les divers paramètres cibles (LDL, triglycérides, et rapport cholestérol total-HDL) inclus dans le profil lipidique doivent être prescrits en conséquence. Le taux d'HbA_{1c} doit être mesuré tous les trois mois chez le RGR recevant de l'insuline, et tous les 6 mois chez ceux recevant des agents oraux ou ayant modifié leur régime alimentaire uniquement. L'auto-surveillance de la glycémie est essentielle. On doit mettre

l'accent sur la modification du style de vie, puis instaurer tout d'abord des agents oraux, bien qu'en présence de décompensation métabolique aiguë, il soit parfois nécessaire d'amorcer initialement l'insulinothérapie. On peut utiliser initialement la metformine, un gliptinide, ou une sulfonylurée, bien qu'il faille éviter le premier agent si la fonction rénale est sous-optimale. Le traitement d'association avec d'autres classes de médicaments tels que l'acarbose ou une thiazolidinedione, est acceptable dans la mesure où les patients sont sous étroite surveillance. De même, on peut utiliser des agents oraux en concomitance avec l'insuline.

La consultation d'un endocrinologue est appropriée, et il faut adresser le patient à un centre du diabète ayant une approche multidisciplinaire spécialisée comprenant une infirmière praticienne, un diététicien, un pharmacien et un travailleur social.

Résumé

Le diabète préexistant et le diabète de type 2 d'apparition nouvelle sont des causes importantes de morbidité et de mortalité après la transplantation. Bien que l'incidence du diabète de type 2 d'apparition nouvelle n'ait pas été établie, son impact néfaste sur le greffon et le pronostic du patient nécessite que l'on adopte une approche proactive pour son diagnostic et son traitement précoce. Étant donné qu'un nombre croissant de RGR survivent plus longtemps et que chez un plus grand nombre de patients, la transplantation offre un avantage, ces questions de santé publique deviendront de plus en plus importantes. L'identification des patients à haut risque, la modification des immunosuppresseurs et l'instauration de soins intensifs multidisciplinaires ont le potentiel de réduire le fardeau de cette maladie dans cette population spéciale.

Le Dr Prasad est professeur adjoint de médecine, Université de Toronto et néphrologue, Hôpital St Michael, Toronto. Son principal intérêt dans la recherche sont les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire après la transplantation rénale.

Références

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-1730.
2. U.S. Renal Data System. USRDS 2000 Annual Data Report, Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases; 2001.
3. Friedman E. Management choices in diabetic end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:61-69.
4. Port F, Wolfe RA, Mauger EA, Berling D, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270:1339-1343.
5. U.S. Renal Data System. Causes of death. *USRDS 1999 Annual Data Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases; 1999:89-100.
6. Smets YF, van der Pijl JW, de Fijter JW, et al. Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1250-1255.
7. Hariharan S, Smith R, Viero R, First M. Diabetic nephropathy after renal transplantation. Clinical and pathologic features. *Transplantation* 1996; 62:632-635.
8. Mauer SM, Steffes MW, Connett J, Najarian JS, Sutherland DE, Barbosa J. The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32:948-952.
9. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57:2129-2135.
10. Ojo AO, Meier-Kreische HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
11. Jindal RM, Hjelmsaeth J. Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000; 70:S58-S63.
12. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplant diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25:583-592.
13. Moore R, Boucher A, Carter J, et al. Diabetes mellitus in transplantation : 2002 consensus guidelines. *Transplant Proc* 2003; 35:1265-1270.
14. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:1-8.
15. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, Glidden DV, Mathias RS. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2002;17:1-5.
16. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal transplant recipients. *Transplantation* 1987;44:376-381.
17. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era-an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991;51:343-347.
18. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33(Suppl 5A):8S-18S.
19. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65:515-523.
20. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant recipients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1374-1380.
21. Kasiske BL, Chakkera HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1910-1917.
22. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML. Post-transplant diabetes mellitus: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997;16: 242-257.
23. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrom J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:829-835.
24. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979-983.
25. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 318:1104-1107.
26. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P, Fraser S. Meta-analysis of post-transplantation diabetes (PTDM) in patients receiving calcineurin inhibitors. *Am J Transplant* 2002; 2(Suppl 3):SA-PO507.
27. Weir M. Impact of immunosuppressive regimes on posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33 (Suppl 5A): 23S-26S.
28. Drachtenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68:396-402.
29. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1-13.

30. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:380-384.
31. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcomes, and risk factors. *Transplantation* 1996;61:1475-1478.
32. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. Posttransplant hyperglycemia. *Transplantation* 1989;47:278-281.
33. Lindholm A, Albrechtson D, Frosin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451-457.
34. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, Manis T, Butt KMH. Post-transplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985;5:196-202.
35. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-362.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) réduisent l'incidence du diabète de type 2 post-transplantation rénale.

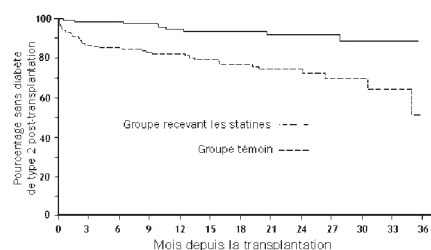
GVR PRASAD, SJ KIM, M HUANG, ET AL.
TORONTO, ONTARIO

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX : Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) ont des effets anti-inflammatoires. Ils modifient la fonction endothéliale et améliorent l'insulinorésistance périphérique. Nous avons émis l'hypothèse que les statines influent sur le développement du diabète de type 2 post-transplantation chez les receveurs d'une greffe rénale (RGR), qui sont une population à haut risque de cette maladie.

MÉTHODOLOGIE : Les dossiers de tous les RGR (un seul organe) adultes antérieurement non diabétiques à Toronto entre 01/01/99 et 31/12/01 ont été examinés et un suivi a été effectué jusqu'au 31/12/02. Tous les RGR recevant un inhibiteur de la calcineurine (CsA ou Tac), du mycophénolate mofétil et de la prednisone comme traitement immunosuppresseur primaire ont été inclus. Le diabète de type 2 post-transplantation a été diagnostiqué sur la base des critères de l'Association canadienne du diabète : GJ \geq 7,0 mmol/L ou GJ après 2 heures \geq 11,0 mmol/L à au moins deux occasions. L'utilisation de statines avant le développement du diabète de type 2 post-transplantation a été consignée ainsi que les données démographiques et d'autres variables prédictives potentielles. L'analyse de régression logistique multivariée et des modèles de risque proportionnel de Cox utilisant le diabète de type 2 post-transplantation comme covariable dépendant du temps ont été effectués séparément. Les courbes de survie Kaplan Meier ont été comparées avec le test de rang logarithmique.

RÉSULTATS : 297 RGR ont satisfait les critères d'admission et ont été inclus dans l'analyse. L'incidence du diabète de type 2 post-transplantation était de 16 % (n = 49). Le groupe atteint du diabète de type 2 post-transplantation et celui qui n'en était pas atteint ne différaient pas en ce qui concerne les données démographiques ou d'autres caractéristiques au départ. Dans l'analyse multivariée, seulement les statines (p = 0,0001), les inhibiteurs de l'ECA (p = 0,02), la race noire (p = 0,03), le rejet aigu (p = 0,02) et la dose de prednisone (p < 0,0001) étaient associés au diabète de type 2 post-transplantation. Selon la régression logistique multivariée, l'utilisation de statines (p = 0,0031 ; RR 0,28 [0,12-0,65]), la dose de prednisone (p < 0,0001; RR 2,47 [1,78-3,45] par 5 mg/j) et le rejet aigu (p = 0,003 ; RR 2,86 [1,11-7,35]) étaient significatifs. Dans le modèle Cox multivarié, les statines (p = 0,03, probabilité 0,32 [0,15-0,69]),

la dose de prednisone (p = 0,003, probabilité 1,006 [1,002-1,009]), et le poids lors de la transplantation (p = 0,01, probabilité 1,02 [1,004-1,04] par 5 kg) étaient significatifs. Ces effets étaient indépendants des taux lipidiques.



CONCLUSIONS : Les statines peuvent prévenir le diabète de type 2 post-transplantation chez les RGR. Le traitement avec des statines doit être envisagé chez tous les RGR de novo, afin de minimiser le risque de diabète de type 2 post-transplantation. L'évaluation prospective des interventions telles que le traitement avec des statines pour prévenir le diabète de type 2 dans les populations à haut risque est recommandée.

Une présentation à la réunion scientifique annuelle de la Société canadienne de transplantation, Mont Tremblant, Québec, du 25 au 29 février 2004 et à l'American Transplant Congress, Boston, Massachusetts, du 15 au 19 mai 2004.

Réunions scientifiques à venir

27 au 30 octobre 2004

8th Annual CDA/CSEM Professional Conference and Annual Meetings

The Canadian Diabetes Association (CDA)/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CSEM)
Quebec City, Quebec

Renseignements : Lucy Montana,

National Conference Assistant CDA

Tél. : (416) 363-0177 poste 7077

Fax : (416) 363-7465

Courriel : lucy.montana@diabetes.ca

27 octobre – 1 novembre 2004

37th Annual Meeting & Scientific Exposition of the American Academy of Nephrology

St. Louis, MO

Renseignements : ASN

Tél. : 202-659-0599

Fax : 202-659-0709

Courriel : email@asn-online.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2004 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SMEndocrinologie – Conférences scientifiques est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.