

Diabète *de novo* après transplantation rénale : facteurs de risque

New onset diabetes after kidney transplantation: risk factors

S. ZAHID*, SS. ELKHAYAT, H. SERGHINI, A. BABA, G. MEDKOURI, N. MTIOUI CHKAIRI, M. ZAMD, M. GHARBI BENGHANEM, B. RAMDANI

* sophized.sz@gmail.com

Service de Néphrologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca. Maroc

Résumé

Le diabète *de novo* est une complication fréquente après transplantation rénale, pouvant impacter la survie du greffon. Notre étude est rétrospective, monocentrique et analytique, menée au service de néphrologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca. L'étude a colligé tous les patients âgés de plus de 18 ans, transplantés rénaux ayant présenté un diabète *de novo* au cours de leur suivi, du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2018, soit 119 patients dont 19 (16 %) ont développé un diabète *de novo* après transplantation (NODAT). L'âge moyen était de 37 ± 11 ans, avec une prédominance masculine. Soixante-quatorze virgule huit pourcent des transplantations rénales étaient réalisées à partir d'un donneur vivant apparenté. Quarante-treize pourcent ont reçu des anticalcineurines, dont 60,5 % du tacrolimus et 32,8 % de la ciclosporine. Outre les mesures hygiéno-diététiques préconisées à l'ensemble des patients, 52,6 % ont reçu une insulinothérapie et 21,1 % des antidiabétiques oraux à base de metformine. L'évolution notait une guérison du NODAT dans 42,1 %. Par ailleurs, 36,8 % des patients ont présenté des complications cardiovasculaires au cours de leur suivi, dont 5,3 % décédés. L'analyse multivariée a révélé les facteurs de risque de survenue du NODAT suivants : l'utilisation du tacrolimus (OR = 10,475), l'antécédent familial de diabète (OR = 9,806), la présence de dyslipidémie (OR = 9,203), et l'âge avancé du receveur lors de la greffe (OR = 1,117). Le dépistage du NODAT lors du suivi des transplantés, associé à une hygiène de vie saine permet de limiter les risques cardiovasculaires et améliorer la survie du greffon.

Mots-clés : Diabète ; transplantation rénale ; complication cardiovasculaire ; rejet



Abstract

New onset diabetes is a common complication after kidney transplantation, that can impact the transplant. Our study is retrospective, monocentric and analytical, conducted at the Nephrology Department of Ibn Rochd University Hospital of Casablanca, where we collected the records of all patients over 18 years of age, who have received a kidney transplant, and who have, new onset diabetes or not, from January 1, 2010 to December 31, 2018. 119 patients were included, the mean age was 37 ± 11 years, with a sex ratio of 1.64. 74.8% of kidney transplants were performed from a living related donor. 93.3% received calcineurin inhibitors, of which 60.5% received tacrolimus, and 32.8% received cyclosporin. 16% (n=19) of renal transplant patients developed NODAT. Diagnosis was based on fasting blood glucose levels. Hygiene-dietary measures were recommended in all patients, 52.6% received insulin therapy while 21.1% were put on oral antidiabetic drugs including metformin. The evolution noted recovery of NODAT in 42.1%. 36.8% of patients with NODAT developed cardiovascular complications during their follow-up, of which 5.3% died. The determined risk factors for the occurrence of NODAT were: the use of tacrolimus, a family history of diabetes, the presence of dyslipidemia and the recipient's old age at the time of transplantation. NODAT is a common metabolic complication that can compromise the long-term outcome of the graft and expose the patient to cardiovascular risk. Hence, systematic and regular screening of transplant patients during the follow-up as well as the importance of a healthy lifestyle must be considered.

Keywords: Diabetes; kidney transplantation; cardiovascular outcomes; graft rejection

Introduction

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, pouvant se compliquer de plusieurs perturbations métaboliques dont la principale est le diabète *de novo* après transplantation (*New Onset Diabetes After Transplantation* (NODAT)) [1]. C'est une complication commune aux transplantations d'organes solides, dont l'apparition est liée à l'action des immunosuppresseurs qui agissent sur la sécrétion d'insuline, avec comme conséquence une intolérance au glucose [2]. Sa prévalence est variable, allant de 8,5 à 20,4 %, souvent précoce dans les trois premiers mois suivant la transplantation rénale [3].

Au Maroc, elle est estimée à 14,3 %, avec un délai moyen de 5,8 mois [4]. Son diagnostic est souvent fortuit, et pourrait compromettre la survie du greffon rénal en l'exposant à plusieurs complications, comme le rejet aigu [2].

Patients et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique au service de néphrologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca, où nous avons recueilli les dossiers de tous les patients âgés de plus de 18 ans, ayant bénéficié d'une transplantation rénale et ayant présenté un NODAT au cours de leur suivi, sur la période étalée du 1^{er} janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2018.

Plusieurs paramètres ont été recueillis, données anamnestiques (antécédents de diabète dans la famille, tabagisme), informations sur le déroulement de la greffe, évolution post-transplantation rénale, prise en charge, complications associées au moment du diagnostic, ainsi que l'évolution des patients.

Le diagnostic du NODAT était porté sur les critères de l'association américaine du diabète (*American Diabetes Association* (ADA)) de 2011 rassemblant les items suivants :

- Symptômes du diabète : polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué ;
- Une glycémie à jeun (GAJ) supérieure ou égale à 1,26 g/dl (7 mmol/l) ou ;
- Une glycémie 2h après un test de tolérance au glucose ≥ 2 g/dl (11,1 mmol/l) ou ;
- Une HbA1c $\geq 6,5$ % ou ;
- Une crise hyperglycémique associée à une glycémie aléatoire ≥ 2 g/dl (11,1 mmol/l).

Les données ont été saisies et codées sur Excel 2016 puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20. Une analyse descriptive a permis de calculer les moyennes et les écart-types pour les variables quantitatives, ainsi que les effectifs et les pourcentages pour les variables qualitatives.

Une analyse univariée a été réalisée en utilisant le test de khi 2 et le test exact de Fisher pour la comparaison des pourcentages, ainsi que le test t de Student pour la comparaison des moyennes.

Une analyse multivariée par régression logistique conditionnelle a permis de rechercher les facteurs prédictifs du NODAT chez les transplantés rénaux. Le seuil significatif était fixé à 0,05.

Résultats

Un total de 119 patients transplantés rénaux a été colligé dans notre étude, où 16 % (n = 19) ont développé un diabète *de novo* après transplantation rénale.

L'âge moyen des patients de notre cohorte au moment de la greffe était de 37 ± 11 ans [18-61 ans], avec un sexe ratio (homme/femme) de 1,64.

Les principaux antécédents et comorbidités étaient principalement liés aux facteurs de risque cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle, le diabète familial, la dyslipidémie, l'obésité, ainsi que l'hypothyroïdie et le tabagisme (Tableau I).

La néphropathie causale était indéterminée chez 65,5 % des patients (n = 78). La diurèse était conservée chez 21,8 % des patients (n = 26). Quarante-vingt-quatorze virgule un pourcent des patients (n = 112) étaient immunisés contre le CMV. Quarante-

quatre virgule cinq pourcent des patients (n = 53) avaient une hypovitaminose D et 19,3 % des patients (n = 17) avaient une hyperuricémie (Tableau II).

Tableau I : Principaux antécédents et comorbidités de la population étudiée dans notre série

Antécédents	Résultats n (%)
Hypertension artérielle	44 (37)
Diabète familial	37 (31)
Dyslipidémie	27 (23)
Obésité	15 (13)
Hypothyroïdie	10 (8)
Tabagisme	10 (8)

Tableau II : Principaux paramètres pré-greffe de la population étudiée dans notre série

Paramètres pré-greffe	Résultat n (%)
Néphropathie indéterminée	78 (65,5)
Diurèse conservée	26 (21,8)
Immunisation CMV	112 (94,1)
Hypovitaminose D	53 (44,5)
Hyperuricémie	17 (19,3)

Dans notre série, 74,8 % des transplantations rénales étaient réalisées à partir d'un donneur vivant apparenté (n = 105). La compatibilité HLA était semi-identique dans 52,9 % (n = 56), différente dans 41,2 % (n = 43), identique dans 5,9 % (n = 6). Treize virgule quatre pourcent (n = 11) avaient des anticorps anti-HLA positifs dont 4,2 % (n = 4) étaient des anticorps spécifiques du donneur (DSA).

Concernant le traitement immunosuppresseur, 100 % ont reçu un traitement inducteur à base de corticoïdes par voie intraveineuse, à raison de 500 mg le premier jour, 250 mg le deuxième jour, 120 mg le troisième jour avec un relais par voie orale, associés à la thymoglobuline (anti-thymocytes globulin (ATG)) dans 68,6 % (n = 82) ou du basiliximab dans 29,4 % (n = 37).

Comme traitement d'entretien, 93,3 % ont reçu des inhibiteurs de la calcineurine dont 60,5 % (n = 72) ont reçu du tacrolimus, et 32,8 % (n = 39) de la ciclosporine, associés au mycophénolate mofétil (MMF) dans 100 % des cas.



L'évolution des transplantés rénaux était marquée par la survenue de plusieurs complications, dont les principales sont représentées dans la figure 1.

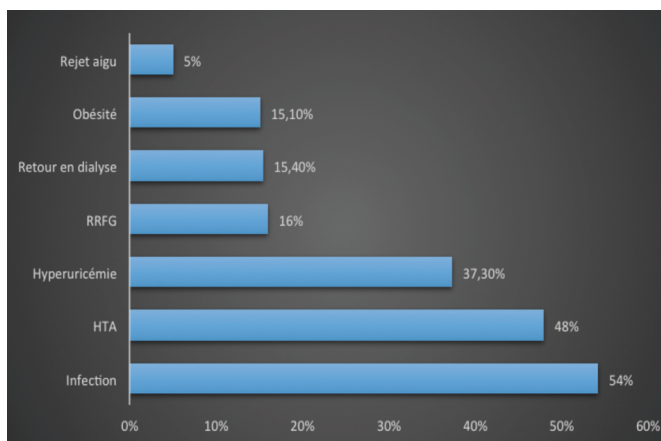


Figure 1 : Principales complications après la transplantation rénale

RRFG : Reprise retardée de la fonction du greffon

Seize pourcent (n = 19) des transplantés rénaux ont développé un NODAT, avec un délai d'installation moyen de 3 mois [3-24 mois].

Dans 94,7 % (n = 18), la découverte était fortuite, lors du bilan de suivi, tandis que dans 10,5 % des cas (n = 1), le NODAT était révélé par une cétose.

Les mesures hygiéno-diététiques ont été préconisées chez tous les patients ayant développé un NODAT, 52,6 % (n = 10) ont reçu une insulinothérapie : rapide les premiers jours du diagnostic puis intermédiaire ou lente le soir avant le repas, pour maintenir une glycémie correcte entre 19 h et 7 h, tandis que 21,1 % (n = 4) ont été mis sous antidiabétiques oraux (ADO) à base de metformine seule. Associée au traitement antidiabétique, une réduction du traitement immunosuppresseur a été entreprise et a concerné la corticothérapie ainsi que le tacrolimus chez tous les patients ayant présenté le NODAT.

Aucun changement de type d'anticalcineurine, du tacrolimus à la ciclosporine, n'a été entrepris.

Les complications associées au NODAT lors du diagnostic étaient l'hypertension artérielle chez 52,6 % des patients (n = 10), la dyslipidémie chez 47,4 % des patients (n = 9), l'infection chez 31,6 % des patients (n = 6) et l'obésité chez 26,3 % des

patients (n = 5), suggérant l'existence de facteurs favorisants (Tableau III).

Tableau III : Complications associées au NODAT au moment du diagnostic chez la population étudiée dans notre série

Complication associée au NODAT	Résultats n (%)
Hypertension artérielle	10 (52,6)
Dyslipidémie	9 (47,4)
Infection	6 (31,6)
Obésité	5 (26,3)

L'évolution note une guérison du NODAT dans 42,1 % (n = 8), tandis que 57,9 % ont gardé un diabète *de novo*, chez qui le traitement était à base d'insuline dans 54,5 % (n = 11), et à base ADO (metformine) dans 45,4 % (n = 9).

Trente-six virgule huit pourcent (n = 7) des patients ayant un NODAT ont présenté des complications cardiovasculaires à type d'hypertension artérielle, angor instable et troubles de rythme cardiaque au cours de leur suivi, dont 5,3 % (n = 1) sont décédés.

Aussi, parmi les patients greffés ayant développé un NODAT, 5,3 % (n = 1) ont présenté une infection virale à hépatite C dans l'année précédant la survenue du diabète, et 15,7 % (n = 3) ont développé une réactivation du cytomégalovirus durant la première année de greffe.

En analyse univariée, le NODAT était statistiquement associé à l'âge avancé du receveur (p = 0,002), au surpoids (p = 0,03), aux antécédents personnels de dyslipidémie (p = 0,013), d'HTA (p = 0,039), de tabagisme (p = 0,035), et enfin aux antécédents familiaux de diabète (p = 0,006) (Tableau IV).

Quant à l'analyse multivariée, les facteurs de risque de survenue du NODAT déterminés dans notre étude étaient l'âge avancé du receveur au moment de la greffe (OR = 1,117, p = 0,003), l'antécédent familial de diabète (OR = 9,806, p = 0,004), la dyslipidémie (OR = 9,203, p = 0,006) et l'utilisation du tacrolimus comme traitement immunosuppresseur (OR = 10,47, p = 0,013) (Tableau V).

Tableau IV : Facteurs de risque de NODAT en analyse univariée chez la population étudiée

Variables	NODAT		P
	Oui n=19	Non n=100	
Âge avancé du receveur (moyenne ± écart-type)	44,21 ± 11,51	35,57 ± 10,57	0,002
IMC			0,03
18-25 kg/m ²	6 (7,9 %)	70 (92,1 %)	
25-30 kg/m ²	6 (37,5 %)	10 (62,5 %)	
Plus de 30 kg/m ²	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)	
Dyslipidémie			0,013
Oui	9 (33,3 %)	18 (66,7 %)	
Non	10 (11 %)	81 (89 %)	
HTA			0,039
Oui	11 (25 %)	33 (75 %)	
Non	8 (10,7 %)	67 (39,3 %)	
Tabagisme			0,035
Oui	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)	
Non	15 (13,6 %)	95 (86,4 %)	
ATCD familial de diabète			0,006
Oui	11 (29,7 %)	26 (70,3 %)	
Non	15 (13,6 %)	73 (90,1 %)	

IMC : Indice de masse corporelle ; ATCD : Antécédent

Tableau V : Facteurs de risque de NODAT en analyse multivariée dans notre série

Variables	OR	IC 95%	P
Age avancé du receveur au moment de la greffe	1,117	1,040-1,200	0,003
Dyslipidémie	9,203	1,865-45,4	0,006
Antécédent familial de diabète	9,806	2,03-47,32	0,004
Tacrolimus	10,47	1,64-66,7	0,013

Discussion

La transplantation rénale permet d'améliorer la survie des patients en dialyse chronique [5]. Le NODAT en est une complication fréquente, associée à une majoration du risque infectieux, du risque cardiovasculaire avec une baisse du taux de survie du greffon et un surcroît de mortalité [6, 7]. L'incidence du NODAT est variable selon les études, variété expliquée par la diversité des critères diagnostiques utilisés ainsi que le rythme des stratégies de dépistage [8], d'autant plus que les protocoles d'immunosuppresseurs sont variables d'un centre à l'autre [9]. En effet, il est admis que le tacrolimus est plus diabéto-gène que la ciclosporine [10]. Selon l'ADA et l'OMS, 7 à 30 % des patients transplantés

développent un diabète *de novo*, la première année après la transplantation rénale [10, 11].

Notre étude démontre, de manière similaire aux données de la littérature, que 16 % des transplantés rénaux ont présenté un diabète *de novo* avec un délai moyen de trois mois (Tableau VI).

Tableau VI : Prévalence du NODAT selon quelques séries de la littérature

Etude	Année	Prévalence (%)
Maroc [4]	2015	14,3
Tunis [2]	2015	10,35
Soudan [17]	2016	8,5
Turquie [18]	2017	16,6
Corée [19]	2016	20,4
Chine [20]	2016	9,3
Notre série	2019	16

Les facteurs de risque de NODAT après transplantation rénale sont les suivants : L'hyperglycémie à jeun représente un facteur de risque prédictif de la survenue de NODAT dans la première année suivant la transplantation rénale [12]. Aussi, le risque de NODAT est 2,2 fois plus élevé chez les receveurs dont l'âge est supérieur à 45 ans [13]. Le surpoids et l'obésité majorent également le risque de survenue d'un NODAT de 1,4 si l'IMC se situe entre 25-30 kg/m², et de 1,8 en cas d'obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m² [14]. Les infections virales à hépatite C et à cytomégalovirus sont également associées au NODAT. En effet, ils auraient la propriété de provoquer une résistance à l'insuline en modifiant le métabolisme des cellules hépatiques et des cellules bêta des îlots de Langerhans [15]. Les épisodes de rejet ainsi que les greffes réalisées à partir de donneurs cadavériques majorent le risque de survenue de NODAT, compte tenu de la nécessité d'augmenter les doses d'immunosuppresseurs [14].

L'origine africaine serait également associée au risque de survenue de NODAT, fait expliqué par la modification des propriétés pharmacocinétiques des traitements immunosuppresseurs [8].

Dans notre série, les facteurs de risque de NODAT retrouvés sont l'âge du receveur ainsi que l'usage du tacrolimus, comme suggérés dans la littérature.



Ensuite, l'existence d'une dyslipidémie avant transplantation rénale et l'antécédent familial de diabète.

La majorité des patients de notre série ont nécessité l'instauration d'un traitement antidiabétique, principalement l'insuline car facile d'accès, rapide les premiers jours du diagnostic suivi de l'introduction de l'insuline intermédiaire ou lente selon le profil glycémique du patient. Tandis que près d'un quart des patients ont pu contrôler leur diabète grâce aux mesures hygiéno-diététiques seules.

Il est suggéré que l'administration précoce d'insuline basale est primordiale pour réduire le risque de complications graves liées au NODAT, telles que les maladies cardiovasculaires, une des principales causes de décès chez le transplanté rénal [16].

Conclusion

Le NODAT est une complication métabolique fréquente, pouvant compromettre le devenir du greffon au long cours et exposer le patient au risque cardiovasculaire. Dans notre série, sa prévalence est estimée à 16 % et sa survenue est fortement corrélée au traitement immunosuppresseur, ainsi qu'à d'autres facteurs de risque, comme l'âge avancé du receveur, la dyslipidémie et l'histoire familiale de diabète. Une maîtrise des facteurs associés au diabète est primordiale, afin de mieux en prédire la survenue pour une prise en charge rapide et optimale.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3289-97.
- 2- Baye B, Granada ML, Pastor MC et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(2):416-22.
- 3- Solhjo M, Kumar SC. New-onset diabetes after transplant (NODAT). *Stat Pearls.* 2019.PMID: 31334940.
- 4- Dione DJP, Jmahri H, Rhou H et al. Diabète de novo après transplantation: prévalence et facteurs de risque au CHU Ibn-Sina de Rabat. *Néphrologie et thérapeutique.* 2015;11(5):418-9.

- 5- Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev.* 2016;37(1):37-61.
- 6- Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M et al. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant.* 2004;4(11):1876-82.
- 7- Caillard S, Eprinchard L, Perrin P et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation.* 2011;91(7):757-64.
- 8- Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes.* 2015;6(3):445-55.
- 9- Gomes V, Ferreira F, Guerra J et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: incidence and associated factors. *World J Diabetes.* 2018;9(7):132-7.
- 10- Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M et al. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant.* 2004;4(11):1876-82.
- 11- Patel S, Gohel K, Patel B. Incidences and risk factor for new onset diabetes after transplantation in live donor kidney transplantation: a prospective single centre study. *Int J Pharm Sci.* 2016;8(2):230-3.
- 12- Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(6):2415-21.
- 13- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001;59(2):732-7.
- 14- Kesiraju S, Paritala P, RaoCh UM et al. New onset of diabetes after transplantation: an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol.* 2014;30(1):52-8.
- 15- Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):953-65.
- 16- Ghisdal L, Laecke SV, Abramowicz D et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes care.* 2012;35(1):181-8.
- 17- Ihab AR, Rafaa KH, Nazik Khalifa O et al. New-onset diabetes after kidney transplant in Sudanese Renal Transplant Population: Prevalence and risk Factors. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(6):227-30.
- 18- Sinangila, Celik V, Barlas S et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. *Nefrologia.* 2017;37(2):181-8.
- 19- Hoon Y, Hyosang K, Chung HB et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after living donor kidney transplantation in Korea: a retrospective single center study. *BMC Nephrology.* 2016;17(1):106.
- 20- Xie L, Tang W, Wang X et al. Pretransplantation risk factors associated with new onset diabetes after living-donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(10): 3299-302.