

C. Garcia¹, F. Banal²,
L. Bordier¹, J.-P. Leberre¹,
H. Mayaudon¹, O. Dupuy¹,
G. Defuentes³, B. Bauduceau¹

¹ Service d'endocrinologie, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé.

² Service de rhumatologie, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé.

³ Service de médecine interne, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

Diabète et corticothérapie

Résumé

Les effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme des hydrates de carbone sont bien connus, mais les conséquences de leur utilisation chez les sujets diabétiques demeurent incomplètement étudiées. Les corticoïdes induisent une insulino-résistance. Ils réduisent l'action de l'insuline en accroissant la néoglucogenèse et en diminuant les possibilités de captation et d'utilisation du glucose par les tissus périphériques (muscle surtout). De plus, ils inhibent la sécrétion de l'insuline. Les études cliniques, parfois discordantes, tendent à montrer que la probabilité d'observer des glycémies élevées chez un diabétique traité par corticoïdes est plus faible si le diabète est bien équilibré, avec un taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %. À l'inverse, le déséquilibre observé est plus important si le taux d'HbA1c dépasse 8 %, et lorsque l'âge et l'indice de masse corporelle sont élevés. La revue des quelques études cliniques rapportant les effets des corticoïdes chez les diabétiques amène à proposer une attitude pratique pour contrôler l'équilibre glycémique des patients traités par ces molécules.

étudiés en clinique, si bien qu'il est difficile de prévoir quels malades vont être concernés et quelle sera l'intensité de ce déséquilibre.

Physiopathologie

Le cortisol active à la fois les récepteurs glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Cependant, cette hormone possède une affinité supérieure pour les récepteurs minéralocorticoïdes, qui sont toutefois moins nombreux et situés dans des zones plus restreintes [1]. Les corticoïdes de synthèse disposent d'une activité minéralocorticoïde variable, ce qui induit une grande hétérogénéité de cette classe médicamenteuse. Aucun travail n'a été réalisé pour définir les différents effets de chaque molécule chez les sujets diabétiques. L'étude des récepteurs des glucocorticoïdes est en outre difficile chez l'homme [1]. Enfin, la dexaméthasone est le corticoïde le plus fréquemment étudié *in vitro* en raison de sa simplicité d'utilisation et de son absence d'effet minéralocorticoïde. Ainsi, les conclusions de ces études sont-elles habituellement déterminées par les résultats obtenus avec cette molécule.

Le rôle diabétogène des glucocorticoïdes s'exerce en agissant à différents niveaux [2]. Ils s'opposent aux effets de l'insuline en induisant une insulino-résistance par une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et une diminution de la captation de glucose au niveau des tissus périphériques. Enfin, les glucocorticoïdes

Mots-clés

- Corticoïdes
- Diabète
- Insulino-résistance

Introduction

Les effets des corticoïdes sur le métabolisme des hydrates de carbone sont bien connus et ont contribué à l'appellation même de ce type de stéroïdes : les glucocorticoïdes. Pour autant, les réactions enzymatiques et les mécanismes moléculaires impliqués sont incomplètement compris, en dépit des très nombreuses études menées *in vitro*, en particulier avec la dexaméthasone. En outre, les corticoïdes utilisés en thérapeutique sont nombreux, répartis en plusieurs classes et prescrits dans toutes les spécialités. Ainsi, le diabétologue est souvent sollicité pour rééquilibrer un diabète chez un patient récemment traité par une de ces molécules. Cependant, leurs effets sur l'équilibre glycémique ont été très peu

Correspondance :

Bernard Bauduceau
Service d'endocrinologie
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
69, avenue de Paris
94160 Saint-Mandé
bernard.bauduceau@wanadoo.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Diabètes secondaires

inhibent la sécrétion d'insuline et pourraient s'opposer à ses effets au niveau du système nerveux central [1].

Stimulation de la néoglucogenèse hépatique

Les corticoïdes ont un effet direct et permissif sur la néoglucogenèse. Le site d'action principal serait la voie du passage du pyruvate au phosphoénolpyruvate (PEP), impliquant l'activation de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzyme clé de la néoglucogenèse [3]. Les corticoïdes favorisent également la transcription de la glucose-6-phosphatase [2]. Ainsi, la souris transgénique qui surexprime la PEPCK acquiert un phénotype diabétique en raison d'une augmentation de la libération hépatique de glucose et d'une diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline [4]. Chez le rat, l'activation de la PEPCK par les corticoïdes est un des mécanismes de formation de PEP. Il semblerait cependant que ce mécanisme ne soit pas concerné dans les effets précoces des corticoïdes sur la néoglucogenèse. Ces derniers seraient liés à des effets combinés : élévation des concentrations intra-mitochondriales d'acétyl-coA, de magnésium et d'ATP avec augmentation du ratio ATP/ADP, diminution de la concentration de glutamate dans la matrice et amplification du taux de transport de ces substrats à travers la membrane interne mitochondriale [2]. Il est en revanche difficile de déterminer si, *in vivo*, il existe ou non chez l'homme une action des glucocorticoïdes sur la PEPCK [1].

Au niveau d'autres tissus cibles

L'action des corticoïdes varie au niveau des tissus cibles. Ils pourraient s'opposer à l'effet vasodilatateur médié par l'insuline et entraîner une réduction de la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 à la surface des cellules. Des données suggèrent la possibilité d'une altération fonctionnelle des récepteurs de l'insuline et une perturbation de la signalisation de l'insuline. À partir d'une étude menée *in vivo* sur du tissu musculaire de rat, Giorgino *et al.* suggèrent la co-existence de deux types de récepteurs à l'insuline selon qu'ils soient dotés ou non d'une capacité

d'auto-phosphorylation [5]. L'utilisation d'acétate de cortisone pendant 5 jours pourrait conduire à une diminution de l'expression des récepteurs à l'insuline capables d'une auto-phosphorylation et à une augmentation de la proportion des récepteurs « non-fonctionnels ». Les voies de la signalisation de l'insuline seraient également susceptibles d'être altérées, du fait par exemple d'une phosphorylation d'IRS-1 (*Insulin receptor substrate-1*) [5].

Dans le tissu adipeux, les corticoïdes stimulent la lipolyse par différents mécanismes tel que l'inhibition de la lipoprotéine lipase. Les acides gras libres entrent en compétition avec le pyruvate, substrat intervenant dans le métabolisme oxydatif mitochondrial [1]. Ces acides gras influencent la liaison des glucocorticoïdes avec leurs récepteurs, si bien que les causes et les conséquences sont difficiles à distinguer. Enfin, les effets sur la lipolyse pourraient être médiés par une « up-régulation » des récepteurs PPAR γ (*Peroxisome proliferator activated receptor gamma*) [1].

Au niveau du myocarde

La dexaméthasone induirait une diminution de l'oxydation du glucose au niveau cardiaque en rapport avec une insulino-résistance et un doublement du contenu des myocytes en glycogène, comme cela a été démontré après l'injection de dexaméthasone chez le rat [6]. La diminution de la glycolyse pourrait être en rapport avec l'activation de la pyruvate déshydrogénase de type 4 (PDK4). La dexaméthasone induit donc au niveau du myocarde une insulino-résistance et orienterait le métabolisme du glucose vers le stockage plutôt que vers son oxydation et la production d'énergie [6]. En outre, la dexaméthasone entraîne une augmentation de l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du myocarde et la présence de vacuoles lipidiques au sein des myocytes. Cette constatation reste cohérente avec le fait qu'une hypoinsulinémie induite chez des rats traités par la streptozotocine s'accompagne également d'une augmentation d'activité de la LPL. Mais à l'inverse de ce dernier cas, l'injection d'insuline chez des rats traités par la dexaméthasone n'entraîne pas de diminution d'activité de la LPL.

Au niveau pancréatique

Les effets diabétogènes de la dexaméthasone varient considérablement selon le profil génétique de deux populations de rats : le rat Wistar, mince et non-insulinorésistant et le rat obèse *fa/fa* Zucker [7]. Chez ce dernier, des injections intrapéritonéales de dexaméthasone pendant 5 jours à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg induisent rapidement un diabète. En revanche, après l'administration de 5 mg/kg de dexaméthasone chez des rats minces Wistar, seuls quatre sur 25 deviennent diabétiques. La poursuite de l'administration de la molécule pendant 3 semaines n'a pas entraîné de diabète chez les 21 rats restés normoglycémiques. En dépit de réponses glycémiques variables, tous les rats ont été rendus insulinorésistants. Après analyse histologique des pancréas de ces rats, l'effet de la dexaméthasone se traduit par une augmentation du volume des îlots de Langerhans chez les rats Wistar. En revanche, chez les rats obèses *fa/fa* Zucker, il n'est pas observé de majoration supplémentaire du volume des îlots dont la taille est initialement trois fois supérieure à celle des rats minces Wistar. Enfin, l'injection de dexaméthasone induit également une diminution de l'expression des transporteurs GLUT2 des cellules bêta-pancréatiques [7].

Cortisol endogène, syndrome métabolique et obésité

Le cortisol plasmatique est plus élevé chez les sujets intolérants au glucose ou présentant une hyperglycémie à jeun [1]. Des données suggèrent que la sensibilité des récepteurs des glucocorticoïdes puisse être augmentée au sein des tissus périphériques au cours du syndrome métabolique. Enfin, chez l'obèse, comme chez l'hypertendu, un ratio plus élevé des métabolites du cortisol est retrouvé par rapport à ceux de la cortisone, traduisant une altération de la transformation du cortisol en cortisone. Une altération de la voie métabolique médiée par la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (11 bêta-HSD) chez l'insulinorésistant pourrait être à l'origine de ce phénomène puisque l'insuline est un inhibiteur majeur de l'expression de la 11 bêta-HSD [1]. Les liens étroits entre insulino-résistance et corticoïdes ont conduit à étudier les

effets de ces molécules sur les récepteurs de l'adiponectine au niveau musculaire [8]. Une biopsie musculaire au niveau du vaste externe a été réalisée chez 12 diabétiques et 12 sujets contrôles avant et après un traitement par 4 jours de dexaméthasone à la dose de 4 mg par jour. Au niveau musculaire, les taux d'adiponectine totale, d'adiponectine de haut poids moléculaire et d'ARN messager (ARNm) d'AdipoR2 (l'un des deux récepteurs de l'adiponectine) étaient plus bas chez les diabétiques. Après traitement par corticoïde, l'ARNm d'AdipoR2 diminuait dans le groupe contrôle, mais pas chez les diabétiques. Ces données, encore sujettes à interprétation, ouvrent de nouvelles pistes à la compréhension des mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance induite par les corticoïdes. Les effets des glucocorticoïdes s'exercent donc à plusieurs niveaux du métabolisme des hydrates de carbone au sein des différents tissus de l'organisme, pour aboutir à une insulinorésistance en particulier hépatique, à une altération des mécanismes de transport intracellulaire de glucose et à une atteinte fonctionnelle des récepteurs à l'insuline.

Applications thérapeutiques à l'étude des effets des glucocorticoïdes chez le diabétique

Chez l'homme, des données suggèrent que les récepteurs de glucocorticoïdes (GR) et peut-être en particulier les GR hépatiques jouent un rôle dans la pathogénie du diabète de type 2 [2]. Par ailleurs, une expression accrue des récepteurs des glucocorticoïdes dans le muscle squelettique induit une insulinorésistance.

Voie de recherche actuelle

Les souris *Knock-Out* (KO) pour les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) ont une tendance à l'hypoglycémie et sont résistantes au diabète induit par la streptozotocine du fait d'une altération de la néoglucogénèse [9]. L'utilisation d'antagonistes des GR comme la mifépristone (RU-486) réduit l'hyperglycémie et normalise les glycémies postprandia-

les de la souris diabétique *ob/ob* [10]. Chez l'homme, une dose unique de RU-486 diminue la production hépatique de glucose. De plus, une utilisation au long cours de cette molécule dans les formes sévères de syndrome de Cushing améliore le métabolisme du glucose et diminue significativement le taux d'HbA1c [2]. Toutefois, le traitement expose à un risque d'une insuffisance surrénalienne. Le développement d'inhibiteurs spécifiques des récepteurs hépatiques des glucocorticoïdes suscite donc l'intérêt. Ainsi, un dérivé conjugué de la RU-486, le A-348441 s'avère plus spécifique des récepteurs GR que la mifépristone [11]. Ce composé, utilisé chez le rat Zucker *fa/fa* insulinorésistant, entraîne une augmentation du débit de sérum glucosé au cours du clamp euglycémique hyperinsulinémique, traduisant une amélioration de l'insulinosensibilité. A-348441 pourrait avoir la propriété de normaliser la glycémie et les anomalies lipidiques de la souris *ob/ob* sur 5 jours de traitement. Les auteurs notent ainsi une réduction des acides gras libres de 136 % et des triglycérides plasmatiques de 51 % par rapport aux contrôles. Les effets de cette molécule ne s'exercent qu'après 3 à 5 jours de traitement.

En pratique clinique

Peu d'études cliniques relevant les effets des corticoïdes sur l'équilibre glycémique chez les sujets diabétiques sont disponibles. En anesthésie, la dexaméthasone est utilisée en prévention postopératoire des nausées et vomissements. Dans ce cas de figure, Hans *et al.* rapportent une série de 32 sujets non-diabétiques et 31 diabétiques non insulinotraités ayant eu une chirurgie abdominale où la dexaméthasone est administrée au cours de l'induction de l'anesthésie [12]. Ces auteurs ne notent aucune différence entre les deux groupes dans l'amplitude du pic glycémique constatée à 120 minutes alors que, comme cela était attendu, les glycémies de départ étaient plus élevées dans le groupe des diabétiques. Une corrélation significative est observée entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le taux d'HbA1c. Une probabilité de 50 % pour que pendant les 4 heures suivant l'injection de dexaméthasone, la glycémie soit

une fois supérieure à 8,33 mmol/L est fonction du taux d'HbA1c et de l'IMC : si le taux d'HbA1c excède 8,33 %, un IMC de 20 kg/m² suffit pour obtenir cette probabilité d'élévation glycémique. Ce même risque serait observé pour un IMC à 40 kg/m² dès que le taux d'HbA1c dépasse 5,4 %. Toutefois, cette étude non randomisée porte sur un faible effectif de patients opérés. Dans ces circonstances, les variations de la glycémie peuvent être dépendantes du niveau de l'inflammation, mais la valeur de la protéine C réactive étant comparable entre les deux groupes, ceci permet d'écarter cette limite de l'étude.

Parmi les effets secondaires des infiltrations rachidiennes, l'élévation de la glycémie est bien connue [13]. Cependant, aucune étude clinique préalable à celle de Younes *et al.* n'avait été réalisée concernant les effets métaboliques des infiltrations de corticoïdes chez les diabétiques [14]. Il s'agit d'une étude prospective, portant sur 29 patients, recevant trois injections de cortivazol à trois jours d'intervalle : 18 infiltrations épidurales et 11 infiltrations d'épaule chez 17 sujets non diabétiques et 12 diabétiques dont deux sous insuline. La pression artérielle s'est élevée de manière très modérément significative au septième jour dans le groupe des diabétiques. S'il n'a pas été observé d'élévation de la glycémie à jeun, une augmentation de la glycémie postprandiale a été notée et s'est avérée plus importante chez les diabétiques. Ces résultats sont cependant difficiles à interpréter. En effet, les hémoglobines glyquées ne sont pas rapportées dans ce travail et les doses d'insuline chez les patients insulinotraités ont été optimisées selon un schéma qui n'est pas décrit. Enfin, deux patients ont dû recevoir de l'insuline en raison de glycémies supérieures à 10 mmol/L. Pour conclure, les auteurs estiment que le diabète doit être contrôlé, avec un taux d'HbA1c inférieur à 7 %, avant de réaliser des infiltrations.

Les indications d'une corticothérapie locale sont nombreuses chez les diabétiques en raison de la fréquence des affections rhumatologiques qui les frappent : maladie de Dupuytren, syndrome du canal carpien ou capsulite rétractile de l'épaule. L'effet d'une infiltration de

Diabètes secondaires

35 mg d'acétate de méthylprednisolone a été évalué chez 23 diabétiques [15]. La durée du diabète était en moyenne de 6 ans et le taux d'HbA1c de 7,5 %. Dans cette cohorte, 12 patients étaient traités par insuline seule et quatre patients par des traitements combinés. Aucune différence significative de l'équilibre glycémique n'a été constatée avant et après l'injection. Les effets systémiques des infiltrations pourraient varier selon le site injecté. Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sont néanmoins nécessaires pour définir l'impact des différents sites d'injection sur l'équilibre glycémique.

Les travaux de Feldman-Billard *et al.* étudient les effets des bolus de corticoïdes chez des diabétiques [16-18]. Un groupe de 224 malades, dont 28 diabétiques, reçoit entre 250 et 1 000 mg de méthylprednisolone sur trois jours pour différentes indications en ophtalmologie [16]. Tous les patients non diabétiques ont présenté une élévation moyenne de la glycémie de 50 % à l'issue du premier bolus, et l'élévation glycémique s'est avérée moindre lors des bolus suivants. En effet, des mécanismes de régulation limitent probablement les conséquences des injections répétées, si bien que l'élévation moyenne de la glycémie au cours de ces bolus n'était que de 23 %. Les majorations les plus importantes des glycémies étaient corrélées à un âge plus élevé. Le retour à la valeur de base était d'autant plus long que le sujet était plus âgé, probablement du fait d'une insulino-résistance plus marquée. En revanche, chez les 28 patients diabétiques, la moyenne de l'élévation de la glycémie était de 44 %. L'insuline a dû être utilisée chez les cinq diabétiques dont l'équilibre glycémique imparfait était attesté par un taux d'HbA1c supérieur à 8,3 %. Seuls deux des 13 sujets dont le taux d'HbA1c était compris entre 7 % et 8,2 % ont reçu de l'insuline, tandis qu'aucun diabétique avec un taux d'HbA1c inférieur à 7 % n'en a eu besoin. Chez ces malades, l'effet hyperglycémiant des bolus de corticoïdes semble être cumulatif, entraînant une majoration progressive de la glycémie. Ces résultats n'incitent pas à contrôler étroitement les glycémies des sujets dont les valeurs initiales d'HbA1c

sont inférieures à 7 %. En revanche, des ajustements thérapeutiques et une insulinothérapie seront probablement nécessaires chez les sujets dont le taux d'HbA1c est supérieur à 8,3 %.

Dans une étude plus récente, Feldman-Billard *et al.* évaluent, chez 80 diabétiques de type 2, les effets d'un bolus quotidien de corticoïdes, administré trois jours de suite [17]. Le groupe était hétérogène avec quatre patients sous régime seul, 25 patients traités par biguanides, 22 patients traités par sulfamides hypoglycémiant, un patient traité par glinide et 17 patients traités par une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant. Onze patients étaient traités par insuline en multi-injections. Il est noté une élévation de la glycémie, en moyenne de 95 %, à la dixième heure après chaque bolus. Une diminution de la glycémie est enregistrée avant le bolus suivant, mais sa valeur reste encore élevée, d'en moyenne 60 % en comparaison à la valeur de départ. Quels seront les patients traités par insuline ? La glycémie à jeun initiale et le taux d'HbA1c sont les deux seuls paramètres prédictifs de la nécessité du recours à l'insuline définie pour une glycémie supérieure à 14 mmol/l dans cette étude. La probabilité d'avoir recours à l'insuline était de 100 % lorsque le taux d'HbA1c était supérieur à 8 %, de 58 % pour un taux d'HbA1c entre 6,5 % et 8 % et encore de 28 % pour un taux d'HbA1c au-dessous de 6,5 %. Dans le sous-groupe où le taux d'HbA1c était inférieur à 8 %, l'âge était le seul facteur prédisposant à l'insulinothérapie puisque 69 % des malades avaient plus de 70 ans. En revanche, un IMC supérieur à 25 kg/m², une durée de diabète dépassant 10 ans et la dose de méthylprednisolone administrée, n'étaient pas prédictifs de la survenue d'un déséquilibre glycémique.

Les infiltrations sous-conjonctivales et péribulbaires en ophtalmologie s'accompagnent également de modifications glycémiques. Une étude évalue les effets de l'injection locale de 4 mg de dexaméthasone chez 25 diabétiques dont la durée moyenne d'évolution du diabète était de 13 ans, la glycémie à jeun moyenne de 1,39 g/l et le taux d'HbA1c moyen de 8 % [18]. La probabilité d'avoir recours à l'insuline d'action rapide pour un seuil de glycémie de 14 mmol/L était de 100 %

pour les 15 malades dont le taux d'HbA1c dépassait 7,5 % et de 60 % lorsque le taux d'HbA1c était inférieur à 7,5 %. L'injection entraînait une élévation glycémique variable, de 11 % à 320 %, soit en moyenne 100 %, à partir de la 6^e heure, avec décroissance ensuite pour atteindre une valeur de 13 % au-dessus de la valeur de base à la 24^e heure. L'âge avancé, une longue durée d'évolution du diabète, les complications micro ou macroangiopathiques étaient associées de manière significative à une élévation glycémique plus importante, sans qu'aucun seuil ne puisse être défini. En revanche, ni l'IMC, ni les facteurs de risque cardiovasculaire n'intervenaient. Chez deux patients, les courbes glycémiques étaient similaires lors de trois bolus de méthylprednisolone d'une part, et au cours d'injections locales d'autre part. Ainsi, en dépit d'une grande variabilité interindividuelle, il pourrait exister une reproductibilité de l'effet des corticoïdes chez un même patient. Toutefois, le très faible effectif de l'étude doit conduire à une grande prudence dans son interprétation.

Enfin, une étude randomisée rapporte les effets sur la glycémie d'instillations de collyres de dexaméthasone chez des patients diabétiques [19]. Un groupe de 30 diabétiques de type 2 fait l'objet de l'administration de collyres de phosphate disodique de dexaméthasone, tandis que 25 autres diabétiques reçoivent une solution saline à raison de huit gouttes par jour pendant 8 jours. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes. Cependant, le critère d'évaluation reposait uniquement sur la glycémie quotidienne à 10 heures du matin.

Conduite pratique de la corticothérapie chez le sujet diabétique

Au vu de ces différentes études, il est difficile de prédire avec fiabilité l'importance du déséquilibre glycémique induit par la prescription de corticoïdes pour un patient donné. Cependant, en dépit des discordances de ces travaux, la probabilité de déséquilibre glycémique semble d'autant plus importante que le diabète est mal contrôlé au moment de l'instauration du traitement, sans qu'une valeur

seuil de glycémie ou d'HbA1c puisse être formellement définie. Toutefois, la nécessité d'utilisation d'insuline chez un patient sous thérapie orale est très faible si la glycémie initiale à jeun est inférieure à 7 mmol/l et le taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %. En revanche, ce risque est très élevé pour un taux d'HbA1c supérieur à 8 %. Enfin, cette probabilité se majore avec l'âge et l'élévation de l'IMC. Ainsi, ces paramètres doivent être soigneusement analysés lorsqu'une corticothérapie de courte durée, par voie locale ou générale, est décidée.

En cas de faible probabilité de déséquilibre du contrôle glycémique, la corticothérapie peut être administrée sous le contrôle des glycémies capillaires et les doses d'insuline doivent être naturellement adaptées aux résultats si cela s'avère nécessaire.

Lorsqu'il existe une forte probabilité de déséquilibre, il est recommandé, si cela est possible, d'obtenir avant la corticothérapie, un bon contrôle glycémique en optimisant l'application des mesures hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux. Un niveau d'HbA1c inférieur à 7 % permet d'engager la corticothérapie avec un minimum de risque. En revanche, au-delà d'un taux d'HbA1c de 7 %, il est préférable, en dehors de l'urgence, de différer la corticothérapie. Le recours à l'insuline peut être nécessaire dès lors que la glycémie dépasse 14 mmol/l [16-18]. La prescription de l'insuline peut être ponctuelle et temporaire en utilisant de petites doses d'insuline rapide dont la posologie est fonction du terrain et des glycémies capillaires.

Les points essentiels

- Les corticoïdes induisent une insulino-résistance hépatique et musculaire. Ils inhibent la sécrétion de l'insuline.
- La dégradation de l'équilibre glycémique chez un diabétique sous corticoïdes est plus faible si le diabète est bien équilibré (HbA1c < 6,5 %), il est plus important si l'HbA1c > 8 %, et lorsque l'âge et l'indice de masse corporelle sont élevés.
- Pour une corticothérapie au long cours, dès son initiation, une surveillance « serrée » s'impose : renforcer les mesures des glycémies capillaires.
- La réponse individuelle à la corticothérapie est variable et dépend de la dose prescrite, de l'indice de masse corporelle et du terrain. L'adaptation du traitement est indispensable, et le recours à l'insuline est souvent nécessaire, selon de multiples modalités.

Lorsqu'une corticothérapie au long cours est initiée, une surveillance rapprochée est indispensable en multipliant les glycémies capillaires. En effet, la réponse individuelle à la corticothérapie est variable, fonction de la dose de corticoïde prescrite, de l'IMC et du terrain du malade. En cas de déséquilibre, une majoration du traitement antidiabétique oral peut s'avérer nécessaire. Il convient cependant de souligner que l'efficacité des sulfamides hypoglycémisants sur la résistance à l'insuline induite par les corticoïdes est limitée [6]. Une optimisation du schéma insulinaire chez un patient insulino-traité peut s'avérer nécessaire. Ainsi, l'indication d'une insulinothérapie temporaire peut être posée. En ce domaine, l'important ne réside pas dans les moyens utilisés, mais dans les résultats obtenus. Les schémas d'insulinothérapie et les objectifs thérapeutiques sont à évaluer au cas par cas. Ils sont guidés par le degré d'autonomie, l'âge physiologique, les résultats du traitement et la durée de la corticothérapie. Ainsi, toutes les possibilités sont offertes, depuis l'injection unique d'insuline au coucher ou au matin, associée éventuellement aux antidiabétiques oraux, jusqu'aux multi-injections dans le cadre d'un schéma basal-bolus.

La vigilance est de mise lors de la décroissance, puis de l'arrêt de la corticothérapie, en raison du risque hypoglycémique. En effet, la majoration des traitements hypoglycémisants rendue nécessaire lors de la corticothérapie peut alors dépasser son but. L'information et l'éducation du malade sont particulièrement indispensables dans cette circonstance.

Conclusion

Les conséquences d'une corticothérapie sur l'équilibre glycémique n'ont pas fait l'objet de très nombreuses études. Pour le clinicien, certains marqueurs prédictifs méritent d'être connus afin de renforcer la surveillance. La qualité de l'équilibre glycémique, la durée d'évolution du diabète, l'âge du sujet et son IMC, constituent des paramètres à prendre en considération pour anticiper le déséquilibre glycémique induit par la corticothérapie. La durée de la corticothérapie est naturellement un paramètre essentiel. Le risque d'assister à une déstabilisation du diabète est relativement faible chez un sujet jeune, mince, dont le diabète est très bien équilibré. Sinon, l'adaptation du traitement sera indispensable et le recours à l'insuline fréquemment nécessaire, selon diverses modalités.

Références

- [1] Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:513-23.
- [2] Jacobson PB, Von Geldern TW, Öhman L, et al. Hepatic glucocorticoid receptor antagonism is sufficient to reduce elevated hepatic glucose output and improve glucose control in animal models of type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:191-200.
- [3] Jones CG, Hothi SK, Titheradge M. Effects of dexamethasone on gluconeogenesis, pyruvate kinase, pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase flux in isolated hepatocytes. *Biochem J* 1993;289:821-8.
- [4] Friedman JE, Sun Y, Ishizuka T, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription and hyperglycemia are regulated by glucocorticoids in genetically obese db/db transgenic mice. *J Biol Chem* 1997;272:31475-81.
- [5] Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1993;91:2020-30.
- [6] Qi D, Puliniikunnil T, An D, et al. Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. *Diabetes* 2004;53:1790-7.
- [7] Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M, et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest* 1992;90:497-504.

Diabètes secondaires

[8] Jang C, Inder WJ, Obeyesekere VR, Alford FP. Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor expression and insulin resistance following dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2008;69:745-50.

[9] Opherck C, Tronche F, Kellendonk C, et al. Inactivation of the glucocorticoid receptor in hepatocytes leads to fasting hypoglycemia and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Mol Endocrinol* 2004;18:1346-53.

[10] Gettys TW, Watson PM, Taylor IL, Collins S. RU-486 (Mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient beta-adrenergic signalling in adipocytes from mature C57BL/6J-ob/ob mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:865-73.

[11] Von Geldern TW, Tu N, Kym PR, et al. Liver-selective glucocorticoid antagonists: a novel

treatment for type 2 diabetes. *J Med Chem* 2004;47:4213-30. Erratum in: *J Med Chem* 2005;48:2724.

[12] Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, et al. Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:164-70.

[13] Abdi S, Datta S, Trescot AM, et al. Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician* 2007;10:185-212.

[14] Younes M, Neffati F, Touzi M, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:472-6.

[15] Habib GS, Abou-Ahmad R. Lack of effect of corticoid injection at the shoulder joint on blood

glucose levels in diabetic patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:566-8.

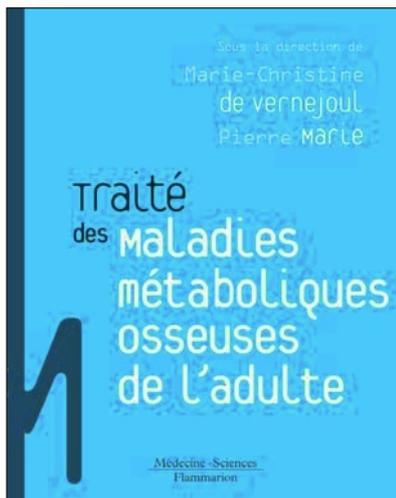
[16] Feldman-Billard S, Lissak B, Benrabah R, et al. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in eye disease: effect on glucose tolerance. *Ophthalmology* 2003;110:2369-71.

[17] Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, et al. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2005;112:511-5.

[18] Feldman-Billard S, Du Pasquier-Fediaevsky L, Héron E. Hyperglycemia after repeated periorbital dexamethasone injections in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2006;113:1720-3.

[19] Kymionis GD, Panagiotoglou T, Tsilimbaris MK. The effect of intense, short-term topical dexamethasone disodium phosphate eyedrops on blood glucose level in diabetic patients. *Ophthalmologica* 2007;221:426-9.

Un ouvrage unique qui traite d'un champ très vaste de la pathologie



26 novembre 2008 – 368 pages
250 illustrations en couleurs
Prix public TTC : 95 €

Maladies métaboliques osseuses de l'adulte

Marie-Christine DE VERNEJOU, Pierre MARIE

- Les affections étudiées relèvent à la fois de la **rhumatologie**, de l'**endocrinologie**, de l'**orthopédie** et de la **cancérologie**.
- Après l'étude de la **physiologie osseuse à l'âge adulte** et de la **régulation du métabolisme osseux**, les auteurs exposent les moyens d'étude de la qualité osseuse et d'évaluation de la fragilité de l'os.
- Puis, ils abordent les **différentes pathologies osseuses**, avec un chapitre important sur l'**ostéoporose** : définition, épidémiologie, génétique, ostéoporose de la femme, de l'homme, ostéoporose de la corticothérapie, tous ses traitements et ses stratégies thérapeutiques les mieux adaptées.
- La dernière partie expose **toutes les autres ostéopathies** : les métastases osseuses, les affections parathyroïdiennes, les ostéomalacies, la maladie de Paget, etc.

Au total, un ouvrage de référence et très richement illustré, indispensable à la pratique quotidienne de nombreuses spécialités.

En vente chez votre libraire spécialisé, par correspondance ou sur notre site www.medecine.flammarion.com

Bon de commande à retourner complété à : **FLAMMARION Médecine-Sciences – 87, quai Panhard et Levasor – 75647 Paris cedex 13**

Maladies métaboliques osseuses de l'adulte : 95 € TTC
(+ 5 € de participation aux frais de port) soit 100 €

Quantité :

(France métropolitaine uniquement. Autres nous consulter)

Je joins mon règlement à la commande : Montant total de : €

Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de Flammarion SA (Une facture acquittée sera jointe au colis)

Carte bancaire n° : Date d'expiration : Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire :

Nom / Prénom : Fonction / spécialité : Adresse :

Code postal : Ville :

Tél. : E-mail : Date et signature obligatoire :

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.