

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact du profil insulinique chez le patient diabétique de type 2
transplanté rénal**

Présentée et soutenue publiquement le 31 mars 2023 au Pôle
Recherche à 16 heures
par **Florence Debillon**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur François Glowacki

Assesseurs :

Madame la Docteure Marine Van Triempont

Madame la Docteure Frédérique Defrance

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi Maanaoui

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Abréviations	5
Résumé	6
Introduction	7
I. Diabète, généralités : définition, épidémiologie et nouvelles classifications	7
1. Définition et épidémiologie du diabète	7
2. Principaux types de diabète	7
3. Nouvelles classifications du diabète de type 2	9
3.1. Physiopathologie du diabète de type 2	9
3.2. Peptide C et réserve insulinique	10
3.2.1. Définition du peptide C	10
3.2.2. Dosage du peptide C en pratique clinique	10
3.2.3. Interprétation du peptide C en pratique clinique	11
a) Classification du diabète	
b) Prédiction de la réponse aux traitements anti-diabétiques	
c) Corrélation avec les complications du diabète	
3.2.4. Indice HOMA2 B	14
3.3. Insulinorésistance et HOMA2 IR chez le patient diabétique de type 2	15
3.4. Profils de patients et pronostic	16
II. Le diabète en transplantation rénale	17
1. Diabète et insuffisance rénale	17
2. Accès à la greffe pour les patients diabétiques insuffisants rénaux chroniques terminaux	17
3. NODAT, PDTM, différentes entités	18
4. Données en littérature sur l'impact du diabète en transplantation rénale	18
4.1. Survie patient et survie greffon	18
4.2. Facteurs associés à ces résultats	19
III. Objectif de l'étude	19
Matériels et méthodes	20
<i>Type d'étude et population étudiée</i>	20
<i>Base de données et Ethique</i>	20
<i>Thérapie immunosuppressive d'induction et d'entretien</i>	20

<i>Critères de jugement</i>	21
<i>Extraction des données</i>	21
<i>Calcul des indices HOMA2 IR, HOMA 2S, HOMA2 B</i>	22
<i>Analyse statistique</i>	23
Résultats	24
<i>Description des caractéristiques de la cohorte</i>	24
<i>Survie greffon et survie patient</i>	27
<i>Facteurs associés à la perte de greffon et au décès</i>	29
<i>Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la valeur de l'indice HOMA2 IR</i>	30
<i>Variables associées à l'indice HOMA2 IR</i>	33
Discussion	34
Conclusion	38
Références	39

Abréviations

HOMA : *homeostatic model assessment*

HOMA2 IR : *homeostatic model assessment insulinoreistance*

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

HR : *hazard ratio*

AVC : accident vasculaire cérébral

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Anti-GAD : anti-glutamate décarboxylase

Anti-IA2 : anti-tyrosine phosphatase

Anti-Znt8 : anti-transporteurs du zinc 8

IMC : indice de masse corporelle

LADA : *latent autoimmune diabetes in adults*

MODY : *maturity onset diabetes of the young*

HbA1c : hémoglobine glyquée

NODAT : *new onset diabetes after transplantation*

PTDM : *post-transplant diabetes mellitus*

MMF : mycophénolate mofétil

HLA : *human leucocyte antigen*

TGI : taux de greffons incompatibles

DFG : débit de filtration glomérulaire

GLP1 : *glucagon-like peptide 1*

SGLT2 : sodium/glucose cotransporteur de type 2

Résumé

Introduction : Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène dont la complexité fait intervenir des notions telles que l'insulinorésistance et la réserve insulinaire des cellules pancréatiques β . En transplantation rénale, le diabète préexistant à la greffe est généralement associé à un taux de mortalité et de perte de greffon élevé. L'objectif de ce travail est de décrire la survie du patient et la survie du greffon chez notre population de patients diabétiques de type 2 transplantés rénaux, et d'évaluer l'impact sur ces résultats de certains facteurs, parmi lesquels la réserve insulinaire et l'insulinorésistance.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant tous les patients diabétiques de type 2 transplantés rénaux au CHRU de Lille entre 2007 et 2018.

Résultats : 144 patients diabétiques de type 2 greffés rénaux ont été étudiés avec un suivi médian de 1189 jours [676 - 2011]. A 5 ans, la survie du greffon censurée sur le décès et la survie du patient étaient respectivement à 89,5 % [84,5-94,7] et 85,2 % [79,5-91,2]. En analyse multivariée, les antécédents cardiovasculaires et un indice HOMA2 IR élevé étaient associés à une moins bonne survie du greffon censurée sur le décès avec des HR respectifs à 2.37 [1.04-5.37] et 1.16 [1.03-1.30] (par point d'HOMA2 IR). Aucun des facteurs étudiés n'était associé à la mortalité. L'utilisation de glinides était corrélée positivement à l'indice HOMA2 IR.

Conclusion : Notre population de patients diabétiques de type 2 greffés rénaux est hétérogène du fait de son profil insulinaire variable. Notre étude décrit une association entre indice HOMA2 IR élevé et perte de greffon. L'apparition de ce levier d'action potentiel pour améliorer nos performances en transplantation rénale doit nous faire revoir nos pratiques, notamment en termes de gestion de l'insulinorésistance.

Introduction

I. Diabète, généralités : définition, épidémiologie et nouvelles classifications

1. Définition et épidémiologie du diabète

Le diabète sucré, plus communément appelé diabète, est une maladie métabolique définie par une hyperglycémie chronique causée par un déficit de sécrétion d'insuline et/ou un défaut de réponse de l'organisme à cette dernière. Il entraîne de nombreuses complications à la fois microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétiques) et macroangiopathiques (cardiopathie ischémique, AVC, AOMI).

Le diabète est un problème de santé publique majeur. En effet, il touche actuellement en France 5 % de la population dont 90 % de diabète de type 2. Cette prévalence est en constante augmentation.

(1)

2. Principaux types de diabète

Classiquement, deux formes sont distinguées :

-Le diabète de type 1 survient chez l'enfant ou l'adulte jeune. C'est une maladie auto-immune, comme en atteste la présence d'anticorps (anti-GAD, anti-IA2, anti-ilôts de Langerhans et anti-Znt8), résultant en la destruction des cellules du pancréas. Le tableau associe une insulino dépendance initiale, des épisodes possibles d'acido-cétose chez un patient avec un IMC normal ou bas.

-Le diabète de type 2, largement plus fréquent, concerne l'adulte d'âge plus mûr. Il est caractérisé par une hérédité multifactorielle, une insulino-indépendance initiale avec degré plus ou moins élevé

d'insulinorésistance. Il n'existe habituellement pas de stigmata d'auto-immunité et l'association avec un syndrome métabolique (hypertension artérielle, surpoids ou obésité, dyslipidémie) est fréquente.

Par ailleurs d'autres formes moins connues sont à noter :

-Le LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*), est une forme de diabète présentant à la fois des caractéristiques du type 1 (présence d'une auto-immunité avec anticorps anti-GAD le plus souvent), mais également du type 2 (âge adulte, insulino-indépendance initiale). La prévalence du LADA est variable selon l'origine géographique mais a été estimée entre 2 et 12 % des cas de diabète chez l'adulte (2,3).

Du fait de ses similarités avec le type 2 (âge, insulino-indépendance initiale), il est souvent étiqueté à tort comme tel.

-Le diabète MODY (*maturity onset diabetes of the young*), est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce chez l'enfant ou l'adulte jeune, associé à des anomalies primaires de l'insulinosécrétion, sans destruction des cellules pancréatiques. Cette catégorie représente moins de 2 % des cas de diabète en Europe (4).

Le diagnostic est évoqué devant un âge de début précoce, une histoire familiale et une absence de surpoids.

Il existe différents sous-types (MODY 2, 3, 5...) selon le gène mis en cause.

Une dizaine de gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β du pancréas sont connus, et la majorité des formes de MODY sont en lien avec des mutations hétérozygotes sur les gènes de la glucokinase (GLK) ou du facteur de transcription *Hepatocyte Nuclear Factor 1* (HNF1a) (5).

3. Nouvelles classifications du diabète de type 2

La classification dichotomique entre type 1 et type 2 tend à être nuancée par la littérature récente. Chez le patient diabétique de type 2 notamment, une hétérogénéité phénotypique est de plus en plus mise en évidence.

Avec l'utilisation de nouvelles échelles et de marqueurs, des profils de patients viennent à émerger pour une distinction plus fine, avec potentiellement des pronostics et des prises en charges différents.

3. 1. Physiopathologie du diabète de type 2

Communément, il est admis que le diabète de type 2 est précédé par une insulino-résistance, définie par une absence de réponse complète des organes cibles (muscle, tissu adipeux, foie) à l'insuline. Ce phénomène entraîne initialement une augmentation de la sécrétion d'insuline compensatoire. Secondairement, la cellule β dépassée ne parvient plus à contrebalancer et survient une hyperglycémie, conduisant d'abord à une intolérance au glucose puis au diabète (6).

Le diabète de type 2 est donc principalement caractérisé par une insulino-résistance mais ne survient pas sans défaut d'insulinosécrétion, qui selon les études pourrait avoir une origine génétique. Cela pourrait également être le résultat d'une glucotoxicité et/ou lipotoxicité (6–8).

Enfin, ont été décrites dans la littérature des cohortes de patients diabétiques de type 2 ne présentant pas d'insulino-résistance mais une insulino-pénie (6).

Ainsi, la physiopathologie du diabète de type 2 semble complexe et hétérogène. Certains auteurs ont étudié cette grande catégorie du « type 2 » selon plusieurs paramètres afin de potentiellement définir des sous-catégories avec des pronostics et des traitements différents (9,10).

3.2. Peptide C et réserve insulinique

3.2.1. Définition du peptide C

Le peptide C est un peptide de connexion de 31 acides aminés permettant la bonne conformation de la pro-insuline (11).

La synthèse de l'insuline par les cellules pancréatiques β commence par la production de la pré-pro insuline, clivée en pro-insuline. Cette dernière, formée de deux chaînes A et B reliées par le peptide C, est transportée à l'appareil de Golgi où des vésicules sécrétoires sont formées.

Par la suite, un clivage de la pro-insuline aboutit à la co-sécrétion équimolaire de l'insuline et du peptide C dans la circulation portale, avant le premier passage hépatique (12).

3.2.2. Dosage du peptide C en pratique clinique

Le peptide C reflète la production endogène d'insuline, et est ainsi reconnu comme un marqueur fiable de la fonction résiduelle des cellules pancréatiques β .

La moitié de l'insuline est éliminée par le foie alors que le peptide C a une clairance hépatique négligeable. Dans la circulation périphérique, le peptide C est éliminé à clairance constante alors que l'insuline l'est à clairance variable. Sa demi-vie est plus longue que celle de l'insuline, de 20 à 30 minutes contre 3 à 5 (12).

Pour ces différentes caractéristiques, le dosage sanguin du peptide C est préférable à celui de l'insuline. Chez le sujet sain, ses concentrations plasmatiques s'élèvent entre 0,3 et 0,6 nmol/L à jeun, et 1 à 3 nmol/L en post-prandial.

Plusieurs méthodes de mesure du peptide C sont utilisées. Considéré comme le « Gold standard », la méthode de stimulation par le glucagon est difficilement utilisable en routine. Le dosage du peptide C hors stimulation, à jeun ou non, est moins sensible mais reste corrélé à l'évaluation de la fonction cellulaire β (13).

Il est à noter que la majorité du peptide C étant métabolisé par le rein, avec une excrétion sous forme inchangée de 5 à 10 % (13), sa mesure peut être faussée par une insuffisance rénale sévère.

3.2.3. Interprétation du dosage du peptide C en pratique clinique

a) Classification du diabète

Le peptide C a plusieurs utilisations en diabétologie. Il permet notamment de différencier ou du moins d'orienter vers les différents types de diabète. Il a été par exemple montré que chez les patients diabétiques insulino-traités, un peptide C à jeun $< 0,2$ nmol/L était corrélé de façon significative au diabète de type 1 (13,14).

Concernant le LADA, le peptide C à jeun est plus bas que pour le diabétique de type 2 (13,15). Il peut ainsi être un outil au diagnostic, qui devra être confirmé par la présence d'anticorps.

Cette mesure permet également de renseigner sur l'ancienneté du diabète, une valeur basse étant témoin d'une diminution de la réserve cellulaire bêta survenant habituellement dans l'histoire naturelle du diabète de type 1 mais aussi de type 2.

b) Prédiction de la réponse aux traitements anti-diabétiques

Les études suggèrent un lien entre valeur basse de peptide C et recours à l'insulinothérapie, notamment chez le patient diabétique de type 2 pour qui cette thérapeutique n'est pas systématique (16,17). Néanmoins, cette corrélation est à nuancer par le fait que la valeur du peptide C a pu influencer les cliniciens sur l'initiation de l'insuline.

De même, la réponse aux anti-diabétiques oraux a été étudiée en fonction des valeurs du peptide C, stimulé ou à jeun. Il semble que la réponse, notamment aux analogues GLP1, soit meilleure lorsque sa valeur est plus haute (18).

c) **Corrélation avec les complications du diabète**

- **Diabétique de type 1**

Chez le diabétique de type 1, une fonction cellulaire β préservée, estimée par la mesure du peptide C, est corrélée à un meilleur contrôle métabolique traduit par une HbA1c plus basse, moins d'hypoglycémies, mais aussi moins de complications microangiopathiques (19–22).

L'impact sur les complications macrovasculaires n'est pas établi (20).

- **Diabétique de type 2**

Chez le diabétique de type 2, un niveau bas de peptide C a également été associé à plus de complications microangiopathiques (23,24).

Il existe parmi les patients diabétiques de type 2 une population présentant des niveaux de peptide C élevés, témoins d'une insulino-résistance qui caractérise la maladie.

Ces patients présentent de façon plus fréquente les caractéristiques du syndrome métabolique avec plus d'hypertension, plus de dyslipidémie, un IMC plus élevé (23,25).

Concernant les complications macrovasculaires, il semble y avoir une corrélation positive avec des valeurs hautes de peptide C. Certaines études avancent plus d'évènements cardiovasculaires (maladie coronaire, AVC et atteinte périphérique principalement) (25–28).

D'autres en revanche ne démontrent pas cette relation (24). Les seuils de peptide C au-delà desquels ces complications sont observées varient entre les études.

Cette corrélation pourrait s'expliquer par le syndrome métabolique présent de façon plus fréquente chez les patients présentant un haut niveau de peptide C ; néanmoins certaines études retrouvent cet effet même après ajustement sur certains facteurs de risque cardiovasculaires (26).

Le lien entre niveau de peptide C et mortalité toute cause n'est ainsi pas établi, certaines études rapportent une mortalité plus élevée chez les patients présentant une concentration de peptide C élevée (27), quand d'autres ne retrouvent pas cet effet (24). Cette surmortalité, lorsqu'elle est observée, semble être d'origine principalement cardiovasculaire (26).

- **Rationnel physiopathologique**

Constatant le lien entre concentrations de peptide C et complications du diabète, la communauté scientifique a supposé une qualité bioactive propre au peptide C.

Ainsi, plusieurs études se sont intéressées à décrire ses effets.

Concernant son rôle dans les complications macrovasculaires, les données sont contradictoires.

En effet, certaines études rapportent un effet pro-athérogène du peptide C quand d'autres tendent à démontrer l'inverse.

Chez les patients diabétiques, des analyses en immunohistochimie ont révélé la présence de peptide C principalement au niveau de l'intima des artères, mais également au niveau de la media. En immunofluorescence, ces dépôts de peptide C se colocalisent avec des cellules lymphocytaires et macrophagiques (21), dont on sait que la migration au sein de la paroi vasculaire est une des phases de l'athérogenèse (28).

In vitro, le peptide C exerce un effet chimiotactique sur les monocytes et les lymphocytes CD4+ (29).

Il pourrait donc participer à la formation de plaques artériosclérotiques chez le patient diabétique.

Par ailleurs, certains auteurs rapportent un effet pro-prolifératif sur les cellules musculaires lisses vasculaires (30), qui sont également des actrices de l'athérogenèse, notamment dans la resténose après pose d'un stent (31).

Ces résultats sont contrastés : en effet d'autres études ont montré au contraire un effet antiprolifératif sur les cellules musculaires lisses (32). Par ailleurs, une exposition à concentration physiologique de peptide C en condition d'hyperglycémie diminuerait l'expression de molécules d'adhésion responsables de la migration leucocytaire intervenant dans l'athérogenèse (33–35).

In vitro, le peptide C inhibe la formation des espèces réactives de l'oxygène en présence d'hyperglycémie (35).

Les explications physiopathologiques concernant la prévention de la néphropathie diabétique à concentration de peptide C conservée concernent entre autres une activation de la pompe Na/K ATP rénale (36) et une diminution du diamètre de l'artère rénale afférente (37) permettant une réduction de l'hyperfiltration glomérulaire et une baisse de la microalbuminurie (34).

3.2.4. Indice HOMA2 B

Afin d'estimer la réserve cellulaire β autrement que par la simple mesure du peptide C, il est possible d'intégrer ce dosage dans une équation permettant le calcul d'un indice « HOMA2 B ».

Le modèle HOMA (*homeostatic model assessment*) a été premièrement proposé en 1985 par Matthews et al. (38). C'est un modèle structurel rendant compte du rétrocontrôle du glucose sur l'insuline à l'état homéostatique (jeûne nocturne). Il consiste en un certain nombre d'équations empiriques non linéaires décrivant les fonctions des organes et des tissus impliqués dans l'homéostasie du glucose (39).

Ainsi, ces équations sont conçues pour prédire les concentrations de glucose, d'insuline et de peptide C à l'état d'équilibre à jeun pour toute combinaison de fonction cellulaire pancréatique β et de sensibilité (ou résistance) à l'insuline. Ces prédictions permettent de déduire la fonction cellulaire β et la sensibilité à l'insuline à partir de mesures de glucose et d'insuline (ou de peptide C) à jeun (39). On obtient ainsi trois indices HOMA B, HOMA S et HOMA IR rendant compte respectivement de la réserve cellulaire β , de l'insulinosensibilité et de l'insulinorésistance.

Plusieurs modifications y ont été apportées depuis sa création, rendant compte plus précisément de la physiologie de l'homéostasie du glucose et ayant donné naissance à une forme de modèle mathématique appelé HOMA2.

Concernant la validation de ce modèle, l'échelle HOMA a été dans les études corrélée de manière forte à la méthode du clamp hyperinsulinique euglycémique (40).

3.3. Insulinorésistance et HOMA2 IR chez le patient diabétique de type 2

L'insulinorésistance est définie comme l'absence de réponse ou la réponse incomplète des organes cibles (foie, muscles, tissu adipeux) à l'insuline endogène ou exogène. Dans ces conditions, des niveaux plus élevés d'insuline sont nécessaires et survient un état d'hyperinsulinisme compensatoire (41,42).

L'insulinorésistance a été décrite chez le patient non diabétique comme un facteur de risque de développer un diabète de type 2, et une maladie cardiovasculaire (42,43).

Chez le patient diabétique de type 2, la part de morbidité cardiovasculaire liée à l'insulinorésistance n'a pas été clairement établie (42).

L'insulinorésistance a été associée au syndrome métabolique aussi appelé « syndrome X », dont la définition varie selon les références mais qui regroupe globalement un tour de taille élevé, une dyslipidémie, une hypertension artérielle et une hyperglycémie à jeun.

L'histoire naturelle du diabète de type 2 commence ainsi par une insulinorésistance initiale, avec une hyperglycémie apparaissant seulement lorsque la cellule β ne peut plus compenser en termes d'insulinosécrétion.

L'insulinorésistance peut être mesurée de plusieurs façons (41). Le « Gold standard » est la méthode du clamp hyperinsulinique euglycémique, consistant en l'obtention par perfusion d'un hyperinsulinisme avec maintien d'une euglycémie également par perfusion. Le flux de glucose nécessaire au maintien de

l'euglycémie correspond à l'entrée dans les cellules du glucose reflétant elle-même leur sensibilité à l'insuline.

Sa réalisation laborieuse explique sa pratique limitée à la recherche sur des petits effectifs (40).

D'autres méthodes sont ainsi utilisées pour estimer l'insulinorésistance, notamment l'échelle HOMA-IR (décrite ci-dessus) (44,45).

3.4. Profils de patients et pronostic

Ainsi, appréhendant les multiples facettes du diabète de type 2, certains auteurs ont cherché à différencier plusieurs profils parmi les patients. Notamment une étude nordique qui, parmi une cohorte de patients diabétiques (type 1, 2 ou LADA) nouvellement diagnostiqués, définissait différentes catégories. Pour cela les auteurs se basaient sur six facteurs parmi lesquels l'âge de début du diabète, l'IMC, l'insulinorésistance estimée par l'échelle HOMA2-IR, la sécrétion d'insuline estimée par l'échelle HOMA2-B, l'HbA1c, la présence ou non d'anticorps anti-GAD (9).

Ainsi, les patients pouvaient présenter six formes de diabète : le cluster 1 « diabète sévère autoimmun » s'apparentant au diabète de type 1, le cluster 2 « diabète sévère insulino-déficient » s'apparentant au cluster 1 mais sans auto-immunité, le cluster 3 « diabète sévère insulino-résistant », le cluster 4 « diabète modéré relatif à l'obésité » et le cluster 5 « diabète modéré relatif à l'âge ».

De façon intéressante, lorsque l'on recherchait les complications présentées par les patients, les clusters n'étaient pas égaux. Ainsi, le taux d'insuffisance rénale et de néphropathie diabétique était le plus élevé dans le cluster 3 associé à l'insulinorésistance. La rétinopathie diabétique était plus prévalente dans les clusters 1 et 2. Il n'existait pas de différence sur les complications cardiovasculaires.

Il apparaît donc que parmi la population diabétique et notamment de type 2, une hétérogénéité est présente et s'accompagne de complications différentes. Les auteurs encouragent la distinction la plus fine possible afin notamment d'adapter le traitement.

En effet dans cette étude, la Metformine, traitement reconnu comme diminuant l'insulinorésistance (46), était administrée en majorité dans le cluster 2, tandis que le cluster 3 qui en bénéficierait a priori le plus, en recevait moins.

II. Le diabète en transplantation rénale

1. Diabète et insuffisance rénale

Selon le rapport REIN, la néphropathie diabétique est l'une des deux causes dominantes d'insuffisance rénale en France, avec la néphropathie vasculaire. Les patients présentant une insuffisance rénale d'une autre étiologie peuvent également présenter un diabète. Ainsi, les patients insuffisants rénaux chroniques sont particulièrement touchés par cette comorbidité. En effet, d'après le rapport de l'Agence de la Biomédecine, 28 % des patients nouvellement inscrits sur liste de transplantation rénale entre 2016 et 2021 étaient diabétiques (47) .

2. Accès à la greffe pour les patients diabétiques insuffisants rénaux chroniques terminaux

La transplantation rénale est la meilleure option thérapeutique de suppléance rénale en population générale, non seulement en termes d'espérance de vie mais également de qualité de vie (48,49).

Les patients diabétiques en insuffisance rénale terminale sont moins inscrits sur liste que les patients non diabétiques. Cela est encore plus vrai chez le diabétique de type 2 par rapport au diabétique de type 1.

En effet, selon le rapport REIN 2019 , pour une population non diabétique entre 40 et 59 ans, la probabilité d'être inscrit pour la première fois sur liste d'attente d'une greffe rénale était de 36

% à 12 mois et 65 % à 60 mois, tandis que pour la même tranche d'âge chez des patients diabétiques de type 2, ces probabilités s'élevaient à respectivement à 19 et 47 %.

3. NODAT, PDTM, différentes entités

Il existe différentes entités concernant le diabète en transplantation rénale.

Le NODAT (*new onset diabetes after transplantation*) concerne les patients non diabétiques avant la greffe et déclarant un diabète après. Le PTDM (*post transplant diabetes mellitus*) concerne tous les patients présentant un diabète après greffe, qu'ils soient ou non diabétiques avant la greffe (incluant donc les NODAT).

4. Données en littérature sur l'impact du diabète en transplantation rénale

4.1. Survie patient et survie greffon

Dans la littérature, il existe de nombreuses études s'intéressant au NODAT ou au PTDM, sans distinguer cette catégorie particulière des patients diabétiques avant transplantation rénale. Ces patients, définis par les auteurs comme porteurs d'un « *pre existing diabetes* », lorsqu'ils sont étudiés, ont généralement une moins bonne survie que les patients non diabétiques, avec une survie à 5 ans allant selon les études de 70 à 85 % contre 92 à 95 % chez le patient non diabétique (50–53). Tenant compte du fait que les patients greffés diabétiques sont généralement plus âgés, plus comorbides sur le plan cardiovasculaire, la plupart des études ont ajusté leurs résultats, et retrouvent encore cet impact. Cette surmortalité globale est principalement en lien avec une surmortalité cardiovasculaire et infectieuse (50,54).

Concernant la survie du greffon, l'impact du diabète en pré greffe est plus discuté. La survie globale du greffon est généralement observée plus faible chez le patient diabétique, du fait d'une proportion importante de « décès à greffon fonctionnel ». Lorsque l'on s'intéresse plutôt à la

survie greffon censurée sur le décès, certaines études retrouvent de moins bon résultats chez le patient diabétique (51), au contraire d'autres qui n'observent pas d'effet (52,55).

4.2. Facteurs associés à ces résultats

Pour expliquer ces résultats, certains auteurs ont étudié des facteurs pouvant marquer le pronostic du patient diabétique de type 2 greffé rénal, notamment l'équilibre glycémique avant et après transplantation, les antécédents cardiovasculaires. En revanche, la littérature ne comporte pas d'étude décrivant le rôle du profil insulinique des patients, c'est-à-dire de l'insulinorésistance et de la réserve cellulaire β .

III. Objectif de l'étude

Bien que peu étudiés, les patients présentant un diabète de type 2 pré existant à la transplantation rénale sont plus à risque que les patients non diabétiques. Les études sur l'impact du profil insulinique sur le pronostic du patient diabétique en greffe rénale manquent dans la littérature.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer, chez nos patients diabétiques de types 2 transplantés rénaux, l'impact sur la survie du greffon et du patient de certains facteurs, parmi lesquels la réserve insulinique β et l'insulinorésistance.

Matériels et méthodes

Type d'étude et population étudiée

Nous avons conduit une étude monocentrique et observationnelle au CHRU de Lille, incluant tous les patients majeurs diabétiques de type 2 recevant un greffon rénal entre le premier janvier 2007 et le 31 décembre 2018 au sein de notre service de transplantation, y compris les retransplantations. Les patients ayant bénéficié d'une greffe multi-organes et ceux dont la survie patient ou la survie greffon n'excédait pas un an après la transplantation étaient exclus.

Concernant le type et les caractéristiques du diabète, les patients pour qui un diabète de type MODY ou LADA était diagnostiqué ainsi que les diabètes secondaires et les NODAT étaient exclus.

Base de données et Ethique

Cette étude observationnelle est en accord avec les principes de la Déclaration d'Istanbul et les lignes directrices éthiques énoncées dans la Déclaration d'Helsinki. Comme la législation française le mentionne, la recherche basée sur un registre fait partie intégrante de l'évaluation des résultats de la transplantation d'organes solides et est exemptée de l'approbation d'un comité de protection des personnes. Tous les participants ont donné leur accord pour réutilisation de leurs données de santé dans le cadre de leur suivi au CHRU de Lille. Une fois totalement anonymisé, l'ensemble de données a été traité conformément aux lois et réglementations françaises et européennes sur la protection des données (référence : # DEC19-054).

Thérapie immunosuppressive d'induction et d'entretien

Les patients de notre cohorte recevaient une immunosuppression d'induction par Basiliximab (20 mg à J0 puis à J4) ou Thymoglobuline (1,25 mg/kg/jour sans dépasser 100 mg/jour pendant 4 jours) associé à des bolus de corticoïdes (500 mg à J0 et 250 mg à J1) puis une immunosuppression d'entretien par Tacrolimus, MMF et stéroïdes. Le Tacrolimus était initié à 0,15 mg/kg/jour (à J0 avec le Basiliximab ou à J3 avec la Thymoglobuline) puis adapté au taux résiduel. La posologie du MMF était de 750 mg

deux fois par jour. Les corticoïdes étaient poursuivis à la dose de 20 mg par jour à partir de J2 et arrêtés au 7^e jour en cas de première greffe chez les patients à faible risque immunologique (TGI < 30 %) et sans retard de fonction du greffon. Dans les autres cas et chez les patients ayant reçu un greffon provenant d'un donneur Maastricht 3, les corticoïdes étaient diminués progressivement puis interrompus ou non à trois mois selon les résultats de la biopsie protocolaire.

Critères de jugement

Nous avons défini comme critère de jugement principal de cette étude la survie greffon censurée sur le décès. Les critères de jugement secondaires étaient la survie greffon non censurée sur le décès et la survie patient.

Extraction des données

Nous avons recueilli de manière rétrospective les variables sous-mentionnées à partir du logiciel CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine, du dossier du patient informatisé (logiciel SILLAGE du CHRU de Lille), et parfois du dossier manuscrit pour certaines données telles que les posologies d'insuline.

Concernant les paramètres des receveurs, nous avons recueilli l'âge, le sexe, l'IMC, le groupe sanguin, la cause d'insuffisance rénale chronique, le type de suppléance rénale avant greffe (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou le caractère préemptif de la greffe, le temps passé en dialyse avant greffe le cas échéant, l'immunisation HLA classe 1 et 2, le TGI, le rang de greffe, la greffe antérieure d'un autre organe. Les antécédents cardiovasculaires étaient recueillis et classés en trois catégories : neurologiques (AVC ischémique ou hémorragique), périphériques (AOMI, anévrisme aortique) et cardiaques (revascularisation coronarienne, syndrome coronarien aigu).

Le peptide C à jeun, la glycémie à jeun, l'HbA1c et le DFG étaient relevés 1, 3 et 5 ans après la transplantation. Nous avons recueilli également la recherche d'anticorps anti-GAD, anti-ilôts, anti-IA2 et anti-Znt8. Les traitements anti-diabétiques étaient classés selon leur classe thérapeutique (insuline, biguanides, sulfamides, glinides, gliptines, analogues GLP-1, inhibiteurs SGLT-2).

Les caractéristiques suivantes des donneurs ont été collectées : âge, sexe, IMC, groupe sanguin, type de donneur (vivant, en état de mort encéphalique, Maastricht 1, 2, 3), durée d'ischémie froide, modalité de préservation du greffon (machine à perfusion hypothermique *versus* conservation statique).

La perte du greffon ou arrêt fonctionnel du greffon était définie comme le retour en hémodialyse ou la retransplantation.

Calcul des indices HOMA2 IR, HOMA 2S, HOMA2 B

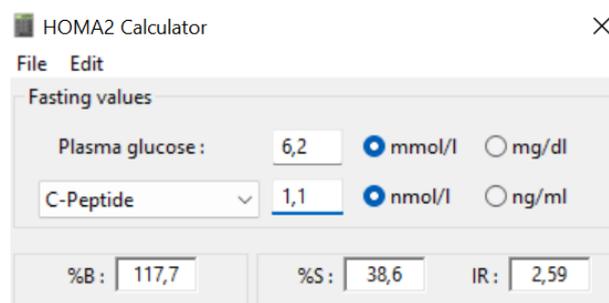
Pour évaluer l'insulinorésistance, l'insulinosensibilité et la réserve cellulaire β , nous avons choisi de calculer pour chaque patient les indices HOMA2 correspondant respectivement : HOMA2 IR, HOMA2 S, HOMA2 B. Pour ce faire, nous avons utilisé le logiciel « HOMA calculator » téléchargé sur le site de l'université d'Oxford mettant en équation le peptide C et la glycémie à jeun (40) en se basant sur les formules suivantes :

$$HOMA2 IR = \frac{\text{peptide C à jeun} \times \text{glycémie à jeun}}{k}$$

$$HOMA2 \%B = \frac{k' \times \text{peptide C à jeun}}{\text{glycémie à jeun} - k''}$$

Pour chaque valeur de peptide C et de glycémie à jeun rentrée dans le logiciel, nous obtenions les valeurs HOMA2 IR et HOMA2 %B correspondantes (**Figure A**).

Figure A. Exemple de calcul d'HOMA2 IR et HOMA2 %B à partir du logiciel HOMA2 Calculator



The screenshot shows the HOMA2 Calculator application window. It has a menu bar with 'File' and 'Edit'. Under 'Fasting values', there are two rows of input fields. The first row is for 'Plasma glucose' with a value of 6,2 and a selected unit of mmol/l. The second row is for 'C-Peptide' with a value of 1,1 and a selected unit of nmol/l. Below these inputs, there are three output fields: %B: 117,7, %S: 38,6, and IR: 2,59.

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont décrites par la médiane, les premiers et troisièmes quartiles et les variables qualitatives par l'effectif et le pourcentage. Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student et les variables catégorielles par le test du Khi 2. Les courbes de survies sont obtenues par l'estimateur de Kaplan Meier, comparées par le test du log-rank. La recherche de facteurs de risque de perte de greffon censurée ou non par le décès, ainsi que de facteurs de risque de décès, a été réalisée à partir de modèles de risques proportionnels. Les hypothèses de log linéarité et des risques proportionnels ont été vérifiées graphiquement. Pour l'ensemble des modèles multivariés, chaque variable a d'abord été analysée séparément, selon un mode univarié. Les variables significatives à un seuil de 20 % étaient retenues. Celles-ci étaient ensuite toutes intégrées dans un modèle multivarié et une procédure de sélection descendante à un seuil de 5 % était appliqué. Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour déterminer les facteurs associés avec le HOMA2-IR, par la même stratégie de sélection des variables. Pour l'ensemble des tests un seuil de significativité à 0.05 a été retenu.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel R 3.6.3.

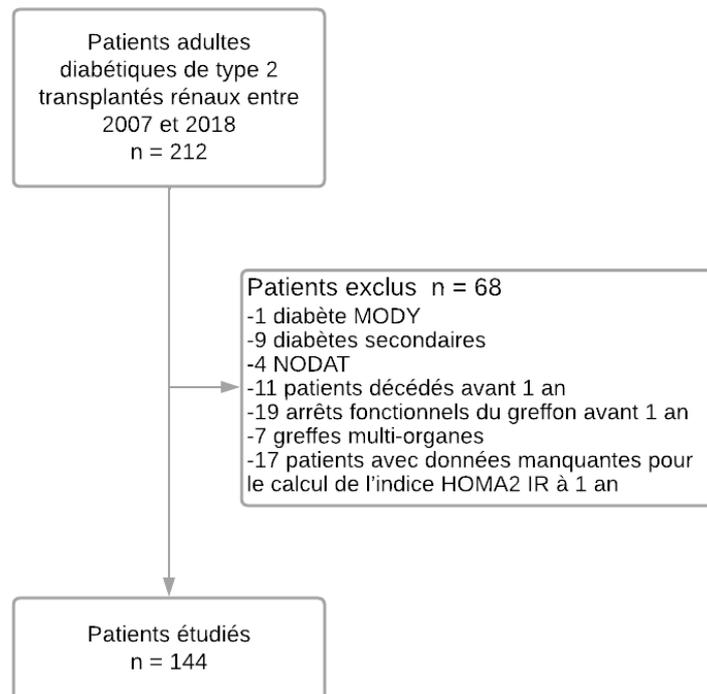
Résultats

Description des caractéristiques de la cohorte

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2018, 250 patients identifiés diabétiques sur le logiciel Cristal ont bénéficié d'une transplantation rénale. Parmi les patients non inclus, nous comptons 22 patients finalement non diabétiques, 16 patients diabétiques de type 1. Dans la population exclue, nous comptons 1 diabète MODY, 9 diabètes secondaires, 4 NODAT, 11 patients décédés avant 1 an post-transplantation, 19 patients présentant un arrêt fonctionnel du greffon avant 1 an, 7 greffes multi-organes et 17 patients pour qui les données à un an étaient insuffisantes au calcul de l'indice HOMA2 IR.

Notre étude a ainsi pu se conduire sur 144 patients.

Figure 1. Flow chart



Les caractéristiques démographiques et de greffe des patients sont respectivement exposées dans les **Tableaux 1 et 2**.

Nous avons pour nos 144 patients étudiés un suivi médian de 1189 jours [676 - 2011]. Parmi eux, 107 (74 %) étaient de sexe masculin, l'âge médian était de 61 ans [55.9 - 66.9]. La néphropathie la plus fréquente était la néphropathie diabétique (52,1 %). 38,9 % des patients présentaient des antécédents cardiovasculaires.

Concernant les paramètres métaboliques, l'IMC médian était de 26,9 kg/m² [24.8-30.2], l'HbA1c au premier bilan annuel était en médiane à 7,10 % [6.38 - 7.93] et le peptide C à jeun à 2,06 ng/mL [1.03-3.61]. Les indices HOMA2 IR et HOMA2 B médians à 1 an étaient calculés respectivement à 1,75 [1.03 - 3.23] et 49,7 [27.9 - 87.0].

Aucun patient sur les 3 chez qui la recherche était faite ne présentait d'anticorps associé au diabète.

108 patients sur 144 soit 77,4 % étaient traités par insuline. Concernant les autres traitements anti-diabétiques, 13,2 % des patients étaient sous biguanides, 30,6 % sous glinides, 19,9 % sous gliptines, 1 patient sous analogues GLP-1 et aucun patient sous inhibiteurs SGLT-2 ou sulfamides.

Le DFG médian à 1 an était à 41,9 mL/min/1,73 m² [34.1 - 52.6].

Concernant les paramètres de greffe, 12 patients (8,3 %) bénéficiaient d'une greffe préemptive, 1 patient recevait un rein issu d'un donneur vivant.

Après la transplantation, 36,8 % des patients présentaient un évènement cardiovasculaire majeur au cours du suivi.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients

N = 144

Sexe masculin (%)	107 (74,3)
Age	61.2 [55.9 - 66.9]
IMC (kg/m ²)	26.9 [24.8-30.2]
Antécédents cardiovasculaires (%)	56 (38,9)
Maladie rénale initiale (%)	
Néphropathie diabétique	75 (52,1)
Glomérulopathie primitive	20 (13,9)
Autre atteinte rénale	9 (6,25)
Néphropathie vasculaire	11 (7,64)

Néphropathie indéterminée	11 (7.64)	
Polykystose hépatorénale	9 (6.25)	
Néphropathie interstitielle	9 (6.25)	
Anticorps (anti-ZnT8, anti-GAD, anti-ilôts, anti-IA2) positifs (%)	0 (0)	N = 5
Peptide C (ng/mL)	2.06 [1.03- 3.61]	
Année 1		
Glycémie à jeûn (g/L)	1.46 [1.20 - 1.95]	
Année 1		
HbA1c (%)	7.10 [6.38 - 7.93]	
Année 1		
HOMA2 B	49.7 [27.9 - 87.0]	
HOMA2 IR	1.75 [1.03 - 3.23]	
HOMA2 S	57.0 [30.9 - 97.5]	
DFG (mL/min/1,73m ²)	41.9 [34.1 - 52.6]	N = 142
Année 1		
Traitement anti-diabétique		
Dose d'insuline médiane (UI)	26.0 [7.00 - 48.5]	N = 140
Sulfamides (%)	0 (0)	
Biguanides (%)	19 (13,2)	
Glinides (%)	44 (30,6)	
Gliptines (%)	27 (18,8)	
Analogues GLP-1 (%)	1 (0,69)	
Inhibiteurs SLGT-2 (%)	0 (0)	
MACE (%)	53 (36,8)	
Suivi médian (jours)	1189 [676 - 2011]	

Tableau 2. Caractéristiques de greffe des patients

		N = 144
Technique de suppléance avant greffe		
Hémodialyse (%)	123 (85.4)	
Dialyse péritonéale (%)	9 (6.25)	
Greffe préemptive (%)	12 (8,33)	
Temps de dialyse avant greffe (jours)	854 [602- 1380]	N = 132

Donneur vivant (%)	1 (0,69)	
Age donneur	61.5 [54.0 - 72.0]	
TGI receveur (%)	0.00 [0.00 - 24.0]	N = 105
Immunsation HLA 1 (%)	16 (11.1)	
Immunsation HLA 2 (%)	17 (12)	N = 142
Greffon mis sur machine de perfusion (%)	60 (42)	N = 143
Durée d'ischémie froide (min)	937 [751 – 1246]	N = 142

Survie greffon et survie patient

Les **Figures 2 et 3** illustrent respectivement la survie du greffon non censurée et censurée sur le décès. Au cours du suivi, on observait 24 pertes de greffon censurées sur le décès. Les survies du greffon censurées sur le décès à 3, 5 et 10 ans étaient respectivement à 95,8 [92,6-99,2], 89,5 [84,5-94,7] et 79,6 [72,2-87,8] %.

Figure 2. Courbe Kaplan Meier de la survie du greffon non censurée sur le décès

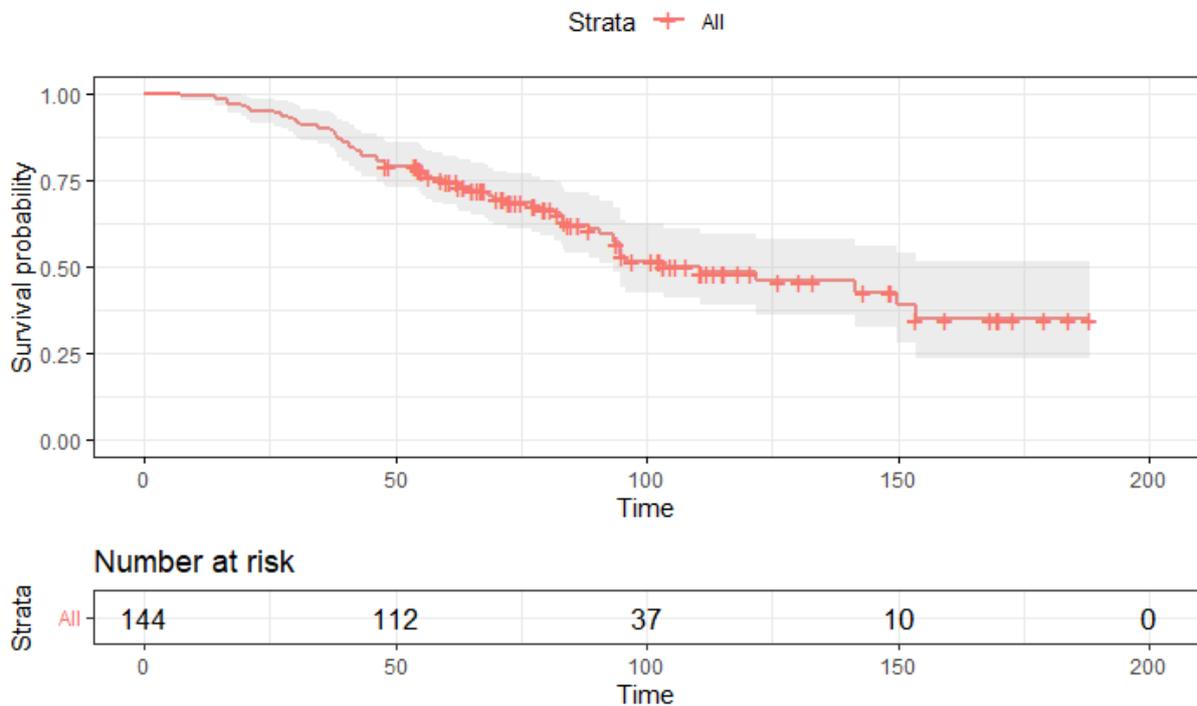
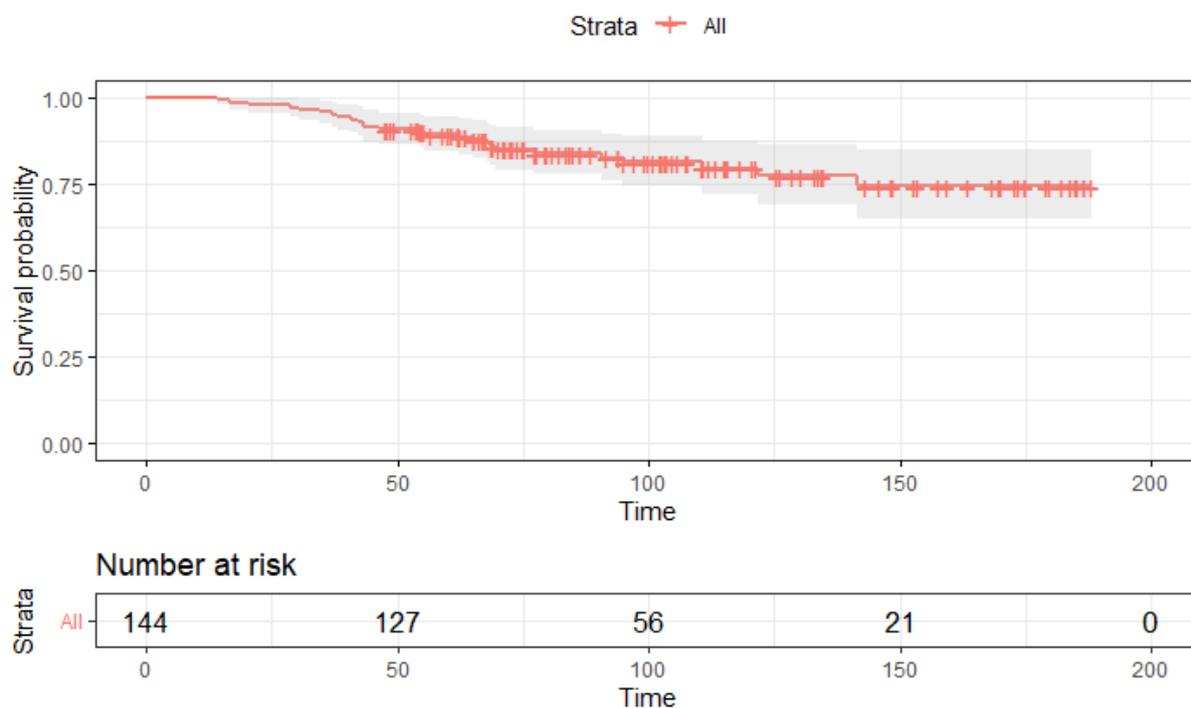
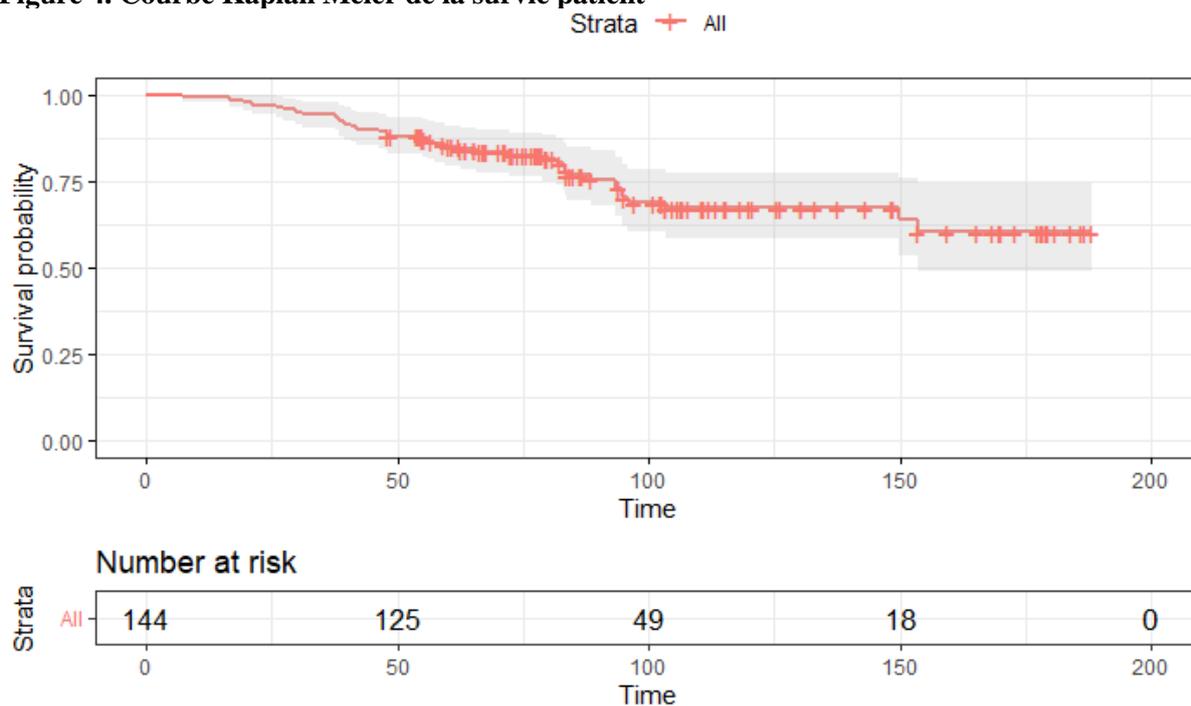


Figure 3. Courbe Kaplan Meier de la survie du greffon censurée sur le décès



La **Figure 4** illustre la survie du patient au cours du temps. Au cours du suivi, on observait 36 décès. Les survies du patient à 3, 5 et 10 ans étaient respectivement à 94,4 [90.8-98.3], 85,2 [79.5-91.2] et 67,5 [58.7-77.6] %.

Figure 4. Courbe Kaplan Meier de la survie patient



Facteurs associés à la perte de greffon et au décès

Les **Tableaux 3 et 4** transcrivent respectivement les facteurs associés à la perte de greffon non censurée et censurée sur le décès en analyse multivariée.

Seuls les antécédents cardiovasculaires et l'indice HOMA2 IR ressortaient comme facteurs de risque de perte de greffon censurée sur le décès (respectivement, HR = 1.16 [1.03-1.30] et HR = 2,37 [1.04-5.37]).

Tableau 3. Analyse multivariée des facteurs associés à la perte du greffon non censurée sur le décès

	HR [IC 95 %]	<i>p value</i>
Antécédents cardiovasculaires	2.26 [1.34-3.82]	< 0,01
Age receveur, par années	1.03 [1.00-1.08]	0,09
Pas d'hémodialyse avant greffe	0.52 [0.20-1.30]	0,16
Durée d'ischémie froide, en minutes	1.00 [1.00-1.01]	0,09
HOMA2 IR, par point	1.11 [1.02-1.20]	0,02

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs associés à la perte du greffon censurée sur le décès

	HR [IC 95%]	<i>p value</i>
Antécédents cardiovasculaires	2.37 [1.04-5.37]	0,04
Sexe receveur	2.98 [0.90-9.84]	0,07
Temps de dialyse avant greffe, en jours	1.00 [0.99-1]	0,12
HbA1c année 1, par point	1.31 [0.95-1.80]	0,10
HOMA2 IR, par point	1.16 [1.03-1.30]	0,01

Le **Tableau 5** transcrit les facteurs associés au décès en analyse multivariée. Aucun facteur étudié ne ressortait comme facteur de risque de décès.

Tableau 5. Analyse multivariée des facteurs associés au décès

	HR [IC 95 %]	<i>p value</i>
Rang de greffe	1.95 [0.88-4.35]	0.10
Age receveur, en années	1.05 [1.00-1.10]	0.08
Temps de dialyse avant greffe, en jours	1.00 [0.99-1.01]	0.15

Comparaison des caractéristiques des patients en fonction de la valeur de l'indice HOMA2 IR

Nous avons séparé notre cohorte en deux groupes en fonction de la médiane de l'indice HOMA2 IR à 1 an, soit 1,75, formant ainsi les catégories HOMA2 IR inférieur à la médiane et HOMA2 IR supérieur à la médiane, avec N = 72 pour chaque groupe.

La comparaison des caractéristiques démographiques et de greffe des patients est détaillée dans les **Tableaux 6 et 7**. Il n'existait pas de différence sur l'âge, le sexe, l'IMC des receveurs. Le peptide C était de façon attendue plus haut dans la catégorie HOMA2 IR supérieur à la médiane, faisant partie de la formule de calcul de cet indice. Nous notons une fréquence plus élevée du traitement par glinides et par insuline dans la catégorie HOMA2 IR supérieur (respectivement 50 vs 11,1 % et 91 vs 63 %). Aucune différence sur les autres traitements n'était relevée. Le nombre d'évènements cardiovasculaires majeurs ne différait pas significativement entre les deux catégories.

Tableau 6. Caractéristiques démographiques des patients HOMA2 IR inférieur et HOMA2 IR supérieur

	HOMA2 IR inférieur N = 72	HOMA2IR supérieur N = 72	<i>p</i>
Sexe masculin (%)	56 (77.8)	51 (70.8)	0.446
Age	60.6 [54.5 - 66.7]	63.1 [56.7 - 67.8]	0.128
IMC (kg/m ²)	26.6 [24.8 - 29.7]	27.5 [24.8 - 31.2]	0.229
Antécédents cardiovasculaires (%)	31 (43.1)	25 (34.7)	0.393
Maladie rénale initiale (%)			0.073
Néphropathie diabétique	44 (61.1)	31 (43.1)	
Glomérulopathie primitive	11 (15.3)	9 (12.5)	

Autre atteinte rénale	4 (5.56)	5 (6.94)	
Néphropathie vasculaire	4 (5.56)	7 (9.72)	
Néphropathie indéterminée	1 (1.39)	10 (13.9)	
Polykystose hépatorénale	4 (5.56)	5 (6.94)	
Néphropathie interstitielle	4 (5.56)	5 (6.94)	
Anticorps (anti-ZnT8, anti-GAD, anti-îlots, anti-IA2) positifs (%)	0 (0)	0 (0)	-
Peptide C à jeun (ng/mL)			
Année 1	1.02 [0.76 - 1.52]	3.62 [2.71 - 4.84]	< 0.001
Glycémie à jeun (g/L)			
Année 1	1.48 [1.16 - 1.84]	1.44 [1.23 - 1.95]	0.745
HbA1c (%)			
Année 1	7.10 [6.30 - 7.90]	7.00 [6.47 - 8.03]	0.766
HOMA2 B	33.1 [18.3 - 55.9]	75.4 [47.8 - 120]	< 0.001
HOMA2 IR	1.02 [0.68-1.35]	3.25 [2.49-4.18]	< 0.001
DFG (mL/min/1,73m ²)			
Année 1	42.2 [36.0 - 55.9]	41.9 [32.5 - 50.4]	0.248
Traitement anti-diabétique (%)			
Insuline (%)	63 (91.3)	45 (63.4)	< 0.001
Sulfamides	0 (0)	0 (0)	-
Biguanides	9 (12.5)	10 (13.9)	1
Glinides	8 (11.1)	36 (50)	< 0.001
Gliptines	11 (15.3)	16 (22.2)	0.393
Analogues GLP-1	0 (0)	1 (1.39)	1
Inhibiteurs SLGT-2	0 (0)	0 (0)	-
MACE (%)	31 (43.1)	22 (30.6)	0.167
Suivi médian (jours)	1152 [795 - 2021]	1210 [616 - 1982]	0.845

Tableau 7. Caractéristiques de greffe des patients HOMA2 IR supérieur et HOMA2 IR inférieur

	HOMA2 IR supérieur N = 72	HOMA2 IR inférieur N = 72	<i>p</i>
Technique de suppléance avant greffe			1
Hémodialyse (%)	61 (84.7)	62 (86.1)	
Dialyse péritonéale (%)	5 (6.94)	4 (5.56)	
Greffe préemptive (%)	6 (8.33)	6 (8.33)	

Temps de dialyse avant greffe (jours)	906 [663 - 1408]	806 [579 - 1316]	0.357
Donneur vivant (%)	1 (1.39)	0 (0)	-
Age donneur	60.0 [52.0- 72.0]	63.0 [54.0- 71.2]	0.450
TGI receveur (%)	0.00 [0.00 - 23.0]	0.00 [0.00 - 25.5]	0.742
Immunsation HLA 1 (%)	10 (13.9)	6 (8.33)	0.426
Immunsation HLA 2 (%)	10 (14.3)	7 (9.72)	0.563
Greffon mis sur machine de perfusion (%)	34 (47.2)	26 (36.6)	0.265
Durée d'ischémie froide (min)	940 [754 - 1222]	937 [751 - 1275]	0.858

L'évolution des paramètres du diabète et du DFG selon la catégorie HOMA2 IR est décrite dans le **Tableau 8** et ne faisait pas relever de différence significative entre les deux groupes. A 5 ans, le DFG médian était à 37,3 mL/min/1.73m² [31.5 - 50.4] pour la catégorie HOMA2 IR inférieur et à 41,3 mL/min/an [28.8 - 52.3] pour la catégorie HOMA2 IR supérieur ($p = 0,57$).

Tableau 8. Evolution des paramètres du diabète et DFG des patients HOMA2 IR inférieur et HOMA2 IR supérieur

	HOMA2 IR inférieur	HOMA2 IR supérieur	<i>p</i>
Peptide C à jeun (ng/mL)			
Année 1	1.02 [0.76 - 1.52]	3.62 [2.71 - 4.84]	< 0.001
Année 3	1.24 [0.64 - 1.96]	2.56 [1.76 - 3.52]	< 0.001
Année 5	1.52 [0.60 - 2.34]	2.44 [1.89 - 3.71]	< 0.001
Glycémie à jeun (g/L)			
Année 1	1.48 [1.16 - 1.84]	1.44 [1.23 - 1.95]	0.745
Année 3	1.52 [1.27 - 1.81]	1.55 [1.23 - 1.79]	0.967
Année 5	1.58 [1.17 - 1.77]	1.52 [1.21 - 1.83]	0.799
HbA1c (%)			
Année 1	7.10 [6.30 - 7.90]	7.00 [6.47 - 8.03]	0.766
Année 3	7.50 [6.60 - 8.30]	7.10 [6.60 - 7.50]	0.095
Année 5	7.25 [6.60 - 8.38]	7.10 [6.60 - 7.97]	0.570

DFG (mL/min/1,73m ²)			
Année 1	42.2 [36.0 - 55.9]	41.9 [32.5 - 50.4]	0.248
Année 3	39.3 [30.3 - 49.9]	37.7 [30.2 - 49.9]	0.727
Année 5	37.3 [31.5 - 50.4]	41.3 [28.8 - 52.3]	0.567

Variables associées à l'indice HOMA2 IR

L'étude de l'association de l'HOMA2 IR avec certaines variables en régression linéaire est décrite dans le **Tableau 9**. Seule l'utilisation de glinides ressortait comme étant associée positivement avec l'indice HOMA2 IR. Les autres paramètres tels que l'âge, le sexe, l'IMC, le DFG et les autres thérapeutiques (biguanides, gliptines) n'étaient pas associées de manière significative.

Tableau 9. Variables associées à l'indice HOMA2 IR en régression linéaire

	Coefficient (σ)	<i>p</i>
Sexe receveur	-0.20 (0.46)	0.66
Age receveur	0.01 (0.03)	1
IMC receveur	0.06 (0.05)	0.25
DFG année 1	-0.02 (0.01)	0.21
Biguanides	-0.46 (0.64)	0.48
Glinides	1.35 (0.44)	< 0.01
Gliptines	0.46 (0.56)	0.41

Discussion

Pour la première fois, nous montrons un lien entre profil insulinique du patient diabétique et pronostic de la greffe rénale, en observant une association entre l'index HOMA2 IR et le risque de perte du greffon rénal dans une cohorte monocentrique et rétrospective de patients diabétiques de type 2 transplantés rénaux.

En transplantation rénale, la littérature relate de façon assez homogène une surmortalité du patient diabétique de type 2 comparativement au patient non diabétique, et de façon plus controversée un risque majoré de perte du greffon (50,51,53,56). Dans notre étude, la survie du greffon censurée sur le décès à 5 ans s'élevait à 89,5 % [84,5-94,7], tandis que la survie du patient à la même période était à 85,2 % [79,5-91,2]. Nos données sont plutôt concordantes avec la littérature où l'on observe selon les études une survie greffon à 5 ans entre 77 et 85 % (51,52,56), et une survie patient à 5 ans entre 70 et 85 % (50,51,53). Nos valeurs légèrement supérieures à celles des études citées peuvent s'expliquer par une période relativement plus ancienne de la réalisation de ces dernières. Nous avons ensuite étudié les facteurs impactant ces résultats. Concernant la survie du greffon censurée sur le décès, les antécédents cardiovasculaires et un indice HOMA2 IR élevé avaient un impact négatif en analyse uni- et multivariée avec des HR respectifs à 2.37 [1.04-5.37] et 1.16 [1.03-1.30]. Les antécédents cardiovasculaires ont déjà été étudiés par certains auteurs comme facteur de mauvais pronostic pour le patient greffé rénal diabétique de type 2, mais en termes de survie du patient et non de survie du greffon. De façon homogène dans la littérature, on retrouve une surmorbidity cardiovasculaire chez le patient diabétique candidat à une greffe rénale comparativement au patient non diabétique (51,53,57). Dans une étude portant sur 933 patients transplantés rénaux dont 212 patients diabétiques au moment de la greffe, les antécédents cardiovasculaires étaient identifiés comme facteur de risque de décès, avec un HR à 2.79 [1.31–5.91] ; de façon intéressante, cette association n'était pas retrouvée chez le patient non diabétique (53).

Concernant l'impact de l'indice HOMA2 IR sur la survie du greffon, aucune étude à notre connaissance n'a précédemment décrit cette association. Plusieurs études s'accordent sur le fait que

l'insulinorésistance chez le patient diabétique de type 2 est associée à plus de risque d'insuffisance rénale (9,58). C'est notamment le cas des travaux d'Ahlqvist et al. précédemment cités (9), qui identifiaient un sous-type de diabète nommé « SIRD » (*severe insulinoresistant diabetes*), qui était associé à plus d'insuffisance rénale que les autres sous-types. Plusieurs mécanismes reliant atteinte rénale et insulinorésistance sont mis en cause, notamment une dysrégulation capillaire participant à l'hypertension et l'hyperfiltration glomérulaire, une augmentation des taux circulants de certains médiateurs pro-inflammatoires et pro-fibrosants (58). Par ailleurs une étude portant sur 606 patients transplantés rénaux, diabétiques ou non, retrouvait une association entre syndrome métabolique et insuffisance rénale à long terme (59). Bien qu'elle n'ait pas été étudiée directement dans ces travaux, nous avons déjà mentionné le lien étroit entre insulinorésistance et syndrome métabolique.

Concernant la survie du patient, nous n'avons pas mis en évidence de facteur de mauvais pronostic. Le rang de la greffe, l'âge du receveur et le temps de dialyse avant greffe étaient associés à une moins bonne survie en analyse univariée mais les résultats n'étaient pas significatifs en analyse multivariée.

Dans la littérature, l'équilibre glycémique a également été décrit comme pouvant impacter le pronostic du patient et du greffon. Toutefois, les études sur le sujet sont rares et comportent de nombreux biais (60–62). En pré-greffe, une étude conduite sur 2872 patients diabétiques greffés rénaux a décrit une augmentation de la mortalité toute cause pour des chiffres d'HbA1c supérieurs à 8 %, comparativement à une HbA1c de « référence » entre 6 et 7%. Il n'était pas retrouvé d'impact sur la survie greffon (62). En post greffe, une étude rétrospective conduite sur 798 patients diabétiques de type 1 et 2 greffés rénaux retrouvait une corrélation positive entre glycémie post-prandiale et décès du patient, sans significativité retrouvée pour l'HbA1c ; en revanche, la survie greffon n'était pas affectée (60). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'impact de l'HbA1c ou de la glycémie médiane à 1 an sur nos résultats ; le contrôle glycémique en pré-greffe n'était pas étudié.

Lorsque nous recherchions les facteurs associés à l'indice HOMA2 IR, nous retrouvions une corrélation positive seulement avec l'utilisation de glinides. En termes de pratique clinique, cela constitue une information intéressante puisqu'elle montre l'inadéquation entre les thérapeutiques mises en place et le profil du patient. En effet, l'antidiabétique oral reconnu comme agissant le mieux sur

l'insulinorésistance est la Metformine (63). Les glinides, faisant partie comme les sulfamides des insulinosécréteurs, agissent en mimant le pic d'insuline post-prandial et n'ont pas pour cible d'action principale l'insulinorésistance (64). En pratique néphrologique, la principale limitation à l'utilisation de la Metformine est la clairance rénale, cette molécule étant délivrée à posologie diminuée à partir d'un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73m² et contre-indiquée en dessous de 30 mL/min/1,73m². Ainsi, il existe probablement une tendance du néphrologue, dans notre centre tout du moins, à se tourner vers des molécules délivrables à tout stade d'insuffisance rénale, quand bien même les patients de notre cohorte avaient une clairance médiane à un an à 41,9 ml/min/1,73m² [34.1 - 52.6] permettant d'administrer la Metformine à demi-dose. Dans la littérature, on retrouve également un faible taux d'utilisation de la Metformine chez le patient transplanté rénal (65). La principale limitation rapportée à l'utilisation de cette molécule est la labilité plus importante de la fonction rénale chez le patient greffé, l'insuffisance rénale résultant en une accumulation de la Metformine pouvant conduire à une acidose lactique (66,67). Dans ce contexte, la plupart des auteurs préconisent le respect des contre-indications liées à la clairance rénale citées ci-dessus, sans qu'une étude randomisée contrôlée n'ait été conduite en ce sens. La Metformine, en dehors de ses effets bénéfiques sur l'équilibre glycémique, pourrait également avoir un intérêt sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et tumorale. Une étude parue en 2018 portant sur 14 000 patients diabétiques de type 2 avant transplantation rénale, a étudié l'évolution dans la deuxième année de greffe en fonction du traitement antidiabétique reçu dans la première. Les auteurs retrouvaient un faible taux d'utilisation de la Metformine (4,7 %) ; cette dernière était utilisée majoritairement en association avec d'autres antidiabétiques, et de façon plus fréquente lorsque la date de greffe était récente. La mortalité toute cause était plus faible entre l'année 1 et 2 post greffe chez les patients ayant reçu de la Metformine la première année, ainsi que les mortalités spécifiques infectieuse et tumorale. Il existait une tendance non significative vers une meilleure survie greffon et une moindre mortalité cardiovasculaire (65). Des études contrôlées randomisées sont actuellement nécessaires pour renforcer ces données.

Le fait que l'IMC ne soit pas positivement corrélé à l'indice HOMA2 IR peut paraître surprenant, étant donnée l'association connue entre syndrome métabolique et insulinorésistance. Toutefois, Ahlqvist et

al. dans leur étude portant sur les nouvelles classifications du diabète (9), distinguaient bien ces deux catégories : le SIRD « *severe insulinoresistant diabetes* » et le MOD « *mild obesity related diabetes* », dans lesquelles respectivement l'insulinorésistance et l'obésité caractérisaient des phénotypes distincts, comme en attestaient les pronostics différents qui leurs étaient associés.

Notre travail comporte certaines limites. Du fait de son caractère rétrospectif, il présente un niveau de preuve limité, avec un risque de biais de mémorisation. De plus, il s'agit d'une étude monocentrique rendant difficile l'extrapolation des résultats à la population générale des patients diabétique de type 2 transplantés rénaux. Les données de la littérature qui appuient notre travail sont issues d'études qui ne précisent pas toujours le type de diabète (1 ou 2) présenté par les patients de leur cohorte ; ainsi la transposition sur nos patients sélectionnés diabétiques de type 2 est parfois incertaine.

Nous n'avons pas recueilli dans notre travail les causes de pertes du greffon, ainsi il serait intéressant dans un travail ultérieur d'évaluer le nombre de rejets, de complications infectieuses, et d'autres causes de pertes du greffon, afin d'affiner l'impact négatif de l'insulinorésistance décrit dans notre étude. Une des causes majeures de perte du greffon chez le patient diabétique de type 2 transplanté rénal est le décès du patient avec un greffon fonctionnel (51). Toutefois, notre étude montrait un impact de l'insulinorésistance sur la survie greffon censurée sur le décès, et une absence d'effet sur la survie du patient. Concernant les autres causes de perte du greffon, on retrouve comme chez le patient non diabétique la néphropathie chronique d'allogreffe, les rejets, et en proportion faible la néphropathie à BK virus, les complications vasculaires (51).

Par ailleurs, nous n'avons pas analysé les biopsies de greffon. Ils pourraient permettre d'évaluer la récurrence de néphropathie diabétique sur greffon, qui peut potentiellement participer voire être la cause de la perte du greffon. Une étude Belge parue en 2019 s'est intéressée à la récurrence de néphropathie diabétique sur le greffon rénal par des biopsies protocolaires, et à l'impact du contrôle glycémique sur cette récurrence (61). De façon intéressante, l'expansion mésangiale (premier marqueur histologique de néphropathie diabétique), était retrouvée de façon plus fréquente que chez les non diabétiques, de façon précoce, et indépendamment du contrôle glycémique. Le suivi médian à 2 ans ne permettait pas d'apprécier un retentissement clinique telle qu'une protéinurie ou qu'une altération de la fonction rénale. Ainsi, cette récurrence histologique de néphropathie diabétique ne s'expliquant pas par un meilleur

contrôle glycémique, les auteurs avancent des mécanismes probables d'inflammation chronique, de production de produits de glycation et de stress oxydatif. A la lumière de nos résultats, la question de l'impact de l'insulinorésistance dans la survenue de l'expansion mésangiale se pose naturellement.

Notre travail présente plusieurs forces et soulève des questions d'intérêt pour l'avenir. Premièrement, à notre connaissance, aucune étude avant la nôtre ne s'est intéressée au profil insulinique du patient diabétique de type 2 greffé rénal, et à ses conséquences sur les performances de la transplantation. Notre travail décrit un impact négatif de l'insulinorésistance sur la survie du greffon censurée et non censurée sur le décès. Ces résultats encouragent à mieux définir nos populations de patients diabétiques de type 2 candidats à une greffe rénale, afin d'individualiser leurs pronostics et de potentiellement les améliorer. En effet, notre étude fait apparaître l'insulinorésistance comme levier d'action pour améliorer la survie du greffon. Concernant les interventions possibles à mettre en place, nous avons déjà soulevé la question de la Metformine qui devrait être plus largement prescrite, dans le respect des contre-indications notamment liées à la clairance rénale.

Conclusion

Ainsi, notre travail a permis de décrire dans notre centre notre population de patients diabétiques de type 2 transplantés rénaux, et notamment leur pronostic en fonction de leur profil insulinique. Un indice HOMA2 IR élevé reflétant un certain degré d'insulinorésistance était associé à une moins bonne survie du greffon. Etant la première, à notre connaissance, ayant porté son intérêt sur ce thème précis, notre étude nécessite d'autres travaux pour renforcer et développer notre hypothèse.

Références

1. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
2. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018;42(6):451.
3. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2009;94(12):4635-44.
4. Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab J*. 2015;39(6):468.
5. Fajardy DI. Prescription d'une recherche de diabète MODY. :4.
6. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. juill 2004;88(4):787-835.
7. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. juin 1990;13(6):610-30.
8. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*. août 1995;44(8):863-70.
9. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mai 2018;6(5):361-9.
10. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev*. juill 2018;34(5):e3005.
11. Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Association between serum C-peptide levels and chronic microvascular complications in Korean type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. févr 2012;49(1):9-15.
12. Mavranakas T, Bastide D. Peptide C : un coproduit de la biosynthèse de l'insuline ou une hormone peptidique active ? *Presse Médicale*. janv 2009;38(1):68-72.
13. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. juin 2017;8(3):475-87.
14. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Frøland A. Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia*. mai 1989;32(5):305-11.
15. Kumar S. Role of anti-GAD, anti-IA2 antibodies and C-peptide in differentiating latent autoimmune diabetes in adults from type 2 diabetes mellitus. 2016;
16. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. sept 1990;33(9):561-8.

17. Hope SV, Jones AG, Goodchild E, Shepherd M, Besser REJ, Shields B, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio detects absolute insulin deficiency in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* nov 2013;30(11):1342-8.
18. Takabe M, Matsuda T, Hirota Y, Hashimoto N, Nakamura T, Sakaguchi K, et al. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* déc 2012;98(3):e32-5.
19. Lachin JM, McGee P, Palmer JP, for the DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1 févr 2014;63(2):739-48.
20. Panero F, Novelli G, Zucco C, Fornengo P, Perotto M, Segre O, et al. Fasting Plasma C-Peptide and Micro- and Macrovascular Complications in a Large Clinic-Based Cohort of Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 1 févr 2009;32(2):301-5.
21. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-Peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve β -Cell Function. 2004;53:15.
22. Kuhlreiter WM, Washer SLL, Hsu E, Zhao M, Reinhold P, Burger D, et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. *Diabet Med.* oct 2015;32(10):1346-53.
23. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1 déc 2000;37(3):125-9.
24. Bo S, Gentile L, Castiglione A, Prandi V, Canil S, Ghigo E, et al. C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* août 2012;167(2):173-80.
25. Sari R, Balci MK. Relationship between C Peptide and Chronic Complications in Type-2 Diabetes Mellitus. *J Natl Med Assoc.* 2005;97(8):6.
26. Hirai FE, Moss SE, Klein BEK, Klein R. Relationship of Glycemic Control, Exogenous Insulin, and C-Peptide Levels to Ischemic Heart Disease Mortality Over a 16-Year Period in People With Older-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 1 mars 2008;31(3):493-7.
27. Pikkemaat M, Melander O, Mölsted S, Garberg G, Boström KB. C-peptide concentration, mortality and vascular complications in people with Type 2 diabetes. The Skaraborg Diabetes Register. *Diabet Med.* janv 2015;32(1):85-9.
28. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 21 avr 2005;352(16):1685-95.
29. Walcher D, Aleksic M, Jerg V, Hombach V, Zieske A, Homma S, et al. C-Peptide Induces Chemotaxis of Human CD4-Positive Cells. *Diabetes.* 1 juill 2004;53(7):1664-70.
30. Walcher D, Babiak C, Poletek P, Rosenkranz S, Bach H, Betz S, et al. C-Peptide Induces Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation: Involvement of Src-Kinase, Phosphatidylinositol 3-Kinase, and Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2. *Circ Res.* 24 nov 2006;99(11):1181-7.

31. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. déc 1998;32(7):1866-73.
32. Kobayashi Y, Naruse K, Hamada Y, Nakashima E, Kato K, Akiyama N, et al. Human proinsulin C-peptide prevents proliferation of rat aortic smooth muscle cells cultured in high-glucose conditions. *Diabetologia*. nov 2005;48(11):2396-401.
33. Scalia R, Coyle KM, Levine BJ, Booth G, Lefer AM. C-peptide inhibits leukocyte-endothelium interaction in the microcirculation during acute endothelial dysfunction. *FASEB J*. nov 2000;14(14):2357-64.
34. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1 déc 2014;307(11):E955-68.
35. Cifarelli V, Geng X, Styche A, Lakomy R, Trucco M, Luppi P. C-peptide reduces high-glucose-induced apoptosis of endothelial cells and decreases NAD(P)H-oxidase reactive oxygen species generation in human aortic endothelial cells. *Diabetologia*. oct 2011;54(10):2702-12.
36. Ohtomo Y, Aperia A, Sahlgren B, Johansson BL, Wahren J. C-peptide stimulates rat renal tubular Na⁺, K⁺-ATPase activity in synergism with neuropeptide Y. *Diabetologia*. févr 1996;39(2):199-205.
37. Nordquist L, Lai EY, Sjöquist M, Patzak A, Persson AEG. Proinsulin C-peptide constricts glomerular afferent arterioles in diabetic mice. A potential renoprotective mechanism. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. mars 2008;294(3):R836-41.
38. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. juill 1985;28(7):412-9.
39. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. déc 1998;21(12):2191-2.
40. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 1 juin 2004;27(6):1487-95.
41. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. août 2022;16(8):102581.
42. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2014;10(5):293-302.
43. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. Hernandez AV, éditeur. *PLoS ONE*. 28 déc 2012;7(12):e52036.
44. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 1 janv 2000;23(1):57-63.

45. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1 mai 1999;22(5):818-22.
46. Brogard JM, Neyrolles N, Andres E, Blicklé JF. Actualités dans les traitements du diabète de type 2. Renouveau des médications de l'insulinorésistance. *Rev Médecine Interne*. août 1999;20:371s-8s.
47. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
48. Tamura Y, Urawa A, Watanabe S, Hasegawa T, Ogura T, Nishikawa K, et al. Mood Status and Quality of Life in Kidney Recipients After Transplantation. *Transplant Proc*. 1 oct 2018;50(8):2521-5.
49. Lenain R, Boucquemont J, Leffondré K, Couchoud C, Lassalle M, Hazzan M, et al. Clinical Trial Emulation by Matching Time-dependent Propensity Scores: The Example of Estimating Impact of Kidney Transplantation. *Epidemiol Camb Mass*. 1 mars 2021;32(2):220-9.
50. Jeon JY, Kim SJ, Ha KH, Park JH, Park B, Oh C, et al. Trends in the effects of pre-transplant diabetes on mortality and cardiovascular events after kidney transplantation. *J Diabetes Investig*. mai 2021;12(5):811-8.
51. Lim WH, Wong G, Pilmore HL, McDonald SP, Chadban SJ. Long-term outcomes of kidney transplantation in people with type 2 diabetes: a population cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2017;5(1):26-33.
52. Taber DJ, Meadows HB, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK, Egede LE. Pre-existing diabetes significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Clin Transplant*. mars 2013;27(2):274-82.
53. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient Survival and Cardiovascular Risk After Kidney Transplantation: The Challenge of Diabetes. *Am J Transplant*. 2008;8(3):593-9.
54. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*. 2010;23(12):1191-204.
55. Johal S, Jackson-Spence F, Gillott H, Tahir S, Mytton J, Evison F, et al. Pre-existing diabetes is a risk factor for increased rates of cellular rejection after kidney transplantation: an observational cohort study. *Diabet Med*. août 2017;34(8):1067-73.
56. Boucek P. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 1 sept 2002;17(9):1678-83.
57. Keddiss MT, El Ters M, Rodrigo E, Dean P, Wohlfahrtova M, Kudva YC, et al. Enhanced posttransplant management of patients with diabetes improves patient outcomes. *Kidney Int*. sept 2014;86(3):610-8.
58. Karalliedde J, Gnudi L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 30 déc 2014;gfu405.

59. Yin S, Ma M, Huang Z, Fan Y, Wang X, Song T, et al. Ameliorating Metabolic Profiles After Kidney Transplantation: A Protocol for an Open-Label, Prospective, Randomized, 3-Arm, Controlled Trial. *Front Med*. 23 déc 2021;8:800872.
60. Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, Hörl WH, Schernthaner GH, Schwarz C, et al. Glucose Control is Associated With Patient Survival in Diabetic Patients After Renal Transplantation. *Transplantation*. 15 mars 2010;89(5):612-9.
61. Coemans M, Van Loon E, Lerut E, Gillard P, Sprangers B, Senev A, et al. Occurrence of Diabetic Nephropathy After Renal Transplantation Despite Intensive Glycemic Control: An Observational Cohort Study. *Diabetes Care*. 1 avr 2019;42(4):625-34.
62. Molnar MZ, Huang E, Hoshino J, Krishnan M, Nissenson AR, Kovesdy CP, et al. Association of Pretransplant Glycemic Control With Posttransplant Outcomes in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Diabetes Care*. 1 déc 2011;34(12):2536-41.
63. DeFronzo RA. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus.
64. Johansen OE, Birkeland KI. Defining the Role of Repaglinide in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(5):319-35.
65. Vest LS, Koraihy FM, Zhang Z, Lam NN, Schnitzler MA, Dharnidharka VR, et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: A retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data. *Clin Transplant*. août 2018;32(8):e13302.
66. Ponticelli C, Favi E, Ferrarresso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Mex)*. 8 mars 2021;57(3):250.
67. Sanyal D, Biswas M, Chaudhari N. Long-term efficacy and safety of anti-hyperglycaemic agents in new-onset diabetes after transplant: Results from outpatient-based 1-year follow-up and a brief review of treatment options. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. janv 2021;15(1):13-9.

AUTEURE : DEBILLON Florence

Date de soutenance : 31 mars 2023

Titre de la thèse : Impact du profil insulinique chez le patient diabétique de type 2 transplanté rénal

Thèse - Médecine - Lille - 2023

Cadre de classement : Néphrologie

DES + FST/option : Néphrologie

Mots-clés : transplantation – néphrologie – diabète – insulino-résistance

Résumé :

Introduction : Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène dont la complexité fait intervenir des notions telles que l'insulino-résistance et la réserve insulinique des cellules pancréatiques β . En transplantation rénale, le diabète préexistant à la greffe est généralement associé à un taux de mortalité et de perte de greffon élevé. L'objectif de ce travail est de décrire la survie du patient et la survie du greffon chez notre population de patients diabétiques de type 2 transplantés rénaux, et d'évaluer l'impact sur ces résultats de certains facteurs, parmi lesquels la réserve insulinique et l'insulino-résistance.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant tous les patients diabétiques de type 2 transplantés rénaux au CHRU de Lille entre 2007 et 2018.

Résultats : 144 patients diabétiques de type 2 greffés rénaux ont été étudiés avec un suivi médian de 1189 jours [676 - 2011]. A 5 ans, la survie du greffon censurée sur le décès et la survie du patient étaient respectivement à 89,5 % [84,5-94,7] et 85,2 % [79,5-91-2]. En analyse multivariée, les antécédents cardiovasculaires et un indice HOMA2 IR élevé étaient associés à une moins bonne survie du greffon censurée sur le décès avec des HR respectifs à 2.37 [1.04-5.37] et 1.16 [1.03-1.30] (par point d'HOMA2 IR). Aucun des facteurs étudiés n'était associé à la mortalité. L'utilisation de glinides était corrélée positivement à l'indice HOMA2 IR.

Conclusion : Notre population de patients diabétiques de type 2 greffés rénaux est hétérogène du fait de son profil insulinique variable. Notre étude décrit une association entre indice HOMA2 IR élevé et perte de greffon. L'apparition de ce levier d'action potentiel pour améliorer nos performances en transplantation rénale doit nous faire revoir nos pratiques, notamment en termes de gestion de l'insulino-résistance.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François Glowacki

Assesseurs : Madame la Docteure Marine Van Triempont, Madame la Docteure Frédérique Defrance

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mehdi Maanaoui