

# CORTICOÏDES ET DIABÈTE

Ce que le rhumatologue doit savoir



Capucine Bertrand, Léa Charret, Pr Kamel Mohammedi, Pr Vincent Rigalleau\*

## Résumé

Les traitements par corticoïdes sont à l'origine d'apparition de diabètes cortico-induits ou de décompensations de diabètes préexistants. Pour contrôler ces situations, il faut :

- une mesure de la glycémie à jeun, voire de l'HbA1C à l'initiation de la corticothérapie, permettant une évaluation de la situation de départ, l'instauration ou l'adaptation du traitement d'un diabète préexistant,
- une surveillance de la glycémie après introduction de la corticothérapie, afin de dépister et traiter précocement toute apparition ou déséquilibre d'un diabète.

Le choix du traitement dépend du patient, de son traitement initial et du profil glycémique.

L'insuline par multi-injections (basal-bolus) est un traitement rapidement adaptable en cas d'élévation importante des glycémies à l'instauration de la corticothérapie. Chez un patient naïf de traitement ou sous antidiabétiques oraux (ADO), l'introduction d'une insuline semi-lente (Umuline NPH, Insulatard) le matin peut permettre de contrôler une élévation modérée des glycémies de midi et de fin d'après-midi.

Dans tous les cas, l'efficacité du traitement doit être réévaluée par la surveillance des glycémies, en prévoyant la diminution des doses d'insuline lors de la décroissance de la corticothérapie. L'avis d'un diabétologue est souvent utile.

## Abstract

### Corticosteroids and diabetes

Corticosteroids are likely to cause cortico-induced diabetes or to exacerbate pre existing hyperglycaemia. The main means to control these situations are :

- the measurement of fasting glycaemia and even HBA1C before treatment, allowing the evaluation of the initial situation, and if necessary the initiation and adaptation of the treatment,
- the monitoring of blood glucose after the corticosteroids initiation to detect and treat the hyperglycaemia.

The choice of treatment depends on the history of the patient,

his current treatment and glycemic profile. Multiple Daily Injections of insulin (basal-bolus) insulin is an efficient treatment. For patients who have never received treatment or under oral antidiabetic drugs, the introduction of an intermediate-acting insulin injection in the morning enables to control a moderate increase of afternoon blood glucose levels.

In all cases, the treatment needs to be evaluated by self monitoring of blood glucose, to decrease insulin doses when the doses of corticosteroid will be reduced. The assistance of the diabetologist is often usefull.

\*Endocrinologie-diabétologie-nutrition, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac

## Introduction

Le cortisol fait partie des hormones de la contre-régulation glycémique (Fig. 1). Par opposition à l'insuline, seule hormone hypoglycémisante et dont l'action est cruciale pour l'état nourri, cet ensemble regroupe des hormones susceptibles d'entraîner une hyperglycémie. Leurs actions régulatrices s'exercent en effet dans des situations nécessitant la mobilisation du glucose, principal substrat énergétique de l'organisme : le glucagon

pour le jeûne, les catécholamines pour l'activité physique, l'hormone de croissance pour... la croissance, et les glucocorticoïdes dans les situations d'agression. L'industrie pharmaceutique espère développer des agonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes dépourvus de leurs effets métaboliques, mais gardant leurs effets anti-inflammatoires (1). Malheureusement, les glucocorticoïdes disponibles à l'heure actuelle sont diabétogènes.

## COMMENT LES GLUCOCORTICOÏDES ALTÈRENT-ILS L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE ?

Les mécanismes de l'hyperglycémie liée aux glucocorticoïdes ont été étudiés depuis longtemps : insulino-résistance, mais aussi réduction précoce de l'insulino-sécrétion - des acidocétoses ont même été rapportées chez des sujets non diabétiques (2) - et effet plus prononcé le soir que le matin (3), ce qui correspond bien aux profils glycémiques que les enregistrements continus permettent d'observer depuis quelques années (4) (Fig. 2).

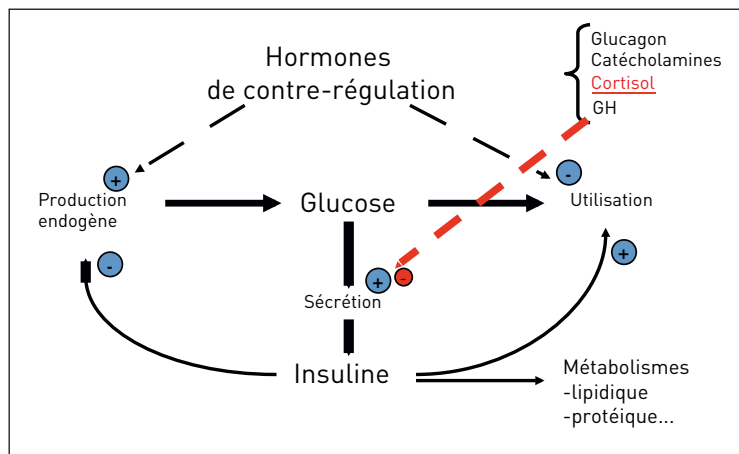
Les cliniciens intéressés par la physiopathologie pourront trouver, sous la signature de Van Raalte et al., une série démonstrative d'études des effets métaboliques des glucocorticoïdes, réalisées chez des sujets normaux ou porteurs de polyarthrites rhumatoïdes, il y a une dizaine d'années (5). Dès la faible dose de 7,5 mg/j de prednisolone, la suppression de la production endogène de glucose et la suppression de la lipolyse par l'insuline sont altérées. Avec 30 mg/j de prednisolone, la production endogène de glucose est élevée à jeun. Bien que de fortes doses de glucocorticoïdes

soient diabétogènes, **l'activité inflammatoire de la polyarthrite est elle-même associée à des niveaux glycémiques plus élevés avant traitement**. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes, en modérant cet effet hyperglycémiant, peut rendre variable l'effet métabolique selon les individus (6).

## LES TRÈS FAIBLES DOSES : L'EXEMPLE DE LA CORTICOTHÉRAPIE INHALÉE

La balance entre l'effet métabolique direct défavorable et l'effet favorable du traitement de fond de la maladie inflammatoire est aus-

si retrouvée avec les corticoïdes inhalés : leur effet hyperglycémiant est modeste, mais significatif - la glycémie augmente de 0,18 g/l/100 µg de triamcinolone inhalée (7). L'efficacité de leur effet antiasthmatique peut cependant être associée à une amélioration initiale de la tolérance au glucose (8). À long terme, dans les essais randomisés testant le budésonide inhalé pour asthme ou bronchite chronique, il n'apparaît pas plus de nouveaux cas de diabète chez les sujets traités (9). Mais dans les études de cohorte, les fortes doses de corticoïdes sont associées à une nécessité plus fréquente de passer à l'insuline en cas de diabète



**FIGURE 1 – Schéma physiopathologique du cortisol, hormone de contre-régulation glycémique.**

(10). Nous illustrons aussi l'effet de faibles doses de corticoïdes avec l'exemple du carnet de glycémies d'une patiente suivie pour un diabète gestationnel (Fig. 3).

### UN EFFET HYPERGLYCÉMIANT ATTENDU, MAIS D'AMPLEUR IMPRÉVISIBLE

L'importance de l'hyperglycémie dépend notamment :

- **du patient** : diabétique avant même la corticothérapie, il risque de voir sa glycémie s'élever fortement. Sa connaissance de sa pathologie et son éducation thérapeutique peuvent cependant lui permettre de maîtriser cette hyperglycémie, avec l'aide de son médecin,

- **de sa maladie rhumatismale** : plus elle est active, plus il risque d'avoir une homéostasie glucidique altérée avant même la corticothérapie. Celle-ci n'aura alors pas seulement un effet délétère métabolique, mais aussi un effet de fond anti-inflammatoire favorable,

- **de la corticothérapie** : plus la dose sera élevée, plus l'effet hyperglycémiant risque d'être franc. Cette dose évoluera, en général à la baisse, avec le contrôle de la maladie rhumatismale.

Face à cette équation à multiples inconnues, il faut un diagnostic initial précis, une surveillance attentive, et un traitement efficace et souple puisque la situation sera amenée à évoluer.

### CONDUITE À TENIR INITIALE : UN DIAGNOSTIC PRÉCIS ET UNE INDICATION DE CORTICOTHÉRAPIE VALIDÉE

**Si le diabète est connu**, il faut en préciser l'équilibre en dosant l'HbA1C, et bien peser l'indication de la corticothérapie.

**Si le sujet n'est pas connu comme diabétique**, il faut le vérifier par un dosage de glycémie veineuse à jeun (seuil diagnostique 1,26 g/l) et d'HbA1C (limite 6,5 %). C'est particulièrement nécessaire chez les sujets à risque de diabète : âge > 50 ans, surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), syndrome métabolique (tour de taille augmenté, HTA, dyslipidémie), antécédents familiaux de diabète ou personnels de diabète gestationnel pour les femmes.

Toutefois, la pathologie rhumatismale peut elle-même être considérée comme un facteur de risque de diabète, augmenté de 50 % même en absence de corticothérapie (11). La méconnaissance d'un diabète de type 2 est courante chez les sujets concernés, car des glycémies modérément élevées n'entraînent pas de symptômes : la glycosurie et la polyurie ne surviennent que lorsque les glycémies dépassent le seuil maximal de réabsorption tubulaire du glucose, qui se situe vers 1,80-2 g/l. Une corticothérapie, même brève, peut faire franchir ce seuil au cours d'un diabète de type 2. La soif apparaît alors et l'ignorance du diagnostic fait que le patient risque de consommer abondamment des boissons sucrées (sodas, jus de fruits, sirop, boissons énergisantes), ce qui pérennisera l'hyperglycémie après l'arrêt de la corticothérapie. Les pédiatres ont alerté sur l'importance de ce phénomène, en rapportant des décompensations hyperosmolaires lors de la découverte de diabètes inauguraux (12). Ce phénomène est également

observé chez des patients adultes hospitalisés pour hyperglycémie majeure, alors qu'ils ont toutes les caractéristiques précédemment citées d'un diabète de type 2, et dont l'hyperglycémie devrait normalement évoluer de façon lente et progressive.

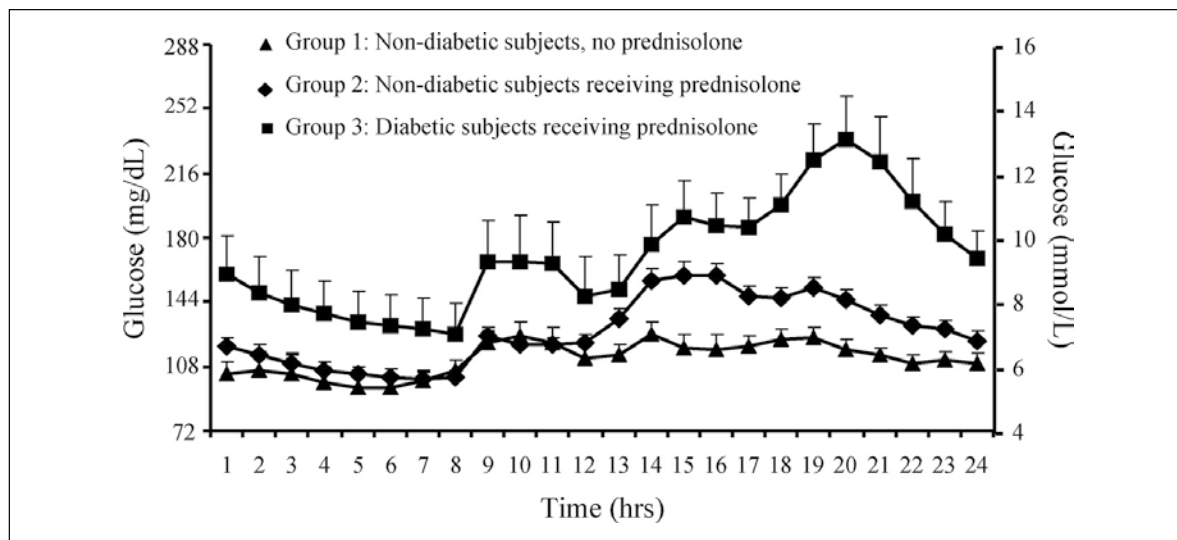
### DANS LES JOURS SUIVANT L'INTRODUCTION DE LA CORTICOTHÉRAPIE : SURVEILLER LES GLYCÉMIES

**En cas de diabète connu**, l'auto-surveillance glycémique digitale facilitera cette surveillance (Fig. 2). On prêtera une attention particulière à la glycémie de 17 h, qui risque de s'élever de façon caractéristique lors des prises matinales de glucocorticoïdes, contrastant avec la chronobiologie du diabète de type 2 où elle est classiquement peu élevée (glycémie "de sécurité").

**Si le sujet n'est pas diabétique**, il peut quand même développer un diabète cortico-induit, qui nécessite de vérifier la glycémie quelques jours après l'initiation de la corticothérapie. La glycémie digitale mesurée à 17 h après la première prise matinale du corticoïde constitue déjà une indication intéressante.

### TRAITER L'HYPERGLYCÉMIE

Pour maîtriser une hyperglycémie variable suivant les individus, et dans le temps chez un même sujet, il faut un traitement efficace, souple, et surveillé. L'insulinothérapie répond à ce cahier des charges, avec deux modalités



**FIGURE 2 –** Courbes d’enregistrements glycémiques continus (4), avec ou sans corticothérapie. On notera l’élévation glycémique l’après-midi sous corticoïdes.

principales :

1- **Lors d’hyperglycémies majeures** (notamment en cas de diabète déséquilibré avant même la corticothérapie), l’insulinothérapie par multi-injections comportant un analogue lent injecté le soir pour contrôler la glycémie du réveil, et des bolus d’analogues rapides avant les repas pour contrôler les glycémies postprandiales, permet une adaptation rapide et efficace des doses. Les diabétologues proposeront fréquemment ces schémas “basal-bolus” efficaces (mais lourds en termes de surveillance et d’éducation thérapeutique), dont ils ont une grande expérience dans le traitement du diabète de type 1.

2- **Si l’on parvient à dépister une hyperglycémie modérée débutant après l’instauration de la corticothérapie**, il y a de grandes chances qu’elle concerne en premier lieu la glycémie de fin d’après-midi, comme mentionné précédemment. Cette cible a notamment été bien identifiée pour le diabète survenant après transplantation

rénale, dans un essai thérapeutique qui a montré l’intérêt d’utiliser une insuline semi-lente injectée le matin (13). L’intérêt de cette insulinothérapie par injection unique a aussi été confirmé dans un essai portant spécifiquement sur l’hyperglycémie secondaire à la corticothérapie appliquée lors de cycles de chimiothérapie anti-cancéreuse (14). Cette possibilité thérapeutique validée mérite d’être connue, car elle a trois avantages pour les patients concernés :

- sa légèreté, évidente, par rapport aux quatre injections quotidiennes du schéma “basal-bolus”,
- son efficacité : l’insuline semi-lente injectée le matin se trouve dans sa pleine action en fin d’après-midi, à la période où le corticoïde pris le matin est le plus hyperglycémiant,
- son risque plus faible d’hypoglycémie. L’insuffisance corticotrope secondaire à la corticothérapie au long cours favorise en effet particulièrement les hypoglycémies au réveil, or cette période est celle où l’analogue lent



**FIGURE 3 –** Carnet de glycémies tenu par une patiente enceinte porteuse d’un diabète gestationnel, elle a noté le jour où elle a réduit sa corticothérapie de 5 à 3 mg/jour. Ceci lui a permis de ne pas passer sous insuline, ses glycémies descendant sous 0,95 g/l à jeun et 1,20 g/l après les repas. La corticothérapie était indiquée du fait d’un syndrome dysimmunitaire.

du schéma basal-bolus exerce sa pleine action. À l'inverse, l'insuline semi-lente injectée le matin n'est en général plus active en fin de nuit, 24 heures plus tard. Les hypoglycémies sont évidemment possibles lors de ces insulinothérapies, et doivent faire réduire les doses d'insuline qui en sont à l'origine, avec une attention particulière lors de la décroissance des doses de corticoïdes. Quelques observations de traitements basés sur les incrétines (inhibiteurs de DPP-4 par voie

orale, ou analogues du GLP-1 injectables) lors de diabète cortico-induits ont été rapportées, avec l'avantage de l'absence de risque d'hypoglycémie, mais leur efficacité ne peut être garantie de manière systématique.

Ainsi, une attention toute particulière doit être portée à la surveillance des glycémies, ceci afin de permettre une plus grande réactivité dans l'instauration ou l'adaptation des traitements, quels qu'ils soient.

✱ Vincent Rigalleau déclare avoir été président du comité de titration de l'essai GALAPAGOS (Sanofi-Aventis), et avoir été pris en charge pour congrès (transport, hotel, repas) par les laboratoires Bayer, GSK, Novo, Lilly, Pfizer, Takeda, Scherring-Plough, MSD, Novartis et Abbott.

✱ Léa Charret et Capucine Bertrand déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

✱ Kamel Mohammedi n'a pas indiqué ses éventuels liens d'intérêt.

## MOTS-CLÉS

Corticoïdes, Diabète

## KEYWORDS

Corticosteroids, Diabetes

## Bibliographie

1. Safy M, de Hair MJH, Jacobs JWG et al. Efficacy and safety of selective glucocorticoid receptor modulators in comparison to glucocorticoids in arthritis, a systematic review. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0188810.
2. Çağdaş DN, Paç FA, Çakal E. Glucocorticoid-induced Diabetic Ketoacidosis in Acute Rheumatic Fever. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008 ; 13 : 298-300.
3. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 3082-92.
4. Burt mg, Roberts GW, Aguilar-Loza NR et al. Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns In Patients Receiving Prednisolone For COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1789-96.
5. van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 2103-12.
6. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 639-46.
7. Statore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med* 2009 ; 122 : 472-8.
8. Kiviranta K, Turpeinen M. Effect of eight months of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on carbohy-

drate metabolism in adults with asthma. *Thorax* 1993 ; 48 : 974-8.

9. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012 ; 106 : 1487-93.

10. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010 ; 123 : 1001-6.

11. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2114-7.

12. McDonnell CM, Pedreira CC, Vadmalayan B et al. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolality and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005 ; 6 : 90-4.

13. Hecking M, Haidinger M, Döller D et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN* 2012 ; 23 : 739-49.

14. Gerards MC, de Maar JS, Steenbruggen TG et al. Add-on treatment with intermediate-acting insulin versus sliding-scale insulin for patients with type 2 diabetes or insulin resistance during cyclic glucocorticoid-containing antineoplastic chemotherapy: a randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab* 2016 ; 18 : 1041-8.

## — RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE —

### POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

#### Enbrel® : nouveau dosage à 25 mg du stylo Myclis®

Les laboratoires Pfizer ont annoncé la mise à disposition d'un nouveau dosage à 25 mg pour son stylo pré-rempli d'Enbrel® (étanercept), inhibiteur du TNF-alpha. En pratique, ce stylo pré-rempli a été conçu pour empêcher les déclenchements accidentels et une protection de l'aiguille pour limiter les risques de piqûres après injection.

✱ D'après le communiqué de presse de Pfizer du 20/04/2018.

### OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

#### Actonel® 35 mg, 1<sup>er</sup> biphosphonate oral

Le premier biphosphonate oral à prendre immédiatement après le petit déjeuner a été mis à disposition en France. Jusqu'ici, la prise de biphosphonates était conseil-

lée 30 minutes avant la prise des premiers aliments ou boissons de la journée. La nouvelle formulation d'Actonel® comprimé gastro-résistant permet d'éviter les effets négatifs des interactions entre le bol alimentaire et le risédronate permettant le maintien d'une absorption optimale.

✱ D'après le résumé des caractéristiques du produit en vigueur.

### GENOU

#### Une nouvelle orthèse PlayXpert® DonJoy

Les fabricants Donjoy ont annoncé le lancement de leur nouvelle orthèse de genou ligamentaire PlayXpert DonJoy, disponible en deux versions : tubulaire (Sleeve) ou enveloppante (Wrap). Le remboursement LPPR est de 102,29 € et il n'y a pas de dépassement pratiqué par les points de vente.

✱ D'après le communiqué de presse de DonJoy en mars 2018.