

Diabète induit par les stéroïdes

Joel Capraro, Peter Wiesli

Medizinische Klinik, Kantonsspital Frauenfeld

Quintessence

- Le diabète induit par les glucocorticoïdes est un effet indésirable fréquent d'une corticothérapie.
- Sous traitement par prednisone, la glycémie à jeun et l'HbA_{1c} sont souvent dans leurs normes même avec une situation métabolique diabétique.
- L'hyperglycémie dans le diabète stéroïde est principalement postprandiale.
- Les glycémies <12–15 mmol/l peuvent essayer d'être traitées par modification du mode de vie et antidiabétiques oraux, mais celles >12–15 mmol/l nécessitent généralement une insulinothérapie.
- L'insulinothérapie doit être adaptée à la pharmacodynamique du glucocorticoïde et à la courbe des glycémies.
- La dose d'insuline doit être adaptée à celle du stéroïde. Toute diminution de la dose du stéroïde impose une diminution de celle d'insuline.

Introduction

Les glucocorticoïdes sont souvent utilisés dans toutes sortes d'indications pharmacologiques chez des patients aussi bien ambulatoires qu'hospitalisés. Le diabète stéroïde, effet indésirable relativement fréquent d'une corticothérapie, est souvent diagnostiqué trop tard et insuffisamment traité. Chez les patients ayant un diabète connu, un traitement par glucocorticoïdes provoque toujours une ascension de la glycémie, et la nécessité d'une adaptation du traitement antidiabétique peut et doit être anticipée. Chez les patients n'ayant pas de diabète connu, le risque de développement d'une situation métabolique diabétique est multiplié par 1,4–2,3 sous corticothérapie [1]. Dans une telle situation il s'agit d'un type de diabète bien précis, induit par glucocorticoïdes ou stéroïdes. La dose et la durée de la corticothérapie augmentent le risque de situation métabolique diabétique, tout comme les facteurs de risque bien connus de diabète de type 2 (surtout grand âge, BMI/IMC augmenté ou anamnèse familiale de diabète positive). Certaines études ont montré que 10–40% des patients sous corticothérapie prolongée développeront un diabète. Du fait que chez les patients hospitalisés, les corticothérapies s'administrent généralement à hautes doses, l'incidence de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes est plus élevée chez eux que chez les patients ambulatoires.

Le diagnostic et le traitement de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes présentent certaines particulari-

tés qui seront abordées dans cet article. Il n'y a que peu d'études scientifiques sur la problématique du diabète induit par les glucocorticoïdes et sa prise en charge, ce qui fait que de nombreuses recommandations présentées dans cet article reposent sur les expériences et avis personnels des auteurs. Nous nous en tiendrons au type de corticothérapie le plus souvent appliqué, l'administration matinale de prednisone.

Diagnostic de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes

La condition du diagnostic de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes est le dosage des glycémies avant (et sous) corticothérapie. Ce dosage doit être fait chez tous les patients présentant des facteurs de risque de diabète et/ou sous traitement prolongé par stéroïdes, au moins au hasard. Le diagnostic d'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes peut être manqué s'il n'est pas tenu compte de leur pharmacodynamique; ce point est spécialement important lors de l'administration de prednisone une seule fois par jour, fréquemment pratiquée. Dans une telle situation, les glycémies à jeun sont typiquement normales, même s'il y a une situation métabolique diabétique sous corticothérapie.

Dans une étude prospective de patients souffrant de néphropathies et traités par prednisolone une fois par jour, 42% ont eu une glycémie >11 mmol/l 2 heures après le repas de midi, mais normale à jeun. Dans une cohorte de patients souffrant de pathologies neurologiques et également traités par prednisolone, 50% ont eu une glycémie >11 mmol/l 2 heures après le repas de midi et normale à jeun. Un travail récent chez des patients souffrant de maladies rhumatologiques inflammatoires sous corticothérapie a montré que la sensibilité de la glycémie à jeun pour le diagnostic de diabète n'est que de 33% [2]. L'HbA_{1c} n'est pas non plus indiquée pour le diagnostic d'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes car la situation métabolique peut être encore normale avant le début du traitement et l'hyperglycémie essentiellement postprandiale n'est que mal reflétée par ce paramètre. Sont les plus sensibles pour le diagnostic de situation métabolique diabétique sous traitement par stéroïdes les dosages de la glycémie postprandiale. Le seuil diagnostique du diabète pour ces dosages postprandiaux est de 11 mmol/l. Un diabète doit être diagnostiqué si le glucose plasmatique est $\geq 11,1$ mmol/l (dosage dans le plasma veineux, confirmation par un second dosage et présence de symptômes). Sont également indiqués pour diagnostiquer une situation métabolique diabétique les profils



Joel Capraro

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

journaliers avec dosages des glycémies avant les repas de midi et du soir; la sensibilité diagnostique peut encore être augmentée par des dosages 1–2 heures après les repas.

Pathogenèse de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes

Les plus importants mécanismes de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes sont une moins bonne sensibilité à l'insuline des tissus périphériques et une augmentation de la production hépatique de glucose. Un traitement par 30 mg de prednisone a diminué de 60% la sensibilité à l'insuline chez des sujets sains. L'une des rares études ayant administré différentes doses a montré une baisse de la sensibilité à l'insuline de 46% avec 2 mg et de 79% avec 8 mg de dexaméthasone. Ce sont surtout des doses très élevées de stéroïdes qui peuvent provoquer une baisse de la capacité de sécrétion d'insuline [3].

Pharmacocinétique et pharmacodynamique des glucocorticoïdes

Le pic de concentration plasmatique de la prednisone administrée par voie orale est atteint 1 heure après la prise et sa demi-vie plasmatique est de 2,5 heures. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la dexaméthasone sont très semblables. Les effets pharmacodynamiques sur le métabolisme glucidique sont nettement plus prolongés que la pharmacocinétique. La prednisone déploie son effet maximal sur la sensibilité à l'insuline 4–8 heures après sa prise et son effet persiste 12–16 heures. L'effet de la dexaméthasone sur la sensibilité à l'insuline est encore plus long que celui de la prednisone.

Les caractéristiques pharmacodynamiques des stéroïdes, le mode et la fréquence de leur administration conditionnent leur effet sur le métabolisme glucidique. Il s'agit d'en tenir compte dans le choix du traitement antidiabétique. L'administration de prednisone 1 fois par jour le matin donne par ex. un profil journalier de glycémies typique, avec des valeurs normales le matin et une ascension à midi et le soir. Les glycémies s'abaissent ensuite pendant la nuit, lorsque l'effet des stéroïdes diminue selon leur pharmacodynamique [4]. Mais si la prednisone est administrée matin et soir la glycémie à jeun peut aussi être augmentée.

Indication à un traitement de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes

La décision de l'indication à un traitement de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes doit être prise individuellement. En plus de l'importance de l'hypergly-

cémie, la durée probable de la corticothérapie joue un rôle important. S'il s'agit d'un traitement à court terme par stéroïdes celui de l'hyperglycémie n'est pas forcément nécessaire, surtout si seules les glycémies du début d'après-midi ne sont que légèrement augmentées. Mais si la corticothérapie est prévue pour plusieurs semaines un traitement de l'hyperglycémie induite par les stéroïdes est nécessaire et indiqué dans la plupart des cas. En principe, c'est l'interruption du stéroïde qui en est le traitement le plus efficace. L'indication de la corticothérapie et sa dose doivent donc toujours être confirmées avant de mettre en route un traitement du diabète stéroïde.

Traitement de l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes

Une restriction des hydrates de carbone, la suppression des collations, l'augmentation des fibres alimentaires et davantage d'activité physique sont des mesures aussi importantes qu'efficaces pour corriger les glycémies aussi dans l'hyperglycémie induite par les glucocorticoïdes. Mais la mise en œuvre de ces mesures n'est souvent que difficilement envisageable en raison de la maladie de fond imposant la corticothérapie.

Avec des glycémies <12–15 mmol/l, il est possible d'essayer un traitement par antidiabétiques oraux. Si elles sont >12–15 mmol/l une insulinothérapie est la plupart du temps indispensable.

Antidiabétiques oraux dans le diabète induit par les glucocorticoïdes

Seules de rares publications se sont intéressées à l'effet des antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète induit par les glucocorticoïdes; l'expérience montre que la réponse est insuffisante sous stéroïdes à hautes doses. Tous les antidiabétiques oraux peuvent en principe être utilisés. Les glitazones (pioglitazone) ne sont en principe pas indiquées dans le diabète induit par les stéroïdes en raison de leur entrée en action tardive et de leur effet défavorable sur le poids et l'os (ostéoporose). Les sulfonurées présentent le risque d'hypoglycémie nocturne si le stéroïde est pris 1 fois par jour. La metformine, les gliptines (par ex. répaglinide), gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine) et évt les sulfonurées non-retard sans métabolites actifs (gliclazide) peuvent être utilisées pour autant qu'elles n'aient ni contre-indications ni limitations d'admission.


L'association metformine et une gliptine est notre traitement préféré du diabète stéroïde car cette dernière corrige spécifiquement l'hyperglycémie postprandiale (de préférence 1 dose matinale) et la première inhibe la néogluco-génèse hépatique. Les analogues du GLP-1, injectés par voie sous-cutanée, sont une option intéressante dans le traitement du diabète stéroïde qui pourra éventuellement être utilisée dans le futur [5].

Le diabète stéroïde, effet indésirable relativement fréquent d'une corticothérapie, est souvent diagnostiqué trop tard et insuffisamment traité

S'il s'agit d'un traitement à court terme par stéroïdes celui de l'hyperglycémie n'est pas forcément nécessaire, surtout si seules les glycémies du début d'après-midi ne sont que légèrement augmentées

Insulinothérapie dans le diabète induit par les glucocorticoïdes

Dans l'hyperglycémie induite par les stéroïdes, une insulinothérapie est la plupart du temps indispensable pour obtenir un contrôle suffisamment bon des glycémies. Avec la prise journalière unique de prednisone, l'insulinothérapie prandiale ou l'injection unique d'une insuline retard ou mixte sont des stratégies adéquates. Le contrôle métabolique est très souvent meilleur avec l'insulinothérapie prandiale, pour autant que le patient ne prenne pas de collations. Il ne faut pas oublier qu'avec le déjeuner – malgré les glycémies typiquement bonnes le matin – le besoin d'insuline est élevé. Il est par contre plus faible avec le souper. L'injection unique d'une insuline mixte ou retard (surtout NPH) le matin est une alternative plus simple que l'insulinothérapie prandiale en pratique. La manière usuelle de commencer une insulinothérapie dans le diabète de type 2 – bedtime – n'est pas indiquée dans le diabète stéroïde car les glycémies baissent de toute façon pendant la nuit en fonction de la pharmacodynamique de la prednisone. Nous commençons en pratique l'insulinothérapie à une dose équivalant à la glycémie la plus élevée (préprandiale) du profil journalier: si sous un traitement par 50 mg de prednisone la glycémie monte jusqu'à 18 mmol/l, nous injectons 18 U d'insuline comme dose initiale. Du fait que le traitement doit être le plus simple possible, nous commençons par l'injection d'une dose unique matinale

d'insuline mixte ou NPH, à savoir 18 U de NovoMix 30 ou 18 U d'Insulatard. L'effet des analogues insuliniques à longue durée d'action (Lantus et évt Levemir) est potentiellement trop long, ce qui fait que dans le diabète stéroïde nous utilisons d'abord l'insuline NPH (par ex. Insulatard) (tab. 1 ). La dose est ensuite adaptée aux glycémies dosées.


Du fait que la durée d'action de l'insuline est fonction de la dose pour toutes les spécialités et qu'il faut parfois en donner de hautes doses sous corticothérapie (qui peuvent alors agir jusque dans la nuit), le contrôle de la glycémie ne doit

Dans une étude prospective de patients souffrant de néphropathies et traités par prednisolone une fois par jour, 42% ont eu une glycémie >11 mmol/l 2 heures après le repas de midi, mais normale à jeun

pas être fixé trop bas; une glycémie <8–10 mmol/l avant le souper peut être acceptée dans la plupart des cas.

Si sous insuline mixte les glycémies de midi sont nettement plus hautes que celles du soir nous passons à une insuline mixte avec une fraction plus élevée d'insuline à brève durée d'action (par ex. Humalog Mix 50).

Si avec l'insuline mixte les glycémies avant le repas de midi sont trop basses et celles du soir toujours élevées nous passons à l'injection matinale d'une insuline NPH. Si le diabète stéroïde est traité par 3 injections d'une insuline à brève durée d'action avec les repas et si la glycémie atteint 18 mmol/l dans le profil journalier, nous répartissons la dose initiale de 18 U sur 3 injections.

Avec les caractéristiques pharmacodynamiques de la prednisone, le besoin en insuline est plus élevé le matin et à midi que le soir; donc dans le schéma insulinique, les 6 U d'insuline à brève durée d'action sont inscrites à gauche le matin et à midi (pour des glycémies basses) et à droite le soir (pour des glycémies élevées) (tab. 2 ). Nous partons initialement du principe que le besoin en insuline vespéral est env. 50% plus bas que le matin ou à midi; c'est en fonction de cela que le schéma insulinique est rempli.

Dans l'insulinothérapie prandiale, la coordination de l'insulinothérapie avec les repas est très importante pour un bon contrôle des glycémies. Il faut en principe aussi que le patient renonce à ses collations.

En principe, dans le diabète induit par les stéroïdes l'insulinorésistance qu'ils provoquent rend nécessaires des doses d'insuline plus élevées. Si la dose de stéroïdes

Tableau 1

Aperçu des spécialités d'insuline.

| | Insulines à brève durée d'action | Insulines mixtes | Insulines à longue durée d'action |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Humaine | Actrapid (insuline normale) | | Insulatard (NPH) |
| | | | Huminsulin Basal (NPH) |
| | Insuman Rapid (insuline normale) | Insuman Comb 25 | Insuman Basal (NPH) |
| Analogues | NovoRapid (aspart) | NovoMix 30 | Levemir (détémir) |
| | Humalog (lispro) | Humalog Mix 25 Humalog Mix 50 | |
| | Apidra (glulisine) | | Lantus (glargine) |

Classification des spécialités en insulines à brève durée d'action, à longue durée d'action et mixtes. Pour les insulines mixtes, le chiffre indique le pourcentage d'insuline à brève durée d'action.

Tableau 2

Schéma d'insulinothérapie prandiale avec une ascension de la glycémie à 18 mmol/l sous corticothérapie.

| Heure | Glycémie | | | | | Insuline |
|-------|-----------|----------------|-----------------|------------------|------------|-----------|
| | <5 mmol/l | 5,1–7,0 mmol/l | 7,1–10,0 mmol/l | 10,1–15,0 mmol/l | >15 mmol/l | |
| Matin | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | NovoRapid |
| Midi | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | NovoRapid |
| Soir | – | – | 4 | 5 | 6 | NovoRapid |

La dose initiale nécessaire pour l'insulinothérapie peut être estimée avec la glycémie préprandiale la plus haute sur le profil journalier. Si la glycémie monte à 18 mmol/l, 18 U sont réparties dans le schéma insulinique (3 injections de 6 U). Le besoin en insuline est plus élevé le matin et à midi que le soir (env. 50% le soir) (donc les 6 U sont inscrites dans le schéma le matin et le midi à gauche et le soir à droite).

change celle d'insuline doit être adaptée. Après réduction de la dose de stéroïdes, celle d'insuline doit absolument aussi être diminuée pour prévenir les hypoglycémies. Après l'arrêt des stéroïdes, l'insuline peut elle aussi être interrompue, pour autant qu'il n'y ait pas eu d'insulinothérapie avant la corticothérapie.

Correspondance:

Prof. Peter Wiesli
Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
Medizinische Klinik
Kantonsspital Frauenfeld
CH-8500 Frauenfeld
[peter.wiesli\[at\]stgag.ch](mailto:peter.wiesli[at]stgag.ch)

Références

- 1 Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced Hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469–74.
- 2 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 (Oxford).* 2012;51:1112–9.
- 3 Yuen KCJ, McDaniel PA, Riddle MC. Twenty-four hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term medium-dose prednisone (20 mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secretion and action. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; Epub ahead of print.
- 4 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;96(6):1789–96.
- 5 Van Raalte DH, van Genugten RE, Linszen MM, Ouwens DM, Diamant M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care.* 2011;34(2):412–7.