

Mise au point

Effets des immunosuppresseurs non stéroïdiens sur l'insulinosécrétion en transplantation

Effects of non-steroid immunosuppressive drugs on insulin secretion in transplantation

M.-C. Vantyghem^{a,b,*}, S. Marcelli-Tourvielle^a, F. Pattou^{b,c}, C. Noël^d

^a *Département endocrinologie et métabolisme, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 59037 Lille cedex, France*

^b *Inserm-ERIT 0106, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 59037 Lille cedex, France*

^c *Département de chirurgie endocrinienne, centre hospitalier régional universitaire de Lille, 59037 Lille cedex, France*

^d *Service de néphrologie, hôpital Calmette, CHRU, 59037 Lille cedex, France*

Abstract

Post-transplantation diabetes (PTD) is a serious complication in organ transplantation: not only does it increase the risk of graft dysfunction; it also increases cardiovascular morbidity and mortality. PTD incidence is correlated with age, non-Caucasian ethnic background, a family history of diabetes, excess weight, hepatitis C infection and steroid boluses for potential rejection. Different mechanisms might explain posttransplantation glucose metabolism disorders: ischemia–reperfusion disorders, whether renal, hepatic or cardiac, are responsible for insulinresistance, which is increased by post-transplantation steroids; the detrimental effect of non-steroid immunosuppressive drugs on insulinsecretion could also be involved, especially with calcineurin inhibitors. In vivo and in vitro studies have shown that tacrolimus has inhibitory effects on insulin-secretion, while these effects are less obvious for cyclosporin, and were mainly demonstrated in vitro. Mycophenolate has no overt effect on insulin-secretion. Sirolimus and everolimus, two mTOR inhibitors, have shown controversial results in this realm. The effects of sirolimus (most often studied mTOR inhibitor) appear to depend on serum levels, cell type (β cell or cell line), species (human or animal) and also environmental nutrients. At therapeutic concentrations, a stimulatory effect on insulin secretion was observed on human β cells. This might explain the success of islet cell transplantation with the Edmonton protocol. Finally, steroids are mainly detrimental because they accentuate insulin resistance whereas anticalcineurins, in particular tacrolimus, lower insulin synthesis.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Résumé

Le diabète post-transplantation (DPT) représente une complication importante des greffes d'organe. Il s'associe à un risque accru de dysfonction du greffon, mais surtout de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. L'incidence du DPT est corrélée à l'âge, à l'ethnie non caucasienne, aux antécédents familiaux de diabète, au poids, à la présence d'une infection à VHC, et aux bolus de corticoïdes administrés en cas de rejet. Différents mécanismes peuvent expliquer ces troubles du métabolisme glucidique après transplantation. Les lésions d'ischémie reperfusion, quel que soit l'organe greffé vont favoriser une insulinoresistance, aggravée par la corticothérapie postgreffe. Le rôle délétère des immunosuppresseurs non stéroïdiens sur l'insulinosécrétion est également mis en cause, notamment celui des inhibiteurs des calcineurines. Les études in vivo et in vitro ont montré l'effet inhibiteur du tacrolimus sur l'insulinosécrétion, tandis que ces effets sont moins nets pour la ciclosporine et surtout mis en évidence in vitro. Le mycophénolate n'a pas d'effet démontré sur l'insulinosécrétion. Les travaux sur les inhibiteurs de mTOR, sirolimus et everolimus, montrent des résultats controversés. Les effets du sirolimus, principal inhibiteur des mTOR étudié, pourraient dépendre de la concentration testée, du type cellulaire (cellules β ou lignées), de l'espèce humaine ou animale et également de facteurs nutritifs d'environnement. À concentrations thérapeutiques, sur des cellules humaines, un effet stimulant sur l'insulinosécrétion a été signalé, ce qui pourrait participer au

succès du protocole d'Edmonton, en greffe d'îlots pancréatiques. Globalement, les stéroïdes sont essentiellement délétères du fait d'une augmentation de l'insulinorésistance, tandis que les anticalcineurines, et principalement le tacrolimus induisent une diminution de synthèse d'insuline. © 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Keywords: Immunosuppressive drugs; Insulin-secretion; β cell; Cyclosporine; Tacrolimus; Mycophenolate; Sirolimus; Calcineurins inhibitors; mTOR inhibitors

Mots clés : Immunosuppresseurs ; Insulinosécrétion ; Cellule β ; Cyclosporine ; Tacrolimus ; Mycophénolate ; Sirolimus ; Inhibiteurs des calcineurines ; Inhibiteurs des mTOR

1. Introduction

Le diabète post-transplantation (DPT) représente une complication grave des greffes d'organe, notamment rénales [31]. En effet, il s'associe à un risque accru de dysfonction du greffon, de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. Ainsi le risque de mortalité par événement cardiovasculaire peut être multiplié par 3,27 à huit ans [23]. De plus il existe un surcoût qui a pu être estimé à 21 500 US dollars par patient dans les deux premières années qui suivent la greffe [64]. L'incidence du DPT est corrélée à l'âge, à l'ethnie non caucasienne, aux antécédents familiaux de diabète [13,31,40], à la surcharge pondérale [34] et à la présence d'une infection à VHC [3]. Ces facteurs de risque vont s'exprimer souvent dès le début de la greffe du fait de la mise en route de l'immunosuppression, notamment lorsque s'associe à ces traitements la corticothérapie [39].

L'incidence du diabète post-greffe est extrêmement variable d'une étude à l'autre du fait des différences de populations étudiées et des protocoles d'immunosuppression et peut ainsi varier de 2 à 53 % selon les études [39]. Ces variations sont souvent en rapport avec des définitions du diabète très variables, parfois peu claires, voire non exprimées [8]. Enfin, les périodes étudiées sont importantes à considérer car, comme dans la population non greffée, le risque augmente avec l'âge et donc la durée de la greffe [7].

Les conséquences des immunosuppresseurs sur la sécrétion d'insuline pourraient également moduler la perte de l'insulino-indépendance constatée après une thérapie cellulaire du diabète de type I [52,54]. En effet, les études métaboliques post-greffe d'îlots ont montré une diminution du pic précoce d'insulinosécrétion post-glucose qui tend à disparaître à trois ans, en dépit de la persistance d'une insulino-indépendance avec une hémoglobine A1c normale [54].

Différents mécanismes peuvent expliquer ces troubles du métabolisme glucidique après transplantation. Les lésions d'ischémie-reperfusion après greffe d'organe s'associent à une insulinorésistance, accrue par la corticothérapie post-greffe. Le rôle délétère des immunosuppresseurs non stéroïdiens sur l'insulinosécrétion pourrait également être en cause. Les inhibiteurs des calcineurines ont été mis en cause, en particulier le tacrolimus.

Le but de ce travail est de faire le point sur les études in vivo et in vitro consacrées aux effets des inhibiteurs des calcineurines (tacrolimus et ciclosporine A), aux inhibiteurs de la mTOR (sirolimus et everolimus) et au mycophénolate sur l'insulinosécrétion des cellules β pancréatiques. Nous n'avons pas pour objectif de faire le point sur les études épidémiologi-

ques consacrées à la prévalence du DPT dans les différents types de greffe d'organe en fonction du traitement immunosuppresseur.

2. Tacrolimus

2.1. Cas cliniques

Les effets délétères du tacrolimus sur l'insulinosécrétion ont été suspectés dès 1996 avec la publication de cas cliniques de diabètes apparemment induits par le tacrolimus [59].

2.2. Études in vivo chez l'homme

La constatation de ces cas cliniques a conduit à l'étude in vivo de l'effet du tacrolimus sur l'insulinosécrétion en transplantation rénale, pancréatique et hépatique (Tableau 1). Les études en transplantation rénale sont les plus nombreuses, mais elles ont toujours été réalisées sur un petit nombre de patients. Elles tendent à montrer une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie plus marquée sous tacrolimus [4,10,61]. Une seule étude comportant 136 patients diabétiques de type I après double transplantation rein-pancréas a été publiée, et elle ne retrouvait pas de différence significative des paramètres métaboliques en fonction du traitement initial par le tacrolimus ou le sirolimus [9]. L'interprétation des données métaboliques après transplantation hépatique, plus délicate, mettait en évidence une augmentation de la clairance métabolique de l'insuline [35]. Ces études effectuées en clinique humaine chez des sujets transplantés ont été complétées par des clamps euglycémiques hyperinsuliniques avant et après la mise sous tacrolimus pour maladie auto-immune chez sept sujets non transplantés, non diabétiques. Une diminution de l'insulinosécrétion a été constatée, quel que soit le stade de tolérance glucidique. Il n'y avait en revanche pas de modification de l'insulinosensibilité [57]. En fait, lorsque le tacrolimus est utilisé sans stéroïdes, l'incidence du DPT est peu différente de celle observée sous ciclosporine, sauf chez les patients porteurs d'une infection à VHC [3,51]. Cette incidence est extrêmement dépendante des doses de tacrolimus utilisées [39]. Ces travaux ont été complétés par des études chez l'animal.

2.3. Études in vivo chez l'animal

2.3.1. Petits mammifères

Chez la souris nude diabétique, la transplantation d'îlots humains sous la capsule rénale associée à des doses croissantes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3252952>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3252952>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)