

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 septembre 2019
Par Mme Pasto Charlotte**

Le diabète iatrogène

Pathogénèse, suivi et stratégies thérapeutiques

Membres du jury :

Président : Luyckx, Michel, professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Luyckx, Michel, professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Kambia, Nicolas, professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille
Di Giovanni, Lorenzo, Docteur en Pharmacie, Pharmacie des Hauts de France à Escaudain



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions
émises dans les thèses. Celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

Je remercie mon maître de thèse monsieur le professeur Luyckx, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse, ainsi que pour m'avoir accueillie au sein de son service au centre hospitalier de Denain. Je vous remercie d'avoir été un très bon professeur et je vous souhaite le meilleur pour votre retraite.

Je remercie les membres assesseurs du jury, monsieur le professeur Kambia et monsieur Di Giovanni, docteur en pharmacie, pour leur disponibilité et leur intérêt porté à mon sujet de thèse.

Je remercie le doyen Mr Decaudin et Mme Routier pour avoir rendu possible cette soutenance de thèse ainsi que pour leur aide dans l'organisation de cet évènement.

Je remercie toutes les équipes officinales qui se sont investies dans ma formation, en particulier la pharmacie des Hauts de France à Escaudain, la pharmacie Slawinski à Fenain, et la pharmacie Lobry à Lewarde.

Je remercie les docteurs Anne et Robert Vandebussche, pour m'avoir apporté leur soutien et leur aide dans l'élaboration de cette thèse.

Je remercie l'équipe du service pharmacie du centre hospitalier de Denain, l'équipe du centre hospitalier de Somain ainsi que les docteurs du CAP de Lille, pour m'avoir fait bénéficier de stages hospitaliers enrichissants.

À mes amies Aliénor, Audrey, Anne-Bérengère et Laure, pour leur soutien, leur aide, et leur bonne humeur.

À tous les étudiants en pharmacie avec lesquels j'ai passé de très belles années à la faculté de pharmacie.

À Patricia, docteur en pharmacie qui profite maintenant de sa retraite.

À Véronique Perreau, infirmière absolument géniale qui a remis à niveau mes connaissances pour les gestes et soins d'urgence.

À Catherine, Fantine, Mathieu, Romain, Benjamin, et Charlotte, pour leur gentillesse et leur générosité.

À Magalie, Wendy, Marjorie, Michael, Cédric, Julie, Athénaïs, Savannah, Noémie, Sid, Marc-Antoine, Gaëlle, Michael, Sid, Kevin, Marie, Amelia, Magalie, Damien, Tony, Julien, Anne-Marie, Alexandre, Adrien, Romain, Thierry, Hugo, PG, Alexandre, Laurette et toutes les personnes qui ont travaillé à mes côtés des nuits entières dans l'entraide et la bonne humeur.

À ma sœur, ma mère et mes neveux adorés, Achille et Alexandre.

À Laura et Luna, qui m'apportent de la joie et de la tendresse au quotidien.

À ma tante Sophie, mes cousines Pauline et Justine, et mon cousin Thomas.

À Salima, Julien et leurs enfants, Sarah, Lila et Ambre.

Liste des Abréviations

ACTH : adrénocorticotrophique hormone
ACV : accidents cardiovasculaires
ADO : anti-diabétiques oraux
Akt : protéine kinase B
AMPK : 5'-AMP-activated protein kinase
AOMI : artériopathie obstructive des membres inférieurs
ARA II : antagonistes de l'angiotensine II
ARV : antirétroviral
ASG : auto-surveillance glycémique
ATD : antidépresseur
AVC : accident vasculaire cérébral
CRP : C-reactive-protein
CS : corticostéroïde
CG : charge glycémique
DFG : débit de filtration glomérulaire
DPT : diabète post-transplantation
DXM : dexaméthasone
GC : glucocorticoïdes
GH : growth hormone
GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GLP-1 : glucagon-like peptide-1
GLUT : glucose transporter
HAS : haute autorité de santé
HbA1c : hémoglobine glyquée
HDL : high density lipoprotein
HGPO : hyperglycémie orale provoquée
HLA : human leukocyte antigen
HTA : hypertension artérielle
ICN : inhibiteur de la calcineurine
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IG : index glycémique
IGF : Insulin Growth Factor
IL-2 : interleukine 2
IMC : indice de masse corporelle
INTI : analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse
INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP : anti-protéase
IRS : Insulin Receptor Substrates
IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IS : immunosuppresseur
IV : intra-veineux
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
LDL : low density lipoprotein
LT : lymphocytes T
MG : médecin généraliste
MHD : mesures hygiéno-diététiques
MICI : maladies inflammatoires de l'intestin

MTE : marge thérapeutique étroite
mTOR : mammalian target of rapamycin
OMS : organisation mondiale de la santé
PEPCK : phosphoénolpyruvate carboxykinase
PR : polyarthrite rhumatoïde
PI3-kinase : phosphatidylinositol 3-kinase
PPR : pseudo polyarthrite rhizomélique
PR : polyarthrite rhumatoïde
RAA : rhumatisme articulaire aigu
TKI : inhibiteur de la tyrosine-kinase
UI : unités internationales
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VS : vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

Liste des Abréviations	10
INTRODUCTION.....	15
1.PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE	17
1.1.Définitions du diabète et du prédiabète.....	17
1.1.1.Définition du diabète.....	17
1.1.2.Définition du prédiabète.....	18
1.2.Les principaux types de diabète	18
1.2.1Le diabète de type 2	18
1.2.2.Le diabète de type 1	19
1.3.Les facteurs de risque du diabète	20
1.3.1Les facteurs de risque du diabète de type 1.....	20
1.3.2.Les facteurs de risque du diabète de type 2.....	20
1.4.Dépistage du diabète	21
1.5.Les symptômes du diabète	21
1.6.Les complications du diabète	22
1.6.1Les complications communes au diabète de type 2 et au diabète de type 1.....	22
1.6.1.1Les microangiopathies.....	22
1.6.1.2.La macroangiopathie	23
1.6.1.3.Le risque infectieux	24
1.6.1.4.Le coma hyperosmolaire	24
1.6.1.2.Complication spécifique au diabète de type 1.....	24
1.7.La prise en charge du diabète	26
1.7.1.Les mesures hygiéno-diététiques	26
1.7.2.Les traitements médicamenteux du diabète.....	27
1.7.2.1.Les antidiabétiques oraux.....	27
1.7.2.2.Antidiabétiques agissant par le biais des incrétines	30
1.7.2.3.Les insulines.....	31
2.LE DIABETE IATROGENE	32
2.1.Définition du diabète iatrogène	32
2.2.Les médicaments hyperglycémians.....	32
2.3.Le diabète induit par les glucocorticoïdes.....	33
2.3.1.Indications des glucocorticoïdes	33
2.3.2.Caractéristiques du diabète cortico-induit.....	33
2.3.3.Facteurs de risque liés au traitement	34
2.3.4.Facteurs de risque liés au patient.....	38
2.3.5.Mécanisme à l'origine de l'hyperglycémie	39
2.4.Le diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine.....	40

2.4.1	Indications des inhibiteurs de la calcineurine	40
2.4.2	Caractéristiques du diabète post-transplantation	40
2.4.3	Facteurs de risque liés au traitement	42
2.4.4	Facteurs de risque liés au patient	43
2.4.5	Mécanisme à l'origine de l'hyperglycémie	44
2.5	Le diabète induit par les antirétroviraux	45
2.5.1	Rappel sur le traitement du VIH	45
2.5.2	Caractéristiques du diabète induit par les ARV	45
2.5.3	Facteurs de risque liés au traitement	46
2.5.4	Facteurs de risque liés au patient	47
2.5.5	Facteurs liés à l'infection du VIH	48
2.5.6	Mécanisme à l'origine du diabète	48
2.6	Le diabète induit par les agents somatostatinerigiques	49
2.6.1	Indications des agents somatostatinerigiques	49
2.6.2	Caractéristiques du diabète induit par le pasiréotide	50
2.6.3	Facteurs de risque liés au traitement	50
2.6.4	Facteurs de risque liés à la pathologie	51
2.6.5	Mécanisme à l'origine du diabète	51
2.7	Le diabète induit par les antipsychotiques	51
2.7.1	Indications	51
2.7.2	Caractéristiques du diabète induit par les antipsychotiques	52
2.7.3	Facteurs de risque liés au traitement	52
2.7.4	Facteurs de risque liés à la pathologie	53
2.7.5	Facteurs de risque liés au patient	53
2.7.6	Mécanisme à l'origine du diabète	54
2.8	Le diabète induit par les antidépresseurs	55
2.8.1	Indications des antidépresseurs	55
2.8.2	Caractéristiques du diabète induit par les antidépresseurs	55
2.8.3	Facteurs de risque liés au traitement	55
2.8.4	Facteurs de risque liés au patient	56
2.8.5	Mécanisme à l'origine du diabète	56
2.9	Le diabète induit par les diurétiques thiazidiques	57
2.9.1	Indications des diurétiques thiazidiques	57
2.9.2	Caractéristiques du diabète induit par les diurétiques thiazidiques	57
2.9.3	Facteurs de risque liés au traitement	57
2.9.4	Mécanisme à l'origine du diabète	58
2.10	Autres médicaments hyperglycémiantes	58
2.10.1	Les inhibiteurs de la mTOR	58

2.10.2. La L-asparaginase.....	59
2.10.3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	60
2.10.4. Les interférons.....	60
2.10.5 Les bêtabloquants.....	60
2.10.6 La pentamidine.....	61
2.10.7 Le mégestrol.....	61
2.10.8 Les oestroprogestatifs.....	61
2.10.9 Les statines.....	62
2.11. Les complications du diabète iatrogène	62
2.11.1 Complications du diabète cortico-induit	62
2.11.2. Complications du diabète post-transplantation	63
2.11.3 Complications du diabète induit par les antipsychotiques	64
2.11.4. Complications du diabète induit par les diurétiques thiazidiques	65
3. PRISE EN CHARGE DU DIABETE IATROGENE.....	65
3.1. Dépistage avant la mise en place du traitement	65
3.2. Surveillance glycémique pendant le traitement.....	66
3.3. Surveillance lipidique.....	69
3.4. Mesures hygiéno-diététiques.....	69
3.5. Stratégies thérapeutiques.....	70
3.5.1. Évaluation de la balance bénéfico-risque	70
3.5.2. Modulation des posologies.....	71
3.5.3. Alternatives médicamenteuses	74
3.5.4. Recours aux antidiabétiques.....	79
3.5.5. Patients ayant un diabète préexistant	86
3.5.6. Médicaments du risque cardiovasculaire	87
CONCLUSION.....	88
TABLEAUX.....	89
ANNEXES	90
BIBLIOGRAPHIE	98

INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie métabolique en nette expansion à travers le monde. En France, d'après les chiffres de la Fédération Française des Diabétiques, on comptait 3,7 millions de diabétiques en 2015, soit 5,4% de la population. On relevait un taux moyen identique, soit 5,4%, pour la période couvrant les années 2006-2009, et même une baisse de ce taux à 2,8% en 2014, ce qui montre un ralentissement de la progression du diabète en France depuis ces dix dernières années. La gravité de cette pathologie est sous-estimée par la population. Pourtant, elle multiplie le risque de complications cardiovasculaires par deux et se présente au deuxième rang des causes de morbidité cardiovasculaire. Dans les causes médicales de cécité avant cinquante ans dans les pays développés, le diabète détient la première place. En France, 40% des nouveaux dialysés sont diabétiques. Infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), amputation du pied, insuffisance rénale chronique terminale, sont autant de complications qui surviennent lorsque le diabète n'est pas pris en charge correctement. (1) (2) (3)

Outre les formes classiques du diabète, il existe également des cas de diabète secondaire à la prise de médicaments. De nombreuses classes médicamenteuses sont associées au risque de diabète. Les hyperglycémies iatrogènes peuvent survenir en quelques semaines ou apparaître après plusieurs mois ou années de traitement. Elles peuvent donner lieu à une intolérance au glucose ou à un diabète. Des décompensations métaboliques sont parfois mentionnées. Dans certains cas, le diabète peut contraindre le médecin à arrêter le traitement en cours afin de ramener la glycémie du patient à une valeur normale. Souvent, la poursuite du traitement diabétogène amène à la prescription d'antidiabétiques, ce qui vient alourdir le traitement initial. Enfin, la pathologie initiale peut s'aggraver si on laisse l'hyperglycémie s'installer. C'est donc un effet indésirable qui, s'il n'attire pas l'attention de prime abord, s'avère bien plus difficile à gérer qu'un diabète classique. Il est donc important de rappeler les différents aspects du diabète iatrogène, de connaître sa prise en charge, et de sensibiliser les patients à risque au bon respect de la surveillance glycémique.

Dans une première étape, nous rappellerons la physiopathologie des diabètes de type 1 et 2, les complications associées au diabète, ainsi que les traitements antidiabétiques auxquels on a recours dans cette pathologie. La régulation du métabolisme glucidique sera également abordée.

Nous aborderons ensuite les principaux médicaments connus pour leur effet hyperglycémiant. Nous comparerons le pouvoir diabétogène de chaque molécule pour chaque classe médicamenteuse. Nous nous attarderons sur les facteurs de risque qui favorisent la survenue d'un diabète iatrogène. Nous étudierons les mécanismes sous-jacents qui expliquent les perturbations glycémiques engendrées par ces médicaments. Nous exposerons également les complications médicales.

Dans une dernière partie, nous nous intéresserons à la prise en charge du diabète iatrogène. Nous verrons le suivi glycémique des patients et les modifications diététiques. Enfin, nous élaborerons des stratégies thérapeutiques afin de prévenir ou de corriger un diabète iatrogène. Cette dernière partie comportera les alternatives médicamenteuses, mais aussi le choix d'antidiabétiques adaptés.

1. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE

1.1. Définitions du diabète et du prédiabète

1.1.1. Définition du diabète

On définit le diabète par une hyperglycémie chronique que l'on confirme grâce à deux dosages distincts sur plasma veineux. On dispose de trois méthodes pour définir le diabète : La première méthode mesure la glycémie à jeun et met en évidence des chiffres \geq à 1,26 g/L (ou 7 mmol/L). La deuxième méthode mesure la glycémie deux heures après une HyperGlycémie Provoquée par voie Orale ou HGPO, épreuve qui impose de boire la totalité d'une solution contenant 75g de glucose. Un diabète est alors diagnostiqué si les résultats sont \geq 2 g/L (11,1 mmol/L). La troisième méthode conclut à un diabète dès lors que les symptômes du diabète sont présents et associés à une glycémie \geq 2 g/L que l'on mesure au hasard. (3)

1.1.2. Définition du prédiabète

Le prédiabète, que l'on appelle également intolérance au glucose, correspond à une hyperglycémie modérée à jeun. La glycémie d'un patient prédiabétique est supérieure à celle d'un patient ne présentant aucun trouble glycémique, mais elle est inférieure à la valeur seuil de diagnostic du diabète. Le prédiabète est associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. (3)

Le prédiabète est défini, selon les critères proposés en 2006 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par :

- une hyperglycémie modérée à jeun : glycémie entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- et/ou une intolérance au glucose : glycémie (sur plasma veineux) comprise entre 1,4 g/L (7,8 mmol/L) et 1,99 g/L (11,0 mmol/L), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

1.2. Les principaux types de diabète

1.2.1 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est le plus fréquent. Il représente 90% des diabètes, soit 2,7 millions de personnes traitées en France. Les personnes diabétiques de type 2 ont un âge moyen de 65 ans. Ce type de diabète associe un déficit en sécrétion d'insuline et une résistance périphérique à l'insuline. Cette résistance se traduit d'une part par une entrée insuffisante du glucose dans les tissus musculaire et graisseux. D'autre part, la résistance à l'insuline empêche une suppression suffisante de la néoglucogenèse hépatique ce qui entraîne une augmentation de la production endogène de glucose par le foie. Pour surmonter cette insulino-résistance, les cellules bêta pancréatiques vont intensifier dans un premier temps l'insulinosécrétion, c'est à dire qu'elles vont produire et sécréter plus d'insuline. Grâce à ce phénomène, les sujets vont pouvoir conserver une glycémie normale pendant une dizaine d'années et échapper au diabète. Mais au bout d'un certain temps, les cellules bêta vont connaître un dysfonctionnement et une baisse de leur nombre. Elles ne seront donc plus capables de produire et sécréter suffisamment l'insuline. On parle d'insulinopénie : l'insulinosécrétion stagne voire diminue, alors que l'insulino-résistance persiste. Le terme insulinopénie peut sembler paradoxal, car si on compare les taux d'insuline d'un sujet diabétique avec ceux d'un sujet sain, on verra que les taux à jeun et post-prandiaux du sujet diabétique sont supérieurs à ceux d'une personne saine. (4)

En conséquence, sans insuline en quantité suffisante, la glycémie va augmenter chez ces patients, donnant lieu à une hyperglycémie chronique qui signe le départ de la maladie. Au niveau rénal, on a une surexpression des transporteurs du glucose SGLT2 et GLUT-2, ce qui empêche l'élimination de l'excès de glucose, et on assiste de plus à une réabsorption accrue du glucose, ce qui entretient l'hyperglycémie. (4)

Souvent le diabète de type 2 est associé à un excès pondéral, et le métabolisme lipidique est alors également perturbé : le catabolisme lipidique est augmenté et libère une trop grande quantité d'acides gras libres circulants. (4)

L'hyperglycémie chronique et les concentrations élevées en acides gras vont entretenir et aggraver la pathologie. Sur le long terme, l'hyperglycémie va exercer une

glucotoxicité. Cette glucotoxicité va provoquer l'apoptose des cellules bêta, et de ce fait, la sécrétion en insuline sera irrémédiablement altérée. Les fortes concentrations en acides gras vont quant à elles exercer une lipotoxicité. Tout comme pour la glucotoxicité, l'accumulation de lipides dans les cellules bêta pancréatiques va déclencher un phénomène d'apoptose, avec un épuisement des réserves en insuline. Parallèlement, l'utilisation périphérique du glucose sera de plus en plus perturbée et la gluconéogenèse hépatique sera intensifiée par le surplus d'apport en acides gras. Chez certains individus, le diabète de type 2 peut, après plusieurs années, évoluer en diabète insulino-dépendant. (4)

1.2.2. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 représente 5,6 % des diabètes. On l'appelle aussi diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile. Dans le diabète de type 1, les cellules bêta du pancréas sont massivement détruites suite à une réaction auto-immune qui implique des lymphocytes T auto-réactifs cytotoxiques, des cytokines et des auto-anticorps. On dispose de peu d'explications pour comprendre comment ce diabète se constitue. Certaines personnes ont une prédisposition immuno-génétique particulière impliquant des gènes à l'intérieur du système HLA. Cependant le diabète de type 1 est rarement associé à des antécédents familiaux et l'influence des facteurs génétiques reste faible : seulement 10% des personnes prédisposées génétiquement développent la maladie. On pense plutôt que le diabète de type 1 est lié à des facteurs environnementaux. Ces facteurs seraient des virus comme les virus de la rubéole ou des oreillons, et qui auraient la possibilité de déclencher la réaction auto-immune grâce au mimétisme moléculaire qui existerait entre les protéines virales et les structures de surface des cellules bêta. D'autres hypothèses sur les virus existent mais aucune n'a été confirmée à ce jour. On pense aussi qu'une introduction trop précoce de certains aliments comme les protéines de lait de vache chez des enfants prédisposés génétiquement pourrait favoriser ce diabète. L'atteinte touche déjà 80% des cellules bêta quand les symptômes apparaissent, ce qui ne permet plus d'assurer une sécrétion d'insuline suffisante. On le diagnostique surtout chez les jeunes enfants et les jeunes adultes. (4)

1.3. Les facteurs de risque du diabète

1.3.1 Les facteurs de risque du diabète de type 1

Les facteurs ne sont pas clairement définis concernant le diabète de type 1. On remarque que l'incidence suit un gradient Nord-Sud avec un taux 5 fois plus élevé en Finlande qu'en France. (4)

1.3.2. Les facteurs de risque du diabète de type 2

Pour le diabète de type 2, les facteurs de risque sont (4) :

- L'âge :
 - homme > 50 ans
 - femme > 60 ans
- Le surpoids ou l'obésité :
 - surpoids : $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$
 - obésité : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- La graisse abdominale
- Les maladies cardiovasculaires :
 - Hypertension artérielle
 - Infarctus du myocarde
 - Accident vasculaire cérébral...
- Les antécédents familiaux de diabète
 - antécédents au premier degré : parents, frères et soeurs
- Les antécédents familiaux de trouble métabolique
- Les antécédents de diabète gestationnel
- Les antécédents d'enfants macrosomiques
- Une origine ethnique non caucasienne
- Une mauvaise hygiène de vie
 - sédentarité
 - alcool, tabac
 - alimentation déséquilibrée

1.4. Dépistage du diabète

Un dépistage du diabète est recommandé chez les individus présentant un ou plusieurs facteurs de risque. Il peut se faire en mesurant la glycémie capillaire à l'officine pendant les campagnes de prévention, ou en mesurant la glycémie à jeun au laboratoire. Ce dépistage est systématique chez les patients de plus de 45 ans présentant au moins un facteur de risque. Si le résultat révèle une hyperglycémie modérée, le dépistage devra être répété tous les ans. Si le résultat est normal, le dépistage devra se faire tous les trois ans. (4)

1.5. Les symptômes du diabète

Le diabète est longtemps asymptomatique, ce qui retarde le diagnostic, lequel se fait souvent lors d'un bilan biologique de routine, ou lorsque le patient souffre déjà d'une complication. On retrouve souvent chez ces personnes la présence de facteurs de risque cardiovasculaire. Après plusieurs mois ou années sans symptômes apparaissent des troubles caractéristiques (4) :

- une polyurie, c'est à dire une quantité d'urine supérieure à trois litres par jour
- une soif excessive ou polydipsie
- un amaigrissement relativement rapide qui contraste avec un appétit conservé
- des infections urinaires ou vaginales à répétition
- une asthénie

1.6. Les complications du diabète

1.6.1 Les complications communes au diabète de type 2 et au diabète de type 1

L'état d'hyperglycémie permanent est délétère pour les tissus périphériques. La glucotoxicité augmente avec l'importance de l'hyperglycémie et avec la durée d'exposition à celle-ci. Il y a deux catégories de complications (5) :

- les complications au niveau microvasculaire ou microangiopathies
- les complications au niveau macrovasculaire ou macroangiopathie

1.6.1.1 Les microangiopathies

a) La rétinopathie

Le diabète est la première cause de cécité chez les individus de moins de 60 ans dans les pays occidentaux. La rétinopathie touche la quasi-totalité soit 90% des sujets diabétiques de type 1 et plus de 60% des sujets diabétiques de type 2 au bout de vingt années d'évolution de la pathologie. (5)

b) La néphropathie

Au cours des vingt premières années d'évolution du diabète, on peut voir survenir une néphropathie. Elle se traduit cliniquement par une microalbuminurie, laquelle évoluera en protéinurie, puis en insuffisance rénale s'il n'y a pas de prise en charge. Elle touche 22% des personnes diabétiques. Le diabète est le principal facteur à l'origine de l'insuffisance rénale terminale en Europe et aux États-Unis. Il constitue la deuxième cause de mise en dialyse en France, la première cause étant l'hypertension. (5)

c) La neuropathie sensitive

La neuropathie la plus fréquente est celle qui touche les nerfs des membres inférieurs. L'atteinte commence aux extrémités distales des pieds. Celle-ci se manifeste par une perte de la sensibilité tactile, thermique et vibratoire, et peut être associée à des douleurs dites neuropathiques. À un stade plus avancé, une artériopathie et une déformation s'ajoutent à la neuropathie. Le stade le plus redouté est le mal perforant

plantaire. Il se définit par une ulcération cutanée, qui, mal soignée, peut conduire à l'amputation. Ces ulcérations ont pour origine des frottements ou des blessures au niveau des pieds, blessures que le patient ne ressent pas du fait de la perte de sensibilité. Ces lésions, anodines pour un individu non diabétique, se surinfectent rapidement chez le patient diabétique, aboutissant à une ulcération. Les grades de la neuropathie diabétique sont exposés dans l'Annexe 1. (5)

D'autres organes peuvent être touchés par la neuropathie : l'estomac, la vessie, les organes génitaux, le système cardiovasculaire... En fonction de l'organe touché, divers symptômes apparaîtront : une gastro-parésie, une atonie vésicale, une dysfonction érectile, une hypotension orthostatique... (5) (6)

1.6.1.2. La macroangiopathie

La macroangiopathie touche les artères cérébrales, coronaires et les artères des membres inférieurs. Les complications cardiovasculaires sont nombreuses : Accident Vasculaire Cérébral (AVC), HyperTension Artérielle (HTA), insuffisance cardiaque, Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs (AOMI), athérosclérose... Les sujets diabétiques de type 2 y sont plus exposés par rapport aux sujets diabétiques de type 1. Si on s'intéresse au risque de faire un AVC, on remarque que ce dernier est 1,5 à 3 fois plus élevé chez le sujet diabétique. Ce risque augmente avec l'élévation de la pression artérielle. Concernant la mortalité liée au diabète, les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de décès chez les personnes diabétiques.(5)

1.6.1.3. Le risque infectieux

Les sujets diabétiques sont plus exposés aux infections cutanées, urinaires et dentaires du fait de leur immunité altérée. Ces infections ont plus de risque de se compliquer et doivent être traitées rapidement. (5)

1.6.1.4. Le coma hyperosmolaire

Il survient chez les patients diabétiques de type 2 dans la majorité des cas. On l'observe plus facilement chez les sujets âgés, notamment parce que leur sensation de soif est atténuée, les amenant à ne pas boire suffisamment, et parce que les polyopathologies auxquelles elles peuvent être confrontées rendent plus difficile l'équilibrage d'un diabète. Les conditions qui conduisent à ce coma sont une hyperglycémie très élevée, supérieure à 6 g/L, associée à un état de déshydratation sévère, et à une hyperosmolarité. Au niveau clinique, on observe une polyurie qui persiste et évolue en oligoanurie. L'hypovolémie associée à la polyurie initiale s'accompagne d'une insuffisance rénale et d'une rétention sodée. (5)

1.6.1.2. Complication spécifique au diabète de type 1

L'acidocétose diabétique est une complication spécifique au diabète de type 1. Elle se produit lorsqu'il y a une hyperglycémie associée à une quantité insuffisante en insuline dans le sang. Plusieurs raisons peuvent être à l'origine de cette carence en insuline : une erreur de dosage tout d'abord, avec injection d'une dose en insuline inférieure à la quantité requise lors de l'auto-injection du traitement insulinique par le patient. La survenue d'une infection peut également perturber l'équilibre glycémique, car diverses hormones sont alors libérées dans l'organisme, tels l'adrénaline, le glucagon, le cortisol, lesquelles exercent un effet opposé à l'insuline au niveau de l'homéostasie glycémique, puisque ce sont les hormones de la contre-régulation glycémique. De même, une intervention chirurgicale ou une affection grave tel l'infarctus du myocarde stimulent la sécrétion des hormones de stress, lesquelles augmentent la production endogène de glucose. La glycémie s'élève alors à des taux supérieurs à 2,5 g/L. Dans ces conditions, l'organisme du patient se retrouve dans l'incapacité d'utiliser le glucose, substrat principal nécessaire pour produire de l'énergie. Une autre voie métabolique est donc déclenchée afin de contourner cette impasse. Cette voie consiste en une lyse intense des graisses stockées dans le foie, ce qui a pour conséquence une production excessive d'acétyl-CoA et donc une hyperproduction de corps cétoniques. On pourra en conséquence relever une hypercétonémie couplée à une cétonurie. L'hypercétonémie désigne une forte concentration en corps cétoniques dans le sang et engendre une acidité excessive du sang ou acidose métabolique. Ces corps cétoniques étant éliminés par voie urinaire, on observe également une forte

concentration de ces substances dans les urines, ou cétonurie. Au niveau urinaire, on note également la présence d'une forte concentration en glucose ou glycosurie, ce qui amène à une augmentation du volume des urines et à un état de déshydratation. L'acidocétose diabétique constitue une situation d'urgence et nécessite d'intervenir très rapidement afin d'éviter toute évolution vers un coma, voire vers la mort du patient. Elle demeure une complication rare. (5) (7)

Cliniquement, les symptômes observés sont (5) :

- des nausées
- des vomissements
- des douleurs abdominales
- une polyuropolydipsie
- une dyspnée de Kussmaul
- une odeur acétonique de la respiration
- un trouble de la conscience pouvant aller jusqu'au coma

1.7. La prise en charge du diabète

1.7.1. Les mesures hygiéno-diététiques

Les Mesures Hygiéno-Diététiques (MHD) sont d'abord proposées au patient et peuvent suffire à corriger le diabète quand il est débutant. Souvent négligées, elles sont pourtant d'un grand bénéfice : elles permettent de diminuer la glycémie à jeun et en post-prandial, de diminuer l'insulinorésistance, et de baisser la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Elles ont aussi pour but d'aider le patient à perdre du poids et de réduire les facteurs de risque cardiovasculaire. Cela a toute son importance dans le diabète de type 2 puisque 80% des personnes diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids. Soulignons qu'une perte de poids même modeste, autour de 5-10%, améliore le contrôle de la glycémie. (8)

Selon les nutritionnistes, les glucides à faible Index Glycémique (IG) doivent être favorisés, afin de limiter le pic glycémique observé après un repas et empêcher une sécrétion trop importante d'insuline. Ainsi, la glycémie est plus stable et étalée dans le temps, et il n'y a pas de chute brutale de la glycémie dans les heures qui suivent la

digestion. La sécrétion d'insuline étant modeste, on limite le stockage des graisses. Ces aliments pourvoient aux besoins de l'organisme plus longtemps, ce qui permet de tenir la journée. A l'inverse, il faut éviter les glucides à haut IG car ils provoquent une augmentation trop forte de la glycémie post-prandiale, avec une sécrétion d'insuline conséquente. L'insuline sécrétée en grande quantité conduit alors à une hypoglycémie marquée quelques heures après la digestion. C'est ce que l'on observe avec le petit-déjeuner français : dans ce dernier, on retrouve essentiellement des aliments à IG moyen et élevé, comme les viennoiseries, la confiture, le pain blanc, les corn flakes, ... Avec ce type de petit-déjeuner, fringales et fatigue finissent par se ressentir en fin de matinée. Pour connaître plus précisément la valeur de l'IG des aliments, on peut se référer au tableau dans l'Annexe 2. (8) (9)

Les graisses saturées doivent être bannies autant que possible. Il s'agit des aliments gras comme la charcuterie, les fromages, les viandes rouges... Il faut leur préférer les acides gras insaturés, notamment les oméga 3 à longue chaîne car ils sont protecteurs au niveau cardiovasculaire. On trouve ces oméga 3 dans le poisson essentiellement, mais aussi dans les huiles végétales telles l'huile de colza ou l'huile de noix. (8)

Les fibres seront favorisées car elles diminuent la glycémie post-prandiale. Pour satisfaire cet apport en fibres, il faut consommer des légumes, des fruits, des légumineuses, mais aussi des céréales complètes et semi-complètes. Ces aliments ont de plus l'avantage de présenter un IG bas, et participent à un bon transit. (8)

Il est tout aussi important de limiter la consommation de sodas, d'alcool et d'entamer un sevrage tabagique. En effet, le tabagisme favorise les complications micro et macrovasculaires. Entre autres, les patients fumeurs encourent 7 à 8 fois plus de risque de développer une AOMI, et présentent un risque supérieur d'amputation par rapport aux patients diabétiques non fumeurs. En revanche, le vin en quantité modérée peut être maintenu en raison de son effet anti-oxydant et de son effet favorable sur l'insulinosensibilité. De même, des apports réguliers en magnésium sont conseillés en raison de son action favorable sur la tension et la glycorégulation. L'accent doit aussi être mis sur la régularité des repas : manger à heure fixe, sans sauter de repas, aide à équilibrer la glycémie. En parallèle, une activité physique régulière aide à avoir une meilleure répartition des graisses dans l'organisme. De plus, elle a un effet cardio-protecteur et aide à lutter contre l'HTA, laquelle est souvent retrouvée chez le sujet

diabétique. De plus, on note une augmentation de la sensibilité à l'insuline après un exercice, ainsi qu'une amélioration de l'activité des enzymes impliquées dans la glycolyse. (8) (10) (11)

1.7.2. Les traitements médicamenteux du diabète

1.7.2.1. Les antidiabétiques oraux

a) Règles générales

Les AntiDiabétiques Oraux (ADO) sont réservés au traitement des patients diabétiques de type 2. Si au bout de trois à six mois les MHD s'avèrent insuffisantes pour corriger la valeur de l'HbA1c, le patient se voit prescrire des ADO. D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le médicament que l'on choisit en première intention en monothérapie est la metformine. Puis, si au bout de trois mois les résultats sont insuffisants, on passera à une bithérapie. La bithérapie de référence associe la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Mais d'autres ADO peuvent être préconisés en fonction du patient. Quand l'HbA1c est supérieure à 9%, on peut instaurer d'emblée une bithérapie. Enfin, si la bithérapie ne permet pas d'atteindre les objectifs glycémiques, quand l'hyperglycémie est significative, avec une glycémie supérieure à 3 g/L et que l'HbA1c dépasse les 10%, on met en place une trithérapie qui adjoint l'insuline ou un autre ADO à la bithérapie vue précédemment. Le traitement devra être réévaluer régulièrement tous les trois à six mois. Aucune Auto-Surveillance Glycémique (ASG) n'est nécessaire sauf si l'ADO provoque une hypoglycémie sévère. (12)

b) Les biguanides

Metformine (GLUCOPHAGE®, STAGID®)

Cette classe comporte une seule molécule : la metformine. Celle-ci augmente l'utilisation cellulaire du glucose par les muscles, réduit l'absorption intestinale du glucose, et inhibe la néoglucogenèse hépatique. Elle présente l'avantage de diminuer la mortalité cardiovasculaire, contrairement aux autres ADO, et de ne pas entraîner d'hypoglycémie puisqu'elle n'agit pas sur la sécrétion de l'insuline. Elle est normoglycémiant : elle maintient la glycémie à un niveau physiologique. Elle exerce

également un contrôle sur le métabolisme lipidique, en diminuant le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le taux de triglycérides sériques. (8)

Les contre-indications sont nombreuses et regroupent toutes les situations favorisant l'acidose lactique : insuffisance rénale sévère, déshydratation sévère, insuffisance hépatique, alcool, prise concomitante de produits de contraste iodés, mais aussi insuffisance cardiaque ou respiratoire. La metformine nécessite donc de surveiller la fonction rénale. Elle est contre-indiquée si le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est inférieur à 30 mL/min. Entre 30 et 45 mL/min, la dose devra être diminuée de moitié. (8)

L'effet indésirable qui requiert une prudence particulière est l'acidose lactique. Les symptômes donnant l'alerte sont (8) :

- des crampes musculaires
- des nausées
- des vomissements
- de fortes douleurs intestinales

c) Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Acarbose (ACARBOSE®; GLUCOR®)

Miglitol (DIASTABOL®)

Ils réduisent l'absorption intestinale des glucides en inhibant les alpha-glucosidases de l'intestin. Ils empêchent de ce fait l'hydrolyse des polysaccharides en monosaccharides, et rendent impossible l'absorption des glucides issus de l'alimentation. Ils ont un effet normoglycémiant. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ainsi qu'en cas d'occlusion intestinale. (8)

d) Les insulino-sécréteurs

Les insulino-sécréteurs regroupent deux classes pharmacologiques : les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. Ces classes ont en commun d'augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas quel que soit le niveau de la glycémie. Elles présentent donc un risque d'hypoglycémie, et devront être utilisées avec prudence voire évitées chez

les personnes âgées et les patients diabétiques souffrant d'insuffisance rénale sévère. La prise concomitante d'alcool est déconseillée car elle potentialise l'hypoglycémie. Une ASG peut être instaurée si les hypoglycémies posent problème. (8)

- **Les sulfamides hypoglycémisants ou sulfonylurées**

Glibenclamide (DAONIL®)

Gliclazide (DIAMICRON®)

Glimépiride (AMAREL®)

Glipizide (GLIBENESE®, MINIDIAB® ; OZIDIA® LP)

L'effet indésirable principal est une hypoglycémie pouvant être sévère et d'autant plus difficile à gérer que la durée d'action de ces médicaments est relativement longue, pouvant dépasser les vingt-quatre heures. Il faut mettre en garde le patient concernant les éventuels repas sautés : si le patient oublie un repas, il faut lui rappeler de ne pas prendre le sulfamide car il risque de déclencher une hypoglycémie. (8)

- **Les glinides**

Répaglinide (NOVONORM®)

Les glinides ont le même mécanisme d'action que les sulfamides, seuls les récepteurs diffèrent. Tout comme les sulfamides, ils présentent un risque d'hypoglycémie sévère. Cependant, ils ont une demi-vie d'élimination plus courte, ce qui diminue le risque d'hypoglycémie. L'insuffisance rénale ne constitue pas une contre-indication. En revanche, l'insuffisance hépatique sévère et l'acidocétose diabétique contre-indiquent son utilisation. (8)

1.7.2.2. Antidiabétiques agissant par le biais des incrétines

Ces classes d'antidiabétiques sont récentes. Elles augmentent le taux d'une incrétine, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Les incrétines sont des hormones intestinales naturellement présentes dans notre organisme, mais qui sont en déficit chez le patient diabétique. Elles sont sécrétées chaque fois que la glycémie augmente en post-prandial. Elles potentialisent la sécrétion d'insuline, mais ne l'initient pas, la sécrétion d'insuline dépendant uniquement de la glycémie. Elles diminuent la libération du

glucagon. Elles ralentissent la vidange gastrique et apportent la sensation de satiété. Elles sont dégradées par le DiPeptidylPeptide-4 (DPP-4). Ces classes thérapeutiques normoglycémiantes sont utilisées en dernière intention, lorsque le recours aux ADO seuls ne permet pas de corriger efficacement le déséquilibre glycémique. On les emploie en association avec un ADO, comme la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant. (8)

- **Les analogues du GLP-1**

Exénatide (BYETTA®)

Liraglutide (VICTOZA®)

Ils se présentent sous la forme injectable, en stylo. Ils s'administrent quotidiennement en injection sous-cutanée. Ces analogues miment les effets du GLP-1 et sont résistants à l'action du DPP-4. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, en cas d'antécédent de pancréatite, et sont non recommandés chez les patients de plus de 75 ans. (8)

- **Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4**

Linagliptine (TRAJENTA®)

Saxagliptine (ONGLYZA®)

Sitagliptine (JANUVIA®)

Vildagliptine (GALVUS®)

Ils inhibent la dégradation des incrétines. Ils ont l'avantage d'être administrés par voie orale en une seule prise quotidienne. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère et doivent être utilisés avec prudence en cas d'antécédent de pancréatite. (8)

1.7.2.3. Les insulines

Pour le diabète de type 1, le diabète insulino-dépendant et le diabète gestationnel, des injections d'insuline sont nécessaires. Il existe plusieurs types d'insuline (Annexe 3 et Annexe 4) et plusieurs schémas d'insulinothérapie. (13) (14)

- **Les schémas**

Le premier schéma appelé basal-bolus consiste à commencer par un analogue lent de l'insuline, que l'on injecte une seule fois par jour, le soir au coucher. Si besoin, on ajoutera une insuline rapide ou un analogue rapide avant un ou plusieurs repas. Une autre méthode consiste à utiliser des insulines pré-mélangées, composées d'insuline intermédiaire et d'insuline rapide. On les injecte deux fois par jour, avant les repas. Enfin on peut administrer une dose fixe d'insuline intermédiaire avec des doses variables d'insuline rapide. Le choix du schéma dépend de la stabilité du diabète, de son ancienneté, de la tolérance et de la qualité du contrôle glycémique. Les doses sont progressives et individuelles, et sont exprimées en UI/kg/j. Le patient doit adapter les doses en fonction de son alimentation et de la pratique sportive. S'il ne parvient pas à stabiliser sa glycémie et qu'il souffre d'hypoglycémie à répétition, on pourra opter pour une pompe à insuline. (8)

- **Les effets indésirables**

Les effets indésirables (EI) fréquemment observés sont une prise de poids et des hypoglycémies. Ils surviennent quand les doses d'insuline sont trop fortes, ou quand il y a un surdosage. Un repas retardé ou sauté, un repas pas assez copieux, une activité physique plus intense que d'habitude, sont propices aux hypoglycémies. Le risque d'hypoglycémie est plus marqué avec les insulines pré-mélangées. Les lipodystrophies sont des amas graisseux qui apparaissent quand le patient ne change pas régulièrement les sites d'injection. (8)

2. LE DIABETE IATROGENE

2.1. Définition du diabète iatrogène

Il s'agit d'un diabète provoqué par la prise de certains médicaments hyperglycémiants. Ces médicaments n'engendrent pas automatiquement un diabète. Ils peuvent simplement être à l'origine d'une hyperglycémie modérée à jeun. Mais ils peuvent aussi déclencher des hyperglycémies sévères à très sévères allant jusqu'à l'acidocétose. Le diabète iatrogène se déclare principalement chez les patients présentant des facteurs de risque du diabète, chez les patients souffrant d'un diabète latent, et chez les patients ayant une insulino-résistance du fait de leur maladie. (3)

2.2. Les médicaments hyperglycémiants

Selon la Base Nationale Française de Pharmacovigilance, les classes pharmacologiques les plus fréquemment observées dans les hyperglycémies iatrogènes enregistrées de 1985 à 2008 sont (15) :

- les antirétroviraux
- les glucocorticoïdes
- les neuroleptiques de seconde génération
- les immunosuppresseurs
- les diurétiques

Les médicaments associés à la plus forte augmentation de la glycémie étaient (15) :

- la méthylprednisolone
- le tacrolimus
- l'olanzapine
- la prednisone

2.3. Le diabète induit par les glucocorticoïdes

2.3.1. Indications des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire, et à dose plus élevée, pour leurs propriétés anti-allergique et immunosuppressive. Les GC sont largement employés de nos jours pour traiter les maladies inflammatoires et auto-immunes, en cure courte comme en cure longue. Ils comptent parmi les médicaments les plus prescrits. Leurs indications sont très nombreuses, et les voies d'administration diverses. D'après une étude britannique, la population qui a le plus recours aux GC par voie orale correspond à la tranche d'âges des 70-79 ans. Les pathologies les plus souvent associées à la prise de GC par voie orale sont les pathologies respiratoires, pour lesquelles on relève un taux de 40%. Les arthropathies constituent l'indication la plus fréquemment associée aux corticothérapies orales continues et de longue durée. (16)

2.3.2. Caractéristiques du diabète cortico-induit

C'est un diabète secondaire qui apparaît lors d'une corticothérapie, et qui est dose-dépendant. L'hyperglycémie se manifeste rapidement, dans les heures qui suivent l'administration du GC. Elle peut être modérée à sévère. Elle donne lieu à un pré-diabète ou à un diabète dans les quatre premières semaines qui suivent le début de la corticothérapie. En général, l'hyperglycémie est réversible à l'arrêt du GC. Le diabète cortico-induit peut être une manifestation clinique du syndrome de Cushing, complication sévère des corticothérapies intensives entraînant un hypercorticisme. (17) (20)

Les corticothérapies constituent la cause la plus fréquente de diabète iatrogène. L'apparition d'un diabète lors d'un traitement corticoïde ou le déséquilibre d'un diabète préexistant sont des situations auxquelles on assiste fréquemment en clinique. Pourtant la fréquence du diabète cortico-induit reste mal connue. Les chiffres recueillis sont rares et traduisent la prévalence pour une pathologie donnée. Pour une même pathologie, les chiffres diffèrent d'une étude à l'autre. Dans les études retenues, on a évalué le diabète corticoïde à 12,2% chez les patients transplantés rénaux, et à plus

de 40% chez les patients atteints de néphropathie primitive. Si on tient compte des hyperglycémies, le taux s'élève à 17% chez les patients transplantés rénaux. Dans le cas des transplantations, on ne peut se fier entièrement à ces chiffres car d'autres médicaments diabétogènes entrent en compte dans le traitement du patient. Chez des patients souffrant de pathologies respiratoires nécessitant des doses orales quotidiennes de GC équivalant à plus de 20 mg de prednisolone, un diabète est apparu chez 14,7% des patients. On ne connaît pas les chiffres de la prévalence pour les maladies inflammatoires systémiques. (17) (18) (19) (20)

2.3.3. Facteurs de risque liés au traitement

a) La voie d'administration

La voie orale

Le risque de voir apparaître un diabète double chez les personnes sous corticothérapie orale. C'est ce qui a été démontré dans une étude réalisée chez des patients âgés de plus de 66 ans. Il faut cependant prendre en considération l'âge des patients qui participe à la baisse de l'insulinosécrétion et à une exacerbation de l'insulinorésistance. En général, la glycémie augmente 4 à 8h après la prise orale. (21) (22)

La voie injectable

- La voie intra-veineuse

La voie intra-veineuse (IV) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques élevées. Les bolus de GC permettent de traiter rapidement et efficacement les poussées inflammatoires tout en limitant les effets secondaires inévitables quand on administre des doses quotidiennes per os. Le choix des bolus permet de réduire les posologies, la dose cumulée et la durée du traitement. Les protocoles d'administration sont variables : on peut réaliser des injections quotidiennes pendant 3 à 5 jours consécutifs, ou réaliser une injection par semaine ou une par mois. (22)

Il est prouvé que les bolus IV, avec la voie orale, demeurent les voies d'administration principales en cause lors d'un déséquilibre glycémique sous GC. Une expérience a été menée chez des personnes souffrant d'une pathologie oculaire telles la névrite optique,

l'uvéite ou une infection oculaire. Ces personnes recevaient des doses allant de 250 à 1000 mg de méthylprednisolone pendant trois jours, en bolus IV. Au terme de ces trois jours, la glycémie avait augmenté de 50% chez les patients non diabétiques. L'augmentation était encore plus marquée chez les personnes diabétiques. Un délai de 24h est nécessaire pour retrouver une glycémie comparable à celle mesurée avant l'injection IV de GC. (22) (23)

- Les infiltrations : injections intra-articulaires, péri-articulaires et épidurales

Les infiltrations consistent à injecter des GC en intra-articulaire toutes les 3 à 12 semaines, afin de soulager rapidement les syndromes inflammatoires en rhumatologie. Elles présentent l'avantage de délivrer une dose infime de médicament et donc d'éviter les effets systémiques de ce dernier. La majorité du produit est éliminée au bout de 48h, mais l'action se prolonge sur une longue période. Dans ce cas-ci, l'hyperglycémie touche principalement les patients déjà diabétiques et apparaît entre le deuxième et le cinquième jour après injection. (24)

La voie cutanée

Les GC en usage topique ont l'avantage de moins exposer aux effets secondaires systémiques. Une infime partie de la dose appliquée atteint la circulation sanguine. La survenue d'un diabète est donc beaucoup moins fréquente par rapport aux autres voies. Une étude menée aux Pays-Bas montre que sur un total de 192 893 utilisateurs de GC topiques, 2212 patients, soit 1,14%, sont devenus diabétiques. (25)

La voie inhalée

Pour la voie inhalée, le passage systémique est très faible, et la valeur de la clairance des GC inhalés est plutôt élevée, ce qui permet une élimination rapide de ces molécules. On s'attend donc à ce que le risque de voir apparaître un diabète soit quasi-nul. Des études de cohorte ont été réalisées et concluent effectivement qu'il y a peu de différence concernant le risque de diabète entre les patients traités par GC inhalés et le groupe témoin. Des cas de diabète ont cependant été rapportés chez certaines personnes souffrant de pneumopathie interstitielle et ayant un âge avancé. Ces diabètes apparaissaient au cours des trois premiers mois de traitement. Moins de la moitié ont nécessité un traitement par ADO, et quelques rares cas ont été traités par insuline. Du reste, on a pu observer une élévation de la glycémie chez des patients

souffrant de BPCO ayant un diabète préexistant. (26) (27)

S'il est rare de voir apparaître un diabète lors de la prise d'un GC inhalé, l'association de ce dernier à un inhibiteur du cytochrome 3A4 peut en revanche accentuer l'effet diabétogène et révéler un diabète. De nombreux cas cliniques sont ainsi rapportés dans lesquels un patient développe un syndrome de Cushing avec diabète suite à l'association du fluticasone avec un traitement antirétroviral. Ce diabète est apparu 2 mois après l'ajout de fluticasone pour traiter un épisode d'exacerbation de BPCO chez une patiente VIH positif. Un autre cas décrit l'apparition d'un diabète 1 mois après le début d'une trithérapie antirétrovirale chez une patiente asthmatique initialement traitée par du fluticasone. On trouve également des cas similaires impliquant le budésonide. (28) (29)

Par ailleurs, lorsque la pathologie respiratoire est sévère ou insuffisamment contrôlée, l'effet des GC inhalés est plus complexe à analyser. Tout d'abord, le patient se voit rajouter des GC per os en plus des GC inhalés, ce qui additionne les effets secondaires, et l'élévation de la glycémie ne peut alors être attribuée uniquement aux GC inhalés. Ensuite, l'inflammation étendue et l'obstruction des voies aériennes, qui caractérisent les stades sévères des maladies respiratoires, nuisent au dépôt et à l'absorption du GC inhalé. Enfin, plus la dose est importante, plus le patient sera exposé aux effets systémiques des GC donc au risque de diabète. (27)

La voie oculaire

En ce qui concerne la voie oculaire, le risque de diabète est quasi-nul, mais les gouttes à base de GC sont susceptibles d'augmenter la glycémie. Ainsi, l'application intensive de DeXaMéthasone (DXM) sous forme de gouttes, pendant une semaine à raison de 8 gouttes par jour (au total 3,85 mg de DXM) augmente la glycémie sanguine des patients ayant un diabète contrôlé. Cette même étude montre que la glycémie des patients diabétiques revient à un taux pré-thérapeutique une fois les gouttes oculaires arrêtées. (25)

b) La durée de la cure

Les cures de très longue durée, supérieures à 3 mois, augmentent le risque de développer un diabète. Ces cures longues sont par exemple utilisées dans le traitement du Rhumatisme Articulaires Aigu (RAA) avec complication cardiaque. Des

études montrent que 10 à 40% des patients sous corticothérapie prolongée développent un diabète. (30)

Pour les cures d'une durée variant entre 4 et 6 semaines, le risque de diabète est également présent, même lorsque les doses quotidiennes sont modérées. C'est par exemple le cas pour le traitement de la maladie de Horton ou du RAA. Des enfants souffrant d'une poussée de la maladie de Crohn ont ainsi développé un diabète après 5 à 6 semaines sous méthylprednisolone par voie orale, en continu. (31)

Il ne faut cependant pas omettre ce risque pour les cures courtes. Les cures courtes consistent en l'administration de doses plus ou moins fortes pour une durée ne dépassant pas dix jours. Elles ont pour avantage un effet anti-inflammatoire puissant, un soulagement rapide de la symptomatologie du patient, et une observance optimale. Dans un premier temps, on peut donc penser qu'il y a peu d'inquiétudes à avoir pour ce type de cure, mais les petites doses répétées dans le temps exposent également le patient au risque de diabète. C'est le cas dans le traitement des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), où on a recours aux GC pour traiter les poussées. (32)

c) La fréquence d'administration

Les profils glycémiques ne sont pas les mêmes selon que l'on prend le médicament une fois ou plusieurs fois par jour. Avec la prise de prednisone une fois par jour le matin, les valeurs de la glycémie se révèlent normales le matin, mais elles augmentent à midi et au soir, alors que si on l'administre plusieurs fois par jour, matin et soir par exemple, la glycémie reste élevée quel que soit le moment de la journée. (30)

d) Les doses administrées

Les doses élevées et surtout la dose cumulée jouent en faveur du diabète. Une étude s'est intéressée aux patients traités pour un lupus érythémateux systémique avec des doses élevées en prednisolone. Les doses administrées étaient supérieures ou égales à 1 mg/kg/j. Il en est ressorti que 12,6% des patients ont développé un diabète. (33)

Pour des doses modérées ou basses, une hyperglycémie sera présente chez le patient sans qu'il développe pour autant un diabète. L'hyperglycémie sera modérée et

touchera préférentiellement les patients ayant des facteurs de risque du diabète, notamment les patients obèses, âgés, ou avec des antécédents familiaux de diabète. Elle débouchera rarement sur un diabète. (34)

e) Puissance et durée d'action du GC

On sait que plus un GC est puissant, plus il y a de risque de voir apparaître les EI. Or ici, il n'y a pas de lien entre la puissance du GC et son effet hyperglycémiant. En revanche, la durée d'action du GC (Annexe 5) a un impact sur la durée de l'hyperglycémie. Pour la prednisone, l'effet sur la sensibilité à l'insuline est maximal 4 à 6 heures après la prise, et l'effet persiste 12 à 16 heures. Pour la DXM, l'effet persiste bien plus longtemps. (25) (30) (35)

2.3.4. Facteurs de risque liés au patient

On retrouve les facteurs de risque communs au diabète classique, tels un IMC élevé, un âge avancé, une anamnèse familiale positive pour le diabète. Certains facteurs ressortent plus que d'autres en fonction des études. On a ainsi trouvé que chez des patients ayant rencontré de multiples épisodes hyperglycémiques, 46% avaient des antécédents de diabète. Dans une autre étude réalisée chez des patients atteints de néphropathie primitive, les facteurs de risque principaux étaient un âge avancé et un IMC élevé. (36) (37) (20)

2.3.5. Mécanisme à l'origine de l'hyperglycémie

Le diabète cortico-induit s'apparente à un diabète de type 2. En effet, les GC sont responsables d'un déficit de la sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta pancréatiques ainsi que d'une insulino-résistance au niveau périphérique. (36)

• Action sur les cellules bêta et alpha pancréatiques

Des expériences menées in vitro chez des souris ont montré que les cellules bêta pancréatiques expriment à leur surface le récepteur aux GC, et que la DXM inhibe de manière réversible la sécrétion d'insuline par ces cellules. D'autre part, la DXM diminue l'expression des transporteurs du glucose GLUT-2 à la surface des cellules bêta. Enfin, les GC stimulent la sécrétion du glucagon. (36)

- **Action sur la néoglucogenèse hépatique**

Des études montrent que les GC favorisent la néoglucogenèse hépatique en agissant sur plusieurs paramètres. On constate d'abord qu'ils augmentent la disponibilité des précurseurs de la néoglucogenèse, comme les acides aminés ou le glycérol. Ils stimulent la transcription des enzymes clés de la néoglucogenèse : pyruvate carboxylase, PhosphoEnolPyruvate Carboxykinase (PEPCK), glucose-6-phosphatase. (36)

- **Action sur le muscle**

On constate une diminution de l'action de l'insuline sur le transport du glucose, ainsi qu'une diminution de l'oxydation du glucose. En parallèle, on observe des perturbations au niveau du transport du glucose. Ainsi, la DXM induit une translocation inverse des transporteurs GLUT-4 du glucose, depuis la membrane plasmique vers le compartiment cytosolique. Le contenu en GLUT-4 est donc augmenté dans le compartiment intracellulaire tandis que leur expression au niveau membranaire est diminuée. (36)

- **Effets sur le métabolisme lipidique**

D'autre part, n'oublions pas que les GC sont associés à d'autres désordres métaboliques : hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie sont fréquentes. Or on sait que les lipides, en particulier les acides gras libres, jouent un rôle dans l'insulinorésistance périphérique : à des taux élevés, ils inhibent le signal insulinique et empêchent la translocation des transporteurs GLUT-4, et par là même, le transport du glucose vers les muscles. (38)

2.4. Le diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine

2.4.1 Indications des inhibiteurs de la calcineurine

Les Inhibiteurs de la CalciNeurine (ICN), classe thérapeutique comprenant la ciclosporine et le tacrolimus, sont administrés au receveur en traitement initial et en traitement d'entretien après une transplantation, pour leur propriété immunosuppressive, dans le but de prévenir les rejets d'organe. On les utilise notamment en transplantation hépatique, rénale et cardiaque. La ciclosporine est également utilisée dans la prévention des rejets de moelle osseuse ainsi que dans le traitement préventif et curatif de la maladie du greffon contre l'hôte. Outre le traitement préventif, les ICN sont indiqués en transplantation rénale et hépatique pour traiter les rejets aigus, au cours de cures courtes et intensives. En dehors des transplantations, la ciclosporine a une indication dans des pathologies auto-immunes et inflammatoires telles la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou la dermatite atopique. En matière de transplantation, le tacrolimus est plus largement prescrit par rapport à la ciclosporine en raison de sa plus grande efficacité et de sa plus grande sécurité d'emploi. Il permet notamment une meilleure survie du greffon ainsi qu'une prévention plus efficace du rejet aigu après une greffe de rein. (39) (40)

2.4.2. Caractéristiques du diabète post-transplantation

Le Diabète Post-Transplantation (DPT) apparaît dans les mois qui suivent la transplantation. Les délais de survenue de ce diabète sont variables : il peut se manifester dans les 6 premiers mois, mais certains patients peuvent être touchés beaucoup plus tard, sur des périodes allant de 12 à 36 mois après la transplantation. (41)

On distingue ainsi trois types de DPT (42) :

- le DPT d'apparition précoce s'il apparaît moins d'un an après la transplantation
- le DPT d'apparition tardive s'il apparaît plus d'un an après la transplantation
- le DPT transitoire s'il apparaît la première année mais que le patient retrouve une glycémie normale entre-temps

En transplantation rénale, l'incidence annuelle du DPT augmente d'un facteur 3 à 5 entre la période d'hémodialyse et les 2 premières années post-transplantation. Cette incidence est 2,5 fois plus élevée lors de la première année par rapport aux années suivantes. À l'inverse, chez les patients ayant subi une transplantation des poumons, l'incidence du DPT augmente d'année en année, passant de 20,8% la première année à 33,5% au bout de la cinquième année. (42) (43)

Le DPT ne serait pas dose-dépendant, bien que cela ne soit pas clairement élucidé. Les avis divergent à ce sujet, d'autant plus que la réduction des doses est bénéfique à la résolution du DPT et réduit considérablement le risque de diabète, ce qui montre l'importance de la dose. Par ailleurs, le DPT s'apparente à un diabète de type 2 et les valeurs de la glycémie permettant de poser le diagnostic sont identiques à celles utilisées pour définir un diabète dans la population générale. Cependant, au travers des études, on peut constater que toutes ne se réfèrent pas à cette définition de l'OMS, et les critères d'évaluation utilisés pour poser le diagnostic de DPT diffèrent beaucoup d'une étude à une autre. Beaucoup se fondent sur la valeur de la glycémie à jeun, mais d'autres vont poser le diagnostic dès lors que l'HbA1c est $\geq 6,5\%$, d'autres encore sur un besoin prolongé en insuline ou en ADO. De ce fait, il est difficile d'évaluer la fréquence du DPT et les chiffres de la prévalence exposés dans les études sont assez variables. Les chiffres varient également en fonction de l'organe transplanté et de l'intervalle de temps après la transplantation. Ainsi, en prenant un intervalle de 1 an après la transplantation, le taux de DPT varie de 20 à 50% pour une transplantation rénale, de 9 à 30% pour une transplantation du foie, de 28 à 30% pour une transplantation du cœur, de 6 à 45% pour une transplantation des poumons, et avoisine les 15% pour une transplantation de la moelle osseuse. Enfin, il est possible que l'évaluation du DPT soit sous-estimée en raison d'un dépistage insuffisamment effectué en pratique. (43) (41) (42)

2.4.3. Facteurs de risque liés au traitement

a) Pouvoir diabétogène des ICN

Il est montré que le tacrolimus est bien plus diabétogène que la ciclosporine. Le risque de diabète est cinq fois plus élevé sous tacrolimus à fortes doses que sous ciclosporine. L'étude DIRECT portant sur l'incidence du diabète 6 mois après une transplantation rénale montre ainsi que 34% des patients sous tacrolimus ont développé des désordres glycémiques, alors que ce chiffre atteint 26% chez les patients sous ciclosporine. Cette différence s'expliquerait par l'expression cellulaire des cibles des ICN. La cible qui lie le tacrolimus, l'immunophiline FKBP-12, est essentiellement exprimée dans les cellules bêta pancréatiques, tandis que la cible qui lie la ciclosporine, la cyclophiline, est peu exprimée dans ces mêmes cellules. (44) (43)

b) Association aux corticoïdes

Après une transplantation, le patient se voit également prescrire des GC en plus des ICN. Les deux molécules les plus couramment prescrites pour la prévention du rejet chronique sont la prednisone et la prednisolone. Les GC sont utilisés dans la prévention des rejets de greffe pour leur propriété immunosuppressive, au même titre que les ICN. Ils sont administrés à haute dose en post-transplantation, ce qui accroît à la fois le risque de dyslipidémie et le risque de DPT. Ainsi, la prednisone est prescrite en dose d'attaque à 1 mg/kg/j les trois premiers jours suivant la transplantation, puis la dose est diminuée progressivement à 20 mg la première semaine, et le sevrage est poursuivi jusqu'à la dose de 5 mg. Enfin, on sait que des antécédents de troubles de la glycémie due à la prise de GC favorise le DPT. (45) (41)

c) Intéactions médicamenteuses

L'association avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 peut provoquer un surdosage des ICN et donc une augmentation de leur effet diabétogène. En cas d'intéraction, il faudra donc vérifier les concentrations plasmatiques des ICN. Ces inhibiteurs du 3A4 sont (45) :

Tableau 1 : Inhibiteurs du CYP 3A4 (39) (40)

Antibiotiques	clarithromycine érythromycine télithromycine
Antifongiques azolés	itraconazole kétoconazole voriconazole
Antiarythmique	amiodarone
Inhibiteurs calciques	diltiazem vérapamil nicardipine
Antiprotéases du VIH	ritonavir indinavir saquinavir lopinavir
Boisson	jus de pamplemousse

2.4.4. Facteurs de risque liés au patient

On retrouve les facteurs de risque du diabète de type 2, comme l'obésité ou le syndrome métabolique. Chez les patients atteints de DPT, on relève fréquemment une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie et une tension artérielle élevée avant la transplantation. Cependant, le gain de poids que l'on peut observer chez le patient après la transplantation n'a pas de rôle significatif dans le développement du DPT : une prise de poids post-greffe de 10 kg augmente le risque de DPT d'un facteur 1,4. Il ressort également que l'âge constitue un des facteurs prédominants. Les patients de plus de 45 ans auraient 2,9 fois plus de risque de développer un DPT. Souvent, le DPT se déclenche chez des patients de plus de 40 ans présentant un excès pondéral avant la transplantation. (41) (46)

D'autre part, les receveurs d'origine hispanique, afro-américaine ou sud-asiatique auraient un risque plus élevé. Des études montrent que ces populations requièrent des doses plus élevées en tacrolimus par rapport aux populations caucasiennes, ce qui expliquerait qu'elles soient plus souvent confrontées à cet effet indésirable. Concernant les facteurs génétiques, de nombreuses hypothèses avancent la possibilité de l'influence du polymorphisme génétique, sans pour autant établir de lien

avec certitude. Les gènes impliqués jouent eux-mêmes un rôle dans le développement du diabète de type 2, comme par exemple le gène TCF7L2. (41)

On sait par ailleurs que certaines pathologies que peut rencontrer le patient avant ou après la transplantation vont accroître le risque de DPT (44) :

- la maladie polykystique des reins
- l'infection par le cytomégalovirus
- l'infection par l'hépatite C

Il existe d'autre part des situations qui peuvent favoriser le DPT (44) :

- une transplantation réalisée à partir d'un donneur décédé
- un épisode de rejet aigu
- l'hypomagnésémie

2.4.5. Mécanisme à l'origine de l'hyperglycémie

- **Action sur les cellules bêta pancréatiques**

Les ICN engendrent une diminution à la fois de la production et de la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, on constate des dommages au niveau des cellules bêta pancréatiques, se traduisant par un gonflement cytoplasmique et par la diminution ou l'absence de granules sécrétoires. Ces anomalies sont plus prononcées avec le tacrolimus. À l'arrêt du traitement ImmunoSuppresseur (IS), les cellules bêta ont pu progressivement retrouver une apparence normale. (41) (47)

Au niveau génétique, il a été démontré que les ICN répriment l'expression du gène codant pour l'insuline. Le tacrolimus agit également à un autre niveau : il diminue l'activité de la glucokinase présente dans les îlots pancréatiques, altérant de ce fait la libération de l'insuline. (41)

- **Action sur les adipocytes**

Ils réduisent le nombre de transporteurs GLUT-4 à la surface des adipocytes, en augmentant leur endocytose, ce qui diminue grandement la translocation du glucose dans les cellules périphériques. De ce fait, ils augmentent la résistance à l'insuline. (41)

- **Effets sur le métabolisme lipidique**

D'autre part, on relève de nombreux et fréquents troubles métaboliques lors de la prise de ces médicaments, notamment une hyperlipidémie, une hypertriglycéridémie, et une hypercholestérolémie. (45)

2.5. Le diabète induit par les antirétroviraux

2.5.1. Rappel sur le traitement du VIH

On dispose de nombreuses classes d'AntiRétroviraux (ARV), que l'on utilise toujours en association. Le traitement du patient infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) consiste la plupart du temps en une trithérapie composée de deux Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) associés avec un Inhibiteur de la Protéase (IP) ou associés à un Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (INNTI). (48)

2.5.2. Caractéristiques du diabète induit par les ARV

Une insulino-résistance apparaît chez 30% des patients séropositifs. Cliniquement, cela pourra se traduire soit par un diabète de type 2, soit par une intolérance au glucose, soit par une insulino-résistance isolée. Le diabète iatrogène chez le patient atteint du VIH est une comorbidité qualifiée de « non classante sida » car il ne fait pas partie des infections opportunistes, lesquelles surviennent lorsque le patient atteint le stade le plus avancé de l'infection par le VIH, qualifié de stade sida. Il apparaît suite à la prise d'ARV au long cours. Il s'explique également par le vieillissement du patient et par la chronicité de l'infection. Les délais d'apparition de ce diabète sont variables. Chez des patients traités par IP, un diabète était diagnostiqué dans les deux premières semaines à un an après le début du traitement. (49) (50) (51)

2.5.3. Facteurs de risque liés au traitement

Les ARV utilisés chez les patients atteints du VIH connus pour être à l'origine d'un diabète ou de troubles de la glycémie comprennent :

Tableau 2 : Les ARV diabétogènes (52)

INTI inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	stavudine didanosine zidovudine lamivudine
IP inhibiteurs des protéases	Tous les IP sont diabétogènes Exemples : ritonavir indinavir lopinavir
INNTI inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Non
Autres classes	Non

a) Pouvoir diabétogène des ARV

Les ARV de première génération sont plus diabétogènes que les molécules récentes. Ainsi, dans la classe des INTI, la stavudine semble engendrer plus de diabètes secondaires par rapport à la zidovudine et à la didanosine, quoique le risque de diabète reste significatif pour ces deux molécules. (53)

Si on compare les différents IP, on remarque que l'insulinorésistance est plus sévère avec la prise d'indinavir, lequel est donc associé à un sur-risque de diabète. Du reste, l'effet diabétogène diffère d'une molécule à une autre au sein de cette même classe d'ARV. (50)

On observe également que, la combinaison de plusieurs ART, bien que nécessaire à l'efficacité de la thérapie, ne fait qu'augmenter le risque de diabète. Certaines associations d'ART sont associées à un plus grand risque de diabète (50) (53) :

- lopinavir + ritonavir
- INTI + indinavir

Par ailleurs, la lipohypertrophie induite par les IP ainsi que la lipoatrophie induite par les INTI sont associées à l'apparition d'un diabète. (50)

b) Autres traitements associés aux ARV

En plus du traitement ARV, le patient infecté par le VIH suit d'autres thérapies visant à traiter les infections opportunistes ou la perte d'appétit. Or certains de ces médicaments exercent également un effet diabétogène (50) :

- La pentamidine
- Le mégestrol

2.5.4. Facteurs de risque liés au patient

Des antécédents familiaux de diabète sont fréquemment retrouvés. Les patients âgés de plus de 50 ans et les patients avec un IMC élevé ont également plus de risque d'être confrontés à ce diabète. À cela s'ajoute l'usage de drogues, tels les opiacés, lesquels seraient responsables d'une altération de la fonction des cellules bêta pancréatiques. La consommation d'héroïne notamment, crée une insulino-résistance. (52) (53)

2.5.5. Facteurs liés à l'infection du VIH

La sévérité et l'ancienneté de l'infection du VIH favorise la survenue du diabète. Cette sévérité se traduit par un nadir de lymphocytes CD4 et par la présence du stade sida au moment de la prise en charge. Par ailleurs, l'incidence du diabète chez les patients séropositifs est quatre fois supérieure à celle de la population générale. Parallèlement à l'action des ARV, l'infection du VIH génère une inflammation du tissu adipeux, ce qui altère la tolérance au glucose. Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite

C, le risque de diabète est encore plus élevé car l'hépatite C est elle-même fortement associée au risque de diabète et au risque d'insulinorésistance. (50) (53)

2.5.6. Mécanisme à l'origine du diabète

Ce sont des médicaments qui ont un effet toxique sur le pancréas. Sur le plan glycémique, ils créent une insulinorésistance. (50)

- **Action des INTI**

La stavudine et la zidovudine sont responsables d'une atteinte mitochondriale qui altère le tissu adipeux et le rend insulinorésistant. (50)

- **Action des IP**

Les IP agissent à plusieurs niveaux. Tous les IP n'agissent pas de la même manière sur le métabolisme glucido-lipidique. En premier lieu, l'indinavir, le lopinavir, et le ritonavir inhibent l'enzyme de maturation d'une protéine nucléaire appelée la lamine A, provoquant l'accumulation de son précurseur, la prélamine A. La prélamine A est à l'origine d'une insulinorésistance. En second lieu, le ritonavir et l'indinavir interfèrent avec les transporteurs GLUT-4, ce qui a pour conséquence de diminuer la sécrétion en insuline et d'accroître la résistance à l'insuline. (50) (53)

- **Action des ARV sur le métabolisme lipidique**

Les ARV, et en particulier les IP, génèrent des anomalies du métabolisme lipidique, notamment une hypercholestérolémie, une élévation des taux de triglycérides, et une diminution du taux du HDL-cholestérol. Cela favorise l'apparition du diabète ou de l'intolérance au glucose. Premièrement, l'accumulation de tissu adipeux, souvent liée à la prise d'IP, est responsable des taux élevés en cytokines inflammatoires au niveau hépatique, parmi lesquelles le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α). La protéine inflammatoire C-Reactive-Protein (CRP) voit de la même façon son taux augmenté. Cet état inflammatoire favorise l'installation de l'insulinorésistance. Deuxièmement, l'hyperlipidémie perturbe les adipokines sécrétées par le tissu adipeux. Certaines d'entre elles ont un rôle dans l'insulinorésistance. L'adiponectine notamment, voit son taux chuter en cas d'obésité. Cette dernière est importante dans le contrôle de l'insulinorésistance car elle améliore la sensibilité à l'insuline. En effet, elle stimule

l'entrée du glucose dans la cellule musculaire et elle diminue la production hépatique de glucose. Une adiponectinémie basse est donc prédictive de la survenue d'une insulino-résistance ou d'un diabète de type 2. (48) (53) (54)

2.6. Le diabète induit par les agents somatostatiner-giques

2.6.1. Indications des agents somatostatiner-giques

Les agents somatostatiner-giques sont indiqués dans (55) (56) :

- l'acromégalie
- la maladie de Cushing
- les tumeurs neuro-endocrines
- les adénomes thyroïdiques
- certains adénomes hypophysaires

Tableau 3 : Les agents somatostatiner-giques (55) (56)

Analogues de la somatostatine naturelle inhibant la sécrétion de la Growth Hormone		
lanréotide	SOMATULINE®	solution injectable LP
octréotide	SANDOSTATINE®	solution injectable solution injectable LP
Analogues de la somatostatine inhibant la sécrétion de l'Adreno Cortico Trophic Hormone		
pasiréotide	SIGNIFOR®	solution injectable solution injectable LP

2.6.2. Caractéristiques du diabète induit par le pasiréotide

il s'agit d'une hyperglycémie modérée à jeun, ne dépassant pas 1,26 g/L. Mais on trouve aussi des cas d'hyperglycémie sévère, avec une glycémie située entre 1,26 et 2,00 g/L, et des cas d'hyperglycémie très sévère, dépassant les 2 g/L. Dans une étude regroupant 162 patients, des hyperglycémies sévères et très sévères sont apparues chez 20% des patients traités pour une maladie de Cushing prenant du pasiréotide. De plus, un traitement antidiabétique a dû être instauré chez 46% de ces patients.

Avec la prise du pasiréotide, la survenue de l'hyperglycémie est précoce. Elle survient au cours des 3 premiers mois de traitement. (57)

2.6.3. Facteurs de risque liés au traitement

- **Pouvoir diabétogène du pasiréotide**

Parmi les molécules appartenant à cette classe, le pasiréotide est l'agent le plus récent et le plus efficace, mais aussi celui qui a un effet diabétogène supérieur. Dans une étude portant sur l'acromégalie, le pasiréotide a entraîné un pré-diabète chez 52,7% des patients ayant une HbA1c initiale correcte, et un diabète chez 23% d'entre eux. Dans cette même étude, 65% des patients pré-diabétiques sont devenus diabétiques. (57)

- **Pouvoir diabétogène des inhibiteurs de la Growth Hormone**

Avec les anciennes molécules, comprenant l'octréotide et le lanréotide, les cas de diabète sont plutôt rares. Elles peuvent provoquer une hyperglycémie modérée chez certains patients. Chez des patients acromégales, la prise d'octréotide a entraîné une hyperglycémie chez 8,3% des patients, et un diabète chez 3,9% d'entre eux. (57)

2.6.4. Facteurs de risque liés à la pathologie

Les personnes atteintes d'acromégalie montrent une insulino-résistance en raison de la Growth Hormone (GH) qui stimule la néoglucogenèse et la glycolyse hépatique. Chez ces patients, la prévalence du diabète va de 22 à 35% selon les études. De même, le registre européen des syndromes de Cushing évalue à 33% la prévalence du diabète chez les patients atteints de la maladie de Cushing, pathologie qui se caractérise par la surproduction de cortisol par les glandes surrénales. (57) (58)

2.6.5. Mécanisme à l'origine du diabète

L'hyperglycémie provoquée par le pasiréotide est due à une diminution significative de l'insulinosécrétion, liée à la réduction des incrétines. Ces hormones ont pour rôle de

potentialiser l'effet de la glycémie sur les cellules bêta pancréatiques et de stimuler à la fois la production et la sécrétion de l'insuline. Ces incrétines sont le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). En revanche, la sensibilité à l'insuline n'est pas diminuée. Enfin, le pasiréotide inhiberait le fonctionnement des cellules bêta pancréatiques. (57) (59)

2.7. Le diabète induit par les antipsychotiques

2.7.1. Indications

Les indications des antipsychotiques sont (60) :

- la schizophrénie
- la psychose au cours de la maladie de Parkinson
- les troubles du comportement chez les sujets âgés souffrant de démence
- les formes résistantes des troubles obsessionnels compulsifs
- la dépression avec caractéristiques psychotiques
- les états d'agitation et d'agressivité
- les troubles bipolaires

2.7.2. Caractéristiques du diabète induit par les antipsychotiques

L'élévation de la glycémie s'observe fréquemment avec l'usage des neuroleptiques. Ces derniers peuvent faire naître un diabète de type 2 chez des patients sains, mais ils peuvent aussi aggraver un diabète préexistant. Le diabète peut apparaître progressivement au cours des 6 premiers mois de traitement. Dans une première étude, on remarque que la glycémie augmente significativement au bout de 8 semaines de traitement avec l'halopéridol et la clozapine. Avec l'olanzapine, la glycémie augmente significativement après 14 semaines de traitement. Dans une autre étude, le diabète est apparu dans les 6 mois après avoir débuté un traitement par clozapine. (61)

2.7.3. Facteurs de risque liés au traitement

a) Pouvoir diabétogène des antipsychotiques

Les antipsychotiques les plus fréquemment associés au risque de diabète sont (61) :

- la chlorpromazine
- la quétiapine
- la clozapine
- l'olanzapine

Le degré d'intensité de l'hyperglycémie varie d'un antipsychotique à un autre. Il semble que les nouvelles classes d'antipsychotiques soient associées à une probabilité de développer un diabète nettement supérieure à celle observée avec les antipsychotiques classiques. Cela s'observe en particulier avec la quétiapine, la clozapine, et l'olanzapine, lesquelles sont associées à un risque accru de développer un diabète. Une étude a montré que la probabilité de diagnostiquer un diabète chez les patients psychotiques est 7 fois supérieure avec la clozapine, et 3 fois supérieure avec l'olanzapine, par rapport aux patients non traités. Le risque de diabète est plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine. Avec la quétiapine, le risque est modéré. En revanche, avec la rispéridone, l'aripiprazole et l'halopéridol, l'augmentation de la glycémie est faible. Du reste, très peu de données existent pour les autres molécules appartenant aux nouveaux antipsychotiques tel l'aripiprazole. (61)

b) Dose et durée du traitement

Le diabète induit par les antipsychotiques ne semble pas dose-dépendant car une diminution des posologies n'entraîne pas toujours une amélioration de la glycémie. En revanche, la durée du traitement a un impact sur la perturbation du métabolisme glucidique. En effet, ce sont des médicaments que le patient devra prendre pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Or le nombre de patients présentant des troubles de la glycémie augmente avec la durée d'exposition aux antipsychotiques. (61)

2.7.4. Facteurs de risque liés à la pathologie

Les patients souffrant de troubles psychiatriques sévères telles la schizophrénie, la bipolarité, ou encore la dépression, possèdent un risque de diabète supérieur à celui de la population générale. Chez les patients schizophrènes notamment, on constate une prévalence des troubles glycémiques plus importante que celle relevée dans la population générale, y compris chez les individus qui ne prennent pas de traitement. Chez les patients psychotiques, la résistance à l'insuline serait en partie imputable à une inflammation chronique caractérisée par la présence de cytokines pro-inflammatoires au niveau du liquide céphalo-rachidien, ainsi qu'à l'existence d'une hypercortisolémie chronique. (62)

2.7.5. Facteurs de risque liés au patient

Chez les patients schizophrènes, une baisse de l'activité, un état de sédation, une surcharge pondérale et des habitudes alimentaires déséquilibrées contribuent à faire apparaître une hyperglycémie. L'appétit chez ces patients est souvent augmenté, avec une appétence particulière pour les aliments gras et sucrés. L'âge des patients peut également augmenter le risque de diabète. Avec la clozapine, ce risque est augmenté chez les patients jeunes âgés entre 20 et 34 ans. À l'inverse, avec la quétiapine, ce risque est augmenté dans la tranche d'âge des 40-49 ans. (62) (61)

2.7.6. Mécanisme à l'origine du diabète

Plusieurs hypothèses ont été émises, mais il n'existe aucune donnée expérimentale pour les valider. Ces médicaments seraient responsables d'une hypo-insulinémie, d'une diminution de la sensibilité à l'insuline, ainsi que d'une insulino-résistance. La clozapine endommagerait de plus les cellules pancréatiques, ce qui altérerait l'insulinosécrétion. (61)

Un autre effet a été constaté in vitro avec les phénothiazines et la clozapine. Ces derniers inhibent le recaptage du glucose par les cellules, ce qui indique qu'ils interfèrent très probablement avec les transporteurs du glucose. (61)

Au niveau moléculaire, des études suggèrent que l'antagonisme des récepteurs à la dopamine au niveau cérébral pourrait induire une dérégulation de la glycémie. Cependant, d'autres études contestent cette thèse et affirment que l'élévation de la glycémie est indépendante du récepteur à la dopamine. (61)

Une autre hypothèse suggère que le blocage des récepteurs à la sérotonine au niveau des cellules bêta pancréatiques pourrait être impliqué dans l'apparition du diabète. Il est également émis que l'antagonisme des récepteurs histaminiques H1, connu pour être associé à la prise de poids, pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse du diabète. (61)

Enfin, les troubles lipidiques générés par ces traitements, notamment l'hypertriglycémie et le gain de poids, effets indésirables fréquents des antipsychotiques, contribuent à l'installation d'un diabète en diminuant la sensibilité à l'insuline. L'olanzapine, la clozapine et la quétiapine sont responsables d'un gain de poids plus important par rapport aux autres molécules. Notons cependant que dans certaines études, un diabète est apparu chez des patients qui n'ont pas été affectés par la prise de poids. (61) (62)

2.8. Le diabète induit par les antidépresseurs

2.8.1. Indications des antidépresseurs

Les principales indications psychiatriques des antidépresseurs (ATD) sont (63) :

- les épisodes dépressifs majeurs
- les troubles obsessionnels compulsifs
- le trouble anxieux généralisé
- l'état de stress post-traumatique
- le trouble panique

2.8.2. Caractéristiques du diabète induit par les antidépresseurs

Ce diabète s'apparente à un diabète de type 2 car on observe une baisse de l'insulinosécrétion. Il semble dose-dépendant car il n'apparaît que pour les doses élevées et se résout à l'arrêt du traitement. Il survient lorsque la prise de l'ATD est prolongée sur une période supérieure à 2 ans. (62) (64)

2.8.3. Facteurs de risque liés au traitement

a) Pouvoir diabétoène des antidépresseurs

Les ATD tricycliques et les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont les ATD les plus souvent associés au diabète. Le risque de diabète est ainsi augmenté après la prise prolongée et à fortes doses d'amitriptyline, de fluvoxamine, ou de paroxétine. La clomipramine et la trimipramine, appartenant à la classe des tricycliques, ont également montré un effet diabétoène, mais cet effet est plus difficile à évaluer car peu de patients ont été exposés à ces molécules dans les études. Avec les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA), les hyperglycémies sont rares. Quelques cas ont été décrits avec l'usage de la venlafaxine. En revanche, aucun risque n'a été observé avec le citalopram et la sertraline, appartenant à la classe des ISRS. (62) (65)

b) Influence de la dose

Le risque de diabète est plus important lorsqu'on utilise des doses élevées. En revanche, les faibles dosages n'augmentent pas ce risque. (64) (66)

c) Durée du traitement

Il s'agit d'un traitement prolongé qui peut aller de 6 mois à 9 mois, voire un an pour un premier épisode dépressif. Si le patient connaît plusieurs récives, le traitement pourra être maintenu pendant plusieurs années. Or une étude de cohorte a montré que l'administration de doses fortes pendant une période supérieure à 24 mois double le risque de diabète. Des traitements de durée inférieure n'ont pas montré une augmentation de ce risque. (63) (64)

d) Effet orexigène et dyslipidémies

Certains ATD entraînent fréquemment un regain d'appétit et une prise de poids. Cette prise de poids varie avec l'ATD utilisé. Par exemple, dans la classe des ISRS, elle est plus importante avec la paroxétine, laquelle est de plus associée à une hypercholestérolémie. Dans la classe des tricycliques, la prise de poids s'observe avec l'amitriptyline. (62) (64)

2.8.4. Facteurs de risque liés au patient

La dépression est souvent associée à une baisse de l'activité physique, une diminution de l'appétit et de la prise alimentaire, avec une préférence pour les aliments gras et sucrés, ou, à l'inverse, une augmentation des apports journaliers. On relève également une consommation d'alcool et de tabac. (62) (65)

2.8.5. Mécanisme à l'origine du diabète

Les ATD diminuent la sécrétion de l'insuline. Plusieurs mécanismes expliqueraient l'apparition de ce diabète, mais ils ne sont pas entièrement élucidés. Tout d'abord, l'activité noradrénergique des ATD est connue pour provoquer une hyperglycémie. Ensuite, il est fort probable que la prise de poids intervienne également dans la dérégulation glycémique. (62) (64)

2.9. Le diabète induit par les diurétiques thiazidiques

2.9.1. Indications des diurétiques thiazidiques

Ils sont utilisés en première intention dans l'initiation du traitement de l'HTA. Ils sont également indiqués dans le traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale. Ils sont souvent indispensables chez les patients hypertendus, chez qui ils diminuent la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Associés aux bloqueurs du système rénine-angiotensine, ils en améliorent l'efficacité. (67) (68)

2.9.2. Caractéristiques du diabète induit par les diurétiques thiazidiques

En raison de leur action sur l'insulinorésistance et l'insulinosécrétion, c'est un diabète dose-dépendant que l'on apparente à un diabète de type 2. Avec les diurétiques thiazidiques, le risque de développer un diabète est majoré uniquement lors de la première année de traitement. En effet, ce risque est doublé lors de la première année. Par conséquent, un diabète qui apparaît plus d'un an après le début du traitement est fort probablement non lié à la prise du thiazidique. (68) (69)

2.9.3. Facteurs de risque liés au traitement

a) Pouvoir diabétoène des diurétiques thiazidiques

Les hyperglycémies et les troubles métaboliques sont plus fréquents avec les diurétiques thiazidiques qu'avec les diurétiques thiazide-like. D'autre part, les diurétiques thiazidiques sont hypokaliémisants. Or, plus l'hypokaliémie est prononcée, plus le risque de diabète est important. Une étude a relevé 45% de cas supplémentaires de diabète chaque fois que la kaliémie baisse de 0,5 mmol/L. (68) (69)

b) Influence de la dose

Les troubles métaboliques sont dose-dépendants et seront d'autant plus visibles que les doses sont élevées. (69)

c) Association aux bêtabloquants

L'association des bêtabloquants avec un diurétique thiazidique potentialise le risque de développer un diabète. (69)

2.9.4. Mécanisme à l'origine du diabète

On ne connaît pas avec exactitude les mécanismes qui expliquent l'effet diabétoène de ces médicaments. Il semble que les diurétiques thiazidiques augmentent la résistance à l'insuline et que celle-ci soit favorisée par l'hypokaliémie. Une hypothèse affirme que la baisse de la kaliémie fermerait des canaux potassiques impliqués dans

la sécrétion de l'insuline. Les thiazidiques agiraient également sur d'autres voies non élucidées à ce jour. Enfin, ils diminuent la sensibilité à l'insuline au niveau périphérique. (69) (70)

2.10. Autres médicaments hyperglycémiant

De nombreuses autres classes médicamenteuses sont connues pour exercer un effet hyperglycémiant, mais l'on dispose de moins d'informations quant aux particularités du diabète engendré. Pour certaines d'entre elles, nous connaissons les mécanismes responsables de l'apparition d'un diabète ou d'un pré-diabète. En revanche, beaucoup de classes sont non documentées et seront donc brièvement abordées dans ce chapitre. On pourra consulter la liste des médicaments qui n'ont pu être développés présentement à l'Annexe 6. (71)

2.10.1. Les inhibiteurs de la mTOR

L'hyperglycémie représente un des principaux effets secondaires des inhibiteurs de la mammalian Target Of Rapamycin (mTOR). Elle survient chez 12 à 50% des patients traités par évérolimus ou temsirolimus. Ces inhibiteurs sont utilisés à fortes doses dans les thérapies anticancéreuses. (72)

- **Action sur les cellules bêta pancréatiques**

L'hyperglycémie secondaire provoquée par les inhibiteurs de la mTOR se caractérise par une augmentation de l'insulinorésistance, par une baisse de l'insulinosécrétion et par une diminution du transport du glucose. Dans une expérience menée sur des souris diabétiques, on a pu observer que l'inhibition de la mTOR par le sirolimus s'accompagne d'une diminution de la masse et du fonctionnement des cellules bêta, ce qui a eu pour conséquence une aggravation rapide de l'hyperglycémie. (72)

- **Action sur la voie de signalisation de l'insuline**

Les mécanismes moléculaires ne sont pas entièrement élucidés. Il apparaît que l'évérolimus bloque la voie de signalisation de l'insuline à plusieurs niveaux. Tout

d'abord, il empêche l'expression et l'activation des protéines IRS-1 et IRS-2 (Insulin Receptor Substrates). Cette première étape déclenche l'inactivation de la kinase Akt. Au final, ces changements aboutissent à une diminution de la translocation des transporteurs GLUT-4, et donc à une baisse du transport du glucose. L'inhibition de la néoglucogenèse hépatique par l'insuline s'en trouve également diminuée. (72)

- **Effets sur le métabolisme lipidique**

Les hyperlipidémies sont fréquentes. Ces médicaments peuvent provoquer une augmentation significative du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides. (72)

2.10.2. La L-asparaginase

La L-asparaginase est indiquée dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL). Les troubles de la glycémie fréquemment observés sont une diminution de l'insulinémie accompagnée d'une hyperglycémie dans 10% des cas. L'asparaginase peut créer des troubles de la tolérance glucidique qui seront aggravés par l'utilisation concomitante de corticoïdes telles la prednisone ou la dexaméthasone. Les phénomènes expliquant l'hyperglycémie sont une diminution de la sécrétion de l'insuline couplée à une altération de la fonction des récepteurs à l'insuline. (73)

2.10.3. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (TKI), indiqués dans le traitement de diverses leucémies ainsi que dans le traitement des tumeurs touchant le rein, le pancréas ou l'intestin, peuvent être à l'origine d'hyperglycémies mais également d'hypoglycémies. Leur effet sur la glycémie est imprévisible. Les fréquences des hyperglycémies sont de 41% avec le pazopanib, 38% avec le nilotinib, 20% avec l'imatinib, 15% avec le sunitinib. Mais ces mêmes molécules peuvent être responsables d'hypoglycémies voire d'une amélioration d'un diabète pré-existant. Les mécanismes expliquant ces variations de la glycémie n'ont pas encore été élucidés. (72)

2.10.4. Les interférons

Les interférons sont utilisés en oncologie et dans le traitement de certaines hépatites virales. Ils peuvent engendrer un diabète de type 2 en créant une insulino-résistance due à une augmentation des hormones de la contre-régulation et à une augmentation de la clairance à l'insuline. De rares cas de diabète insulino-dépendant auto-immun sont survenus avec l'interféron alpha et sont dus à l'activation du système immunitaire. (70)

2.10.5 Les bêtabloquants

Les bêtabloquants favorisent l'apparition d'un diabète chez les individus prédisposés. Leur capacité à déclencher un diabète est indirecte et découle de l'accumulation de graisse au niveau des tissus musculaire et adipeux. En effet, ils favorisent dans un premier temps le stockage des graisses et l'augmentation de la concentration en acides gras libres. Suite à cette perturbation du métabolisme lipidique, l'utilisation et le stockage du glucose se trouvent diminués au niveau musculaire, et l'acétyl-CoA s'accumule dans les cellules bêta pancréatiques, générant un phénomène de lipotoxicité : cet excès d'acétyl-CoA provoque l'apoptose des cellules bêta. D'autre part, la néoglucogénèse hépatique est stimulée. Tous ces éléments participent au final à l'installation d'une insulino-résistance qui peut évoluer vers un diabète si les facteurs de risque sont réunis. Enfin, les récepteurs qui interviennent dans la dérégulation des métabolismes lipidiques et glucidiques sont les récepteurs β_2 adrénergiques. Par conséquent, les bêtabloquants non sélectifs perturbent plus le métabolisme glucidique par rapport aux bêtabloquants β_1 sélectifs. (74)

2.10.6 La pentamidine

La pentamidine est utilisée par voie parentérale dans le traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii* chez le patient immunodéprimé. Elle peut être responsable d'une toxicité au niveau des cellules bêta pancréatiques, laquelle se traduit dans un premier temps par une hypoglycémie sévère, puis par la survenue d'un diabète tardif dans un deuxième temps. Il s'agit plus précisément d'un diabète insulino-prive consécutif à la destruction des cellules bêta pancréatiques. (53) (70)

2.10.7 Le mégestrol

Le mégestrol est un progestatif de synthèse prescrit pour stimuler l'appétit chez les patients cachectiques. Son effet diabétogène s'explique par son activité intrinsèque glucocorticoïd-like, et par un effet orexigène favorisant la prise de poids. (53)

2.10.8 Les oestroprogestatifs

Les troubles glycémiques s'observent uniquement avec les pilules fortement dosées en œstrogène. Celles-ci provoquent une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline, un hyperinsulinisme, et une baisse de l'insulinosécrétion précoce lors d'une épreuve d'HGPO. (70)

Les pilules progestatives de type norstéroïde, caractérisées par une activité androgénique très marquée, créent également une insulino-résistance couplée à un hyperinsulinisme. De plus, elles diminuent le nombre et l'affinité des récepteurs à l'insuline présents au niveau du foie et des tissus périphériques. (70)

Cependant, de nos jours, les pilules œstroprogestatives ont vu la dose d'éthinyl-oestradiol progressivement diminuée. De plus, le progestatif associé à l'œstrogène a une activité androgénique minimale. L'activité hyperglycémiant est donc quasi inexistante. Il en est de même avec les progestatifs microdosés et les oestroprogestatifs utilisés par voie transdermique. (70)

2.10.9 Les statines

Beaucoup d'études affirment que les statines augmentent le risque de diabète secondaire. En réalité, les critères utilisés dans ces études ne sont pas conformes à la définition du diabète et on a parfois pu noter une augmentation du taux d'obésité, ce qui ne permet pas une bonne interprétation des résultats. Du reste, on trouve également quelques essais cliniques d'où il ressort que les statines ne provoquent qu'une infime augmentation de la glycémie. Celles dont l'effet hyperglycémiant est le plus marqué sont l'atorvastatine et la rosuvastatine. (75)

Peu d'hypothèses existent concernant le mécanisme à l'origine de l'effet diabétogène des statines. Il se pourrait qu'elles altèrent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. On a également observé une diminution de la sensibilité à l'insuline avec la simvastatine. Par ailleurs, l'augmentation du HDL-cholestérol viendrait contrebalancer ce déséquilibre glycémique en améliorant la glycémie. (75)

2.11. Les complications du diabète iatrogène

On retrouve les complications micro et macrovasculaires du diabète de type 2, ainsi que le risque de décompensation métabolique aigu, notamment le risque de coma hyperosmolaire chez la personne âgée.

2.11.1 Complications du diabète cortico-induit

Le diabète cortico-induit peut être à l'origine d'hospitalisation, de prolongation des séjours à l'hôpital, ou d'admission aux urgences. Chez les personnes souffrant de pathologie respiratoire chronique, la survenue d'un diabète augmente le risque d'infection pulmonaire et le risque d'exacerbation de BPCO. Les GC peuvent également précipiter la survenue d'un coma hyperosmolaire ou d'une acidocétose diabétique chez les patients à risque, notamment chez ceux ayant un diabète préexistant. (17) (76)

2.11.2. Complications du diabète post-transplantation

- **DPT et risque cardiovasculaire**

Le DPT augmente la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients transplantés. Une étude s'est penchée sur la survenue des Accidents CardioVasculaires (ACV) lors des 8 premières années suivant la transplantation. Les résultats ont montré que les patients développant un DPT avaient 3 fois plus de risque de présenter des ACV par rapport aux patients non diabétiques : sur une période de 8 ans, le taux d'ACV était de 7% pour les patients non diabétiques, tandis qu'il s'élevait à 20% chez les patients avec un DPT, et à 21% chez les patients avec un diabète préexistant. (41)

Si on s'intéresse au taux de décès consécutifs à une cardiopathie ischémique, on remarque que ce taux est 20 fois supérieur chez les patients avec un DPT. On pense également que le DPT augmenterait le risque de vasculopathie du greffon chez les patients ayant subi une transplantation du poumon. D'autre part, chez les individus transplantés rénaux, la forte incidence des ACV associée au DPT est responsable d'une diminution de la survie à 5 ans. (77) (43)

Pour finir, rappelons que les patients transplantés ont un taux de mortalité cardiovasculaire hautement supérieur à celui de la population générale. Le risque d'IDM notamment, est 3 à 4 fois supérieur par rapport au reste de la population. Il est donc primordial de prendre en charge le DPT pour ne pas alourdir les comorbidités cardiovasculaires présentes chez le patient transplanté. (77)

- **DPT et infections**

Le DPT augmente le risque d'infection après une transplantation. On trouve ainsi un plus grand nombre de patients infectés par le virus du CMV parmi les sujets atteints de DPT après une transplantation pulmonaire. (42)

- **DPT et risque de rejet du transplant**

Chez les patients transplantés rénaux, la présence d'un diabète augmente le risque de rejet. Sur le long terme, la différence concernant la survie du greffon chez les personnes transplantées non diabétiques et chez les personnes transplantées ayant développé un DPT est significative. Une étude a ainsi suivi des patients transplantés rénaux sur une période de 12 ans. D'après les résultats de cette étude, le taux de survie du greffon s'élevait à 70% chez les patients non diabétiques, tandis que ce taux atteignait 48% chez les patients souffrant du DPT. (41)

- **DPT et aggravation des hépatites**

En transplantation hépatique, les patients porteurs d'une hépatite C pour lesquels on découvre un DPT voient leur fibrose progresser bien plus rapidement. Le diabète favorise également le développement du carcinome hépatocellulaire. De plus, les patients diabétiques ont un risque de récurrence de cirrhose plus sévère et plus rapidement fibrosante. Cela s'explique par l'hyperinsulinémie engendrée, laquelle

exerce un effet mitogène sur les cellules hépatiques d'une part, et stimule l'expression du TNF- α et de l'interleukine 6 d'autre part, médiateurs inflammatoires jouant un rôle dans la progression de la stéatose. (43)

2.11.3 Complications du diabète induit par les antipsychotiques

La détection tardive d'une hyperglycémie sévère peut engendrer une acidocétose diabétique, complication rare du diabète. On en trouve quelques cas parmi des patients traités par clozapine. Certains de ces patients en sont décédés. Il est donc important de connaître les symptômes de l'acidocétose et de mettre en place une surveillance glycémique régulière afin d'agir rapidement en cas de détérioration de l'état glycémique du patient. (61)

Par ailleurs, la morbi-mortalité cardiovasculaire est élevée chez les patients psychotiques. Ces patients ont un risque 2 fois plus important de mourir précocement d'une pathologie cardiovasculaire tels l'IDM ou l'AVC. En raison de la fréquence élevée des ACV et des troubles métaboliques, leur espérance de vie est réduite de 13 à 30 ans par rapport à la population générale. La présence d'un diabète risque donc de surexposer ces patients aux complications cardiovasculaires. (62)

2.11.4. Complications du diabète induit par les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques exposent le patient à la survenue d'un coma hyperosmolaire en raison de l'état de déshydratation qu'ils favorisent. Les personnes âgées notamment, sont particulièrement vulnérables. La prudence est donc de mise avec cette classe médicamenteuse. (70)

3. PRISE EN CHARGE DU DIABETE IATROGENE

3.1. Dépistage avant la mise en place du traitement

On veillera à rechercher les facteurs de risque du diabète chez les patients afin de cibler les individus à risque. Ces individus seront surveillés plus étroitement. Pour ces individus, une glycémie à jeun sera réalisée avant le début du traitement hyperglycémiant. Cela permet de révéler un diabète latent. Si les résultats montrent une glycémie comprise entre 1,10 et 1,25 g/L, synonyme d'une hyperglycémie modérée à jeun, alors le risque que la glycémie augmente après introduction du médicament diabéto-gène est élevé, et la personne devra bénéficier d'une ASG régulière pendant le traitement. Un diagnostic de diabète devra orienter le patient vers un endocrinologue. (78) (52) (41)

- **Patients sous corticoïde**

Un contrôle de la glycémie à jeun doit être réalisé avant le début de la corticothérapie. La vigilance sera accrue pour les personnes qui doivent suivre une corticothérapie de durée égale ou supérieure à une semaine, ou qui s'apprêtent à recevoir des doses fortes $\geq 0,5$ mg/kg/j, ou s'il s'agit d'une infiltration de GC à action prolongée. (78)

- **Autres traitements**

Avant le début du traitement, une glycémie à jeun sera systématiquement effectuée chez tous les patients, et pourra être complétée par la réalisation d'une HGPO, méthode qui présente l'avantage de détecter une intolérance au glucose, facteur prédictif d'un futur DPT. (52) (41)

3.2. Surveillance glycémique pendant le traitement

- **Patients sous corticoïde**

Une fois la corticothérapie mise en route, on recommande de mesurer la glycémie capillaire les 2 ou 3 premiers jours, 1 à 2 heures après le repas de midi, afin que cela coïncide avec le pic hyperglycémique. Si la glycémie est supérieure à 1,80 g/L, l'ASG devra se faire quotidiennement. Cette surveillance glycémique concerne les patients suivant une corticothérapie intensive, mais aussi les patients avec des facteurs de

risque ou présentant un diabète avant le début de la cure, même si ces derniers reçoivent des doses faibles en GC. (20) (17) (30) (79)

- **Patients traités par inhibiteur de la calcineurine**

La mesure de la glycémie post-prandiale est plus efficace que la glycémie à jeun en raison de la corticothérapie administrée au patient en plus des ICN. Il faudra relever la glycémie capillaire au moins 2 fois par semaine les 3 premiers mois, puis une fois par semaine les mois suivants. Cette ASG effectuée régulièrement et précocement après la transplantation permet un meilleur dépistage du DPT. (41) (43) (44)

Concernant la mesure de la glycémie à jeun, on recommande de ne pas se baser uniquement sur cette méthode en raison des hauts dosages en GC qui élèvent la glycémie post-prandiale. Souvent, la glycémie se normalise pendant la nuit. On risque donc de sous-évaluer le diabète. En pratique, on mesurera la glycémie à jeun au moins une fois par mois. D'autres recommandations préconisent d'effectuer une glycémie à jeun une fois par semaine lors du premier mois, puis d'espacer tous les trois mois la première année, et enfin de réaliser un contrôle une seule fois par an les années suivantes. (43) (44) (86)

- **Autres traitements**

La mesure de la glycémie à jeun devra être répétée tous les 3 à 6 mois les premières années, puis annuellement. Chez les patients présentant des facteurs de risque, y compris les patients en situation de pré-diabète, et si le médicament est associé à un risque potentiel de diabète, la glycémie à jeun sera plus rapprochée, avec une mesure tous les 3 mois. Pour les patients sous somatostatinerigiques, on préférera un contrôle de la glycémie à jeun une fois par mois pendant les trois premiers mois de traitement. Pour les patients sous anticancéreux, la glycémie à jeun sera mesurée tous les 15 jours le premier mois, puis une fois par mois. (52) (53) (57) (61)

D'autre part, chez les patients à risque, on pourra envisager de mettre en place une ASG. On pourra par exemple réaliser une ASG une à deux fois par semaine au cours de la première semaine, à jeun et en post-prandial, puis une ASG par semaine au cours des trois premiers mois de traitement. (57)

- **Autres mesures clés de la surveillance**

Il peut être utile de surveiller la valeur de l'HbA1c avant la mise en route du traitement. Si cette dernière n'a pas d'utilité dans le diagnostic du diabète iatrogène, elle est indispensable pour détecter les patients ayant un risque potentiel de développer un diabète, mais aussi, elle permet de révéler les patients qui ignorent la présence d'un diabète antérieur à la prise du corticoïde. Les patients avec une HbA1c élevée avant de débuter tout traitement auront plus de risque de développer un diabète iatrogène. (79) (57) (61)

Chez les patients diabétiques avant le début du traitement, une valeur de l'HbA1c supérieure à 8% est synonyme d'un mauvais contrôle glycémique et il sera nécessaire de revoir les modalités du traitement antidiabétique. Chez les patients devant suivre une corticothérapie notamment, on ne pourra prescrire de corticoïde tant que le contrôle glycémique n'est pas obtenu. (78)

À partir du troisième mois de traitement,, le taux d'HbA1c sera contrôlé dans le cadre du suivi glycémique, mais aussi pour vérifier l'efficacité d'un éventuel traitement antidiabétique, ainsi que le bon suivi des MHD par le patient. Le contrôle de l'HbA1c se fera tous les trois mois pendant la première année. En France, l'HbA1c n'est pas utilisée pour le diagnostic du DPT, notamment en raison de certaines situations qui peuvent fausser les résultats, comme la transfusion sanguine, l'anémie, ou encore l'insuffisance rénale chronique. En revanche, l'American Diabetes Association considère qu'il y a un diabète lorsque l'HbA1c est supérieur ou égal à 6,5%. (17) (36) (43) (44) (57)

Notons que certains ARV peuvent abaisser le taux d'HbA1c, ce qui peut fausser le suivi glycémique des patients et engendrer une sous-évaluation du diabète. Certains INTI notamment, comme la lamivudine, induisent une hémolyse, ce qui explique cette baisse. Les IP perturberaient également le taux d'HbA1c. (50)

Par ailleurs, on pourra apprécier la tolérance au glucose grâce au test de l'HGPO. Enfin, il faudra informer le patient des symptômes qui peuvent survenir en cas d'hyperglycémie : polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée. (3) (22) (44) (53) (61)

- **Patients développant un diabète iatrogène**

Si le diagnostic de diabète est confirmé, il faudra que le patient consulte un endocrinologue. Par ailleurs, le contrôle glycémique par ASG se fera plus fréquemment. Il sera effectué au moins 2 fois par jour, soit une fois après le déjeuner et une fois au coucher. D'autres auteurs recommandent de l'effectuer 3 à 4 fois par jour. Ces mesures rapprochées de l'ASG permettent de diminuer la morbi-mortalité. Il faudra de plus se montrer vigilant quant au risque d'acidocétose diabétique, complication rare mais sévère du diabète qui nécessite une intervention médicale immédiate. Afin de détecter cette complication, il faudra tenir informé le patient des symptômes et rechercher une cétonurie si la glycémie dépasse 2,50 g/L. Enfin, à la fin de la corticothérapie, il faudra réitérer le diagnostic du diabète au bout de 6 semaines car il se peut que le diabète persiste. Cela sera complété par un dosage de l'HbA1c 3 mois après l'arrêt du corticoïde. (22) (78) (79) (80) (57)

- **Patients diabétiques avant le traitement**

Chez un patient préalablement diabétique, la surveillance clinique et biologique sera renforcée, quel que soit le traitement antidiabétique. On recommande de procéder à l'ASG plus fréquemment si le patient utilise un lecteur de glycémie, et d'y avoir recours au moins 3 à 4 fois par jour. (78) (79)

3.3. Surveillance lipidique

Le suivi du diabète iatrogène impose également une surveillance étroite du bilan lipidique. En effet, les patients sont fréquemment exposés aux complications cardiovasculaires en raison de leur pathologie et des dyslipidémies engendrées par ces traitements. Chez les patients infectés par le VIH par exemple, on constate un risque plus élevé d'athérosclérose et d'événements coronariens aigus. (78) (52) (48)

Ce bilan comprendra une mesure trimestrielle des triglycérides et du cholestérol lors de la première année de traitement. Si le traitement entraîne une prise de poids, comme c'est le cas pour les antipsychotiques, le patient devra surveiller régulièrement son poids, avec une pesée réalisée avant la mise en route du traitement, puis une pesée tous les mois. Pour les patients transplantés, on recommande de calculer l'IMC à chaque consultation, mais aussi de réaliser un bilan cardiologique comprenant un ECG et une échocardiographie. (48) (61) (85)

3.4. Mesures hygiéno-diététiques

Les MHD incluent les mesures usuelles relatives au diabète de type 2. Par ailleurs, beaucoup de médicaments diabétoènes sont responsables de troubles du métabolisme lipidique, ce qui nécessite un suivi d'autant plus rigoureux des MHD. (36) (78) (44) (48) (61)

Pour les patients infectés par le VIH ainsi que pour les personnes souffrant de dépression, une révision des habitudes alimentaires, l'activité physique, additionnées à un arrêt impératif de l'alcool et du tabac, ont montré une grande efficacité dans la résolution du diabète. (53) (65)

Cependant, les MHD sont difficilement applicables chez les patients dénutris ou présentant un risque de dénutrition, comme c'est le cas chez les patients cancéreux. Il en est de même chez les patients cachectiques atteints du VIH. Pour ces patients, il faudra veiller à ce que les repas soient enrichis en calories sans pour autant être déséquilibrés. Le patient pourra consulter un diététicien afin de l'aider à intégrer ces MHD au quotidien. (30) (41) (81) (53)

3.5. Stratégies thérapeutiques

3.5.1. Évaluation de la balance bénéfice-risque

Avant de vouloir modifier le traitement diabétogène, il est important d'évaluer la balance bénéfice-risque de ce traitement. Or les médicaments diabétogènes s'avèrent indispensables dans le traitement de pathologies lourdes. Il est rarement envisageable de les retirer ou même de diminuer la dose car on risque d'aggraver le pronostic du patient. (41) (53)

Dans le cas des bêtabloquants par exemple, d'après le guide de prévention européen des maladies cardiovasculaires publié en 2012, ces derniers ne devraient pas être prescrits chez les patients hypertendus ayant plusieurs facteurs de risque du diabète. Cependant, lorsqu'il s'agit de pathologies plus sérieuses, comme l'insuffisance cardiaque ou le post-infarctus, on n'a d'autre choix que de prescrire un bêtabloquant, même si le patient risque de développer un diabète, car cette classe reste très efficace pour diminuer la mortalité et la survenue d'ACV graves pouvant être fatals au patient. (74)

Il en est de même avec les statines, lesquelles apportent un bénéfice certain chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire. L'hyperglycémie engendrée est moindre, tandis que la morbi-mortalité cardiovasculaire est nettement diminuée. (75)

3.5.2. Modulation des posologies

Avant de recourir à des hauts dosages en GC, il est judicieux de rechercher la dose minimale efficace. Dans le traitement de la PR par exemple, on recourt d'abord à des doses faibles en GC, ne dépassant pas les 7,5 mg de prednisone par jour par voie orale. Les doses supérieures en GC sont réservées aux complications de la PR telle la vascularite sévère. (81)

Si le patient requiert des doses élevées en GC, une révision du dosage peut suffire à corriger l'hyperglycémie secondaire. Cependant, en pratique, les résultats varient d'un patient à un autre et on ne tire pas toujours les bénéfices escomptés. De plus, il s'agit également de minimiser les autres effets indésirables de ces médicaments tout en

assurant un contrôle optimal de la maladie. (84) (81) (82)

a) Modulation de la corticothérapie

- **Décroissance des doses en corticoïdes**

Avant d'opter pour un traitement antidiabétique, ou simultanément à sa mise en place, il est parfois décidé de diminuer la dose de GC voire de suspendre temporairement le GC le temps que la glycémie se normalise. Or une corticothérapie ne peut être interrompue soudainement, au risque de voir un rebond des symptômes ou un épuisement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Toute diminution doit donc se faire progressivement, par paliers, en surveillant scrupuleusement la survenue d'une rechute. La surveillance des valeurs de la CRP et de la Vitesse de Sédimentation (VS) peut aider dans le choix du bon moment pour diminuer la dose du GC dans les pathologies inflammatoires telle la maladie de Horton. Il est préférable de décroître la dose du GC lorsque la CRP et la VS sont stabilisées à un faible taux. La réduction du dosage en méthylprednisolone a ainsi permis de rééquilibrer la glycémie chez des enfants souffrant de poussée sévère de la maladie de Crohn, sans qu'il y ait eu besoin de recourir à l'insuline. (31) (81) (82) (84)

Cependant, la diminution des doses en GC n'est pas toujours faisable en pratique. En effet, il peut être nécessaire de maintenir la corticothérapie pendant une à plusieurs années avant d'observer une guérison de la pathologie inflammatoire qui autoriserait un sevrage en corticoïde. Parfois le patient est contraint de poursuivre le GC à vie. D'autre part, malgré toutes les précautions prises, le patient se heurte aux rechutes de la maladie. Cela se traduit par une recrudescence des symptômes chaque fois que l'on tente de diminuer la dose de GC, obligeant le patient à prolonger la durée de la corticothérapie. Enfin, il se peut que le diabète persiste malgré la réduction du dosage. (81) (82)

b) Modulation des doses en immunosuppresseurs dans le DPT

Le DPT régresse rapidement lorsqu'on diminue les doses des IS. Environ 50% des patients transplantés voient une amélioration de leur glycémie après une diminution des posologies. Cette diminution peut suffire à restaurer une glycémie normale. Cependant, chez certains patients, cette rémission est de courte durée et le diabète

fait une réapparition lors de la deuxième année post-transplantation. La diminution des doses doit être très progressive et nécessite une coopération entre l'endocrinologue et l'équipe de transplantation. La mise en place du traitement de maintenance est une étape particulièrement longue. La dose minimale efficace d'IS permettant l'absence de rejet est atteinte au bout d'un an. (41) (44)

- **Diminution des doses en ICN**

Une première mesure consiste à administrer une dose plus faible d'ICN. Cette réduction doit être modérée afin de ne pas diminuer le niveau de l'immunosuppression. En diminuant la dose de tacrolimus, passée de 9,5 à 6,4 ng/ml, une étude a ainsi constaté une augmentation de la sécrétion d'insuline. À cela s'est ajoutée une légère diminution de l'HbA1c. En revanche, il n'y a pas eu de changement au niveau des taux de lipides. Par ailleurs, on trouve dans de nombreuses études que la diminution de la dose d'ICN permet d'améliorer la survie du greffon et de diminuer le taux de rejet. (43) (90)

- **Diminution des doses en corticoïdes**

En parallèle de cette modulation de la dose d'ICN, on préconise une diminution des doses en GC, voire un arrêt des GC. Le sevrage est progressif, allant de 1 à 6 mois. Les conditions pour réaliser ce sevrage sont un bon fonctionnement de l'organe transplanté, ainsi qu'une absence de rejet. Les bénéfices observés au travers des études sont mitigés et il faut donc évaluer la balance bénéfice-risque au cas par cas pour chaque patient. (41) (43) (44)

Une étude portée sur 5 ans a comparé les bénéfices obtenus après un arrêt précoce de la corticothérapie aux bénéfices observés lors de la poursuite des GC avec des doses réduites. Un premier constat a été un nombre de rejets aigus plus important dans le groupe sans GC. L'arrêt des GC a cependant permis de réduire la triglycéridémie ainsi que le poids des patients, facteurs de risque cardiovasculaire. Le recours à l'insuline a été moins important chez les patients sans GC. Finalement, la fonction rénale et l'incidence du DPT se sont révélées identiques dans les deux groupes. On peut cependant trouver dans une autre étude que l'arrêt des GC à la sortie de l'hôpital est associé à un risque inférieur de développer un DPT dans les 3 ans qui suivent une transplantation du rein. (43) (87) (88) (89)

Enfin, il ne faut pas oublier que l'arrêt du GC ou la diminution des doses peuvent avoir un impact sur la greffe. Certaines études affirment qu'il n'y a pas de risque de rejet ou de perte du greffon. D'autres études affirment le contraire et notent une augmentation du taux de rejet ou une altération de la fonctionnalité du greffon. Une étude plus détaillée a confirmé le risque pour le greffon en cas d'arrêt de la corticothérapie dans les mois suivant la transplantation. Il faudrait attendre plus de 2 ans avant d'envisager l'arrêt du corticoïde si on veut minimiser le risque de rejet. Dans de rares cas, le diabète persiste longtemps après l'arrêt du GC. Si l'ajustement de la corticothérapie est impossible, il faudra se tourner vers un traitement antidiabétique. (41) (43) (83)

c) Modulation des doses en somatostatinerigues

- **Diminution des doses**

La diminution des doses permet dans certains cas d'empêcher la survenue d'une hyperglycémie. Ainsi, au travers des études, les patients recevant une dose de 40 mg de pasiréotide ont été un peu moins nombreux à présenter une hyperglycémie par rapport à ceux recevant une dose de 60 mg. (57)

- **Arrêt du traitement**

Chez les patients présentant la maladie de Cushing, le diabète peut amener à arrêter le pasiréotide. L'hyperglycémie peut alors régresser et finalement disparaître. Cependant, cet arrêt n'est possible que s'il y a une normalisation de la cortisolémie. (57)

d) Modulation des doses en antipsychotiques

La réduction des posologies en antipsychotiques ou l'arrêt de ces médicaments permet de résoudre la plupart des hyperglycémies. Chez des patients traités par olanzapine, 78% des patients ont vu une nette amélioration de leur glycémie grâce à l'application de ces mesures. Cependant, les hyperglycémies réapparaissent dans huit cas sur dix après la réintroduction de l'olanzapine. D'autre part, on remarque que chez certains patients, l'ajustement posologique n'a pas permis de faire régresser l'hyperglycémie. De même, l'hyperglycémie peut persister après l'arrêt de l'antipsychotique. (61)

e) Modulation des doses des inhibiteurs de la mTOR

La posologie sera adaptée en fonction de la sévérité des troubles glucidiques et lipidiques. Une hyperglycémie sévère peut amener à arrêter le traitement. Certaines études se sont référées à la classification des Critères Communs de Toxicité, établie par l'Institut National du Cancer. Celle-ci expose les différents grades de la toxicité métabolique des inhibiteurs de la mTOR (Annexe 7). (91)

Dans ces études, un arrêt de l'anticancéreux était décidé pour les grades 3 et 4. Pour le grade 4, cet arrêt était définitif. Pour les grades 1 et 2, une diminution des doses a été entreprise. Avec l'évérolimus par exemple, dont la posologie initiale est de 10 mg par jour, un premier palier a permis de diminuer la dose à 5 mg par jour. La dose de 5 mg a ensuite été alternée un jour sur deux. Si les troubles métaboliques persistaient malgré les paliers de diminution, l'anticancéreux était alors définitivement arrêté. (91)

3.5.3. Alternatives médicamenteuses

Des alternatives médicamenteuses peuvent être employées, à condition qu'elles n'altèrent pas l'efficacité de la thérapie. En pratique, il est rare et délicat de modifier le traitement en vue de restaurer la glycémie. En effet, les pathologies traitées sont lourdes et il s'agit de médicaments indispensables que l'on peut difficilement remplacer. La balance bénéfice-risque incite donc la plupart du temps à poursuivre le traitement quel que soit le degré de l'hyperglycémie. La décision de changer de molécule reste à l'appréciation du médecin. (82)

a) Alternatives aux corticoïdes

Diverses classes médicamenteuses peuvent se substituer aux GC. Dans le traitement de la PR par exemple, les GC ont vu leur prescription diminuée du fait de l'apparition de nouveaux traitements de fond plus efficaces et qui ne présentent pas de surrisque cardiovasculaire, tels le méthotrexate, le léflunomide, ou les anti-TNF α . Les AINS ne constituent pas une alternative efficace et présentent des effets indésirables qui rendent la balance bénéfice-risque défavorable pour une utilisation au long cours. En revanche, il n'existe pas d'alternative possible chez les patients corticodépendants, lesquels souffrent d'une forme sévère insuffisamment soulagée par les AINS et pour laquelle aucun autre traitement n'a fait preuve d'efficacité. (81) (82)

b) Alternatives aux inhibiteurs de la calcineurine

- **Le sirolimus**

Le sirolimus permet d'améliorer significativement le métabolisme glucidique. Des études ont été menées afin de comparer l'efficacité du passage au sirolimus à la diminution des doses en ICN chez des patients transplantés ayant développé un DPT. Les résultats ont été probants puisque 80% des sujets sous sirolimus ont assisté à une rémission de leur DPT, tandis que 37,5% des patients ayant poursuivi leur ICN avec une dose diminuée sont parvenus au même résultat. Dans cette étude, l'utilisation du sirolimus seul, sans association avec un ICN, n'a pas eu d'impact sur les rejets aigus. Enfin, concernant le risque cardiovasculaire, il a été montré que le sirolimus ralentit efficacement la progression de la plaque d'athérome. En pratique, on réserve ce traitement dans les situations où on veut préserver la fonction rénale et éviter la survenue de cancers chez les patients à risque. Il n'y a pas d'indication dans le DPT, malgré les bénéfices rapportés. (41) (86)

Par ailleurs, si certaines études sont parvenues à montrer des résultats positifs, dans d'autres études, aucune baisse de l'incidence du diabète n'a été constatée, ce qui amène à conclure que le sirolimus n'est pas une solution métabolique satisfaisante. Outre son inefficacité, l'emploi du sirolimus seul, sans ICN, augmente l'incidence des rejets aigus ainsi que des complications chirurgicales. De plus, le patient peut ne pas supporter les effets indésirables de ce dernier. En raison des effets indésirables du sirolimus et du risque plus important de rejet aigu, le moment de la conversion est une étape délicate qui nécessite une courte hospitalisation du patient. (43) (86)

En pratique, la conversion d'un ICN en sirolimus est difficile à mettre en place. Dans un premier temps, lors du traitement d'initiation, le sirolimus doit être associé à la ciclosporine et aux corticoïdes. Puis, dans un second temps, lors du traitement d'entretien, la ciclosporine est progressivement arrêtée. Seuls sont poursuivis les corticoïdes associés au sirolimus. De nombreuses règles doivent de plus être respectées et rendent contraignante la réalisation de cette conversion. Enfin, même s'il atténue le DPT, le sirolimus reste un médicament diabétogène : diabète et hyperglycémie comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents de cet IS. (41)

(86)

- **L'évérolimus**

Des expériences ont été menées afin de constater les effets de la conversion des ICN en évérolimus. Contrairement au sirolimus, l'évérolimus n'a pas montré d'intérêt dans l'amélioration du DPT. La probabilité de développer un diabète chez les patients convertis s'est révélée similaire à celle des patients ayant continué leur ICN. (92)

- **Les anti-métabolites**

Le mycophénolate et l'azathioprine seraient associés à un risque plus faible de DPT. L'incidence du DPT serait diminuée d'environ 20%. Cependant, leur rôle n'a pas été approfondi au travers des études et de telles suppositions nécessitent de plus amples recherches. De plus, l'ajout d'un anti-métabolite au traitement IS peut amener à réduire les doses des autres IS, ce qui participe à l'amélioration du diabète. (93)

c) Alternatives aux antirétroviraux

L'arrêt du traitement ARV est inenvisageable car il provoquerait une progression de l'infection VIH qui pourrait être fatale pour le patient, sans compter la recrudescence des infections opportunistes que cela engendrerait. Le remplacement par des ARV moins diabéto-gènes est donc une solution intéressante en vue d'améliorer le diabète. Des nouvelles molécules sont apparues au fil du temps, qui ont l'avantage de comporter beaucoup moins d'effets indésirables au niveau du métabolisme glucidique. Cependant, malgré le changement de thérapeutique, il est fréquent que le diabète perdure. (53) (51)

- **Alternatives de classe**

Classe des IP

Les IP devront être évités chez les patients à haut risque de développer un diabète, en particulier ceux ayant des antécédents familiaux de diabète ainsi que les patients présentant une intolérance au glucose lors de l'HGPO. Si le recours aux IP est indispensable, il faudra se tourner vers des molécules récentes tels l'atazanavir ou le saquinavir, lesquels se caractérisent par un meilleur profil de tolérance glucidique. (94) (52)

Classe des INTI

Les INTI n'induisant pas d'insulinorésistance sont le ténofovir, l'abacavir et l'emtricitabine. (52)

Classe des INNTI

Tous les INNTI sont associés à un risque nul ou faible de diabète. Seul l'étravirine compte le diabète parmi ses effets indésirables. Cependant, des essais ont montré une amélioration de la tolérance au glucose lorsqu'on arrête un IP et qu'on introduit l'étravirine à la place. L'éfavirenz et la névirapine pourront également être introduits à la place des IP. (95) (52)

- **Autres classes**

Il existe des classes plus récentes tels les inhibiteurs du Récepteur C-C chimiokine de type 5 (CCR5) et les inhibiteurs de l'intégrase, pour lesquels le profil métabolique est plus satisfaisant. (52)

d) Alternative aux somatostatinerigiques

Il existe une forme retard pour le pasiréotide, qui permet l'administration du produit une fois toutes les 4 semaines. On a noté un taux moins élevé d'hyperglycémies avec cette forme retard par rapport à la forme immédiate administrée deux fois par jour. (57)

e) Alternative aux antipsychotiques

La rispéridone permet de réduire de façon importante la résistance à l'insuline et d'améliorer la fonction des cellules bêta de Langerhans en moins de 6 semaines. De plus, elle permet une diminution des taux de triglycérides et un gain de poids moindre par rapport à la clozapine et l'olanzapine. Dans une étude, le passage de l'olanzapine à la rispéridone a ainsi permis d'améliorer l'hyperglycémie. (61)

f) Alternatives aux antidépresseurs

ISRS

Les antidépresseurs à action sérotoninergique dominante augmentent la sensibilité à l'insuline et peuvent diminuer la glycémie. Dans une étude, l'administration de fluoxétine chez un patient diabétique a ainsi permis de diminuer l'hyperglycémie. De plus, cette molécule est souvent associée à une baisse de l'appétit. Dans une autre étude, l'utilisation de la sertraline pour traiter un épisode dépressif majeur a permis de baisser significativement l'HbA1c. (62) (64) (65)

Autres classes

Les IRSNA perturbent peu le métabolisme glucidique. La mirtazapine améliore la tolérance au glucose, malgré la prise de poids chez les individus traités. Ainsi, les patients traités par mirtazapine voient leur glycémie baisser lors d'une HGPO. L'hypothèse avancée pour expliquer cette baisse serait un antagonisme des récepteurs α_2 adrénergiques par la mirtazapine. (62) (96)

g) Alternatives aux diurétiques thiazidiques

L'effet diabétogène de l'hydrochlorothiazide peut être prévenu en administrant simultanément un diurétique d'épargne potassique tel l'amiloride ou la spironolactone. En effet, la correction de la kaliémie lors de la première année de traitement permet de réduire significativement le risque de diabète. On préconise donc, chez les individus hypertendus à risque de diabète, d'associer le diurétique thiazidique à un antagoniste du système rénine angiotensine. (68) (97)

h) Alternatives aux diurétiques thiazide-like

L'indapamide présente une formulation dosée à 1,5 mg à libération prolongée qui a l'avantage de ne pas engendrer de perturbations au niveau métabolique. Cette formulation minimise la dose, donc les effets indésirables de l'indapamide, et a une efficacité anti-hypertensive identique à la formulation dosée à 2,5 mg qui est à libération immédiate. Cependant, on ne peut utiliser cette classe pour remplacer l'hydrochlorothiazide car les diurétiques thiazidiques et thiazide-like ne sont pas interchangeables. (68)

3.5.4. Recours aux antidiabétiques

La décision de traiter un diabète iatrogène, ainsi que le choix de l'antidiabétique, doivent prendre en compte la sévérité de l'hyperglycémie, la durée de la corticothérapie, ainsi que l'état pathologique du patient. Il n'y a pas de règles officielles en matière de diabète iatrogène. On se référera donc à la stratégie thérapeutique mise en place pour traiter un diabète de type 2 (Annexe 8).

Les hyperglycémies sévères ainsi que les acidocétoses nécessiteront une insulinothérapie d'emblée. Pour certaines formes de diabète iatrogène, les modalités du traitement antidiabétique diffèrent quelque peu des recommandations qui s'appliquent au patient diabétique de type 2. Les objectifs glycémiques sont identiques à ceux du patient diabétique de type 2. Pour un patient sans comorbidité, dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, ces objectifs sont : une glycémie préprandiale <130 mg/dL, une glycémie postprandiale <180 mg/dL, une HbA1c <7%. Enfin, quel que soit le traitement médicamenteux mis en place, les MHD devront être respectées par le patient. (20) (17) (36) (41) (44) (48)

a) Diabète cortico-induit

- **Traitement par ADO**

En cas de diabète avéré, toutes les classes d'ADO peuvent être utilisées. L'association biguanide/gliptine est particulièrement adaptée au diabète cortico-induit : la metformine inhibe la néoglucogenèse hépatique tandis que la gliptine corrige l'hyperglycémie post-prandiale. De plus, la metformine expose moins au risque d'hypoglycémie. Les glinides sont également préconisés car ils agissent avec un délai et une durée d'action courts, ce qui coïncide au profil hyperglycémique de la plupart des GC administrés une fois par jour, pour lesquels l'effet hyperglycémiant disparaît au cours de la nuit. (17) (20) (30)

À l'inverse, les sulfamides ne sont pas utilisés en premier recours en raison du risque significatif d'hypoglycémie nocturne. On pourra cependant les utiliser dans les cas suivants (17) (20) :

- GC à action intermédiaire administrés deux fois par jour ou plus
- GC à longue durée d'action telle la dexaméthasone
- GC administrés par voie intra-articulaire

En effet, dans ces situations, l'hyperglycémie se prolonge toute la journée, d'où le recours à un ADO de durée d'action prolongée, approchant les 24 heures. De plus, le risque d'hypoglycémie nocturne s'en trouve diminué. Il faudra malgré tout être vigilant lorsque la dose en GC est réduite ou lorsque la prise du soir est supprimée car on pourra alors observer une recrudescence de ces hypoglycémies. (17) (20)

D'autre part, l'utilisation des ADO présente des inconvénients. Tout d'abord, le délai d'action peut s'avérer assez long, comme c'est le cas de la metformine, ce qui empêche une correction rapide du déséquilibre glycémique. Ensuite, leur profil d'activité au cours de la journée ne coïncide pas toujours avec le profil de l'hyperglycémie générée par les GC. Enfin, les nombreuses contre-indications rendent difficiles leur utilisation chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux. (17) (20)

- **nouveaux antidiabétiques**

Concernant les nouvelles classes d'antidiabétiques mises sur le marché, les études sont encore en cours concernant l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 et des analogues du GLP-1. L'exénatide notamment, augmente l'insulinosécrétion postprandiale tout en diminuant la sécrétion de glucagon ainsi que la vidange gastrique. De plus ces classes ne comportent pas de risque d'hypoglycémie et ont un court délai d'action. (17) (20) (80)

- **Insulinothérapie**

Souvent, quand il s'agit de corticothérapie à dose élevée, le recours aux ADO ne permet pas de corriger efficacement le diabète, imposant le recours à l'insuline. C'est également le cas lorsque les GC sont associés à d'autres IS, engendrant une hyperglycémie plus sévère. L'insuline a l'avantage d'agir immédiatement et d'exercer un pouvoir hypoglycémiant plus marqué, la rendant plus efficace pour traiter un diabète cortico-induit. De plus, on peut adapter les doses précisément aux besoins du patient. Les doses seront fonction du poids du patient, de la dose en GC, du type de GC utilisé, ainsi que de la sévérité de l'hyperglycémie. Les glycémies capillaires permettront

d'adapter les besoins en insuline. Tous ces critères en font un antidiabétique de premier choix quand les ADO sont contre-indiqués ou quand la glycémie dépasse 2 g/L. Le choix du type d'insuline se fait en fonction du profil pharmacodynamique du GC : (17) (20)

GC à durée d'action intermédiaire, administré une seule fois par jour

Pour la prednisone, qui a une durée d'action comprise entre 12 et 16h, le choix se portera sur une insuline intermédiaire, c'est à dire une insuline NPH, que l'on injectera le matin. Le choix pourra également se porter sur une insuline pré-mélangée, comme par exemple l'insuline lispro protamine, que l'on injectera de la même façon, avant le petit-déjeuner, ainsi qu'avant le repas de midi si la glycémie reste élevée l'après-midi. Ces catégories d'insuline ont la particularité commune d'avoir une durée d'action située entre 15 et 24 heures en moyenne, avec un pic d'activité allant de 2 à 8 h pour la plupart. Elles ont donc un profil d'activité très proche des caractéristiques de l'hyperglycémie engendrée par la prednisone, pour laquelle l'effet hyperglycémiant est maximal au bout de 4 à 6 h. (17) (20) (79) (80)

GC à durée d'action intermédiaire, administré deux fois par jour ou plus

On recommande les mêmes insulines que précédemment : insuline intermédiaire et insuline pré-mélangée. Le patient ne recevra pas une injection d'insuline par jour, mais deux. La dose totale d'insuline sera répartie de la façon suivante : 2/3 avant le petit-déjeuner, et 1/3 avant le repas du soir. La dose d'insuline administrée le matin se fera en fonction de la valeur de la glycémie mesurée la veille juste avant le dîner, tandis que la dose d'insuline du soir devra être ajustée en fonction de la glycémie obtenue au matin avant le petit-déjeuner. S'il y a des changements dans la posologie du GC, il faudra également adapter la dose en insuline en fonction du moment de prise du GC. Si on change la posologie du GC administré le matin, il faudra ajuster la dose d'insuline injectée avant le petit-déjeuner. S'il s'agit de la posologie du GC pris l'après-midi, il faudra revoir la dose d'insuline injectée avant le dîner. (20) (79)

GC à longue durée d'action et GC injecté par voie intra-articulaire

Pour les GC qui ont une durée d'action longue, telle la DXM, et les GC utilisés pour les infiltrations, on préférera une insuline lente, par exemple des analogues lents comme la glargine ou le détémir. Ces derniers n'ont pas de pic d'activité et ont une durée

d'action longue allant de 20 à 24 h, ce qui leur permet de couvrir la période de l'hyperglycémie, laquelle s'étend sur toute la journée pour ce type de GC. On administrera l'insuline une fois par jour, en se basant sur les résultats de la glycémie à jeun ou de la glycémie préprandiale du dîner. (17) (20) (80)

GC et hyperglycémie post-prandiale

En plus de l'insuline lente ou intermédiaire, il faudra prévoir l'injection d'insuline rapide avant chaque repas puisque les GC génèrent une hyperglycémie post-prandiale. L'adjonction d'insuline rapide après le repas est également possible pour les patients prenant des collations. La mesure des glycémies capillaires est indispensable pour connaître les besoins réels en insuline. (79) (80)

GC et pompe à insuline

Lorsque les fluctuations des besoins en insuline rendent difficile l'adaptation des doses en insuline, le recours à la pompe à insuline est recommandé car la glycémie est mieux contrôlée et cela améliore la qualité de vie du patient. (17) (78)

b) Diabète post-transplantation

• Traitement par ADO

Une surveillance étroite de la fonction rénale est requise dans le choix de l'ADO, notamment en cas de transplantation rénale. Cette fonction rénale pourra être altérée en raison de l'effet néphrotoxique des ICN. (41) (44)

Metformine

La metformine agit efficacement au niveau de l'insulinorésistance. En pratique, le recours à la metformine s'avère sûr et efficace pour la plupart des patients transplantés rénaux. En effet, la clairance à la créatinine est très souvent supérieure à 50 ml/min chez les patients dont la greffe rénale fonctionne correctement, ce qui autorise l'emploi de la metformine. Cette dernière constitue donc l'ADO de première ligne pour le traitement du DPT après une transplantation rénale. (41) (44)

Sulfamides hypoglycémiants

La classe des sulfamides est également très largement utilisée, et nécessite la même précaution d'utilisation vis-à-vis de la fonction rénale. Elle comporte de plus un risque d'hypoglycémie. D'autre part, les sulfamides favorisent la prise de poids, tout comme les GC, et devront donc être évités chez les patients sujets à ce problème. (41) (44)

Glinides

En cas de dysfonction sévère de la greffe rénale, le choix se portera sur le répaglinide. Les glinides ont l'avantage d'avoir une demi-vie courte, ce qui facilite la résolution d'un éventuel épisode hypoglycémique. De plus, ils agissent au niveau des hyperglycémies post-prandiales. Enfin, les dosages disponibles permettent une adaptation posologique plus souple. (41) (44)

Analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4

L'utilisation de ces antidiabétiques est moins courante. Ils ont l'avantage de ne pas causer d'hypoglycémie. Cependant, les analogues du GLP-1 causent fréquemment des nausées et des vomissements, ce qui peut nuire à la prise du traitement IS. Il faudra leur préférer les inhibiteurs de la DPP-4, lesquels sont mieux tolérés au niveau digestif. (44) (98)

• **Insulinothérapie**

L'insulinothérapie est recommandée lorsque le traitement par ADO n'est pas suffisamment efficace pour rétablir une glycémie stable, ou lorsque les ADO sont mal tolérés par le patient du fait des EI, ou encore quand les contre-indications rendent impossible le recours aux ADO. Il apparaît que les patients sous tacrolimus ont plus souvent recours à l'insuline par rapport aux patients sous ciclosporine. Certaines études avancent qu'il faudrait passer à l'insuline lorsque la glycémie dépasse 120 mg/dl (6,7 mmol/l) avant le repas, 160 mg/dl (8,9 mmol/l) après le repas, et lorsque la valeur de l'HbA1c est > 7,5%. L'insuline est également indiquée dans les situations aiguës, tels les états de déshydratation, ou l'insuffisance rénale sévère. (44) (99) (100)

En cas de décompensation métabolique, tel un coma hyperosmolaire, des injections d'insuline devront être administrées sans délai au patient. Une insulinothérapie est

également initiée lorsque le patient rencontre une hyperglycémie sévère suite à l'administration de fortes doses en GC, doses qui s'avèrent nécessaires pour traiter un épisode de rejet aigu. L'insuline apparaît comme un traitement plus sûr du DPT, en particulier lorsque le greffon rénal n'est pas encore pleinement fonctionnel. Le type d'insuline administrée dépendra notamment de la corticothérapie. Une ASG pratiquée plusieurs fois par jour permettra d'adapter les besoins en insuline. Lorsque les doses en IS seront diminuées, la glycémie chutera rapidement jusqu'à se normaliser, et on verra les besoins en insuline diminuer brutalement. (98)

c) Diabète induit par les antirétroviraux

- **Traitement par ADO**

En raison de l'insulinorésistance prédominante dans ce type de diabète, il est judicieux de proposer en premier lieu des ADO insulinosensibilisateurs telle la metformine avant d'essayer les ADO stimulant la sécrétion d'insuline tels les sulfamides, les glinides, ou encore les inhibiteurs de la DPP-4. (53)

Metformine

La metformine demeure en première ligne thérapeutique chez le patient normopondéral, ou en surpoids, ou présentant une lipodystrophie à prédominance lipohypertrophique. Elle devra être évitée chez le patient lipoatrophique afin de ne pas accentuer la perte de poids. Concernant la tolérance digestive, il se peut que la metformine soit mal tolérée chez les patients cachectiques en raison des nausées et des diarrhées fréquemment rencontrées avec cet ADO. D'autre part, il faudra se montrer prudent en cas de prescription avec certains INTI telle la stavudine car cela favorise le risque d'acidose lactique en raison de la toxicité mitochondriale des ARV. (53)

Glinides et sulfamides

Ces ADO ont un délai d'action plutôt rapide. Ils sont utiles quand le diabète inclut un défaut de sécrétion d'insuline, comme c'est le cas avec certains IP. Néanmoins, leur efficacité peut s'avérer insuffisante lorsque la résistance à l'insuline est sévère. (53)

Analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4

Ceux-ci ne sont pas recommandés en raison du manque d'études concernant leur utilisation chez le patient infecté par le VIH. Le liraglutide et l'exénatide, analogues du GLP-1, semblent prometteurs au vu des résultats publiés dans une étude mettant en avant l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la diminution de la pression artérielle et la perte de poids. En revanche, il faut se montrer prudent avec les gliptines car on a pu constater une augmentation du nombre d'infections avec la sitagliptine. (53)

• **Insulinothérapie**

L'insuline est l'antidiabétique de premier choix. Ses avantages sont nombreux. Elle n'interagit pas avec les ARV. Elle corrige à la fois le déficit en insuline et l'insulinorésistance. De plus, elle diminue les marqueurs de l'inflammation tel le TNF- α . Certaines classes, tels les IP, verront de meilleurs résultats si on administre de l'insuline. On rapporte ainsi des cas où une insulinothérapie a été mise en place conjointement à l'arrêt de l'IP et au suivi d'un régime alimentaire sain. Cependant, le diabète peut réapparaître lorsque l'IP est réintroduit. Les patients sous pentamidine se verront également administrer de l'insuline en raison de la destruction des cellules β pancréatiques. (53)

Concernant le choix des insulines, on pourra utiliser les insulines pré-mélangées tout comme les insulines du basal-bolus. Les analogues de l'insuline seront préférés aux insulines humaines car ils génèrent moins d'hypoglycémies, y compris les hypoglycémies nocturnes, mais aussi parce qu'ils permettent un meilleur contrôle de la glycémie. Ainsi, avec les analogues lents, les glycémies matinales sont meilleures. Quant aux analogues rapides, ils réduisent plus efficacement la glycémie post-prandiale. De plus, grâce aux analogues, la prise de poids est limitée, et la diminution de l'HbA1c est significative. (53)

d) Diabète induit par les somatostatinerqiques

On privilégiera la classe des inhibiteurs de la DPP-4 et celle des analogues du GLP-1, lesquelles ont montré une plus grande efficacité dans la résolution des troubles glycémiques induits par le pasiréotide par rapport à la metformine. Si malgré l'ajout de ces antidiabétiques, l'HbA1c reste supérieure à 7%, on rajoutera de la metformine au

premier antidiabétique prescrit. (57)

3.5.5. Patients ayant un diabète préexistant

Il est primordial de réévaluer le traitement antidiabétique et de l'intensifier si nécessaire afin de prévenir les hyperglycémies sévères, lesquelles peuvent aboutir à des décompensations métaboliques sérieuses. Chez le patient diabétique de type 1, une hyperglycémie sévère associée à une dose insuffisante d'insuline fera craindre une acidocétose. Chez le patient diabétique de type 2, une hyperglycémie sévère pourra, dans un contexte de déshydratation importante, évoluer en coma hyperosmolaire. Le risque de décompensation est plus grand chez les patients dont le diabète n'est pas équilibré. (57) (78)

Patients sous ADO

Chez un patient préalablement diabétique, une adaptation des doses en ADO peut être nécessaire avant et après la corticothérapie. Il peut être décidé d'augmenter la posologie ou de rajouter un ADO pour rechercher une synergie d'action. Cependant, l'adaptation du traitement ADO peut s'avérer difficile, et il peut être préférable de passer à l'insuline. En général, le passage à l'insuline est décidé lorsqu'on ne parvient pas à maintenir une glycémie ≤ 2 g/L. Cette décision dépend également de la valeur de l'hémoglobine glyquée relevée avant la mise en route du corticoïde. Lorsque l'HbA1c est supérieure à 8%, l'insuline est prescrite systématiquement. D'autre part, l'âge est un facteur déterminant puisque les patients diabétiques de type 2 de plus de 70 ans ont 3 fois plus de risque de passer à l'insuline. (36) (20) (53) (57) (78)

Patients sous insuline

Si le patient est diabétique de type 1, il peut s'avérer indispensable d'augmenter la dose quotidienne d'insuline, ainsi que de modifier le schéma de l'insulinothérapie ou le type d'insuline administrée. On pourra par exemple augmenter la dose du matin de 20% si le patient est sous insuline prémélangée et reçoit une dose unique de prednisone le matin. La dose en insuline du déjeuner et parfois même celle du dîner devront aussi être majorées chez les patients suivant un schéma basal-bolus. Chez certains patients, les doses en insuline sont majorées de 40%. Ces doses sont ensuite

ajustées en fonction des résultats de l'ASG. (17) (22) (79)

3.5.6. Médicaments du risque cardiovasculaire

D'autres classes thérapeutiques sont couramment prescrites aux patients diabétiques pour corriger une éventuelle hypertension artérielle et surtout parce qu'ils réduisent la morbi-mortalité cardiovasculaire bien plus efficacement par rapport au traitement antidiabétique. De plus ils sont connus pour avoir un effet néphroprotecteur. Pour les patients ayant un risque cardio-vasculaire fort ou modeste, la bithérapie recommandée est l'association Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) + statines. Les IEC appartiennent à la classe des anti-hypertenseurs et les statines sont des anti-hypercholestérolémiantes. On les préconise même si le patient ne souffre pas d'HTA ou d'hypercholestérolémie. Chez le patient transplanté par exemple, statines et fibrates sont souvent prescrits en raison des dyslipidémies fréquemment observées. De plus, il est impératif de prendre en charge l'HTA car celle-ci augmente la morbi-mortalité cardio-vasculaire et restreint la durée de vie du greffon. Enfin, pour les patients à haut risque cardio-vasculaire, on peut envisager l'aspirine à faible dose. (44) (48) (98)

CONCLUSION

Le diabète iatrogène se rencontre principalement chez des patients porteurs de pathologies lourdes, nécessitant l'administration d'un arsenal médicamenteux sur des périodes plus ou moins longues. Les enjeux liés à la gravité de la maladie initialement traitée sont bien plus conséquents que le risque lié au diabète, lequel se prévient aisément par des MHD, et se traite efficacement par le recours si besoin aux ADO ou à l'insuline. Il est donc rare d'arrêter un traitement qui provoque une hyperglycémie. Il ne faut pas éluder pour autant cet effet indésirable, en particulier dans le cas où s'il s'agit de médicaments que l'on prend au long cours, car on connaît la gravité des complications liées au diabète, lesquelles apparaissent rapidement si on ne fait rien. Rappelons que le diabète de type 2 est une maladie insidieuse qui s'installe sans symptômes, suscitant la passivité des patients. Ici les patients seront d'autant plus négligents qu'ils sont confrontés à de lourdes pathologies et qu'ils doivent suivre des traitements contraignants avec de nombreux effets indésirables. Parmi ces effets indésirables, le risque de diabète ne retient pas forcément l'attention car il est beaucoup moins alarmant comparé aux autres effets secondaires. La gestion du diabète iatrogène s'avère donc plus complexe par rapport à la gestion d'un diabète classique. Elle implique une coopération entre les différents médecins qui se chargent du patient. À l'officine, le pharmacien devra se montrer compréhensif, rassurant et encourageant quant au suivi et à la prise en charge du diabète iatrogène. Il devra s'assurer quand il le peut de la bonne observance du traitement antidiabétique et de la réalisation régulière de l'ASG. Il n'en sera que plus bénéfique aux patients de les aider à surveiller l'apparition des troubles glycémiques et de leur rappeler les conseils hygiéno-diététiques pour éviter la survenue d'un diabète.

TABLEAUX

Tableau 1 : Inhibiteurs du CYP 3A4 (37) (40)

Tableau 2 : Les antirétroviraux diabétogènes (52)

Tableau 3 : Les agents somatostatinerigiques (55) (56)

ANNEXES

Annexe 1

Les 4 grades de la neuropathie diabétique (6)

Grade	Définition	Mesures préventives	Fréquence du suivi
Grade 0	Absence de neuropathie sensitive	Recherche de neuropathie, d'artérite, d'une déformation	– 1 fois/an (médecin généraliste MG)
Grade 1	Neuropathie sensitive isolée repérée par un défaut de perception de la pression du monofilament	- Examen des pieds et évaluation du chaussage - Éducation du patient (hygiène, examen des pieds et des ongles, conseils de chaussage...), aide de l'entourage.	– 1 fois/6 mois (MG) – Podologue
Grade 2	Neuropathie sensitive associée à : – une artériopathie des membres inférieurs et/ou – une déformation du pied	Idem grade 1 + Soins de pédicurie réguliers + Correction des anomalies biomécaniques + Avis sur l'indication d'orthèses et d'un chaussage approprié + Prise en charge de l'artériopathie, si existant	– 1 fois/3 mois (MG) – Podologue tous les 2 mois – Infirmier si patients âgés ou handicap – Diabétologue – Recours à un réseau de santé
Grade 3	Antécédent d'ulcération du pied évoluant depuis plus de quatre semaines et/ou d'amputation du membre inférieur	– Renforcement des mesures du grade 2 – Appareillage systématique (défini par le centre spécialisé) – Surveillance régulière (centre spécialisé ou diabétologue)	Idem grade 2 + centre spécialisé (bilan annuel) – Podologue au moins tous les 2 mois – Diabétologue

Annexe 2

Index glycémique des aliments

d'après Brand Miller 2009 et Foster et al 2002 (9)

IG élevé (> 70)	IG modéré (entre 56 et 69)	IG bas (< 55)
Fruits		
Dattes 103	Melon 67 Cerises 63 Banane bien mûre 65 Figs sèches 61 Raisins secs 64 Ananas 59 Abricots au sirop 64	Pomme fraîche ou poire 38 Abricots secs 30 Pamplemousse 25 Raisin 53 Banane pas trop mûre 52 Kiwi 53 Orange 42
Légumes, légumineuses, pommes de terre		
Pomme de terre cuite au four 95 Purée de pomme de terre instantanée 83 Pomme de terre pelée bouillie 78 Frites 8	Pomme de terre avec la peau à la vapeur 65	Tous les légumes crus ont un IG bas voire très bas (<15) Carottes crues 16 Carottes cuites 47 Lentilles corail 26 Lentilles en conserve 48 Pois chiche secs cuits à l'eau 28 Petits pois 41
Céréales et produits dérivés		
Baguette blanche 95 Baguette blanche (60 g) avec pâte à tartiner au chocolat (20 g) 72 Pain de mie blanc 70 Pain de mie complet 71 Flocons d'avoine instantanés 82 Galettes de riz soufflé 85 Riz à cuisson rapide 6 min 87	Pain complet 65 Baguette blanche (60 g) avec beurre (10 g) et confiture de framboise (20 g) 62 Croissant 67 Biscuits au chocolat 56 Flocons d'avoine 59 Riz blanc cuit à l'eau 64	Pain intégral 49 Biscuit sec 50 Biscuits pour petit-déjeuner 42 Muesli naturel 49 Vermicelles 35 Spaghettis cuisson 15 min 44 Blé cuisson 10 min 50 Riz brun 50
Sodas et boissons		
	Cola 63 Soda orange 68 Bière 66	Jus de pomme 44 Jus d'orange pur jus 50
Sucreries, snacks, junk-food		
Confiseries 78 Gaufres 76 Corn flakes 77 Pain hamburger 85	Sucre blanc 68 Barre chocolat-caramel 68 Pain au chocolat 65 Miel 62 Confiture 6 Mayonnaise 60	Barre biscuitée au chocolat 44 Sirop d'érable 54 Confiture allégée en sucre 55 Nutella 55 Chips 54 Pizza 36 ketchup ou moutarde 55
Produits laitiers		
	Lait concentré sucré 61	Yaourt aux fruits 26 Lait entier 27 Lait demi-écrémé 3

Annexe 3

Les différents types d'insuline (13)

Insulines humaines		
Insulines rapides	ACTRAPID® UMULINE RAPIDE®	insuline
Insulines intermédiaires	UMULINE NPH® INSULATARD®	insuline NPH
Analogues de l'insuline		
Analogues rapides	HUMALOG®	insuline lispro
	NOVORAPID®	insuline aspartate
	APIDRA®	insuline glulisine
Analogues lents	LANTUS®	insuline glargine
	LEVEMIR®	insuline détémir
Insulines pré-mélangées		
	UMULINE PROFIL®	insuline + insuline NPH
	MIXTARD®	insuline + insuline NPH
	HUMALOG MIX®	insuline lispro + insuline lispro protamine en suspension
	NOVOMIX®	insuline aspartate + insuline lispro protamine cristallisée

Annexe 4

Caractéristiques pharmacocinétiques des insulines (14)

Type d'insuline	spécialité	Délai d'action	Pic d'activité	Durée d'action
rapides	ACTRAPID UMULINE RAPID	30 min	2-4 h	6 h
intermédiaires	UMULINE NPH INSULATARD	1 h 1 h 30	2-8 h 4-6 h	18-20 h 8-16 h
analogues rapides	HUMALOG NOVORAPID APIDRA	15 min 10-20 min 15 min	30-60 min 1-3 h 1-2 h	2-5 h 3-5 h 2-4 h
analogues lents	LANTUS LEVEMIR	- -	Pas de pic CM : 6-8 h	22-24 h 20-24 h
pré-mélangées	HUMALOG MIX NOVOMIX	15 min 10-20 min	30-70 min 1-4 h	15 h jusqu'à 24 h
CM : concentration maximale				

Annexe 5

Demi-vies biologiques des glucocorticoïdes (35)

glucocorticoïdes	Demi-vie biologique (h)
action courte	
hydrocortisone	8-12
cortisone	8-12
action intermédiaire	
prednisone	12-36
prednisolone	12-36
méthylprednisolone	12-36
triamcinolone	12-36
action longue	
bétaméthasone	36-54
dexaméthasone	36-54
Cortivazol	> 60

Annexe 6

Autres médicaments hyperglycémiant (71)

classe	DCI	commentaire
anti-tuberculeux	isoniazide	
opioïdes		
hormone antiparathyroïdienne	calcitonine	
modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes	raloxifène	
anti-arthrosique	glucosamine	
antiépileptiques	phénytoïne	
	gabapentine	
anticorps monoclonaux	bévacizumab	
interférons	interféron alpha	diabète insulino-dépendant auto-immun
antiœstrogènes anticancéreux	tamoxifène	
Agents alkylants	cyclophosphamide	
progestatifs antiandrogéniques	cyprotérone	
antihypertenseurs centraux	clonidine	hyperglycémie transitoire en début de traitement à forte dose
myorelaxants	baclofène	
bases xanthiques	théophylline	hyperglycémies observées lors de surdosage
progestatifs anticancéreux	mégésterol	
trypanocides	pentamidine	
inhibiteurs calciques	nifédipine	acidocétoses rapportées lors de surdosages
AINS	indométacine	
hypo-uricémiants	fébuxostat	
médicaments de la dépendance à la nicotine	varénicline	
diurétiques de l'anse	furosémide	uniquement à forte dose
oestroprogestatifs		uniquement avec les contraceptifs fortement dosés en œstrogène
hormones sexuelles	danazol	

Annexe 7

Toxicité métabolique des inhibiteurs de la mTOR (91)

	glycémie	cholestérolémie	triglycéridémie	triglycéridémie
grade 1	1,6 g/L 8,9 mmol/L	3 g/L 7,75 mmol/L	2,5 x LSN	1,5-3 g/L 1,7-3,4 mmol/L
grade 2	1,6-2,5 mmol/L 8,9-13,9 mmol/L	3-4 g/L 7,8-10,3 mmol/L	2,5-5 x LSN	3-5 g/L 3,4-5,7 mmol/L
grade 3	2;5-5 g/L 13,9-27,8 mmol/L	4-5 g/L 10,3-12,9 mmol/L	5-10 x LSN	5-10 g/L 5,7-11,4 mmol/L
grade 4	> 5 g/L > 27,8 mol/L	> 5 g/L > 12,9 mmol/L	> 10 x LSN	> 10 g/L > 11,4 mmol/L

LSN : limite supérieure de la normale

BIBLIOGRAPHIE

1. Fédération Française des Diabétiques. (consulté le 9 juin 2019). Les chiffres du diabète en France. [en ligne]. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
2. Centre Européen d'Étude du Diabète. (consulté le 18 décembre 2016). Le diabète, les chiffres. [en ligne]. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
3. Grimaldi A. Diagnostic du diabète. EMC-AKOS (Traité de médecine). 2012;7(3):1- 5 [Article 3-0800].
4. Spinassou GA, Lehmann R. Diabète sucré : diagnostic, classification et pathogénèse. Forum Med Suisse. 2001 Mai;20:519-52.
5. Vichova Z, Delannoy B, Robert JM et al. Sujet à risque diabétique. Médecine buccale. 2009;1-7 [Article 28-005-A-10].
6. Porphyre. La patho : Le diabète de type 2. 2014 Octobre, n°506, p. 31.
7. Tappy L. Glucagon et glucorégulation. Annales d'Endocrinologie. 2004 Fév;65(1):77-79.
8. Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. Thérapeutiques antidiabétiques (chap 24). In : Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson SAS; 2014. p. 299-313.
9. CEDUS. Digestion et métabolisme des glucides. Sucre et santé. 2012. p. 16.
10. Fédération Française des Diabétiques. (consulté le 9 juin 2019). Tabac et diabète : les raisons d'arrêter. [en ligne]. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/risques/tabac-et-diabete>
11. Stop-tabac.ch. (consulté le 9 juin 2019). Diabète et tabac. [en ligne] <https://www.stop-tabac.ch/fr/les-effets-du-tabagisme-sur-la-sante/diabete-et-tabac>
12. Haute Autorité de Santé. (consulté le 18 décembre 2016). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013. [en ligne]. https://www.has--sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013--02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
13. Fusi C, Bontemps F. Le diabète de type 1. Le Moniteur des pharmacies. Cahier formation. 2014 janvier 11;2(3014):p.13.
14. Banu I, Valensi P. Délai d'action des insulines par rapport aux repas : qu'est-ce qui a changé ? Réalités en Nutrition et en Diabétologie. 2009 Nov-Déc. p. 32.
15. Chebane L, Tavassoli N, Bagheri H et al. Hyperglycémies d'origine médicamenteuse : étude dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance (BNPV). Thérapie. 2010 Sept-Oct;65(5):447-58.

16. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000 Feb;93(2):105-11.
17. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodriguez R et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015 Jul;6(8):1073–81.
18. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus : prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(2):54-7.
19. Bonato V, Barni R, Cataldo D et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2008 Jul - Aug;40(6):1888-90.
20. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014 Jan;6:9-20.
21. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the Risk of Corticosteroid-induced Diabetes Mellitus Among the Elderly. *J Gen Intern Med*. 2002 Sep;17(9):717–20.
22. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. (consulté le 15 janvier 2016). Management of Hyperglycaemia and Steroid Therapy, Octobre 2014. p. 9. [en ligne]. https://www.diabetes.org.uk/resources--s3/2017-09/JBDS%20management%20of%20hyperglycaemia%20and%20steriod%20therapy_0.pdf
23. Feldman-Billard S, Lissak B, Benrabah R et al. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in eye disease : effect on glucose tolerance. *Ophthalmology*. 2003 Dec;110(12):2369-71.
24. Chevalier P, Zufferey P. Rhumatologie Infiltrations intra-articulaires en rhumatologie : mise au point. *Rev Med Suisse*. 2016;12:90-4.
25. Zenklusen C, Feldmeyer L. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés. *Rev Med Suisse*. 2014 Avr;10:824.
26. Kim SY, Yoo CG, Lee CT et al. Incidence and Risk Factors of Steroid-induced Diabetes in Patients with Respiratory Disease. *JKMS*. 2011 Feb;26(2):264-7.
27. Egbuonu F, Farrah A, Edavalath A et al. Effect of Inhaled Corticosteroids on Glycemic Status. *Open Respir Med J*. 2014;8(Suppl 1: M7):S101-5.
28. Dupont C, Giraud V, Leporrier J et al. H-24 Syndrome de Cushing secondaire à l'association fluticasone/ritonavir *Médecine et Maladies infectieuses*. 2009 Jun;39(Suppl 1):S43.
29. Habchi M, Laurent C, Fourmont C et al. Syndrome de Cushing chez un patient infecté par le VIH : attention aux interactions médicamenteuses. *Annales d'Endocrinologie*. 2014 Oct;75(5-6):337.

30. Capraro J, Wiesli P. Diabète induit par les stéroïdes. Forum Med Suisse. 2012;12(27-28):562-5.
31. Banac S, Persic M, Cvijovic K. Steroid diabetes in children with Crohn disease. Acta Med Croatica, 2002;56(1):35-8.
32. Nahon S, Buyse S, Daniel F et al. Précautions de prescription des corticoïdes au cours des MICI. Act Méd Int-Gastroentérologie. 2003 Sept-Oct;17(6):137.
33. Ha Y, Lee KH, Jung S et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. Lupus. 2011 Oct;20(10):1027-34.
34. Townsend HB, Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. Clin Exp Rheumatol. 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S77-82.
35. Perruchoud C, Albrecht E, Moret V. Corticoïdes utilisés pour les infiltrations en pratique clinique. In : Manuel pratique d'algologie. Prise en charge de la douleur chronique. Elsevier Masson SAS. 2017. p. 232.
36. Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète. La Presse Médicale. 2012 Avr;41(4):393-9.
37. Donihi AC, Raval D, Saul M et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. Endocr Pract. 2006 Jul-Aug;12(4):358-62.
38. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. Eur J Invest. 2002 Jun;32(Suppl 3):S14-23.
39. Eurofins Biomnis. (consulté le 20 janvier 2017). Tacrolimus, Fiche du Précis de Biopathologie 2013. [en ligne]. <https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TACROLIMUS.pdf>
40. Eurofins Biomnis. (consulté le 20 janvier 2017). Ciclosporine A, Fiche du Précis de Biopathologie 2012. [en ligne]. <https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CICLOSPORINE-A.pdf>
41. Palepu S, Ramesh Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation : Current status and future directions. World J Diabetes. 2015 Apr;6(3):445-55.
42. Gheith O, Farouk N, Al-Otaibi T et al. New Onset Diabetes after Transplantation [NODAT] Risks Factors Outcome and Possible Role of Diabetes Educators. J Nephrol Ther. 2014;S1:S1-5.
43. Zuber J, Pallet N, Legendre C et al. Diabète secondaire aux traitements immunosuppresseurs en transplantation d'organe. EMC Endocrinologie-Nutrition. 2017 Jan;14(1):1-8. [10-366-D-45]

44. Benomar K, Vantighem MC. Stratégie thérapeutique dans un diabète post-transplantation. EMC Endocrinologie-Nutrition. 2017 Jan;14(1):1-10.
45. Skalli S, Nouvel M, Faudel A et al. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. J Pharm Clin. 2013;32(4):201-18.
46. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. Kidney Int. 2002 Oct;62(4):1440-6.
47. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. Transplantation. 1999 Aug;68(3):396-402.
48. Ghosn J, Viard JP. Le traitement personnalisé de l'infection par le VIH en 2012. Revue. 2012;18(1):3-10.
49. Leclercq P. Inhibiteurs de la protéase du VIH : relations avec la lipodystrophie et les troubles métaboliques. Virologie. 2001 Déc;5(S6):S42-50.
50. Capeau J. Médicaments antirétroviraux de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et diabète. Correspondances en MHDN. 2017 Mar-Avr;21(3-4):58-61.
51. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y et al. Les anomalies métaboliques secondaires aux traitements antiviraux de l'infection par le VIH. Cah Nutr Diét. 1999;34(3):173-80.
52. Murphy CS, McKay GA. HIV and diabetes. Diabetes Manage. 2013;3(6):495-503.
53. Kalra S, Kalra B, Agrawal N et al. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. Diabetol Metab Syndr. 2011;3(2):1-7.
54. Fumeron F. Adiponectine et insulino-résistance. MHDN. 2004 Jan-Fév;8(1):6-13.
55. Dorosz 2016. Inhibiteurs de l'hormone somatotrope ou GH. In : Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 35ème éd. Maloine. 2016. p. 830-1.
56. Dorosz 2016. Analogue de la somatostatine : Inhibiteur de la sécrétion d'ACTH. In : Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 35ème éd. Maloine. 2016. p. 834-5.
57. Vergès B. Diabète induit par les somatostatinerigiques. Méd Mal Métabol. 2016 Déc;10(8):707-11.
58. Amani M, Nait Bahloul N, Lakehal L et al. Diabète et acromégalie. Diabetes Metab. [en ligne]. 2008 Mar;34(S3):A91. (consulté le 30 janvier 2017). [http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636\(08\)73093-3/abstract](http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636(08)73093-3/abstract)
59. Thorens B. Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète. M/S. 2003 Août-Sept;19(8-9):860-3.

60. Demily C, Franck N. Les neuroleptiques en médecine générale. Première partie : mode d'action et indications. Médecine. 2010 Oct;6(8):358-61.
61. Floris M, Lecompte D, Mertens C et al. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. Neurone 2003;8(S3):3-23.
62. Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. Psychiatrie. 2013 Avr;10(2):1-17. [Article 37-640-B-10].
63. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé. (consulté le 11 février 2017). Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations octobre 2006. [en ligne]. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-s-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-s-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/(offset)/0)
64. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. Am J Psychiatry. 2009 May;166(5):591-8.
65. Garcia M, Sanz C, Schmitt L. Dépression et diabète. Quelles influences réciproques ? Diabète & Obésité. 2012 Mar;7(57):104-8.
66. Kivimaki M, Hamer M, Batty GD et al. Antidepressant medication use, Weight gain, and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2611-16.
67. Dorosz 2016. Diurétiques hypokaliémiants : diurétiques thiazidiques. In : Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 35ème éd. Maloine. 2016. p. 546-9.
68. Waeber B, Feihl F. Tous les diurétiques sont-ils égaux pour traiter les malades hypertendus ? Rev Med Suisse. 2012 Sept;8:1699-701.
69. Medscape (consulté le 13 février 2017). Solère P. Quelle est la nature du lien entre thiazidiques, hypokaliémies et diabète? Actualités Heartwire. 11 février 2009. [en ligne]. https://français.medscape.com/voirarticle/2940515#vp_3
70. Bosquet F, Heurtier A, Tournant F. Effets endocriniens et métaboliques iatrogènes des médicaments. In : Encycl Méd chir, Encyclopédie pratique de Médecine. Elsevier. Paris. 1998. [Article 3-0940]. p. 1.
71. La Revue Prescrire. Hyperglycémies d'origine médicamenteuse. 2012 Octobre;32(348):749-52.
72. Vergès B. Effets métaboliques et endocriniens des thérapies ciblées en oncologie. MCED. Jan-Fév 2015;74:12-16.
73. El Fekih H, Hasni Y, Ouardani S et al - Acidocétose diabétique secondaire à L-asparaginase. Annales d'Endocrinologie. 2016 Sep;77(4):524.
74. Singuim AN, Blacher J. Induction du diabète : tous les bêtabloquants sont-ils égaux? Réalités en Nutr et en Diab. 2010 Jan 23. p. 22-28.

75. Sattar N, Taskinen MR. Statins are diabetogenic – Myth or reality? *Atherosclerosis*. 2012;S13:1-10.
76. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct;11:132.
77. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-Onset Diabetes after transplantation : 2003 international consensus guidelines. *Transplantation*. 2003 May;75(S10):SS3-SS24.
78. Renard E, Wojtuszczyz A, Raingeard I et al. Innovations dans la thérapeutique du diabète et applications à la gestion du malade sous corticothérapie. *La Lettre du Rhumatologue*. 2005 Oct;315:23-28.
79. Alduaiji NM, Alduaiji MM. Steroid Induced Diabetes. *Diabetes Obes Int J*. 2017;2(4):2-4.
80. Genolet P, Petite C, Petignat PA. Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. *Rev Med Suisse*. 2012 Avr;8:800-5.
81. Vieillard MH, Flipo RM. Place de la corticothérapie par voie générale en pratique rhumatologique. *EMC Traité de médecine Akos*. 2008;7-0885.
82. Masson C. Quelle dose de corticothérapie initiale dans la PRR et la maladie de Horton et quel schéma de réduction à long terme ? *Revue générale Thérapeutique*. 2012 Juin. p.1-5.
83. Haller MC, Kammer M, Kainz A et al. Steroid withdrawal after renal transplantation : a retrospective cohort study. *BMC Medicine*. 2017;15(8):1-9.
84. Matas AJ, Kandaswamy R, Dunn TB et al. Kidney Transplant Half-life after Rapid Discontinuation of Prednisone. *Transplantation*. 2009 Jan 15;87(1):100-102.
85. Haute Autorité de Santé. (consulté le 18 décembre 2016). Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Novembre 2007. [en ligne] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf
86. Kamar N, Becquemont L, Grimbert P et al. Sirolimus en transplantation rénale : données récentes et modalités d'utilisation. *Le Courrier de la Transplantation*. 2011 avr-mai-juin;11(2):94-99.
87. Woodle ES, First MR, Pirsch J et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008 Oct;248(4):564-77.
88. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011 Feb;91(3):334-41.
89. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A et al. Insulin resistance after renal

transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. J Am Soc Nephrol. 2004 Dec;15(12):3233-9.

90. Boots JM, Van Duijnhoven EM, Christiaans MH et al. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. J Am Soc Nephrol. 2002 Jan;13(1):221-7.

91. Lombard-Bohas C, Cariou B, Vergès B et al. Prise en charge des troubles métaboliques observés avec évérolimus chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines bien différenciées non résécables : propositions d'experts. Bull Cancer. 2014 Fév;101(2):175-83.

92. Holdaas H, Chadban S, Rostaing L et al. Effect of Everolimus-Based Immunosuppressive Regimen on New Onset of Diabetes After Kidney Transplantation – A 24 Month Subanalysis from the ELEVATE Study. Am J Transplant. 2017;17(3).

93. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R et al. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation : Risk Factors. J Am Soc Nephrol. 2006;17:S291-S295.

94. Guffanti M, Caumo A, Galli L et al. Switching to unboosted atazanavir improves glucose tolerance in highly pretreated HIV-1 infected subjects. Eur J Endocrinol, 2007;156 : 503-509.

95. Carbone A, Bigoloni A, Galli L et al. Glucose tolerance in HIV-1 treated patients who switched from boosted-protease inhibitors to etravirine. 2013 Oct;27(16):2661-3.

96. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. Diabetes Care, 2006 Jan;29(1):170.

97. Medscape (consulté le 13 février 2017). Solère P. Quelle est la nature du lien entre thiazidiques, hypokaliémies et diabète? Actualités Heartwire. 11 février 2009. [en ligne]. https://français.medscape.com/voirarticle/2940515#vp_3

98. Lane J, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with New Onset Diabetes After Transplant (NODAT). J Clin Endocrinol Metab, 2011 Nov;96(11):3289-97.

99. Hap K, Madziarska K, Hap W et al . Phenotypic risk factors for new-onset diabetes mellitus (NODAT) in renal transplant recipients.

100. Heisel O, Heisel R, Balshaw R et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors : a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant, 2004 Apr;4(4):583-595.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Pasto
Prénom : Charlotte

Titre de la thèse : Le diabète iatrogène, pathogenèse, suivi et stratégies thérapeutiques

Mots-clés : diabète iatrogène, hyperglycémie médicamenteuse, facteurs de risque, insulino-résistance, antidiabétiques, surveillance glycémique.

Résumé :

Le diabète iatrogène est un effet indésirable métabolique dont la gravité est sous-estimée. Il survient principalement chez les patients présentant des facteurs de risque du diabète, et lorsque les médicaments incriminés sont utilisés à haute dose sur une longue période. S'il n'est pas pris en charge correctement ou s'il n'est pas diagnostiqué à temps, le patient sera confronté à diverses complications médicales. Un dépistage avant et après l'instauration d'un traitement hyperglycémiant doit donc être réalisé. Une surveillance étroite de la glycémie et la correction des facteurs de risque sont indispensables. On pourra tenter de rééquilibrer la glycémie par l'adjonction d'antidiabétiques oraux ou d'insuline. D'autre part, on pourra moduler le traitement si la pathologie le permet. Enfin, il est du devoir du pharmacien de ville de s'assurer que le patient comprenne l'importance du suivi glycémique et du traitement antidiabétique, ainsi que le respect des mesures hygiéno-diététiques.

Membres du jury :

Président : Luyckx, Michel, professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Kambia, Nicolas, professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Di Giovanni, Lorenzo, Docteur en Pharmacie, Pharmacie des Hauts de France à Escaudain

