

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

UZAN Johanna
Née le 02/09/1987 à Aubervilliers

Présentée et soutenue publiquement le : 28 septembre 2016

Identification des facteurs prédictifs du diabète cortico-induit. Proposition d'un protocole de surveillance pour les médecins généralistes

Directeur de thèse : **Professeur Damien SENE**

Président du jury : **Professeur Pierre-Jean GUILLAUSSAU**

DES de médecine générale

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre-Jean Guillausseau, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre enseignement, votre expertise et votre rigueur. Externe dans votre service, j'avais très envie de revenir interne ; merci pour tout ce que j'ai pu apprendre en endocrinologie puis en médecine interne.

Au Professeur Damien Sène, pour ta patience, ta disponibilité, ta gentillesse, et tes « très grandes » compétences. Merci encore de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir accompagné jusqu'à son aboutissement. Merci de ton encadrement et de ta formation tout au long de ces 6 mois. J'espère devenir un jour aussi rigoureuse que toi dans mon exercice.

Au Professeur Jean-François Bergmann pour votre savoir scientifique, votre pédagogie, et l'idéal universitaire que vous représentez. Merci de m'avoir donné le goût de la médecine alors que je n'étais encore qu'une jeune externe.

Au Professeur Stéphane Mouly. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez agréer à mes plus sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

Au Docteur Jean-Luc Messica qui m'a formé à la médecine libérale. Merci de votre humour et de votre rigueur. J'ai compris à sa juste valeur le célèbre proverbe « qui aime bien châtie bien » mais c'est grâce à toutes vos réflexions que j'ai pu progressé dans ma pratique quotidienne et je ne vous en remercierai jamais assez. Je vous admire autant sur le plan professionnel qu'humain. Merci encore de tous vos conseils.

Aux Docteurs Safar, Laloi-Michelin, Kevorkian, See, Soulat, Loscheider qui m'ont tant appris tout au long de mon internat.

A mon tuteur, le Dr Handschuh pour son encadrement et sa disponibilité.

A mes co-internes, aujourd'hui amis, pour votre aide et pour tous les incroyables moments passés ensemble qui ont rendus cet internat si agréable : Marie Caroline, Simon, Morgane.

A mes amis de toujours :

Jessica, « ma sœur », celle qui m'a vu grandir depuis la maternelle et qui a participé à ce que je suis aujourd'hui. Tu fais partie de ma famille. Merci d'avoir toujours été présente, dans les bons moments comme dans les moments difficiles. Merci pour tous tes conseils au quotidien. Merci à Johan de prendre si bien soin de toi.

Orli, mon amie d'enfance. La distance ne change en rien la profonde amitié que j'ai pour toi.

Laury, mon amie que j'ai connue au collège et que je n'ai plus quittée. Garde ton sourire qui fait le bonheur de ceux qui t'entourent.

Sarah, mon amie au si grand cœur.

A mes amies de P1, Ma grosse, Ma Debo, Ma H et Rudy ; J'ai partagé avec vous mes plus beaux souvenirs de fac, de soirées et de vacances.

Ma grosse, ma co-interne et surtout mon amie. Merci d'avoir rendu mes années de fac et mes stages si agréables. Merci pour ta présence et ton soutien quand j'en avais besoin.

Ma Debo, tant de souvenirs partagés ensemble, de fous-rires, de conseils pour devenir les femmes que nous sommes aujourd'hui.

Ma H, toujours présente pour partager nos bons moments, même mariée et maman.

A Rudy, ton humour inégalable, spontané et inépuisable a fait de ma P1 ma plus belle année de médecine. Depuis, tes nombreuses qualités font de toi un ami exceptionnel.

A ma famille :

Ma maman, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu m'as toujours appris l'importance des études, tu m'as encadrée et tu m'as aidée à réussir. Merci pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées. Tu n'es pas seulement une maman incroyable, tu es aussi mon amie et ma confidente.

Mon papa, tu m'as toujours vu médecin et tu m'as poussée à le devenir, merci. Tu as été un papa exceptionnel qui m'a donné la plus belle enfance possible ; tu as su être aussi bien strict qu'un copain de jeux. Ta plus belle joie était de nous voir heureux et tu as réussi.

Mes frères Jonasz, Avichai et Alon grâce à qui j'ai eu une enfance merveilleuse. Je m'excuse d'avoir été si dure pendant mes années d'études et je vous dois en partie ma réussite.

Jonasz, la gentillesse et la douceur incarnées. Je suis fière de ce que tu es devenu et de ta réussite professionnelle. Cheryl ma belle sœur, merci de rendre si heureux mon frère.

Avichai, mon frère, mon confident avec qui je partage une relation fusionnelle. Quand tu es parti à l'étranger, tu as laissé un vide énorme à la maison et dans ma vie. Je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprends.

Alon, le petit dernier de la famille qui fait le bonheur de tous. Le seul que je n'ai pas dégouté de la médecine, je suis fière de ta réussite scolaire.

Merci à ma mémé Marlène d'avoir été présente durant toute mon enfance, de m'avoir fait voyagée et de m'avoir appris les joies de la vie et du casino.

Merci à ma mamie Paulette de m'avoir inculqué les joies de la lecture.

Une très grande pensée pour mon papi Henri qui aurait aimé être présent aujourd'hui pour voir sa petite-fille devenir docteur.

A mon pépé Victor, qui nous a quitté récemment et qui était si fier de moi ; tant de souvenirs partagés avec toi qui resteront gravés à jamais.

A ma belle-famille :

Putu et mémê, Miryam et Laurent, Judith, Michaël et Salomé, merci de votre accueil et de votre gentillesse.

A Mathieu et Noémi, merci de m'avoir accepté dans votre famille.

A ma belle-mère, Isabelle, merci d'être si gentille et de me considérer comme votre fille. J'ai énormément de chance de vous avoir.

Aux amis de mon chéri et à leurs chéries qui m'ont accepté dans leur groupe de « max » : Le chelou et sa chelou, Remi et sa Laureen, Rubin et sa Sophie, Raph et sa Léa, Bensous, Slama et sa Manu, Bibi et sa Flo, Mika et Audrey...

A mon chéri, merci de faire de moi la femme la plus heureuse depuis 4ans et de rendre chaque moment de notre vie plus magique que le précédent. Merci de me pousser sur le plan professionnel. Je suis tellement fier de ce que tu es, du modèle professionnel que tu es devenu.

Je t'aime et t'aimerai toute ma vie.

Le plus beau reste à venir...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I. LE DIABETE

A. DEFINITION

B. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie mondiale
2. Epidémiologie française

C. MORTALITE

1. Mortalité mondiale
2. Mortalité française

D. SANTE PUBLIQUE

E. COMPLICATIONS

1. Complications cardio-vasculaires
2. Complications micro-angiopathiques
 - a. rénales
 - b. ophtalmologiques
 - c. neurologiques

II. LA CORTICOTHERAPIE

A. HISTORIQUE

B. MECANISMES D'ACTION

C. INTERET THERAPEUTIQUE

D. UTILISATION DES CORTICOIDES

E. EFFETS INDESIRABLES

1. Effets prévisibles
 - a. Hypercorticisme iatrogène
 - b. Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal
 - c. Accidents digestifs
 - d. Immunodépression
2. Effets imprévisibles

III. LE DIABETE CORTICO-INDUIT

A. DYSFONCTIONNEMENT DES CELLULES BETA DES ILOTS DE LANGHERANS

B. ACTION SUR LA GLYCERONEOGENESE

C. ACTION SUR LE TRANSPORT INTRACELLULAIRE DU GLUCOSE

D. EFFET SUR LE METABOLISME HEPATIQUE DU GLUCOSE

E. HYPERSENSIBILITE AUX GLUCOCORTICOIDES

IV. ETUDE

A. INTRODUCTION

B. PATIENTS ET METHODES

1. Sujets
2. Critères d'inclusion
3. Recueil des données
4. Critères d'exclusion
5. Analyses statistiques

C. RESULTATS

1. Population de l'étude
2. Caractéristiques des patients ayant un DCI comparés à ceux sans DCI
3. Evolution du DCI
4. Questionnaire destiné aux médecins traitants

D. DISCUSSION

E. CONCLUSION

V. CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique, fréquente, coûteuse et grave. En 2014, la prévalence mondiale du diabète est estimée à 9% chez la population adulte (1). Il constitue 11% des dépenses de santé publique (2).

Sa gravité est liée aux complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques, neurologiques et infectieuses.

Selon la fédération française des diabétologues (3), cette maladie chronique constitue la 4ème cause de mortalité dans le monde.

La mortalité générale chez les sujets diabétiques est deux fois plus importante que chez les personnes non diabétiques.

Depuis leur avènement au milieu du 20^{ème} siècle, les corticoïdes ont démontré de puissantes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, et sont depuis, fréquemment utilisés dans le traitement de pathologies inflammatoires ou néoplasiques.

On estime que près de 0.9% de la population générale utilise des corticoïdes avec une durée d'utilisation supérieure à 6 mois chez un quart d'entre eux (4). Néanmoins, la corticothérapie est grevée de multiples effets secondaires, dont l'hyperglycémie transitoire voire le diabète cortico-induit.

Très peu d'études traitent du diabète cortico-induit. La plupart se penchent sur l'incidence d'une hyperglycémie transitoire ou celle du développement d'un diabète mais très rares sont les études portant sur les éventuels facteurs de risque de développer un diabète suite à l'introduction d'une corticothérapie. Enfin, aucune étude française ne traite, à ce jour, de ce sujet.

Par ailleurs, les médecins généralistes, acteurs de l'initiation, du renouvellement et du suivi de ces traitements n'ont que très peu d'informations sur ce sujet.

La connaissance de facteurs prédisposants et aggravants permettrait de prendre des mesures adaptées en amont et une surveillance appropriée en aval afin de limiter le risque de survenue de cette pathologie et de ses complications potentiellement sévères.

Toutes ces raisons nous ont amenés à conduire une étude à la fois sur la prévalence mais également sur les facteurs prédictifs, éventuellement modulables du diabète cortico-induit.

L'objectif de notre étude était de déterminer les facteurs prédictifs de la survenue d'un diabète cortico-induit chez des patients traités par corticoïdes par voie systémique et ainsi de proposer un protocole de surveillance adapté pour les médecins généralistes. Les résultats de cette première étude pourraient permettre de jeter les bases d'un travail prospectif ayant comme objectifs de confirmer les résultats obtenus et proposer des mesures d'intervention pour les facteurs prédictifs modifiables.

I. LE DIABETE

A. DEFINITION

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par « une hyperglycémie résultant d'anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux ».

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1) a proposé de définir le diabète lorsque la glycémie plasmatique veineuse :

- mesurée à jeun est $> 1,26 \text{ g/l}$ ($7,0 \text{ mmol/l}$) à 2 reprises.

Ou

- mesurée 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale [HGPO]) est $> 2,00 \text{ g/l}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) à 2 reprises.

Ou

- mesurée à n'importe quel moment de la journée est $> 2,00 \text{ g/l}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) seulement si elle s'associe à des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée).

L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à long terme à des complications, des dysfonctions et des insuffisances de différents organes notamment cardio vasculaires, rénales, ophtalmologiques et neurologiques. Selon la fédération française des diabétologues (3), cette maladie chronique constitue la 4ème cause de mortalité dans le monde avec 5,1 millions de décès en 2013 et 10,8% des dépenses de santé mondiales.

B. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie mondiale

Selon l'OMS, en 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9% (1). Ces chiffres sont superposables à ceux établis par la fédération

internationale du diabète. En effet, en 2013, 382 millions de personnes, soit 8,3 % des adultes, étaient atteintes de diabète dans le monde. En 2035, environ 592 millions de personnes, soit un adulte sur dix, seront diabétiques (Tableau.1) (2). Ces chiffres correspondent à environ trois nouveaux cas toutes les dix secondes, soit près de 10 millions par an.

EN BREF	2013	2035
Population mondiale totale (milliards)	7,2	8,7
Population adulte (20-79 ans, milliards)	4,6	5,9
DIABÈTE ET IG (20-79 ANS)		
Diabète		
Prévalence mondiale (%)	8,3	10,1
Prévalence comparative (%)	8,3	8,8
Nombre de personnes atteintes de diabète (millions)	382	592
IG		
Prévalence mondiale (%)	6,9	8,0
Prévalence comparative (%)	6,9	7,3
Nombre de personnes atteintes d'IG (millions)	316	471

Tableau 1 : Prévalence mondiale du diabète et de l'intolérance au glucose (2). En 2035, le diabète atteindra 10,1% de la population mondiale contre 8,3% en 2013.

2. Epidémiologie française

En 2006, le taux brut d'incidence du diabète était de 289 personnes pour 100 000 habitants. Parallèlement à l'évolution mondiale, la population diabétique est également en constante augmentation en France. La prévalence est passée de 2,5 millions de patients traités soit 3,95% de la population en 2007 à 2,9 millions soit 4,39% de la population en 2009 (6).

Plus récemment, l'institut national de veille sanitaire (INVS) a estimé la prévalence du diabète en France à 4,6 %, en 2012 et à 4,7% en 2013, soit plus de 3 millions de personnes.

Une augmentation de la prévalence du diabète est observée depuis 2000. Toutefois, cette progression enregistre un ralentissement : le taux de croissance annuel moyen était de 5,1% sur la période 2006-2009, et de 2,4 % sur la période 2009-2013 (Fig. 1).

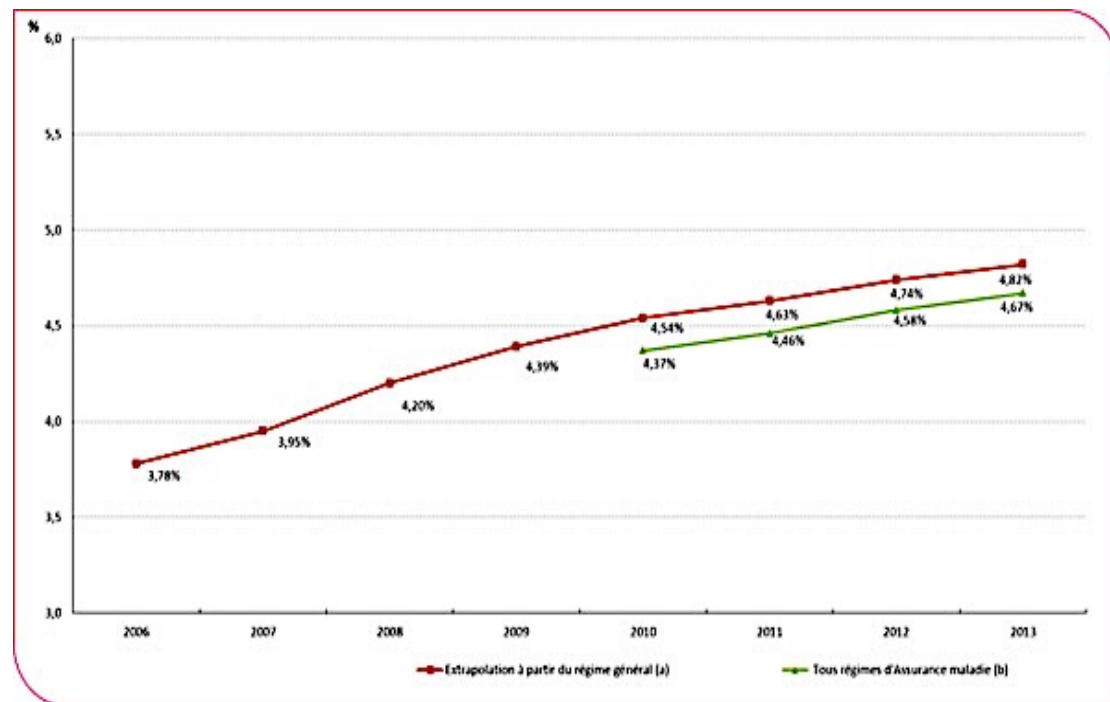


Figure 1 : Evolution de la prévalence du diabète traité de 2006 à 2013, en France (6) : Malgré l'augmentation de la prévalence du diabète depuis 2000, on observe un ralentissement de cette progression, selon le régime général (ligne rouge) et tous les régimes confondus d'assurance maladie (ligne verte).

C. MORTALITE

1. Mortalité mondiale

Le diabète et ses complications sont des causes majeures de mortalité précoce dans la plupart des pays.

D'après l'OMS, le diabète était à l'origine de 3,4 millions de décès en 2005 dans le monde, en lien avec une complication cardiovasculaire dans 50 à 80% des cas. D'après la fédération internationale du diabète, 5,1 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans sont décédées du diabète en 2013, soit 8,4 % de la mortalité mondiale (7).

La mortalité chez les sujets diabétiques est au minimum deux fois plus importante que chez les personnes indemnes de diabète.

Le nombre total de décès lié au diabète devrait augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années (8).

Les maladies cardiovasculaires sont une des causes principales de décès parmi les personnes atteintes de diabète. Dans certaines populations, elles sont à l'origine de 50 % ou plus des décès dus au diabète. En 2004 aux USA, 68% des décès liés au diabète étaient dus à une maladie cardiaque chez les plus de 65 ans (9).

2. Mortalité française

En France en 2006, le diabète était mentionné dans 2,2 % des certificats de décès comme cause initiale du décès (soit 11 498 décès) et dans 6,1 % des certificats parmi les différentes maladies ayant contribué au décès (soit dans 32156 décès) (10).

Le taux brut de mortalité liée au diabète était estimé à 51/100 000 habitants en 2006.

Entre 2001 et 2006, la part des décès liés au diabète a augmenté de 5,5 % à 6,1% (Fig. 2).

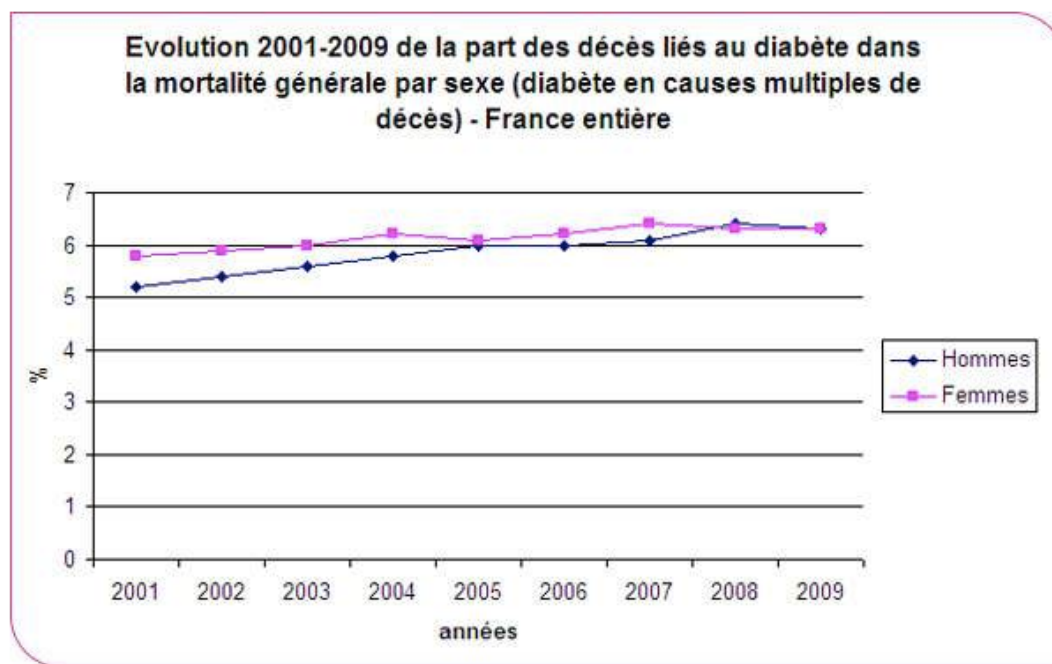


Figure 2 : Evolution de la part du diabète dans la mortalité générale par sexe en France, de 2001 à 2006 (10) : Entre 2001 et 2006, la part des décès liés au diabète a augmenté chez les hommes et chez les femmes. Puis on observe une stabilisation à partir de 2006.

L'étude ENTRED (pour Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) a eu pour objectifs de réaliser un état des lieux de l'état de santé de la population diabétique et de sa prise en charge médicale en France sur un échantillon de plus de 10 000 patients entre 2001 et 2006.

Le suivi de mortalité de cette cohorte de personnes diabétiques traitées et d'âge moyen de 64 ans a montré que (11) :

- les causes de décès sont les maladies cardiovasculaires (60 %), le diabète (34 %) et les tumeurs (32 %).
- la mortalité est plus élevée chez les personnes diabétiques (ratio de mortalité de 1,45 [1,37-1,52]) que chez les personnes non diabétiques (Fig. 3).
- la surmortalité des personnes diabétiques par rapport aux non diabétiques est retrouvée pour les décès liés à une cardiopathie ischémique (2,19), à une maladie cérébrovasculaire (1,76), à une insuffisance rénale (2,14), mais aussi à une insuffisance hépatique (2,17), à une septicémie (1,52) et à un cancer (1,30), en particulier du foie chez les hommes (3,00), du pancréas chez les femmes (3,22), et du côlon ou rectum pour les deux sexes (1,66).

- La France occupe en Europe la 7^{ème} place en termes de mortalité liée au diabète.

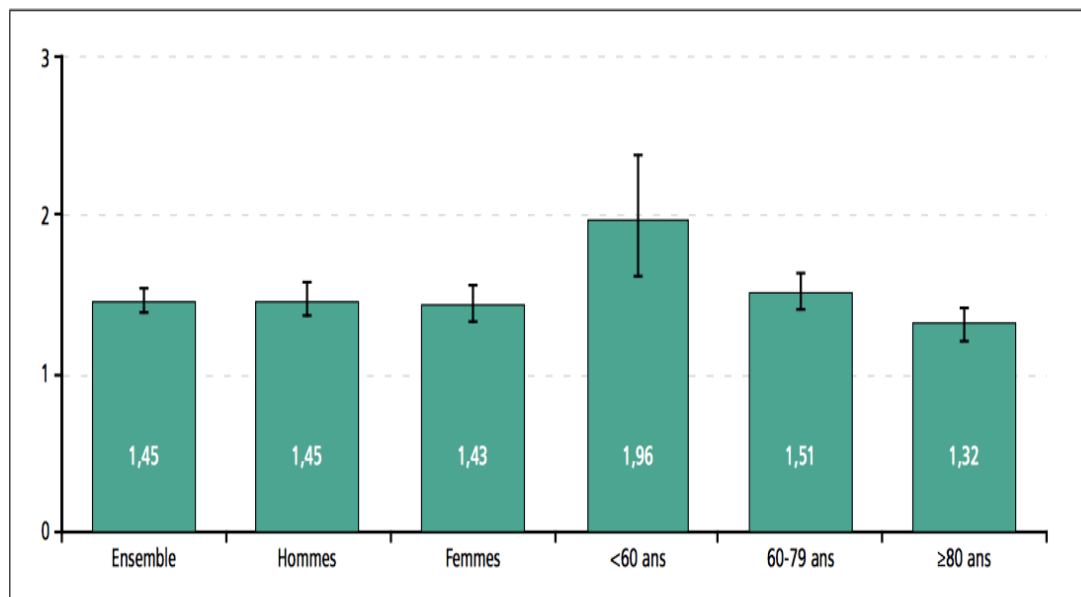


Figure 3 : Ratios standardisés de mortalité comparant la population diabétique à la population non diabétique, par sexe et classe d'âge, selon l'étude de mortalité ENTRED 2001-2006 (10). Le graphique montre une surmortalité chez les patients diabétiques quelque soit le sexe et l'âge.

D. SANTE PUBLIQUE

Le diabète a provoqué 5,1 millions de morts et englouti près de 548 milliards de dollars en dépenses de santé (11 % des dépenses totales dans le monde entier) en 2013 (2). Le diabète fait peser un lourd fardeau économique sur les personnes qui en sont atteintes et sur leur famille, mais aussi sur les systèmes nationaux de santé et sur les pays.

En 2013, les dépenses de santé dues au diabète ont représenté 10,8 % des dépenses de santé totales à travers le monde. Environ 90 % des pays traités ont consacré de 5 à 18 % de leurs dépenses de santé totales au diabète. Les dépenses de santé englobent les dépenses médicales dues au diabète consenties par les systèmes de santé ainsi que par les personnes atteintes de diabète et leur famille.

En 2035, ce chiffre devrait dépasser 627 milliards USD.

Selon les estimations, au moins 147 milliards USD ont été dépensés pour les soins du diabète dans la région Europe en 2013, soit plus d'un quart des dépenses de santé mondiales consacrées au diabète.

En France, en 2011, les coûts pour l'Assurance Maladie des personnes traitées pour le diabète s'élevaient à 17,7 milliards d'euros (12) (10 % des dépenses de santé) auxquels s'ajoutent 5 milliards d'euros de frais indirects. Le remboursement annuel par l'Assurance Maladie des frais de santé liés au diabète est passé de 4300 €/personne/an en 2004 (13) à 5300 €/personne/an en 2007 (14).

E. COMPLICATIONS

Le diabète est une des principales causes de cécité, d'amputation, d'insuffisance rénale et de maladie cardiaque.

Il est à noter que le patient diabétique peut présenter également des complications métaboliques (coma hyperosmolaire ou acido-cétosique, hypoglycémie et acidose lactique), cutanéomuqueuses ou ostéo-articulaires (Tableau 2).

Tableau Prévalence des complications du diabète de type 2 et nombre de personnes diabétiques atteintes par ces complications du diabète en France métropolitaine, n = 3 894, Entred 2007 / Table Prevalence of complications of type 2 diabetes and number of people with complications in metropolitan France, n=3.894, ENTRED 2007			
Complications	Prévalence 2007	Intervalle de confiance à 95%	Effectif estimé sur 2,2 millions*
Cardiovasculaires			
Angor ou infarctus du myocarde**	16,7	[15,5 - 18,0]	367 000
Revascularisation coronaire**	13,9	[12,8 - 15,0]	306 000
Insuffisance cardiaque***	6,3	[5,2 - 7,4]	139 000
Accident vasculaire cérébral***	5,0	[4,0 - 5,9]	110 000
Ophthalmologiques			
Perte de la vue d'un œil**	3,9	[3,3 - 4,6]	86 000
Traitement ophtalmologique par laser**	16,6	[15,4 - 17,9]	365 000
Podologiques			
Mal perforant plantaire**	9,9	[8,9 - 10,9]	218 000
Amputation**	1,5	[1,1 - 1,8]	33 000
Rénales			
Dialyse ou greffe**	0,3	[0,1 - 0,4]	9 000

* Sur la base de 2,4 millions de personnes diabétiques traitées en métropole (1), il a été estimé que 91,9%, soit 2,2 millions avaient un diabète de type 2 selon les données d'Entred 2007.

** Données pondérées issues de l'auto-questionnaire postal.

*** Données pondérées issues du questionnaire médecin-soignant.

Tableau 2 : Prévalence des complications du diabète de type 2 et nombre de personnes diabétiques atteintes par ces complications en France métropolitaine, étude ENTRED 2007.

1. Complications cardio-vasculaires dites macro angiopathiques

Depuis l'étude de Framingham, qui a suivi prospectivement une cohorte de 5345 hommes et femmes de 30 à 74 ans dans le Massachusetts (USA) pendant 12 ans dans les années 1970, il a été mis en évidence un risque augmenté de 2 à 3 fois de maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques (15). Il a également été mis en évidence que le risque d'insuffisance cardiaque congestive chez les sujets diabétiques était multiplié par 2 chez les hommes et par 5 chez les femmes.

En 2007, en France, dans l'étude ENTRED, la prévalence de la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque étaient respectivement de 16,7% et 6,3% soit respectivement 367 000 et 139 000 patients atteints de diabète de type 2. Dans cette même étude, la prévalence de l'AVC était de 5% soit 110 000 patients diabétiques atteints en France (16).

La prévalence de l'amputation est de 15% (17). Les complications artérielles du diabète sont la 1^{ère} cause d'amputation non traumatique de membres inférieurs.

2. Complications micro angiopathiques

a. Rénales :

Le diabète est la 1^{ère} cause d'Insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). D'après l'OMS, 10 à 20% des sujets diabétiques meurent d'une insuffisance rénale.

En France, dans l'étude ENTRED, 19% des patients présentaient un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60ml/min.

D'après le registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie), les patients diabétiques représentent 22,8% des nouveaux patients pris en charge dialyse (18).

b. Ophtalmologiques :

L'atteinte ophtalmologique du diabète est représentée par la rétinopathie même s'il existe également des atteintes de la cornée, du cristallin (anomalies de la réfraction et de l'accommodation, glaucome), des nerfs optiques et oculomoteurs. L'OMS a estimé qu'en 2002, la rétinopathie diabétique était la cause de 5% des individus atteints de cécité soit 5 millions de personnes. En 2007 en France, 16,6% des patients de l'étude ENTRED avaient bénéficié d'un traitement par photocoagulation (17).

c. Neurologiques :

Les neuropathies diabétiques font partie des complications spécifiques du diabète et recouvrent plusieurs entités cliniques en fonction du type de fibres nerveuses atteintes : poly/mononévrite sensitive et/ou motrice, neuropathie autonome (pupillaire, cardiovasculaire, sudoripare, gastro-intestinale, génito-urinaire...).

Environ 20% des sujets diabétiques ont une neuropathie diabétique.

II. LA CORTICOTHERAPIE

A. HISTORIQUE

La corticothérapie est née à la fin des années 1940. Outre le traitement de la maladie d'Addison et leurs premières applications dans le domaine des maladies rhumatismales et inflammatoires, les corticoïdes ont permis de corriger un grand nombre de troubles métaboliques et fonctionnels.

La fluoration de la molécule stéroïdienne a permis de développer des molécules plus actives et mieux tolérées.

La corticothérapie a bouleversé le traitement des maladies allergiques ou de l'immunité, les rejets de greffe, de nombreuses affections dermatologiques, respiratoires, digestives, oculaires... Elle est utilisée aujourd'hui dans tous les domaines de la thérapeutique.

C'est à Bartolomeo Eustachio (? – 1574) que l'on doit, vers 1560, la découverte anatomique des glandes surrénales, même s'il ne parvint pas à en définir le rôle.

Il faut attendre les travaux du physiologiste Édouard Brown-Séquard (1817–1894) pour préciser que ces sécrétions internes se comportent comme des excitants fonctionnels spécifiques.

La mise au point originale des traitements étiologiques est l'œuvre de William Osler (1849–1919) qui a été le premier à proposer le traitement de la maladie d'Addison par des extraits de corticosurrénales (Fig. 4).

En 1930, Frank Hartman et Katherine Brownell développèrent des extraits encore plus actifs qui ont pu, enfin, sauver la vie de patients addisoniens.

La synthèse totale de la cortisone est réussie en 1952 (19). Elle a été permise grâce aux travaux préparatoires (couronnés par le prix Nobel de Chimie 1950) de deux chimistes allemands, Otto Paul Hermann Diels (1876–1954) et son élève Kurt Alder (1902–1958).

La première pierre de l'édifice de la corticothérapie est posée et a permis à Hench, Kendall et Reichstein de partager le prix Nobel de médecine et physiologie en 1950.

Les progrès de la chimie organique ont autorisé un élargissement considérable du spectre de molécules efficaces. Ainsi, si le cortex surrénalien produit des dérivés en C21 comme le cortisol et l'hydrocortisone, il est rapidement apparu que l'adjonction ou le retrait de tel ou tel radical chimique (cétone, hydroxyle) pouvait avoir de très importantes conséquences sur la pharmacologie des dérivés.

La prednisone a été obtenue par déshydrogénation de la cortisone. Ainsi, l'activité glucocorticoïde de la cortisone est quadruplée alors que son activité minéralocorticoïde est divisée par trois.

Quant à la prednisolone, elle est obtenue par réduction de la fonction cétone portée sur le carbone 11, en fonction hydroxyle.

Le blocage du métabolisme de la prednisolone par l'adjonction d'un radical méthyle en position 6 permet d'obtenir un dérivé encore plus actif : la méthylprednisolone.

La triamcinolone (dérivé 16-hydroxylé) et son acétonide sont utilisés en rhumatologie mais leur tolérance systémique limite quelque peu leur développement commercial. Elles sont néanmoins utiles aux patients arthrosiques qui peuvent bénéficier d'infiltrations intra-articulaires antalgiques.

En revanche, la corticothérapie connaît une meilleure maniabilité avec la mise à disposition, en 1958, de la dexaméthasone, la 9- α -fluoro-16- α -méthylcortisone et de son isomère, la bêtaméthasone ou 9- α -fluoro-16-bêtaméthylcortisone. Ces deux dérivés 16-méthylés présentent une activité anti-inflammatoire particulièrement puissante (six à sept fois plus élevée que la prednisolone) et ont un développement commercial considérable dans des indications très élargies et ce d'autant qu'ils sont quasiment dépourvus d'activité minéralocorticoïde.



Figure 4 : Sir William Osler (1849-1919). : A l'origine du traitement de la maladie d'Addison par des extraits de corticosurrénales.

A. MECANISMES D'ACTION

Régulant de nombreuses fonctions physiologiques essentielles à la vie et jouant un rôle important dans le maintien de l'homéostasie basale et liée au stress, les glucocorticoïdes sont synthétisés sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien adrénérgique.

La régulation positive ou négative de la transcription génique par les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) est essentielle pour de nombreux processus physiologiques. En effet, les glucocorticoïdes ont un rôle central dans les processus biologiques critiques comme la croissance, la reproduction, les métabolismes, les réactions immunes, inflammatoires et aussi bien dans le système nerveux central que pour les fonctions cardiovasculaires. Ils sont aussi essentiels à la fonction tubulaire rénale et à l'homéostasie hydro-électrolytique (20).

Le principal mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose sur leur liaison avec leur récepteur (GR), une protéine pouvant agir comme facteur de transcription ligand-dépendant et régulant ainsi l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes. Le GR libre se trouve principalement dans le cytoplasme ainsi que dans le noyau : il circule continuellement entre ces deux compartiments via des pores de la membrane nucléaire (21). Le gène codant pour le GR, composé de neuf exons, est localisé sur le chromosome 5. Un épissage alternatif dans l'exon 9 génère deux isoformes du récepteur, hautement homologues, nommées α et β .

L'isoforme α correspond au GR classique fonctionnant comme facteur de transcription ligand-dépendant alors que l'isoforme β ne fixe pas les agonistes glucocorticoïdes et exerce un effet dominant négatif sur l'activité transcriptionnelle du GR α . Le GR β est impliqué dans le développement de l'insensibilité aux glucocorticoïdes dans diverses pathologies, associées pour la plupart à une dysrégulation de la fonction immunitaire (Fig. 5).

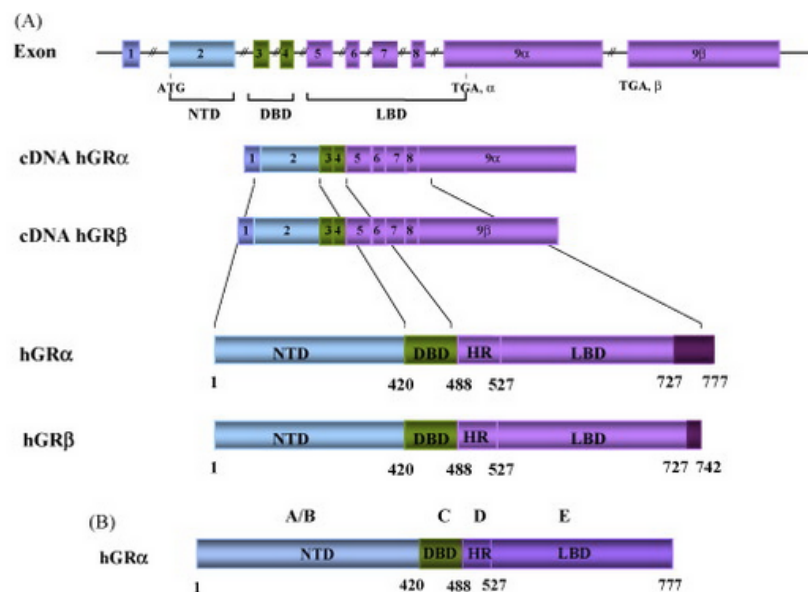


Figure 5 : Représentation schématique du gène du glucorécepteur humain : L'épissage alternatif de la transcription primaire donne naissance aux deux isoformes d'ARNm et de protéines, hGR α et hGR β (22).

Les GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérone, androgènes, œstrogènes. Ces récepteurs possèdent en commun une même organisation en trois zones spécifiques : un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire) et un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale) (Fig. 6) (22) :

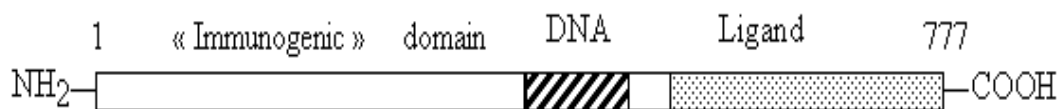


Figure 6 : Les 3 domaines du glucorécepteur (22).

- Le domaine de régulation transcriptionnelle, ou N-terminal domain (NTD) contient un domaine de transactivation majeur, AF-1, ligand-dépendant ayant un rôle important dans la modulation de la transcription des gènes cibles : un même ligand stéroïdien n'induit pas les mêmes conséquences sur tous les gènes, d'où la spécificité tissulaire d'action des divers stéroïdes.

- Le domaine de liaison de l'ADN, situé dans la région centrale, est responsable de l'activation transcriptionnelle. Il s'agit du domaine le mieux conservé dans toute la famille des récepteurs aux stéroïdes expliquant que la moindre anomalie peut annuler la spécificité de reconnaissance et déterminer des pathologies auto-immunes (23).

- Enfin le domaine de liaison au ligand (LBD), situé dans la partie C-terminale, permet la fixation aux glucocorticoïdes et l'activation de la transcription hormono-dépendante puisque ligand-induite (Fig. 7)

À l'état cytoplasmique libre, le récepteur est associé à diverses protéines dites chaperonnes : ce sont les protéines du choc thermique (*heat shock proteins* [HSP]) dont les HSP 90, 70 et 50 et des immunophilines (protéines aidant l'assemblage d'autres protéines). L'HSP90 régule la rétention cytoplasmique du GR en masquant deux séquences pour la localisation nucléaire (*nuclear localization sequences* [NLS]) : NL1 et NL2 qui se trouvent respectivement proches du DBD et dans le LBD du GR. Elle régule aussi la

liaison du GR à son ligand en exposant le site de liaison au ligand. Les immunophilines FKBP51 et FKBP52 seraient impliquées dans la régulation de la signalisation du GR. Elles auraient pour rôle de maintenir le récepteur sous une forme inactive. Seul 10 à 20% du glucocorticoïde est responsable de l'activité pharmacologique.

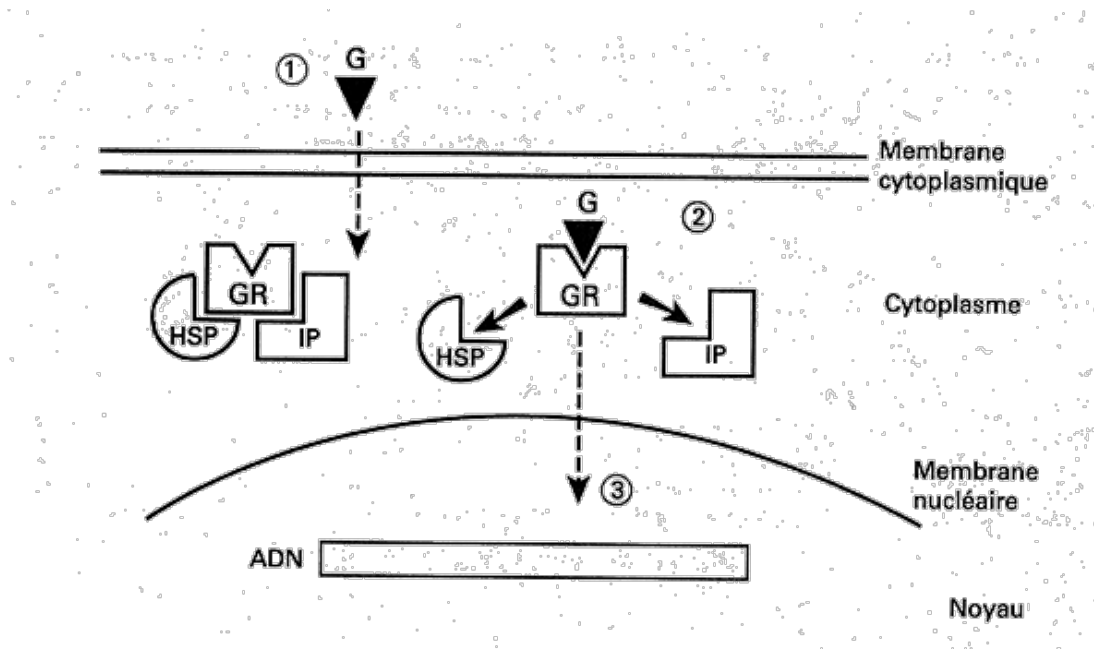


Figure 7 : Mécanisme d'action. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) (24).

Les glucocorticoïdes peuvent avoir :

-une action transcriptionnelle directe : lorsque le glucocorticoïde se fixe au GR cytoplasmique et l'active, la conformation du récepteur est modifiée avec dissociation du complexe multiprotéique (HSP et immunophilines) qui le maintenait dans un état inactif. Cette étape est suivie d'une translocation du complexe glucocorticoïdes GR vers le noyau cellulaire. La modification de la conformation du GR permet ensuite l'exposition en surface du DBD (initialement masqué) favorisant la fixation du récepteur à l'ADN et sa dimérisation avec un autre récepteur homologue (formation d'un homodimère) ; Le GR associé à son ligand forme alors un facteur de transcription qui est actif. Les GR activés, après reconnaissance des séquences spécialisées de la molécule d'ADN, les GREs, s'y fixent.

Ensuite, les GR stimulent la transcription de gènes cibles. Le GR dimérisé fixé

à ses GREs spécifiques active la transcription (25). Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine I κ B. (26). Par ailleurs le GR peut induire une transrépression par fixation cette fois-ci, sur l'ADN à des éléments de réponse négative, GREs, ou encore inhiber l'activité des facteurs de transcription par fixation à des TFREs, éléments de réponse aux facteurs de transcription (Fig.8) (27).

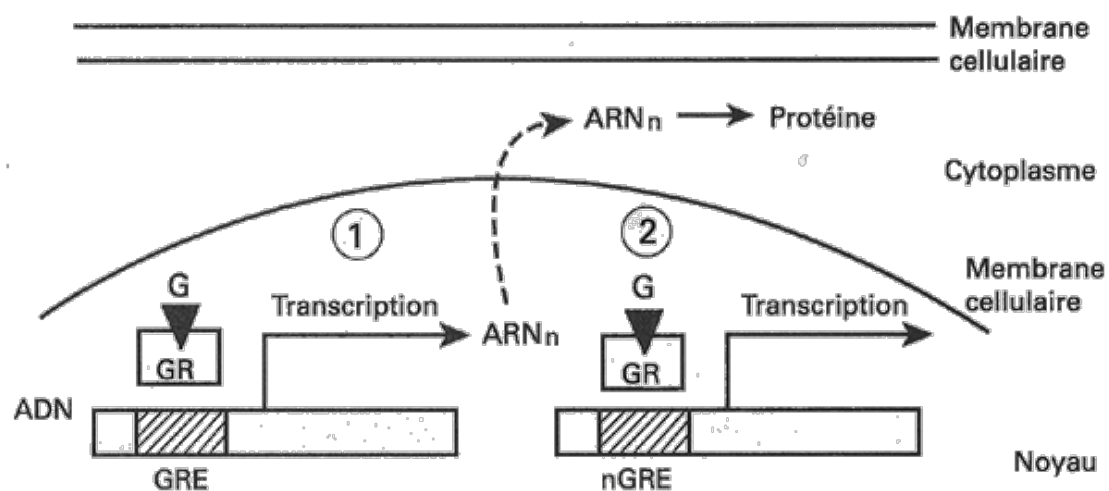


Figure 8 : Action transcriptionnelle directe. Effet positif ou négatif (24).

-une action transcriptionnelle indirecte : les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF- κ B et NF-IL6(Fig.7). L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes (Fig. 9).

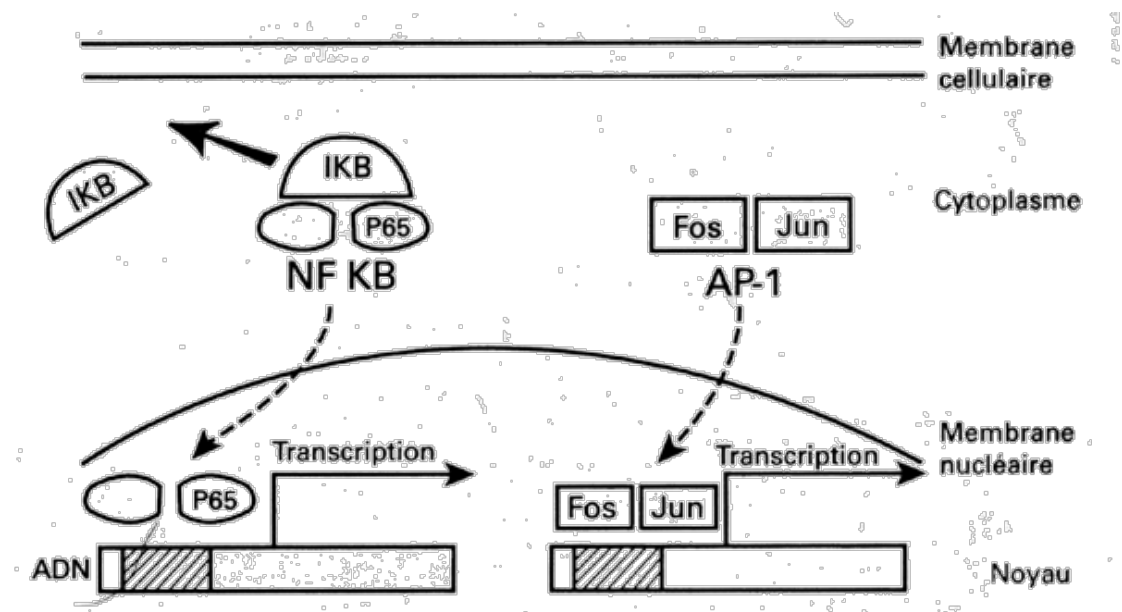


Figure 9 : Action des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 lors de la réaction inflammatoire. Activation de la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation : NF-κB est inactivé en situation cytoplasmique par la liaison à la protéine IκB. Le relargage de celle-ci permet à NF-κB son transfert en situation intranucléaire et son activation ; AP-1 est formé d'un dimère constitué par les sous-unités Fos et Jun (24)

C. INTERET THERAPEUTIQUE

Avec de tels mécanismes d'action, permettant une multiplicité d'effets dans beaucoup de tissus, les indications thérapeutiques des glucocorticoïdes sont très larges. Globalement, il est possible de les regrouper en deux grands pôles : l'action anti-inflammatoire et l'action immunomodulatrice. Elles sont toutes deux bénéfiques à un grand nombre de pathologies inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques.

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes s'exerce lorsqu'un tissu est sujet à inflammation, donc dans des conditions pathologiques. Les glucocorticoïdes peuvent inhiber toutes les étapes de la réaction inflammatoire aussi bien précoces que tardives. Ils contrôlent ainsi les différents stades de l'inflammation : la vasodilatation, l'œdème, la migration des leucocytes, le stress oxydatif, la phagocytose. Ils inhibent l'activation de la phospholipase A_2 , la production des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes et PAF-acéther), des radicaux libres, de l'oxyde nitrique (NO). Les effets génomiques induits dans les cellules de

l'inflammation conduisent soit à l'inhibition de la synthèse de certaines protéines pro-inflammatoires par transrépression soit à la synthèse d'autres protéines, inhibitrices de l'inflammation. Toutefois, la transrépression est considérée comme médiant la plupart des effets anti-inflammatoires recherchés lors de l'administration d'un glucocorticoïde (28).

Les glucocorticoïdes seraient impliqués dans la réponse inflammatoire médiée par le système immunitaire non spécifique. Ils induiraient des composants importants de l'inflammasome, complexe protéique exprimé dans les cellules de la lignée granulocytaire et activant la cascade inflammatoire (29).

D. UTILISATION DES CORTICOIDES

Les corticoïdes sont utilisés dans :

- les maladies inflammatoires systémiques (lupus érythémateux systémique, dermato-polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, pseudo-polyarthrite rhizomélisque, sarcoïdose sévère ...)
- les vascularites sévères (périartérite noueuse, granulomatose de Wegener, maladie de Horton, maladie de Behçet, Churg et Strauss...)
- les dermatoses inflammatoires (pemphigus, pemphigoïde bulleuse...).
- les maladies néoplasiques (lymphomes, myélomes, prévention des vomissements au cours des chimiothérapies, hypercalcémie, oedème cérébral d'origine tumorale...)
- les pathologies pulmonaires (asthme, bronchopathies chroniques, pneumopathie d'hypersensibilité, hémorragies alvéolaires, fibrose interstitielle idiopathique...)
- les affections neurologiques (paralysie faciale *a frigore*, sclérose en plaques, encéphalomyélite, traumatismes médullaires, myasthénie grave...)
- l'insuffisance surrénale
- de nombreuses autres indications (colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune, prévention et traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose

lipoïdique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, uvéïte, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de Quervain...)

E. EFFETS INDESIRABLES :

1. Effets prévisibles

Ils sont liés aux propriétés pharmacologiques.

a. Hypercorticisme iatrogène (Syndrome de Cushing iatrogène)

Responsable de troubles :

- Métaboliques :
 - prise de poids, obésité facio-tronculaire, répartition anormale des graisses
 - ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent
 - rétention hydro sodée
 - hypokaliémie, alcalose métabolique, hyper catabolisme protidique
 - hyperlipidémie
- Endocriniens :
 - développement d'un diabète cortico-induit
 - aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
 - hypertension artérielle
- Rhumatologiques :
 - myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- Cutanés :
 - acné, folliculites bactériennes, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

b) Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal

- Insuffisance surrénale aiguë
- Reprise évolutive de l'affection initiale

c) Accidents digestifs

- Ulcères gastroduodénaux. Cette toxicité digestive est cependant moins importante que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Perforation digestive
- Pancréatite aiguë (exceptionnelle)

d) Immunosuppression

- Risque infectieux :
 - bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques
 - virus : herpès, varicelle-zona, maladie de Kaposi (HHV8)
 - fongiques et parasites : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, aspergillose, candidoses, ...

2. Effets imprévisibles

- Troubles neuropsychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques.
- Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique.
- Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente.

Les effets indésirables sont fonction du terrain, de la posologie (dose quotidienne, dose totale, durée du traitement) de la nature du corticoïde et de la voie d'administration.

Parmi l'ensemble de ces effets indésirables, les complications métaboliques et cardiovasculaires sont les plus préoccupantes, en particulier le diabète et l'hypertension artérielle (30).

En effet, celles-ci peuvent menacer à court terme le pronostic vital et fonctionnel des patients et nécessitent dans la plupart des cas une prise en charge thérapeutique rapide. Elles sont facilement mises sur le compte de la corticothérapie, apparaissant souvent précocement après l'instauration du traitement et s'améliorant ou disparaissant lorsque le traitement est arrêté ou fortement diminué.

Ainsi, concernant l'hyperglycémie, les différents problèmes posés sont :

- celui de l'hyperglycémie elle-même et ses propres conséquences, souvent sévères, entraînant des hospitalisations répétées ou prolongeant celles-ci, ou encore nécessitant l'intervention de soins urgents au domicile
- celui des infections pouvant être induites par les corticoïdes et perdurer sur ce terrain d'hyperglycémie avec des effets délétères sur le pronostic (31, 32, 33, 34).

III. Le diabète cortico-induit (DCI)

Ce terme de diabète cortico-induit a été introduit par Ingle en 1941 pour décrire l'hyperglycémie mise en évidence chez des rats recevant des corticoïdes.

De façon similaire, l'hyperglycémie induite par les corticoïdes a été remarquée depuis longtemps chez des hommes.

Le diabète cortico-induit s'explique par de multiples mécanismes : une néoglucogenèse hépatique augmentée, une protéolyse et une lipolyse, une insulino-résistance périphérique, une atteinte de la cellule β du pancréas et des effets synergiques des corticoïdes avec les hormones de stress (glucagon et adrénaline) (Fig.10).

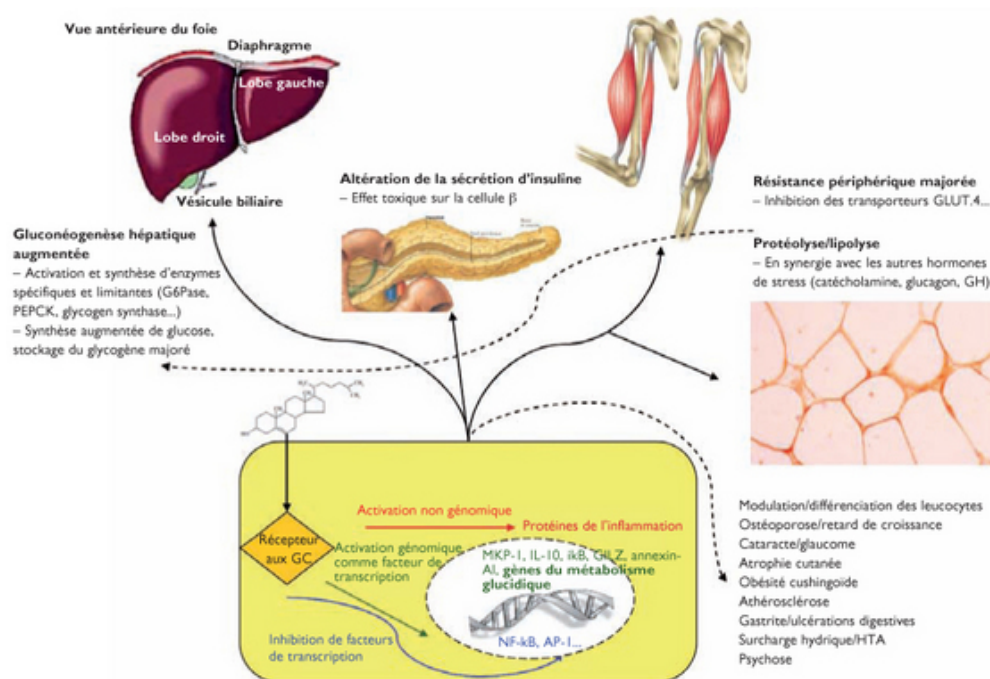


Figure 10 : Signalisation intracellulaire et systémique des corticoïdes, axée sur le métabolisme glucidique (35).

A. DYSFONCTIONNEMENT DES CELLULES BETA DES ILOTS DE LANGHERANS

Plusieurs études cliniques suggèrent fortement qu'il existe un effet délétère direct des corticoïdes sur la capacité insulino sécrétoire de la cellule bêta, qui exprime des récepteurs aux glucocorticoïdes.

En effet, la dexaméthasone inhibe in vitro la sécrétion insulinaire des îlots pancréatiques de souris de manière réversible, en diminuant l'efficacité du signal calcium sur le processus sécrétoire (36). De plus, chez des souris transgéniques surexprimant le récepteur aux glucocorticoïdes à la surface de la cellule bêta, la réponse insulinaire à un bolus intraveineux de glucose est diminuée (37).

Par ailleurs, le rôle de la fonction des cellules bêta et la sensibilité à l'insuline d'autres tissus, peuvent être différents selon que l'effet glucocorticoïde est aigu ou chronique.

Dans une étude, en double aveugle, contre placebo, randomisé, Van Raalte DH et coll. (38) ont montré que l'effet aigu et à court terme de la prednisolone altèrent différents aspects de la cellule β concourant à ses effets diabétogènes. En effet, ils ont comparé chez 6 et 23 patients prenant respectivement une dose unique de 75 mg de prednisolone et 30 mg/j pendant 15 jours, contre placebo, les différents paramètres fonctionnels de la cellule bêta et ont ainsi mis en évidence les dysfonctionnements cellulaires suivants : la prednisolone à dose unique a entraîné de façon significative une augmentation de l'aire sous la courbe de la production de glucose, associée à une inhibition de la production de peptide C, de l'indice insulino-génique et de la sensibilité au glucose alors que la prise sur court terme a entraîné également une augmentation de la glycémie malgré une récupération de la production de peptide C en altérant d'autres fonctions de la cellule beta notamment la sécrétion d'insuline à jeun.

En outre, il a été observé chez les hommes normoglycémiques recevant un bolus de cortisol ou de CRH (ce qui provoque une augmentation du taux de cortisol endogène) une élévation du cortisol plasmatique, mais ce bolus a également provoqué immédiatement une inhibition de la sécrétion d'insuline avant même qu'il n'y ait un changement dans la concentration de glucose.

En plus de la durée de corticothérapie, la « puissance du glucocorticoïde » est un facteur de la gravité d'hyperglycémie post-glucocorticoïdes.

Yadusa et coll. ont démontré que l'hydrocortisone, la dexaméthasone et la prednisone entraînent à des degrés variables une résistance à l'insuline basée sur une diminution de l'affinité de liaison de l'insuline plutôt que d'une diminution du nombre de récepteurs (39).

La résistance à l'insuline, mesurée par le taux de sécrétion d'insuline, s'est développée 4-6 h après l'élévation de cortisol et a persisté pendant plus de 16h (40). Des études in vitro sur des cellules d'insulinome de rate (cellules INS-1) ont permis d'apporter une autre preuve pour un effet direct des glucocorticoïdes sur la fonction des cellules bêta. La mesure du défaut de libération d'insuline en réponse à une épreuve de glucose a été observée dans les cellules INDE traitées par prednisone. L'inhibition a été inversée en présence de prednisone avec antagoniste de récepteur aux glucocorticoïde, RU486 (41). Les auteurs ont suggéré que le défaut pouvait être dû à un défaut d'homéostasie du réticulum endoplasmique, qui à son tour pouvait conduire à la mort des cellules bêta (42).

B. ACTION SUR LA GLYCERONEOGENESE

Une des mécanismes du diabète cortico-induit est basé sur l'effet profond des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse à la fois dans le foie et dans le tissu adipeux (43).

Dans le tissu adipeux, la glycéronéogenèse contrôle le taux d'acides gras plasmatique circulant alors que dans le foie, celle-ci est responsable de la synthèse de triglycérides à partir des acides gras et du glycérol-3-phosphate. Ce processus est régulé dans ces deux tissus par une seule et même enzyme, la PEPCK ou phosphoénolpyruvate carboxykinase.

Dans le tissu adipeux, en présence de corticoïdes, l'expression du gène de cette enzyme est inhibée entraînant une régulation négative de la glycéronéogenèse et donc une libération plus importante du taux d'acides gras dans le sang. Par ailleurs, l'expression de ce même gène dans le foie est

stimulée favorisant la production de glycérol et la concentration d'acides gras dans le sang augmente par l'action de la lipoprotéine lipase. Cette production de glycérol favorise la néoglucogénèse puisque celui-ci est un des précurseurs de cette voie métabolique. Ainsi des souris transgéniques surexprimant le gène de la PEPCK ont un diabète en raison de l'augmentation de la libération hépatique du glucose (44).

Ainsi, le résultat net de l'action des glucocorticoïdes est d'augmenter le taux d'acides gras plasmatique circulant. Or, les acides gras interfèrent avec l'utilisation du glucose et surtout constituent le principal facteur connu du mécanisme d'insulinorésistance. En effet, au niveau hépatique, le flux portal des acides gras libres favorise la néoglucogénèse hépatique : l'acetyl CoA résultant de l'oxydation des acides gras stimule la production d'oxaloacétate, précurseur de la néoglucogénèse ; au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé: les acides gras libres étant oxydés en priorité, deviennent la source principale d'énergie musculaire via l'acetyl CoA, ce qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse et le stock de glycogène musculaire restant intact, la glycogène synthase est également réprimée (Fig. 11).

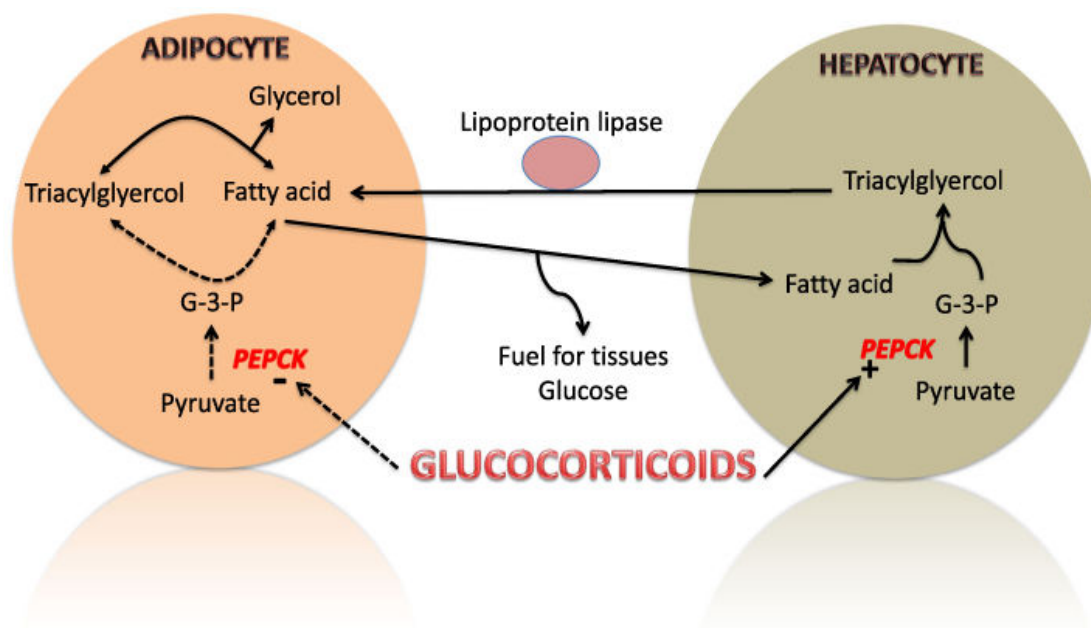


Figure 11 : L'effet des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse dans le tissu adipeux et le foie. La PEPCK est régulée de façon négative dans le tissu adipeux et positive dans le foie. Ceci résulte en une accumulation d'acides gras libres dans le sang entraînant une insulinorésistance et donc une augmentation de la néoglucogénèse (43).

C. ACTION SUR LE TRANSPORT INTRACELLULAIRE DU GLUCOSE

Les différentes modalités d'action de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur les synthèse-dégradation des protéines sont directement influencées par les glucocorticoïdes.

Le muscle squelettique est responsable de la majorité de l'absorption de glucose médiée par l'insuline. L'insuline recrute les transporteurs GLUT4 à la surface des cellules permettant l'entrée cellulaire du glucose. Les glucocorticoïdes empêchent directement l'action de l'insuline sur l'absorption du glucose en jouant sur des composants de la cascade de signalisation de l'insuline comme la Glycogène synthase kinase 3, la glycogène synthase et la translocation de GLUT4 (Fig.12) (41).

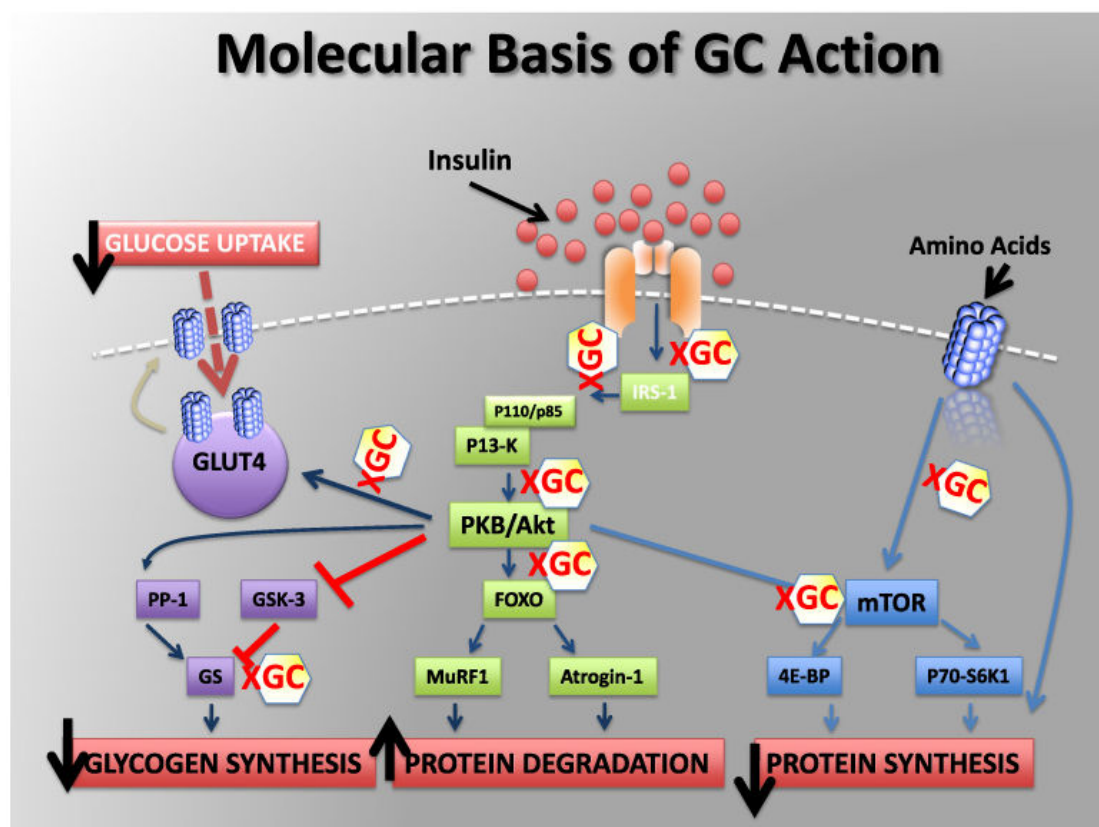


Figure 12 : bases moléculaires de l'action des glucocorticoïdes (43). A l'instar de la cellule musculaire, la dexaméthasone entraînerait également une diminution de l'expression pancréatique des transporteurs de glucose GLUT2 au niveau des cellules bêta de Langerhans (45).

D. EFFET SUR LE METABOLISME HEPATIQUE DU GLUCOSE

Cet effet repose sur l'activation de la glycogène synthétase, enzyme qui entraîne la synthèse du glycogène au niveau hépatique et musculaire. Ces observations sont très anciennes et remontent au modèle d'adrénalectomie chez le chien développé par Bierry et Maloizel en 1908 puis Porges en 1909. L'action anabolique des glucocorticoïdes sur la synthèse de glycogène est synergique de celle de l'insuline mais s'accompagne à fortes doses d'une inhibition de l'action hépatique de l'insuline. En effet, chez des sujets sains, et chez les patients atteints de maladie de Cushing et intolérants aux hydrates de carbone (46), après une perfusion de cortisol pendant 24 h (47), on note, à l'occasion d'un clamp euglycémique hyper-insulinémique, que la production hépatique de glucose est significativement moins freinée chez les sujets hypercortisolémiques, à insulinémie comparable. Cet effet serait lié à une modulation de la transduction du signal et non à une augmentation du nombre de récepteurs ; comme cela a pu être montré dans un modèle de rats traités par dexaméthasone, où était observée une diminution de l'autophosphorylation du récepteur insulinaire (IRS-1) et une diminution de l'activation de la PI3-kinase en présence d'insuline (48).

E. HYPERSENSIBILITE AUX GLUCOCORTICOÏDES

Une hypersensibilité aux glucocorticoïdes pourrait également favoriser l'apparition d'un diabète cortico-induit. (49)

Les polymorphismes du gène du récepteur aux glucocorticoïdes seraient impliqués et en particulier le polymorphisme N363S, qui serait associé à une hypersensibilité aux glucocorticoïdes (50). En effet, chez les sujets hétérozygotes pour ce polymorphisme, une dose faible de dexaméthasone entraîne un freinage plus efficace de la sécrétion de cortisol ainsi qu'une réponse insulinaire plus forte avec une glycémie comparable. Inversement d'autres polymorphismes entraîneraient une résistance aux glucocorticoïdes. Cependant, cette dernière explication n'est pas encore totalement établie.

IV. ETUDE

A. INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique, fréquente, coûteuse et grave.

En 2014, la prévalence mondiale du diabète est estimée à 9% chez la population adulte (1). Il constitue 11% des dépenses de santé publique (2).

Sa gravité est liée aux complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques, neurologiques et infectieuses.

Selon la fédération française des diabétologues (3), cette maladie chronique constitue la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde.

La mortalité générale chez les sujets diabétiques est deux fois plus importante que chez les personnes non diabétiques.

Depuis leur avènement au milieu du 20^{ème} siècle, les corticoïdes ont démontré de puissantes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, et sont depuis, fréquemment utilisés dans le traitement de pathologies inflammatoires ou néoplasiques.

On estime que près de 0.9% de la population générale utilise des corticoïdes avec une durée d'utilisation supérieure à 6 mois chez un quart d'entre eux (4). Néanmoins, cette corticothérapie est grevée de multiples effets secondaires, dont l'hyperglycémie transitoire voire le diabète cortico-induit.

Très peu d'études traitent du diabète cortico-induit (DCI). La plupart se penchent sur l'incidence d'une hyperglycémie transitoire ou celle du développement d'un diabète mais très rares sont les études portant sur les éventuels facteurs de risque de développer un diabète suite à l'introduction d'une corticothérapie. Enfin, aucune étude française ne traite, à ce jour, de ce sujet.

Par ailleurs, les médecins généralistes, acteurs de l'initiation, du renouvellement et du suivi de ces traitements n'ont que très peu d'informations sur ce sujet.

La connaissance de facteurs prédisposants et aggravants permettrait de prendre des mesures adaptées en amont et une surveillance appropriée en aval afin de limiter le risque de survenue de cette pathologie et de ses complications potentiellement sévères.

Toutes ces raisons nous ont amené à conduire une étude à la fois sur la prévalence mais également sur les facteurs prédictifs et facteurs éventuellement modulables du diabète cortico-induit.

L'objectif de notre étude était de déterminer les facteurs prédictifs de la survenue d'un diabète cortico-induit chez des patients traités par corticoïdes par voie systémique et ainsi d'établir un protocole de surveillance adapté pour les médecins généralistes. Les résultats de cette première étude pourraient permettre de jeter les bases d'un travail prospectif ayant comme objectifs de confirmer les résultats obtenus et proposer des mesures d'intervention pour les facteurs prédictifs modifiables.

B. PATIENTS ET METHODES

1. Sujets

Il s'agissait d'une étude rétrospective cas-témoins, mono centrique des patients atteints de maladie auto-immune suivis dans le Département de médecine interne du centre hospitalier universitaire Lariboisière (Université Paris VII) et ayant reçu une corticothérapie prolongée par voie systémique. La date d'entrée dans l'étude correspondait à la date à laquelle les patients démarraient le traitement par corticoïde ; celle-ci s'étalait entre 1994 et 2015.

2. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient traités par corticoïdes par voie systémique (orale et bolus intraveineux) pour une durée supérieure à trois mois, en l'absence de diabète répertorié avant l'introduction du traitement défini par une glycémie à jeun < 1,26 g/l mesurée à une date antérieure à celle du début du traitement

ou l'absence d'hyperglycémie ou de diabète connu dans l'histoire médicale du patient.

Le critère principal de jugement était l'apparition d'un diabète à une date postérieure à la date de début de traitement par corticoïdes. Les cas et témoins de cette étude ont été déterminés selon qu'il existait ou non un diabète cortico-induit. Celui-ci a été défini comme une hyperglycémie > 1,26g/l à jeun (5). L'HBA1c a permis le suivi du diabète mais n'a pas été choisi pour confirmer ce diagnostic compte tenu de l'absence de données dans la littérature ni de recommandation permettant d'établir avec sûreté le diagnostic selon une valeur seuil minimale.

La date de fin de suivi était définie comme la date des dernières nouvelles.

La date de fin de traitement était déterminée comme la date d'arrêt de traitement par corticoïdes ou la date des dernières nouvelles lorsque le traitement se poursuivait au-delà de celle-ci.

Les différents facteurs prédisposant et facteurs de risque étudiés étaient :

-facteurs prédisposants non modulables : l'âge, le BMI à la date de début de traitement, le sexe, l'origine ethnique, la présence d'une hypertension artérielle, la présence d'une dyslipidémie, la présence d'au moins un antécédent familial de diabète.

-facteurs modulables : le tabac, la dose totale de corticoïdes, la dose journalière de corticoïdes, la durée de la corticothérapie, la prescription d'au moins un bolus de méthylprednisolone.

3-Recueil des données

Le recueil des données cliniques a été fait à partir du dossier médical informatisé ainsi que du dossier papier des patients. Les données biologiques ont été relevées à la fois dans leur dossier clinique lorsque celles-ci étaient notifiées mais également sur le logiciel hospitalier des résultats d'analyses biologiques ainsi que les résultats d'analyses biologiques réalisées en ville.

Par ailleurs, nous avons évalué l'état des connaissances médecins généralistes sur le sujet afin de leur proposer un protocole de surveillance adapté chez leurs patients traités par corticoïdes.

4. Critères d'exclusion

Les patients ont été exclus lorsqu'ils étaient diabétiques connus ou lorsqu'une glycémie $>1,26\text{g/l}$ était retrouvée dans le dossier avant le début de la corticothérapie.

5. Analyses statistiques

Les patients ayant eu un diabète cortico-induit ont été comparés à ceux n'ayant pas eu de diabète cortico-induit durant la période de suivi. Les données binomiales ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher. Les données continues ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Wilcoxon. Pour la détermination des facteurs prédictifs, nous avons utilisé le modèle analytique multivarié de Cox qui permet de déterminer le risque relatif (RR) de survenue de DCI pour chaque variable en fonction du temps de suivi. Le niveau de significativité était atteint avec un $P \leq 0.05$. L'ensemble de l'analyse statistique a été effectué en utilisant le logiciel MedCalc®.

C. RESULTATS

1. Population de l'étude

Parmi les 120 dossiers analysés rétrospectivement, 75 patients dont les dossiers ont pu être analysés avec suffisamment de données ont été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 3.

60% étaient des femmes. L'âge médian était de 55 ans allant de 28 à 94 ans.

Les affections se répartissaient ainsi : 42,7% (32 patients) avaient une vascularite, 22,7% (17 patients) une sarcoïdose, 14,7% (11 patients) une

uvéïte, 5,3% (4 patients) un lupus systémique et 14,7% (11 patients) diverses autres pathologies.

Le BMI médian avant l'introduction du traitement était de 25,5, allant de 15,6 à 35,5.

86,7% présentaient au moins un facteur de risque cardio-vasculaire : 34,7% étaient hypertendus ; 22,7% avaient une consommation tabagique ; 12% avaient au moins un antécédent familial de diabète.

La durée moyenne de suivi définie comme la durée entre l'entrée dans l'étude et la date des dernières nouvelles était de 50,1 mois allant de 4 à 252 mois.

Un DCI était identifié chez 15 patients (20%) et les 60 patients restants (80%) n'avaient pas de DCI et étaient considérés comme témoins. La durée médiane de traitement corticoïde avant la survenue de DCI était de 17 mois. Les contrôles ont été traités par corticoïde pendant une durée médiane de 31,5 mois sans survenue de DCI.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et démographiques de l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

Caractéristiques	Patients (n= 75)
	Médiane ou Pourcentage
Âge, médiane	55 ans
Sexe (hommes/femmes)	40% / 60%
Origine ethnique	
-Peau noire, n (%)	14 (18,7%)
-Blanc, n (%)	43 (57,3%)
-Maghreb, n (%)	16 (21,3%)
-Asie, n (%)	2 (2,7%)
BMI, médiane	25,5
HTA, n (%)	26 (34,7%)
Tabac, n (%)	17 (22,7%)
Dyslipidémie, n (%)	18 (24%)
Pathologies	
-lupus, n (%)	4 (5,3%)
-sarcoïdose, n (%)	17 (22,7%)
-vascularite, n (%)	32 (42,7%)
-uvéïte, n (%)	11 (14,7%)
-autres, n (%)	11 (14,7%)
Antécédent familial de diabète, n (%)	9 (12%)

2. Caractéristiques des patients ayant un DCI comparés à ceux sans DCI

Les différents résultats sont présentés dans le tableau 4.

Les patients ayant un DCI tendaient à être plus jeunes que les témoins ($47,8 \pm 15$ ans versus $56,5 \pm 16,7$; $p = 0,068$). Le sexe ratio était identique entre les deux groupes (60% de femmes dans les 2 groupes).

La proportion de patients en surcharge pondérale ($BMI > 25$) étaient plus importante chez les cas que chez les témoins (13/15 (86,75%) versus 32/60 (53,3%) ; $p = 0,02$).

Les résultats montrent aussi une influence de deux autres facteurs de risque non modulables : l'origine ethnique et les antécédents familiaux de diabète. En effet, comparés aux contrôles, les patients DCI étaient moins fréquemment des caucasiens (20% versus 67% ; $p = 0,0025$), plus souvent originaires du Maghreb (47% versus 15% ; $P = 0,013$) ; ils avaient également plus souvent au moins un antécédent familial de diabète (40% versus 5% ; $p = 0,0015$).

Il n'y avait pas de différence concernant la prévalence de l'hypertension artérielle (20% versus 38% ; $p = 0,234$), du tabagisme (33% versus 20% ; $p = 0,3$) et de la dyslipidémie (40% versus 20% ; $p = 0,17$).

Concernant l'effet des modalités thérapeutiques (bolus, durée, dose quotidienne), la dose quotidienne médiane de corticoïde était deux fois plus élevée chez les cas que chez les témoins (22,19 mg/jour versus 11,5mg/jour ; $p = 0,0055$). 66,7% des cas avaient eu une dose journalière de corticoïde supérieure à 20 mg par jour contre 26,7% des contrôles ($P = 0,0059$).

Il n'y avait pas de différence significative pour ce qui concernait la réalisation de bolus de corticoïdes (46,7% versus 28,3% ; $P = 0,22$), la dose totale médiane de corticoïdes (8400 mg versus 10150 mg ; $P = 0,79$).

Tableau 4a : Analyse comparative des différents facteurs de risque évalués entre les 2 groupes en analyse univariée.

Paramètres		DCI	DCI neg	P	RR	95%CI	P
Age		47,8±15	56,5±16,7	0,068	0,9776	0,9 - 1,01	0,198
Sexe	Femme	9 (60%)	36 (60%)	1			
Origine ethnique							
	Peau noire	4 (26,7%)	10 (16,7%)	0,46			
	Blanc	3 (20,0%)	40 (66,7%)	0,0025	0,208	0,06 - 0,76	0,017
	Maghreb	7 (46,7%)	9 (15,0%)	0,013	6,58	2,2 - 19,99	0,0009
ATC fam. de diabète		6 (40%)	3 (5%)	0,0015	2,99	0,96 - 9,3	0,059
HTA		3 (20,0%)	23 (38,3%)	0,234	0,405	0,1 - 1,5	0,167
Dyslipidémie		6 (40,0%)	12 (20,0%)	0,173	2,12	0,73 - 6,2	0,1675
Tabac		5 (33,3%)	12 (20,0%)	0,308	1,030	0,3 - 3,4	0,96
BMI>25		13 (86,7%)	32 (53,3%)	0,02	10,1	1,3 - 77,6	0,026
BMI médian		28 (25,5-29)	25 (24-26)	0,05			
Dose Ct par jour		22,2 (12-59)	11,5 (9.7-14)	0,0055			
Dose CTC > 20 mg/j		10 (66,7)	16 (26,7)	0,006	14,7	3,8 - 56,4	0,0001
Bolus MP		7 (46,7%)	17 (28,3%)	0,22	1,4	0,5 - 4,00	0,55

Analyse factorielle par modèle de Cox pour déterminer les facteurs prédictifs de survenue de DCI (Tableau 4a)

En analyse univariée, le risque relatif de survenue de DCI était multiplié par :

- 10 (IC95%=1,3 à 77,6 ; P=0,026) chez les patients ayant une surcharge pondérale,
- 6,58 (IC95%=2,17 à 19,99 ; P= 0,0009) chez les patients originaires du Maghreb,
- 2,99 (IC95%=0,959 à 9,328 ; P=0,0591) chez ceux ayant des antécédents familiaux de diabète
- 14,7 (IC95%=3,834 à 56,368 ; P=0,0001) chez ceux ayant une dose médiane quotidienne de corticoïdes supérieure à 20 mg).

Le fait d'être caucasien semblait être protecteur avec un RR à 0,21 (IC95%=0,057 à 0,756 ; P=0,017).

En analyse multivariée, les variables suivantes ressortaient comme de facteurs prédictifs indépendants de DCI (Tableau 4b) :

- origine Maghrébine (RR=4,6252 ; IC95%=1,128 à 18,971 ; P=0,03),
- antécédents familiaux de diabète (RR=6,3924 ; IC95% = 1,363 à 29,98 ; P=0,019)
- dose quotidienne médiane supérieure à 20 mg (RR = 25,795 ; IC95=5,17 à 128,691 ; P= 0,0001).
- Il y'avait une tendance pour la surcharge pondérale (RR= 9,8484 ; IC95%=0,805 to 120,473 ; P=0,0734).

Tableau 4b : Analyse comparative des différents facteurs de risque évalués entre les 2 groupes en analyse multivariée (modèle multivarié de Cox).

Paramètres		P	RR	95%CI
Origine ethnique				
	Maghreb	0,0334	4,6252	1,128 à 18,971
ATCD fam Diab		0,0186	6,3924	1,363 à 29,98
BMI>25		0,0734	9,8484	0,805 to 120,473
DOSE CT > 20 mg/j		0,0001	25,795	5,17 à 128,691

3. Evolution du DCI

Dans notre étude, pour 26,7% (4/15) des patients soit un peu plus d'un patient sur 4, le diabète a régressé avant la date de fin de suivi : 1 patient a présenté un diabète 2 mois après 3 bolus de 500mg de methylprednisolone (MP), résolutif avant l'arrêt du traitement par corticoïdes per os ; 1 diabète était résolutif malgré la poursuite des corticoïdes; 1 diabète a été résolutif 2 mois après l'arrêt de la corticothérapie sans récurrence malgré une reprise de traitement ; 1 diabète résolutif 5 mois après l'arrêt du traitement. La moitié avait donc régressé après l'arrêt du traitement.

Pour les 11 autres patients, le diabète existait toujours à la date des dernières nouvelles : 10 patients étaient toujours sous corticoïdes et 1 patient avait arrêté le traitement depuis 7 mois.

Aucune recommandation n'a été établie à ce jour sur les modalités thérapeutiques d'un diabète cortico-induit. Dans notre étude, 13 patients ont été traités par antidiabétiques oraux dont 3 ont nécessité à un moment donné une association avec une insulinothérapie ; 1 patient a été traité par insuline exclusivement et 1 seul patient uniquement sous mesures hygiéno-diététiques. Tous étaient bien équilibrés.

4. Questionnaire destiné aux médecins traitants

30 médecins généralistes hospitaliers et/ou universitaires ont répondu à ce questionnaire. 86% exerçaient depuis plus de 10 ans et 83% avaient une activité ambulatoire exclusive.

Les principaux résultats étaient que :

- La mortalité liée au diabète dans le monde est évaluée à plus de 10% par 80% des médecins généralistes.
- 60% des médecins avaient moins de 1% de patients sous corticoïdes au long cours et 50% avaient entre 1 et 5% de patients traités par corticoïdes pour une durée entre 3 et 6 mois.

- 50% estimaient que la prévalence du DCI était entre 1 et 10% contre seulement 16,7% qui l'estimaient > 20%.
- 70% pensent à le dépister : la majorité des médecins soit 56,7% le recherchent à un rythme biannuel ; 13% d'entre eux le recherchent tous les 3 mois.
- 90% se sentiraient aidés par la mise en place d'un protocole standardisé de surveillance et par la lecture des résultats de cette étude afin de pouvoir mieux informer leurs patients quant aux facteurs de risque et pronostic de cette pathologie.

L'évaluation de la prévalence du diabète cortico-induit dans une population de sujets traités par les médecins généralistes correspond à ce que nous avons retrouvé et ce qui est retrouvé dans la littérature. Le rythme de surveillance est disparate selon les médecins car il n'existe aucune recommandation concernant cette surveillance.

Questionnaire destiné aux médecins traitant

- 1) Depuis combien de temps exercez-vous en tant que médecin généraliste ?
- < 10ans -10-20ans - 20-30ans ->30 ans
- 2) Quel est votre lieu d'exercice ?
- ambulatoire - hospitalier
- 3) Quel est le pourcentage de vos patients ayant déjà été traités au moins une fois par corticoïdes ?
- pendant plus de 3 mois ? <1% - 1-5% - 5-10% - > 10%
- plus de 6 mois ? <1% - 1-5% - 5-10% - > 10%
- au long cours ? <1% - 1-5% - 5-10% - > 10%
- 4) Avez-vous déjà entendu parler du diabète cortico-induit ?
- oui - non
- 5) A quelle prévalence l'estimez-vous dans une population de patients traités au long cours ?
- 1-10% - 10%- 20% - >20%
- 6) Combien avez-vous déjà rencontré de cas de diabète cortico-induit ?
- <5 5-10 >10
- 7) En avez-vous déjà fait le diagnostic ?
- oui - non
- 8) Pensez-vous à le rechercher régulièrement chez vos patients sous corticoïdes au long cours ?
- oui - non
- Si oui, à quelle fréquence ? - Tous les 3mois - Tous les 6 mois - Tous les ans
Et selon quelle méthode ? - Hba1c - Glycémie à jeun - Glycémie postprandiale ?
- 9) Pensez-vous qu'un protocole standardisé de suivi vous aiderait ?
- oui - non
- 10) Pensez-vous que des informations sur l'incidence, les facteurs de risques, le pronostic vous aideront à en informer vos patients ?
- oui - non
- 11) A combien estimeriez-vous, la mortalité liée au diabète dans le monde ?
- 1-5% - 5-10% - >10%
- 12) Utiliserez-vous les résultats de cette étude pour la prise en charge des patients concernés par une corticothérapie ?
- oui - non

D. DISCUSSION

Les glucocorticoïdes sont des traitements pouvant entraîner une hyperglycémie voire un diabète essentiellement par un mécanisme d'insulinorésistance, par dysfonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans et une modulation de la glycéronéogenèse tendant à augmenter la production hépatique de glucose (néoglucogenèse).

Notre étude a permis de mettre en évidence trois facteurs de risque non modulables et un facteur de risque modulable de développer un diabète cortico-induit : la surcharge pondérale ($BMI > 25$), l'origine ethnique maghrébine, la présence d'au moins un antécédent familial de diabète ainsi qu'une dose quotidienne médiane supérieure à 20 mg par jour sur une durée de traitement d'au moins 3 mois. Par contre ni la dose totale ni la durée n'ont été identifiées comme facteur de risque.

Le tableau 3 rapporte les caractéristiques de la population d'autres études permettant une comparaison avec les données de notre étude.

Notre étude était composée de 75 patients âgés de 28 à 89 ans pour une moyenne de 54,7 ans ce qui est comparable aux autres études de la littérature (51, 52, 53). Il en est de même du sex ratio avec environ 60% de femmes, allant de 39 à 68% (51, 52, 53, 54).

La prévalence du DCI dans notre étude était de 20% ce qui est similaire aux données de la littérature (52, 53), pouvant aller jusqu'à 25% chez les transplantés hépatiques (55), 29% chez les transplantés cardiaques (56) et 60% chez les transplantés pulmonaires (57). En effet, l'étude de Kim portant sur une cohorte de 231 patient de 3 hôpitaux affiliés au centre médical universitaire de Seoul, atteints de maladies inflammatoires diverses ayant démarré une corticothérapie orale entre janvier 2003 et décembre 2008, à plus de 20 mg/j pendant plus de 4 semaines, a montré que 14,7% ont développé un diabète sur une durée moyenne de 90 jours, soit la moitié dans les 3 premiers mois (53). Iwamoto et coll. ont retrouvé une prévalence de 25% dans une étude portant sur 25 patients ayant pris entre 30 et 60mg/j pendant plus de 2 semaines (en moyenne une durée de 7 semaines) (52). Par ailleurs, une étude portant sur la prévalence du DCI chez des patients

atteints de maladies rénales primitives a mis en évidence une prévalence de 40% (58). Pour ces deux dernières études, seules les glycémies postprandiales prises comme critère diagnostique étaient élevées, les glycémies à jeun étant toutes normales.

DCI et origine ethnique

Nos résultats ont identifié l'origine maghrébine comme un facteur de risque indépendant de DCI à un RR multiplié par 6. Cette donnée n'a pas été évaluée dans la littérature. Cependant, d'une manière générale l'INVS avait avancé avec l'étude ENTRED 2007-2010, que les femmes d'origine maghrébine avaient un risque de diabète plus de 2 fois supérieur à celui des femmes d'origine française (6). Par ailleurs, l'Atlas mondial du diabète publié par la Fédération internationale du diabète rapportait les estimations de la prévalence du diabète pour l'année 2013 à 10,9% en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, soit près de 2 fois plus qu'en Europe (6,8%) et en Afrique subsaharienne (5,7%). Cette prévalence était également plus importante qu'en Amérique du Nord (9,6%) et qu'en Amérique du Sud (8,2%) (1).

DCI et BMI

La surcharge pondérale semble être un facteur de risque important de DCI avec une multiplication du risque par 10. Ce résultat est parfaitement concordant avec les données bien établies sur le lien entre la surcharge pondérale, l'insulino-résistance et le diabète non-insulinodépendant. Ce résultat est également retrouvé dans la grande majorité des études portant sur le sujet, comme suggéré dans la méta-analyse récente de Clore publiée en 2009 (59). A titre d'exemple, dans l'étude de Uzu et coll., l'IMC était associé de façon significative à la présence d'un DCI avec un OR de 1.87 (95% CI 1.03-3.38) chez des patients atteints de maladie rénale primitive mis sous corticothérapie orale et ayant développé un diabète (58).

DCI et antécédents familiaux de diabète

Le poids non négligeable de la génétique est bien établie dans la survenue de l'insulino-résistance et le diabète non insulino-dépendant. En effet, la société française d'endocrinologie a rapporté un risque de développer un diabète entre 30 et 60% si les 2 parents sont diabétiques et de 10 à 30% si un des parents est diabétique contre 2 à 4% dans la population générale (60). Il paraît logique alors que l'histoire familiale de diabète soit identifiée comme facteur de risque indépendant de développer un DCI dans notre étude (RR à 6). Cela a également été démontré dans une étude réalisée par Donihi et coll. (61). Sur 50 patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes, 46% des patients ayant présenté de multiples épisodes d'hyperglycémie avaient une histoire familiale de diabète contre 17% chez ceux n'ayant présenté aucun épisode d'hyperglycémie ($p < 0,001$). Ce chiffre est concordant avec notre étude qui retrouvait au moins un antécédent familial de diabète chez 40% des patients atteints de DCI.

DCI et posologie de corticoïdes

Notre étude a montré que la dose quotidienne médiane était un facteur de risque, en particulier pour une dose quotidienne supérieure à 20mg/j, avec un risque multiplié par 26. C'est le facteur prédictif majeur. Cette forte association entre la dose quotidienne et la survenue de DCI n'est pas toujours consensuelle, du fait de résultats discordants dans la littérature. En effet, Gurwitz et coll. ont mis en évidence un lien fort entre la dose quotidienne de corticoïdes et la survenue d'un DCI en fragmentant les posologies en équivalent d'hydrocortisone 50, 100 et 120 mg par jour, avec un OR respectif de 3,02, 5,82 et 10,35 (62). A l'inverse, ni la dose quotidienne ni la dose cumulée totale n'apparaissent comme facteurs de risque dans l'étude d'Iwamoto (52).

Concernant la dose cumulée, nous ne l'avons pas identifiée comme facteur de risque, comme dans l'étude d'Iwamoto (52). D'autres études telles que celles de Raul Ariza-Andrica en 1998 (63) et la méta-analyse de Clore (59) ont retrouvé ce lien. Raúl Ariza-Andrica (63), dans son étude portant sur 27 patients traités par corticoïdes oraux pour des pathologies rhumatologiques appariés à 27 témoins sur l'âge et le sexe, a montré que la dose cumulée de

prednisone était le seul facteur significativement associé au développement d'un diabète cortico induit, avec une dose cumulée de 26.6 ($\pm$ 28) g pour les cas contre 11.6 ($\pm$ 11) g chez les contrôles ($p < 0.02$; OR = 6,35).

En tenant compte de toutes ces données, on pourrait considérer que la dose quotidienne de corticoïdes reste un facteur à prendre en considération avec la nécessité de réduire la dose le plus rapidement possible pour réduire les risques d'insulino-résistance mais également d'immunodépression. La dose cumulée tient compte d'un deuxième facteur qu'est la durée de la corticothérapie. Là encore, il est de bonne pratique d'essayer d'arrêter la corticothérapie le plus tôt possible, en tenant compte du type de pathologie concernée, de la sévérité initiale et du risque de rechute. C'est à ce niveau qu'intervient la nécessité ou possibilité d'introduire un traicteur épargneur cortisonique (immunosuppresseur, immunomodulateur) le plus tôt possible.

DCI et âge

Nous n'avons pas identifié l'âge comme un facteur de risque de DCI et même les patients diabétiques tendaient à être plus jeunes (47,8 ans versus 56,5 ans ; $p=0,068$). Nous n'avons pas d'explication claire pour ce résultat qui est opposé aux données concernant l'âge et le diabète non insulino-dépendant. En effet, il est bien établi que le risque de diabète non insulino-dépendant augmente avec l'âge. Dans l'étude ENTRED (17), la prévalence de diabète non insulino-dépendant croissait avec l'âge : 0,4 % avant 45 ans, 5,8 % entre 45 et 64 ans, 13,3 % entre 65 et 74 ans et 13,4 % à partir de 75 ans. Ces données sont conformes à celles rapportées dans la littérature (52, 53, 58, 59). Dans l'étude d'Iwamoto (52), les patients ayant un DCI étaient significativement plus âgés que ceux sans DCI (59,1 ans versus 41,3 ; $p < 0,01$). Kim (53), dans son étude portant sur 231 patients ayant pris une corticothérapie orale $> 20\text{mg/j}$ sur une durée supérieure à 4 semaines, a montré que les patients ayant développé un DCI étaient également significativement plus âgés (65 ans versus 53 ans ; $p < 0,001$), mais toutefois avec une force d'association faible (OR=1,05 ; 95%CI =1,02-1,09). Cette association est également trouvée dans l'étude de Uzu (58) portant sur 42 patients atteints de maladie rénale primitive ayant initié une corticothérapie

orale, avec une force d'association significative mais encore modeste (OR=1,40 ; 95%IC=1,06-1,84). Plus récemment, Katsuyama a encore identifié l'âge avancé comme un facteur de risque de DCI (OR 2,95, 95%IC=1,15-7.92), mais uniquement pour les patients de plus de 65 ans (64). Il faut noter que dans cette étude, les patients de l'étude étaient plus vieux que ceux inclus dans notre étude (65 ans pour les diabétiques contre 50,4 ans pour les non diabétiques ; $p<0.0001$).

Le message final à retenir est qu'il faut considérer l'âge au moment de l'introduction de la corticothérapie, car même si l'effet de l'âge sur le risque de survenue de DCI est faible, mais non nul, d'autres effets secondaires tels que l'ostéoporose et l'hypertension, justifient une prudence particulière.

DCI, délai de survenue et durée de la corticothérapie

Le délai médian de survenue d'un DCI était de 17 mois (0,1-216) alors que la durée médiane de corticothérapie chez les patients sans DCI était de 31,5mois (1-120). Ainsi, il apparaît qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une durée prolongée de corticothérapie pour développer un DCI.

Près de la moitié des patients ayant un DCI (46,7%) l'ont déclaré dans les 6 premiers mois de traitement : à 3 mois, 26,7% et à 24 mois 66,7%. Seuls 5 patients (33,3%) ont présenté un DCI au-delà des 24 mois de traitement, allant de 37 à 216 mois. Dans l'étude de Kim (53), 53 % des DCI survenaient dans les 3 premiers mois.

Ces données sont intéressantes à prendre en compte pour l'élaboration du protocole de dépistage que nous proposerons par la suite.

Evolution du DCI

Dans notre, étude, pour 26,7% (4/15) des patients soit un peu plus d'un patient sur 4, le diabète a régressé avant la date de fin de suivi : 1 patient a présenté un diabète 2 mois après 3 bolus de 500mg de méthylprednisolone, résolutif avant l'arrêt du traitement par corticoïdes per os ; 1 diabète était résolutif malgré la poursuite des corticoïdes; 1 diabète a été résolutif 2 mois après l'arrêt de la corticothérapie sans récurrence malgré une reprise de

traitement ; 1 diabète résolutif 5 mois après l'arrêt du traitement. La moitié avait donc régressé après l'arrêt du traitement.

Pour les 11 autres patients, le diabète existait toujours à la date des dernières nouvelles : 10 patients étaient toujours sous corticoïdes et 1 patient avait arrêté le traitement depuis 7 mois.

Ceci pourrait peut-être suggérer qu'une partie importante de DCI ne persisterait pas à l'arrêt des traitements. A titre d'exemple, Kim a montré que sur les 23 patients suivis après avoir développé un diabète, 15 ont été traités et 8 étaient uniquement sous régime exclusif ; par ailleurs, 7 patients sur les 15 soit près de 30% ont pu arrêter le traitement antidiabétique après une médiane de 202 jours soit 6,7mois (53). Cela pourrait suggérer une résolution de ces diabètes mais également qu'un régime seul pourrait parfois suffire.

Il serait intéressant de mieux évaluer dans une autre étude de plus grande envergure les différentes modalités thérapeutiques de ces DCI et leur devenir pendant et après l'arrêt de la corticothérapie.

Limites

Un biais de notre étude était le faible nombre de patients ayant un DCI. Cependant, plusieurs études de la littérature étudiant également les facteurs de risque portaient sur des échantillons de taille similaire. De plus, si nous considérons que 0,9% de la population générale est amenée à consommer des corticoïdes et que selon les études entre 10 et 25% développent un diabète cortico-induit, la prévalence de cette maladie n'est donc que de 0,09% à 0,23% ce qui en fait donc une maladie rare.

Nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective avec comme avantage (50 mois en médiane), mais comme inconvénient un recueil de données imparfait avec des données manquantes et l'exclusion de plusieurs patients ; en effet, il s'agissait d'un double recueil de données portant à la fois sur des dossiers informatisés et dossiers papiers pour tout ce qui était antérieur à l'utilisation du logiciel, ou pour toutes les données manquantes notamment les examens paracliniques réalisés en ville ; en outre, aucun

protocole de surveillance n'étant établi à ce jour, les données biologiques étaient parfois pauvres et aléatoires.

Une autre limite de notre étude était son caractère monocentrique, mais notre centre est un centre universitaire, multiethnique dont la diversité et la répartition des pathologies (lupus, sarcoïdose, vascularites...) sont représentatives des patients sous corticoïdes dans la population générale.

Enfin, non pas à établir comme un biais mais d'avantage comme une remarque, dans notre étude, tous les diabètes cortico-induits ont été diagnostiqués sur les glycémies à jeun. Dans la littérature il est évoqué à plusieurs reprises l'intérêt des glycémies post prandiales (53, 65, 66).

En effet, une étude australienne réalisée en 2006 sur 60 patients BPCO classés en 3 groupes, a mis en évidence que les glycémies moyennes entre 12h et 24h des patients traités par prednisolone étaient significativement plus élevées que ceux non traités mais également que les glycémies post prandiales mesurées 2h après le déjeuner et le diner étaient significativement plus élevées, de l'ordre de 20 à 76% selon que diabète pré existait ou non (66). Une autre étude australienne prospective, réalisée sur des patients atteints de pathologies inflammatoires rhumatologiques, a montré, 2h après une charge orale de glucose (test HGPO) que les glycémies étaient plus élevées de 1,2 mmol /L chez des patients traités par corticoïdes depuis > 6 mois que les patients non cortico-traités alors que les glycémies à jeun n'étaient pas significativement plus élevées (65). Enfin, dans l'étude d'Iwamoto (53), tous les patients ayant développé un DCI avaient une glycémie post prandiale >2g/l ; par contre, la glycémie à jeun n'avait, elle, pas permis de diagnostiquer le SIDM puisque 24/25 patients avaient une glycémie à jeun normale.

Proposition d'un protocole standardisé

Aucune modalité de dépistage ni aucun rythme de surveillance ne sont à ce jour établis de manière consensuelle. 80% des médecins généralistes interrogés se disent intéressés par la mise en place de celui-ci compte tenu d'un pourcentage important de leur patientèle sous corticoïdes à moyen ±

long terme (40% des médecins ont entre 1 et 5% de leur patientèle sous corticoïdes au long cours).

Ainsi, il nous a paru intéressant de proposer un protocole de surveillance permettant de dépister au mieux cette pathologie afin d'optimiser sa prise en charge.

Des recommandations internationales ont publié en 2003, sur la base d'études réalisées chez des patients transplantés rénaux, que pour des traitements d'une durée supérieure à 4-6 semaines, un rythme de surveillance des glycémies à jeun d'abord hebdomadaire pour les 4 premières semaines puis à 3 mois, 6 mois puis annuel paraissait adapté (67). Cependant ce rythme de surveillance a été établi sur des patients transplantés rénaux donc sur un terrain déjà débilisé. L'acceptabilité de ce type de protocole dans une population générale de patients traités par corticoïdes est à évaluer, car une surveillance hebdomadaire initiale pourrait être considérée comme excessive.

Nous avons vu plus haut que plus de 50% des diabètes cortico-induits survenaient dans les 3 à 6 premiers mois (52) et près de 70 % à 24 mois. Ainsi, si nous prenons en compte l'ensemble de ces éléments ajoutés aux résultats de notre étude, nous pouvons proposer un protocole de surveillance qui pourrait ressembler à celui-ci :

- **Après la 1ère semaine**, mesure d'une glycémie postprandiale notamment celle du déjeuner ; si celle-ci est supérieure à 2g/l à plus de 2 reprises, le diagnostic peut être posé ; ceci permettrait de dépister les patients les plus à risque de développer un diabète cortico-induit.
- **A partir de la 4ème semaine**, surveillance mensuelle de la glycémie à jeun pendant un an.
- **Après 1 an**, les délais de survenue étant très variables, il serait préférable d'adapter le rythme de surveillance en fonction du nombre de facteurs de risque de développer un diabète cortico induit : trimestriel, semestriel voire annuel.

E. CONCLUSION

Notre étude montre que le BMI, l'origine maghrébine, un antécédent familial de diabète ainsi que la dose quotidienne médiane sont des facteurs de risque significatifs de développer un diabète cortico-induit. Ces paramètres doivent être pris en considération au moment de l'initiation et dans le suivi de la corticothérapie au long cours. Une information ciblée envers les médecins généralistes apparaît nécessaire pour limiter les risques de survenue, dépister au plutôt tôt le DCI (rythme de surveillance, modalités de dépistage) et ajuster les traitements en collaboration avec les médecins spécialistes prescripteurs. L'ensemble des données (résultats de cette étude corrélés aux autres études, données de l'HAS) nous ont permis de proposer un protocole standardisé de surveillance traités par corticoïdes pendant plus de 3 mois. Il serait intéressant que d'autres études soient réalisées, d'une part pour confirmer nos résultats, d'autre part pour évaluer le pronostic à plus long terme du DCI.

V. CONCLUSION GENERALE

Les puissantes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes en font un traitement majeur des pathologies inflammatoires et néoplasiques. Néanmoins, en dépit de leur efficacité thérapeutique, ces médicaments ont de nombreux effets secondaires dont l'hyperglycémie et le diabète cortico-induit.

Notre étude a montré quatre facteurs prédictifs de diabète cortico-induit que sont le BMI, l'origine ethnique, un antécédent familial de diabète et une dose quotidienne médiane de corticoïdes supérieure à 20 mg sur une durée de traitement de plus de 3 mois. La connaissance de ces facteurs va ainsi permettre à l'ensemble des médecins prescripteurs de mieux adapter ces traitements de façon individuelle afin d'éviter cette complication majeure.

Les médecins généralistes acteurs de l'initiation, du renouvellement et du suivi de ces traitements n'ont que très peu d'informations sur ce sujet. Tous les médecins ayant répondu au questionnaire ont affirmé qu'un protocole de dépistage les aiderait dans leur pratique quotidienne pour optimiser leur suivi et permettre un dépistage plus précoce de cette maladie.

Ainsi, à l'appui des données publiées par l'HAS en 2003 et à l'appui des résultats de notre étude, il nous paraît adapté, que pour des traitements d'une durée supérieure à 4-6 semaines, un rythme de surveillance des glycémies à jeun d'abord hebdomadaire pour les 4 premières semaines puis mensuel jusqu'à 1 an. Après 1 an, les délais de survenue étant très variables, il paraît préférable d'adapter le rythme de surveillance en fonction du nombre de facteurs de risque de développer un diabète cortico-induit : trimestriel, semestriel voire annuel.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- WHO | Global status report on non communicable diseases 2014 [Internet]. WHO. [cited 2015 Mar 1]. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
- 2- 25611_Diabetes_Atlas_6th_Ed_FR_int.indb - FR_6E_Atlas_full.pdf [Internet]. [cited 2015 Feb 10]. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf
- 3- Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD) [Internet]. Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD). [cited 2015 Mar 1]. <http://www.ffrdiabete.org/>
- 4- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM Mon J Assoc Physicians. 2000 Feb;93(2):105–11.
- 5- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2011 Jan;34(Suppl 1): S62–9.
- 6- Fagot Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C, DMCT. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique [Internet]. 2010. 12
- 7- GlobalCOD_method.pdf [Internet]. [cited 2015 Feb 10]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalCOD_method.pdf
- 8- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006 Nov;3(11):e442.
- 9- CDC. 2011 National Diabetes Fact Sheet. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011). - Google Scholar [Internet]. [cited 2015 Mar 1].
- 10- http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=102
- 11- http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=608
- 12- <http://www.securite-sociale.fr/Rapport-de-l-Assurance-maladie-sur-les-charges-et-produits-pour-l-annee-2013>
- 13- Vallier N, Weill A, Salanave B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C, et al. Coût des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004. Prat Organ Soins. 2006;37(4):267–83.

- 14- Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V, et al. Reimbursed health expenditures of people treated for diabetes by the French National Health Insurance Fund: 2001 and 2007 ENTRED Surveys. *Numero Themat - Enquetes Entred Outils Epidemiol Eval Pour Mieux Compr Maitriser Diabete*. 2009;(42/43):464–9.
- 15- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035–8.
- 16- Fagot-Campagna, A., Fosse, S., Roudier, C., Romon, I., Penfornis, A., Lecomte, P., Bourdel-Marchasson, I., Chantry, M., Deligne, J., Fournier, C., Poutignat, N., Weill, A., Paumier, A., Eschwège, A. and Entred, f.t.s.C.o.: Characteristics, vascular risk and complications in people with diabetes, in metropolitan France: major improvements between ENTRED 2001 and ENTRED 2007 studies. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 42/43(2009).
- 17- InVS | BEH n°42-43 (10 novembre). Numéro thématique - Les enquêtes Entred : des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète [Internet]. [cited 2015 Mar 22]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/42_43/
- 18- Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, Cornelissen F de, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Feb 1;21(2):411–8.
- 19- Woodward RB, Sondheimer F, Taub D. THE TOTAL SYNTHESIS OF SOME NATURALLY OCCURRING STEROIDS. *J Am Chem Soc*. 1951 juillet;73(7):3547–8.
- 20- Van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: Beyond receptors. *Eur J Pharmacol*. 2008 mai;585(2–3):483–91.
- 21- Vandevyver S, Dejager L, Libert C. On the trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back. *Traffic Cph Den*. 2012 Mar;13(3):364–74.
- 22- Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The Human Glucocorticoid Receptor: Molecular Basis of Biologic Function. *Steroids*. 2010 Jan;75(1):1.
- 23- Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Oct; 1179:153–66.
- 24- <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>

- 25- Labeur M, Holsboer F. Molecular mechanisms of glucocorticoid receptor signaling. *Medicina (Mex)*. 2010;70(5):457–62.
- 26- Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, Libert C. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology*. 2013 Mar;154(3):993–1007.
- 27- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15;335(1):2–13.
- 28- Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2009 Oct;23(10):1525–31.
- 29- Busillo JM, Azzam KM, Cidlowski JA. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome. *J Biol Chem*. 2011 Nov 4;286(44):38703–13.
- 30- Fardet L. Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. *Rev Médecine Interne*. 2013 mai;34(5):303–9.
- 31- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014 Jan;6(1):9–20.
- 32- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359–67.
- 33- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):553–91.
- 34- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999 May 25;99(20):2626–32.
- 35- <http://www.revmed.ch/rms/2012/RMS-336/Diabete-cortico-induit-une-entite-frequeunte-sans-prise-en-charge-standardisee>
- 36- Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest*. 1997 Feb 1;99(3):414–23.

- 37- Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1997 Oct 15;100(8):2094–8.
- 38- Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nässander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2010 Apr;162(4):729–35.
- 39- Yasuda K, Hines E, Kitabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance: comparative effects of prednisone, hydrocortisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Nov;55(5):910–5.
- 40- Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Féry F, et al. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol.* 1996 Jan;270(1 Pt 1):E36–42.
- 41- Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A, Cushman SW. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 1998 Jan;47(1):3–6.
- 42- Linssen MML, van Raalte DH, Toonen EJM, Alkema W, van der Zon GC, Dokter WH, et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal.* 2011 Nov;23(11):1708–15.
- 43- Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Feb;30(2):96–102.
- 44- Friedman JE, Sun Y, Ishizuka T, Farrell CJ, McCormack SE, Herron LM, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription and hyperglycemia are regulated by glucocorticoids in genetically obese db/db transgenic mice. *J Biol Chem.* 1997 Dec 12;272(50):31475–81.
- 45- Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M, McAllister CT, Inman L, Alam T, et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest.* 1992 Aug;90(2):497–504.
- 46- Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A, Valerio A, Muggeo M, Opocher G, et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Sep;57(3):529–36.
- 47- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and

- stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Jan;54(1):131–8.
- 48- Folli F, Saad MJ, Kahn CR. Insulin receptor/IRS-1/PI 3-kinase signaling system in corticosteroid-induced insulin resistance. *Acta Diabetol.* 1996 Sep;33(3):185–92.
 - 49- Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète. *Presse Médicale.* 2012 Apr;41(4):393–9.
 - 50- Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1):144–51.
 - 51- Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of Diabetes Associated With Prescribed Glucocorticoids in a Large Population. *Diabetes Care.* 2006 Dec 1;29(12):2728–9.
 - 52- Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy.* 2004 Apr;24(4):508-14.
 - 53- Kim SY¹, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. *J Korean Med Sci.* Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. 2011 Feb;26(2):264-7. doi: 10.3346/jkms.2011.26.2.264. Epub 2011 Jan 24.
 - 54- 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.
 - 55- Anderson AL, Lewis DA, Steinke DT, Ranjan D, Smith KM, Clifford TM. Effects of hyperglycemia on the development of new-onset diabetes after liver transplantation. *Prog Transplant.* 2009 Dec; 19(4):298-303.
 - 56-Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med.* 2000 Jan;17(1):15-9.
 - 57- Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, van Kessel DA, Lammers JW, Biesma DH, de Valk HW. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med.* 2012 Aug;29(8):e159-62.
 - 58- Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract.* 2007;105(2):c54–7.

- 59-Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009 Aug;15(5):469–74.
- 60- <http://sfendocrino.org/article/393/item-233-b-ndash-diabete-sucre-de-type-2>
- 61-Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2006 Aug;12(4):358–62.
- 62- Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 10;154(1):97–101.
- 63-Raúl Ariza-Andraca C, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, Baltazár-Montufar P. Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res*. 1998;29(3):259–62.
- 64-Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, Wada J, Makino H. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 May;108(2):273-9. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.010. Epub 2015 Feb 21.
- 65-Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, Smith MD, Ahern MJ, Stranks SN. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology*. 2012 Jun 1;51(6):1112–9.
- 66- Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1789–96.
- 67- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3–24.

