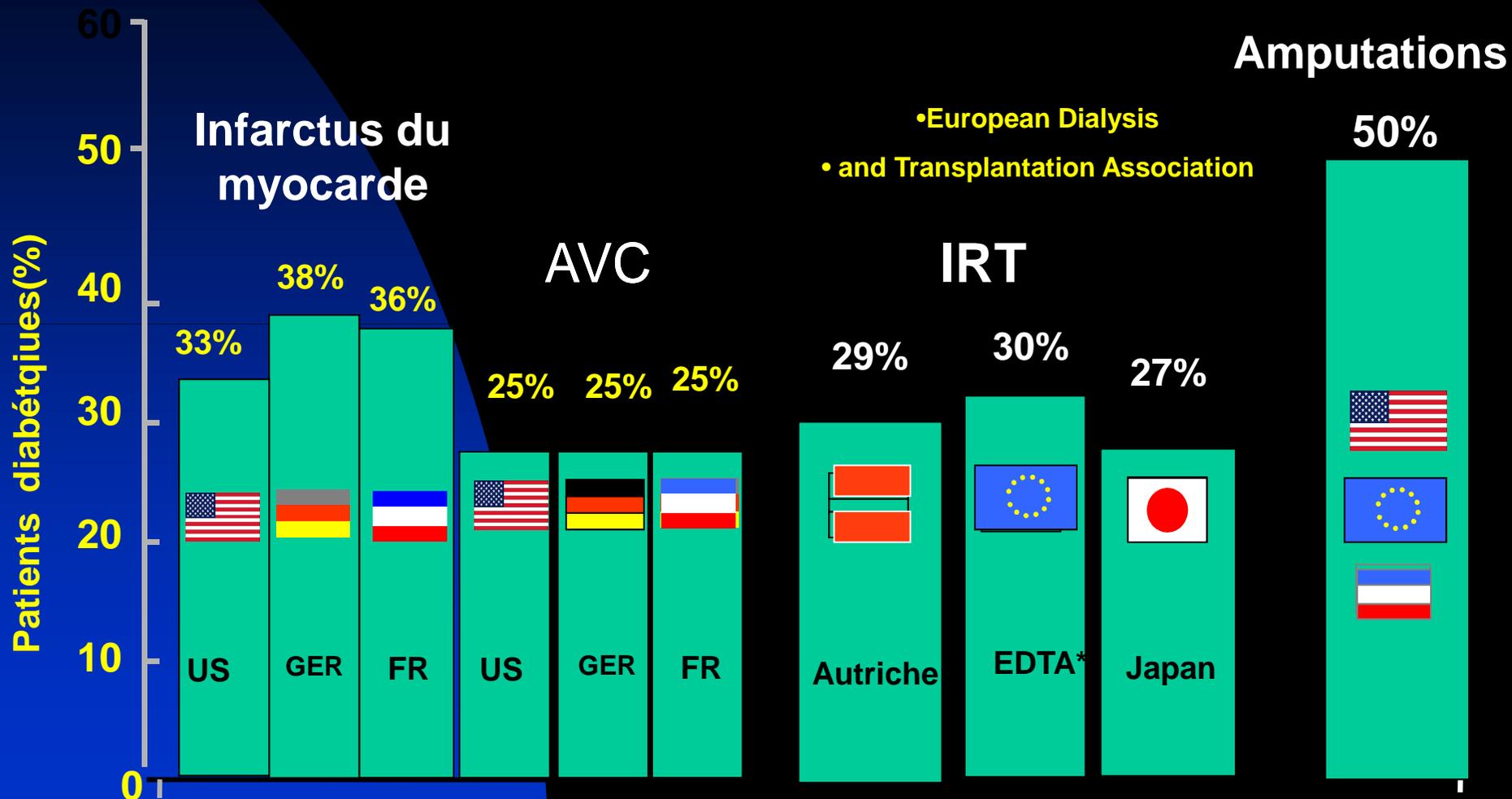




**Nouveaux traitements du diabète sucré (DM). Impact
des glucocorticoïdes sur le métabolisme glucidique
et son traitement**

**Dr Marc Duquenne
Service diabétologie-endocrinologie
CH Le Mans**

Pourcentage de diabétiques parmi les coronariens, les AVC, les insuffisants rénaux et les amputations



Pour une prévalence de diabète: 3–5%

Plan

Définitions, Prévalence du diabète

**Antidiabétiques oraux : biguanides, sulfonylurées, glinides,
Analogues du GLP 1, inhibiteurs DPP4, insulines**

Prévalence du diabète cortico-induit

Qui est prédisposé au diabète cortico induit ? dépistage

**Physiopathologie : effet des glucocorticoïdes sur métabolisme
des hydrates de carbone**

Traitement du diabète cortico-induit

Définitions diabète

glycémie \geq 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après jeûne de 8 heures à deux reprises

ou

symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à glycémie (sur plasma veineux) \geq 2 g/l (11,1 mmol/l)

ou

glycémie \geq 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après HGPO

Définitions

Hyperglycémie a jeun

$1,10$ ($6,1$ mmol/l) < Glycémie < $1,26$ g/l (7 mmol/l)

Intolérance aux hydrates de carbone

A la deuxième heure HGPO (120 min)

$1,40$ g/l ($7,8$ mmol/l) < Glycémie < 2 g/l ($11,1$ mmol/l)

Les différents types de diabète sucré

Diabète de type 1 (DT1) : 10 %

Diabète de type 2 (DT2) : 85 %

Diabète de type 3 : « de l'africain »

Diabète gestationnel

Diabètes secondaires

génétiques (MODY 1-5, mitochondrial)

Endocrinopathies : Hyperthyroïdie, Phéochromocytome et paragangliome, **Syndrome de Cushing**, Conn, Acromégalie

Médicamenteux : **corticoïdes**, anti protéases

Pancréatopathie : hémochromatose, pancréatite chronique, cancer

Prévalence diabète sucré 2016 (InVS)

<https://www.diabeteanalytics.fr/epidemiologie/module>

64 593 226 habitants en France métropolitaine

3 147 000 patients diabétiques traités : prévalence 4,9%

45,2% femmes et 54,8% hommes

744 000 traités par insuline : 153 000 DT1 et 591 000 DT2

Prévalence diabète sucré 2016 (InVS)

3 305 812 habitants

Poids de la région en France 5,1%

**113 000 patients diabétiques
traités soit prévalence = 3,4%**

29 000 traités par insuline

DT1 = 7 000

DT2 insulino-requérant = 22 000

Bretagne

3 721 923 habitants

Poids de la région en France 5,8%

**150 000 patients diabétiques
traités soit prévalence = 4,0%**

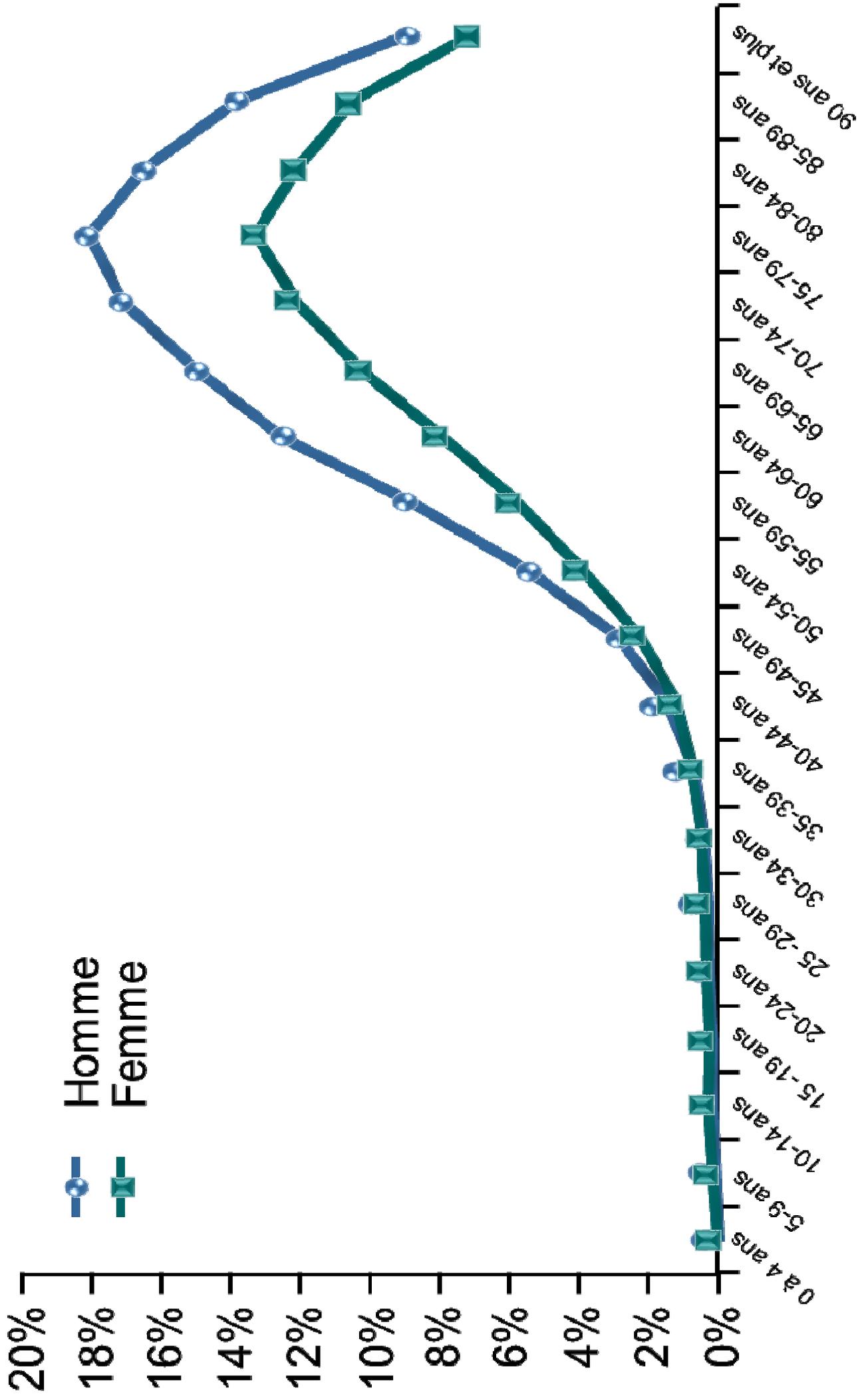
35 000 traités par insuline

DT1 = 7 000

DT2 insulino-requérant = 28 000

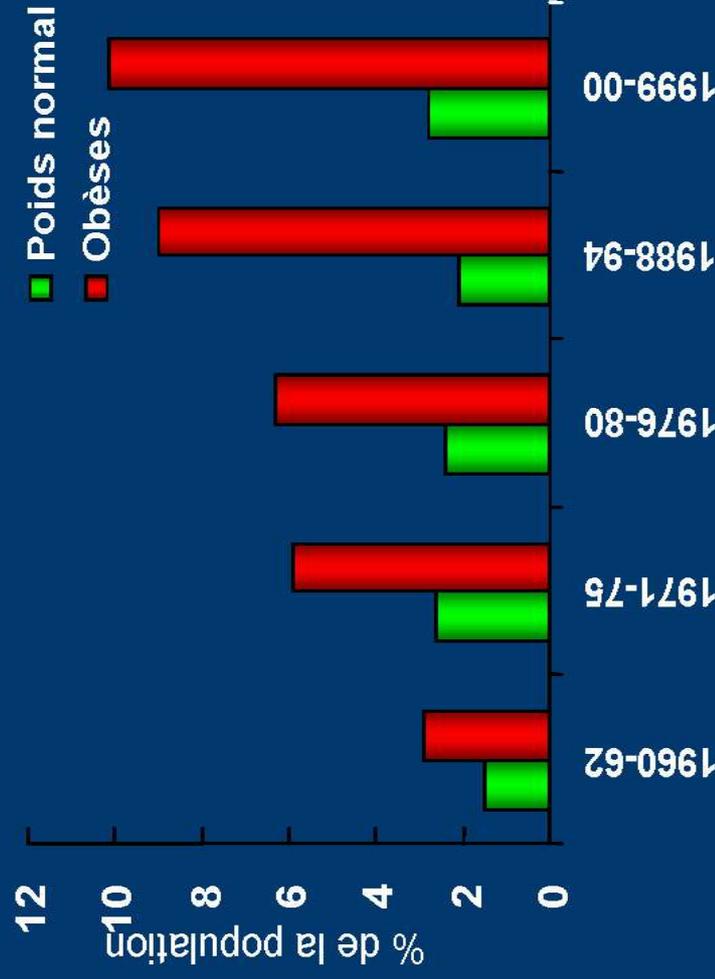
Pays de Loire

Prevalence du diabète en France



Prévalence du diabète chez les sujets de poids normal et obèses

Prévalence du diabète* diagnostiqué aux Etats-Unis



National Health and Nutrition Surveys

Analyse de 5 études réalisées de 1960 à 2000 comportant 6 257, 12 911, 11 765, 14 319 et 3 601 patients représentatifs de la population non institutionnalisée aux USA

Femmes et hommes de 20 ans à 74 ans

Poids normal : $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$

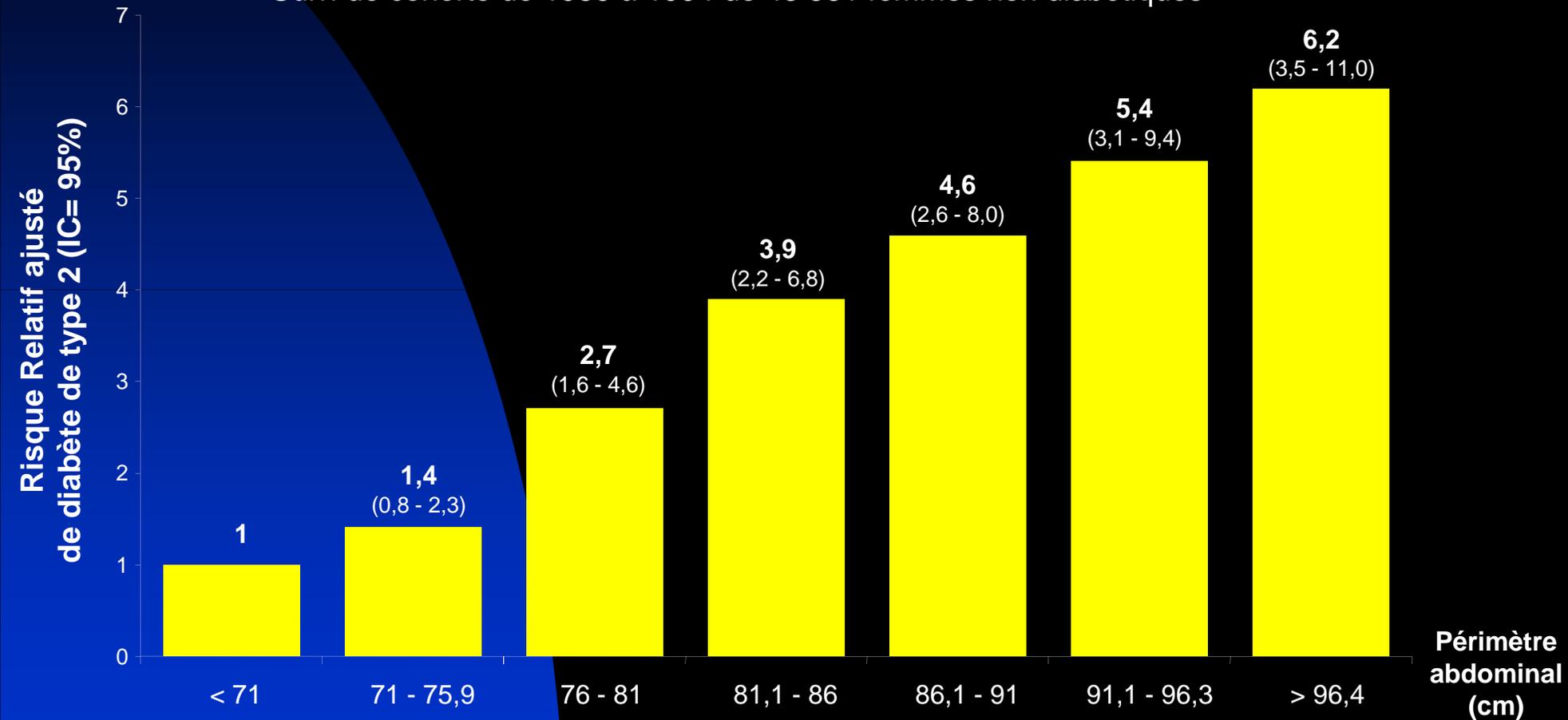
Obèses : $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

* Type non précisé

Obésité abdominale : un facteur de risque de diabète de type 2

Nurses' Health Study

Suivi de cohorte de 1986 à 1994 de 43 581 femmes non diabétiques



$p < 0,0001$

Carey VJ et al. *The Nurses' Health Study. Body Fat Mass Distribution and Risk of Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women- Am J Epidemiol 1997; 145: 614-9.*

Traitement du diabète

Mesures hygiéno-diététiques

En première intention

Objectif : HbA1c \leq 6,2%

Régime diabétique = régime normal

3 repas (\pm collations), Réduction lipides

Sucres bas index glycémique à chaque repas, éviction sucres à haut index glycémique

Mesures hygiéno-diététiques

Lutter contre la sédentarité → ne veut pas dire faire du sport

1/2 heure marche 3 fois par semaine

Jardinage, éviter ascenseurs etc...

Metformine : échec mesures hygiéno-diététiques

Médicament de choix de l'insulino-résistance :

puissant HbA1c = - 1 à -1,5% ; peu onéreux

- Réduit de 10 à 30% néoglucogénèse
- Augmentation utilisation périphérique glucose à l'état basal et sous stimulation insulinique
- Améliore métabolisme lipidique, effet bénéfique cardiaque
- Pas d'hypoglycémie, pas de prise de poids

Pas d'effet secondaire sérieux mais souvent mal toléré (10 à 15% des malades ne peuvent parvenir à dose maximale)

Metformine

Réduction du sur-risque de cancer (par ex progression MGUS non CLL 1%/an, si DT2 RR X 2 si DT2 + metformine RR = 1)

Su-+Hsin Chang, Lancet Haematology 2015;2:e30-6.

Association between metformin use and transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in U.S. veterans with diabetes mellitus: a population-based cohort study → 2,003 diabète+MGUS suivi moyen de 6 ans. 463 traités metformine (23.1%), 13 patients ont progressé vers MM vs 74 en l'absence de metformine. Metformine : réduit risque de transformation vers MM (Hazard ratio, HR: 0.47; 95% confidence interval, CI: 0.25–0.87).

Decensi A. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res. 2010;3:1451–1461.

Sulfamides hypoglycémiants

Stimulent sécrétion insuline sans influencer sa synthèse en se liant à récepteurs β pancréatiques spécifiques (SUR1)

Après échec metformine

Echec primaire dans 25 à 30% des cas

→ recherche de la cause

Médicaments puissants : HbA1c diminue de 1 à 1,5%

Sulfamides hypoglycémiants

Risque hypoglycémique

prise de poids

Remontée progressive HbA1c au fil du temps

Préférer monoprise (observance et absence de fixation aux récepteurs vasculaires)

METGLITINIDE analogues = GLINIDES

Insulinosécrétagogue idéal : stimule l'insulino-sécrétion de manière physiologique

Pas de délai entre montée glycémie et début insulino-sécrétion, de façon strictement dépendante du glucose, lorsque glycémie > 0,6 g/l.

-Efficacité similaire aux sulfonyles sur HbA1c et glycémie à jeun

-Risque d'hypoglycémie post prandiales précoces (< 1%)

-Utilisation possible en cas d'insuffisance rénale (92% d'élimination digestive)

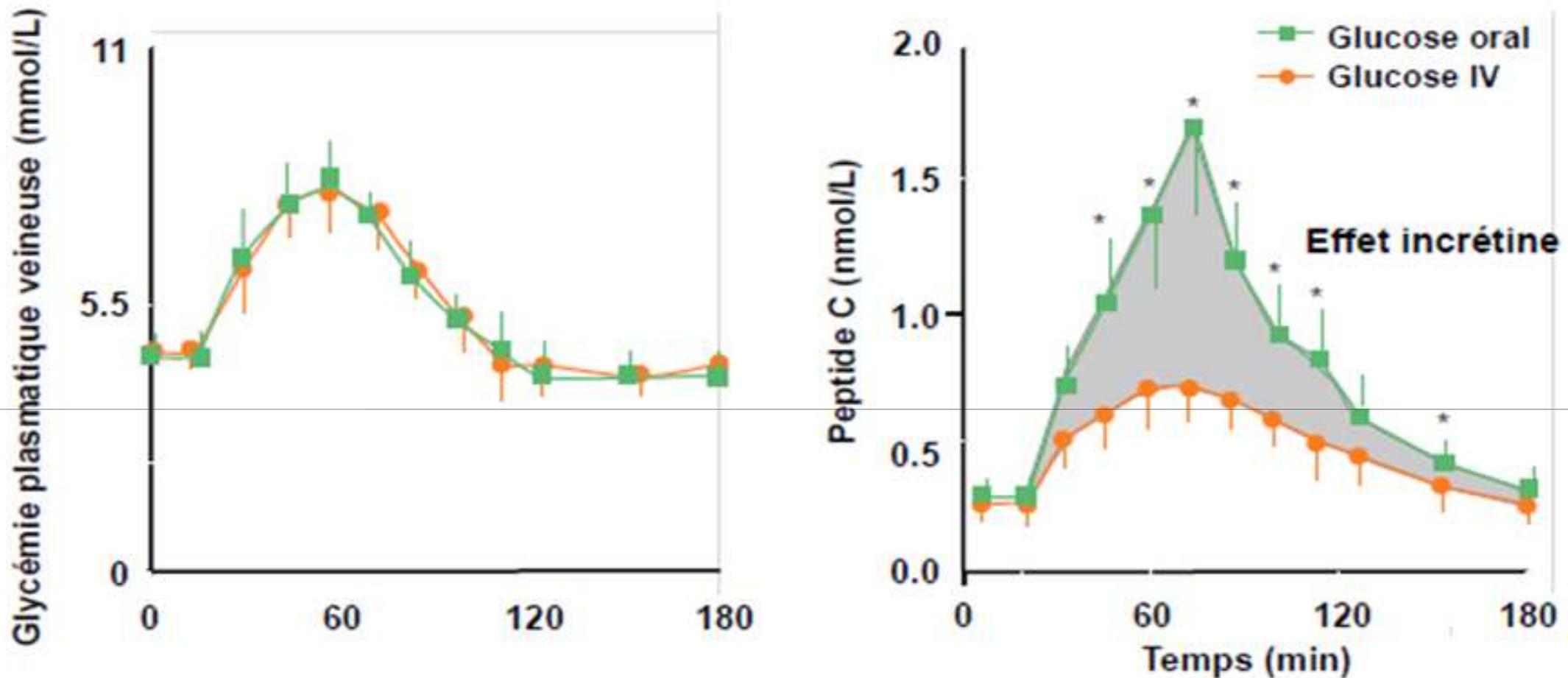
Pas d'association avec sulfonyles (récepteur SUR1)

(Revue in Dornhorst Lancet 2001 ; 358, 1709-1716)

Inhibiteurs DPP4 et analogues GLP-1

→ **EFFET INCRETINE**

Augmentation plus importante de l'insulinémie après administration orale de glucose, par rapport à une administration IV.



Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1996. The Endocrine Society.

Les incrétines : - hormones intestinales
- potentialisent la sécrétion d'insuline post prandiale
uniquement lorsque la glycémie est élevée.

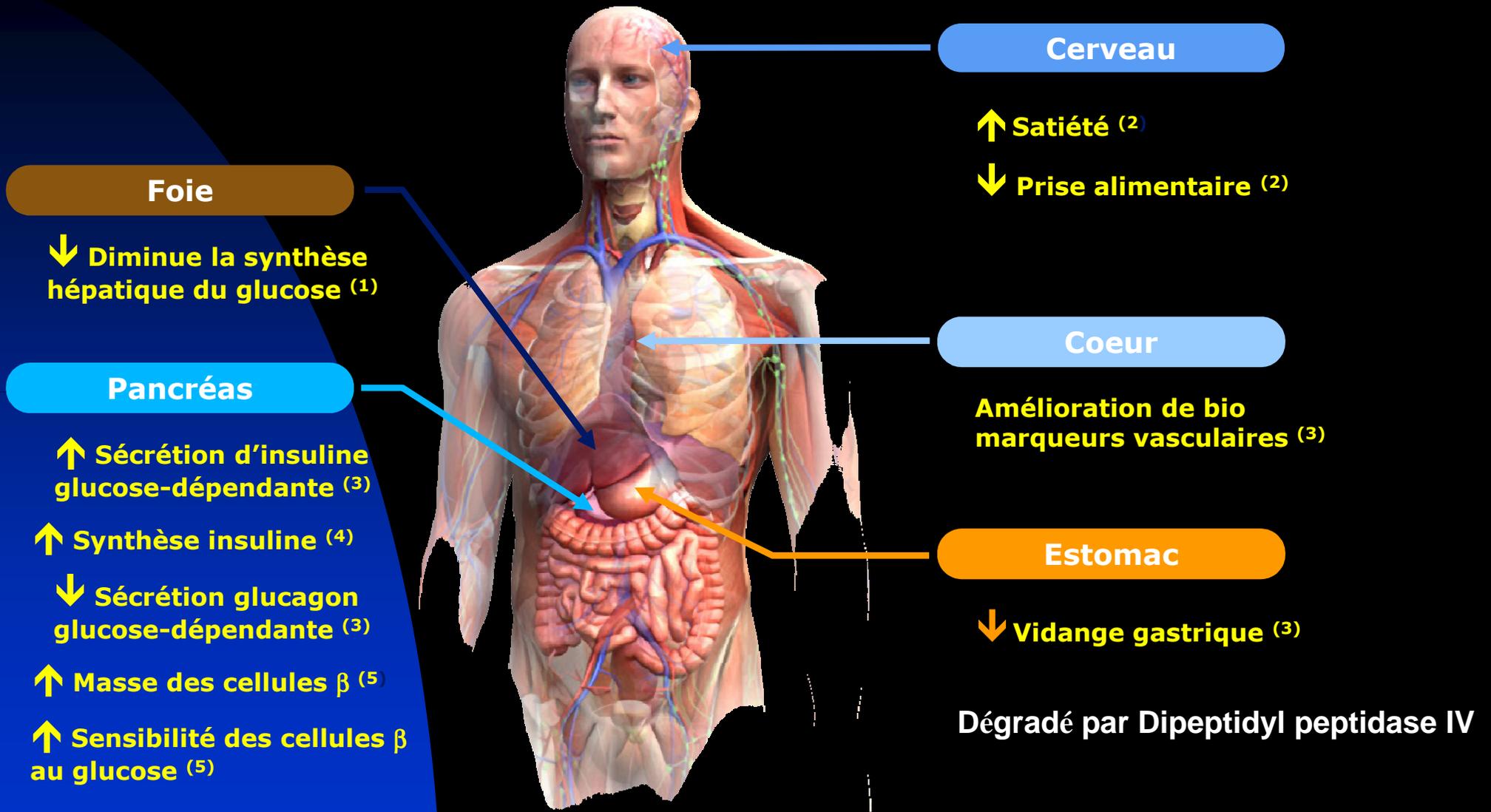
Les effets physiologiques des incrétines

a.
Effet incrétine responsable d'environ 50 à 70% de la sécrétion d'insuline en phase post-prandiale

→ **Effet GLUCOSE – DEPENDANT**

Demi-vie courte GLP1 : 3-4 min d'où mise au point inhibiteurs de l'enzyme responsable : DPP4

Le GLP-1 : principaux effets endogènes



(1) Toft-Nielsen MB. et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3717-3723. (2) Flint A. et al. J Clin Invest. 1998; 101(3): 515-20. (3) Nystrom T. et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287: E1209-1215. (4) Kieffer TJ. et al. Endocr Rev. 1999; 20(6): 876-913. (5) Farilla L. et al. Endocrinology 2003 ;144(12): 5149-58.

Analogues du GLP1

Exenatide (Byetta) glycémies post prandiales

Liraglutide (Victoza) glycémies a jeun

Dulaglutide (Trulicity) glycémies a jeun et post prandiales

■ Inhibiteurs de la DPP 4

■ Sitagliptine

■ Vidagliptine

■ Saxagliptine

◆ baissent HbA1c et glycémie a jeun et post prandiale

◆ Effet neutre sur poids, pas d'hypoglycémie

◆ Bien tolérés

Résultats des traitements anti diabétiques

Contrôle glycémique intensif (HbA1c < 7 vs 7,9%) par sulfamides hypoglycémiantes ou insuline réduit complications microvasculaires mais pas complications macrovasculaires dans DT2 après 10 ans de suivi chez 3900 malades

Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Limites des traitements “ancienne génération”

43% des patients n’atteignent pas les cibles de glycémie (HbA1c < 7%)

Échappement thérapeutique et progression de la maladie

Contrôle du poids difficile avec la plupart des thérapeutiques

Risque hypoglycémique de l’intensification thérapeutique

Ford et al (NHANES). Diabetes Care. 2008; 31: 102–4

Glifozines

Nov 2015 EASD Stockholm : EMPA-REG étude prospective avec empagliflozine dans DT2

le même jour N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 (B Zinman et al.)

7000 malades, randomisés prenant 10 or 25 mg empagliflozine ou pcb en + de leur traitement habituel (541 centres Am Nord, Europe et Asie) avec suivi médian 3 ans : - 0,7% HbA1c **mais**

RRR mortalité cardiovasculaire de 38%,

baisse mortalité toute cause confondue de 32%,

réduction 35% Hospit pour insuffisance cardiaque

Blocage réabsorption rénale du glucose, perte de poids, baisse HbA1c, baisse minime TA, augmentation glycosurie. NB : risque de cétoacidose normoglycémique au décours chirurgie.

Les analogues de l'insuline

Insuline humaine génétiquement modifiée

- action + longue
- action + brutale et + courte
- 100 ui/ml ou 200 ui/ml ou 300 ui/ml

Laboratoire Lilly

Laboratoire Novo Nordisk

Laboratoire Sanofi

Les analogues de l'insuline

Analogues à longue durée d'action

Glargine (Lantus)

Detemir (Levemir)

Biosimilaire Lantus (Abasaglar)

Glargine u 300 (Toujeo)

Degludec + liraglutide (Xultophy)

Degludec (Tresiba)

Les analogues de l'insuline

Analogues à courte durée d'action

Apidra

Humalog et Humalog 200 ui/ml

Novorapid (insuline aspartate)

Fiasp : insuline aspartate modifiée + nicotinamide

Les analogues de l'insuline

Situations d'urgence (cétose ou céto acidose)

Insuline analogue ordinaire (rapide) à la SE selon protocole (variable selon les centres env 5ui/h)

Si malade mange : **ne pas oublier les bolus s/c pour couvrir les repas** (en + du débit de base)

Réhydrater (NaCl isotonique 1 l puis Glucosé 5%)

Dextro toutes les 2-3 heures. **Attention Hypo K +**
Quand hypoglycémie → apports G10%

Les analogues de l'insuline

Contrôle glycémique : toutes les 2-3 h si IVSE sinon avant les 3 repas. Résultats en g/l

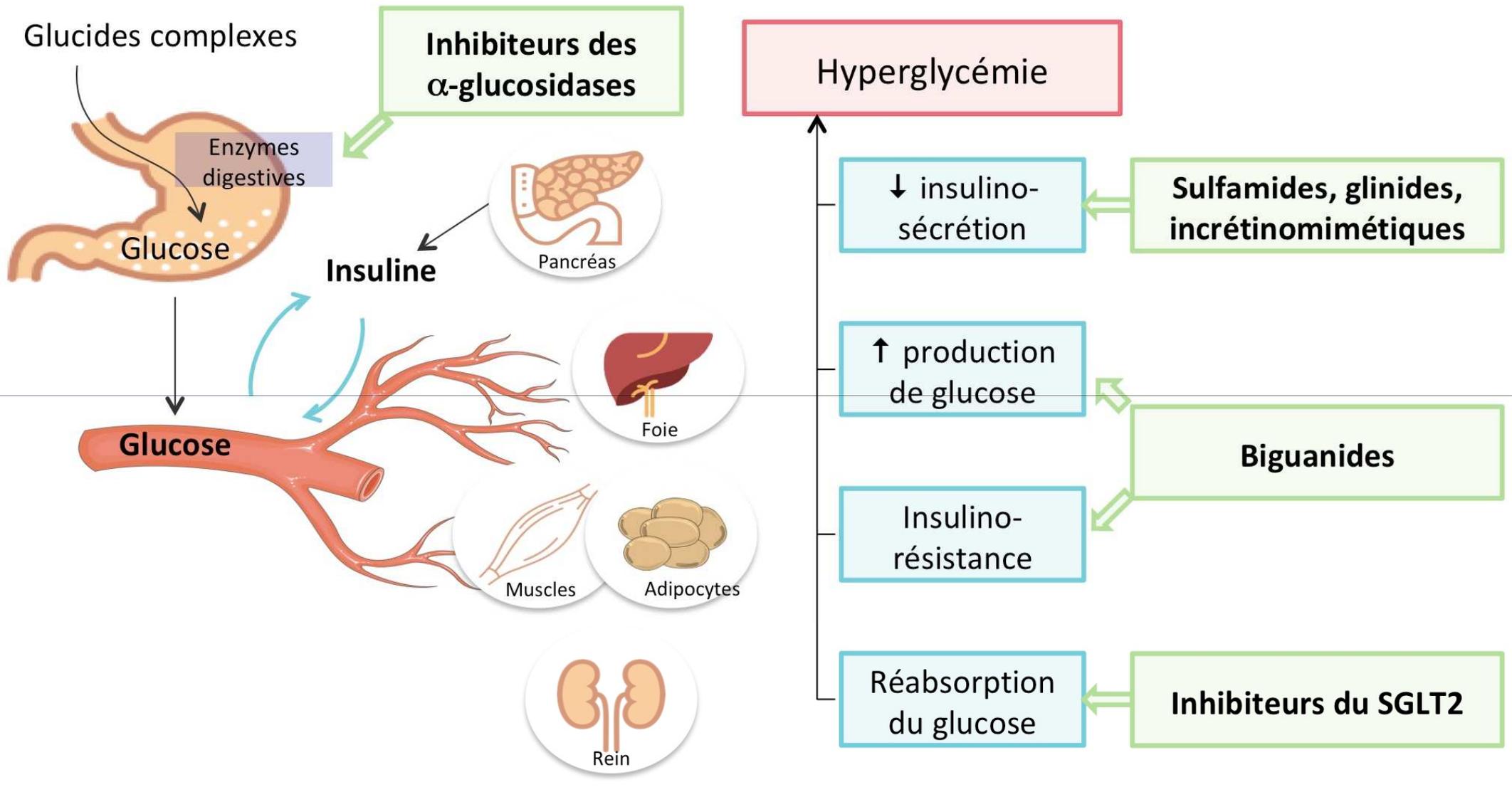
2 heures après les repas + au coucher

Cétonurie ou cétonémie au réveil (Indispensable si glycémie > 2,5 g/l)

Organes cibles

situations physio-patho

molécules utiles



©PHARMACOMédicale.com

Traitement anti diabétique et insuffisance rénale : IR

Insulines quel que soit degré d'IR

Metformine 2 g si > 60 ml/min, 1 g/j entre 30 et 60, **CI DFG < 30**

sulfamides réduction dose entre 30 et 60 ml/min **CI < 30 ml/min**

répaglinide réduction dose entre 15 et 30 ml/min **CI si DFG < 15 ml/min**
→ simple conseil (Vidal)

inhibiteurs de DPP4 **non indiqués si DFG < 30 ml/min**

agonistes du récepteur au GLP1 **non indiqués si DFG < 30 ml/min**

inhibiteur de SGLT2 **non indiqués si DFG < 45 ml/min**

Syndrome de Cushing et corticothérapie

Diabète et Cushing

Syndrome de Cushing (SC) = exposition chronique à excès de glucocorticoïdes → mortalité importante d'origine cardiaque (Insuff cardiaque), vasculaire (AVC) ou thromboembolique.

Prévalence SC endogène = 1/26 000,

Europe : incidence annuelle entre 1/1 400 000 et 1/400 000, pic incidence entre 25 et 40 ans.

Prévalence du diabète dans SC : 20 à 50% ; sous estimée.

Si on inclut hyperglycémie *a jeun* et intolérance aux hydrates de carbone, trouble métabolisme glucidique > 70% des cas.

Diabète secondaire à endocrinopathie (ADA) ou DT2 ?

Historique des corticoïdes

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950



Edward Calvin
Kendall



Tadeus Reichstein



Philip Showalter
Hench

1936, cortisone isolée des autres hormones surrénaliennes par Edward Calvin Kendall, partagera PN avec T Reichstein

1949, rhumatologue Philip Showalter Hench déduit le rôle anti-inflammatoire de la cortisone du constat de l'amélioration clinique des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde lorsqu'elles étaient enceintes (glandes surrénales plus actives pendant la grossesse).

Hypercorticisme iatrogène = Syndrome de Cushing iatrogène

Metaboliques

prise de poids, obésité facio-tronculaire, répartition anormale des graisses, retard de croissance chez enfant et adolescent, Rétention hydro-sodée, hypokaliémie, alcalose métabolique, hypercatabolisme protidique, hyperlipidémie

Endocriniens

Diabète cortico-induit (1941)

aménorrhée, altération des fonctions sexuelles, **HTA**

Rhumatologiques

Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses, ostéoporose, ostéo-nécrose aseptique

Cutanés

acné, folliculites bactériennes, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, hirsutisme, retard de cicatrisation

Accidents de **sevrage** mais aussi **immunosuppression**, troubles **neuro-psychiatriques**

Réaction **d'hypersensibilité**, glaucome, cataracte postérieure sous capsulaire

Diabète cortico-induit

~~Volontiers sévère, hospitalisations répétées et prolongées, association glucocorticoïdes et diabète majeure risque infectieux~~

Diabète cortico-induit s'explique par de multiples mécanismes
néoglucogenèse hépatique augmentée,
protéolyse et lipolyse et réduction transport intracellulaire du
glucose dans les muscles (GLUT4)
insulino-résistance + marquée pour GC puissants
atteinte cellule β du pancréas (toxicité directe et réduction
transport intracellulaire : GLUT2)
effets synergiques des GC avec hormones de stress
(adrénaline)

2009 : 860 Med Gé réseau sentinelle : étude descriptive transversale (Perdoncini-Roux et al) :
principaux motifs de prescriptions de corticoïdes au long cours (CTLC) (durée > 3mois)

pathologies rhumatismales inflammatoires (47%)

vascularites (21%),

néoplasies (11%)

et pathologies respiratoires (10%)

Plus de 2 000 000 ordonnances par an en France

Selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS), la CTLC a été définie comme une dose > 7,5mg/jour d'équivalent prednisone plus de 3 mois consécutifs

Qui est prédisposé au diabète cortico-induit ?

Données littérature

Risque inégal mais RR de diabète cortico-induit nécessitant un traitement de 1,93 (étude cas/témoins). Etude de cohorte RR de 2,3

FdR

Age, antécédent familial (RR X 4), surpoids et effet dose GC dépendant

Deux hypothèses :

Déficit latent de la cellule β : incapacité à augmenter sécrétion d'insuline pour vaincre insulino-résistance

hypersensibilité aux glucocorticoïdes en raison du polymorphisme du gène du récepteur aux GC + particulièrement le polymorphisme N363S.

Médiane ou % 75 malades

Age (médiane)	55 ans	
Sexe H/F	40/60%	
Origine ethnique		
Peau noire	(14)	18,7%
caucasiens	(45)	57,3%
Maghreb	(16)	21,3%
Asie	(2)	2,7%
IMC médiane	25,5	
HTA	(26)	34,7%
Tabac	(17)	22,7%
Dyslipidémie	(18)	24%
Atcd familial diabète	(9)	12%
Pathologies		
LEAD	(4)	5,3%
sarcoïdose	(17)	22,7%
vascularite	(32)	42,7%
uvéïte	(11)	14,7%
autre	(11)	14,7%

Thèse Johanna UZAN 2016, Pr Damien SENE Président Jury Pr Pierre Jean Guillausseau <http://www.bichat>

larib.com/publications.documents/5168_UZAN_Diabete_cortico-induit.pdf

75 malades : 15 diabète cortico-induit (DCI) soit 20%,

Durée médiane survenue DCI = 17 mois

Contrôles : GC depuis 31,5 mois

Pas de différence prévalence

HTA (20% vs 38% p=0,234),

ou tabagisme (33% vs 20% p=0.3)

ou dyslipidémie (40% vs 20%) p=0,17)

**Patients DCI moins fréquemment caucasiens (20% vs 67%
p=0.0025), plus souvent Maghrébins (47% vs 15% p =0.013)
plus souvent au moins 1atcd familial diabète (40 vs 5% p=0,0015)**

Dose quotidienne médiane de corticoïdes deux fois plus élevée pour DCI (22,19 mg/j vs 11,5mg/j p=0,0055)

66,7% → dose quotidienne GC > 20 mg/j vs 26,7% (p=0,0059)

pas de différence pour réalisation de bolus de corticoïdes (46,7% vs 28,3% p=0,22), et pour dose totale médiane de GC (8400 mg vs 10150mg p=0,79)

En multivariée : dose quotidienne > 20 mg/j RR 25,8, atcd familiaux RR 6,39 ; O. maghrébine RR 4,63.

Comment dépister ?

Pas de consensus

Glycémie a jeun ? → souvent normale

Glycémie effectuée à 1h30 en post prandial ? Diabète si > 2 g/l

HbA1c ? Mais reflet de la glycémie sur trois mois

Si hospitalisation alors glycémies capillaires pré et post prandiales

En ambulatoire : glycémie vers 14h30 au laboratoire (1h30 après le déjeuner)

NB si GC 1 jour sur 2 : glycémie au réveil id° mais post prandiales franchement plus élevées les jours « avec »

Déséquilibre glycémique sans cétose

diabète découvert durant corticothérapie (HbA1c \leq 7 ou presque)
essai répaglinide 1-2 mg matin, 1-2 mg midi et 1 mg soir +
metformine en 500 mg matin et soir après repas).

DT1 ou insulino-requérant connu, mal équilibré à l'entrée, déjà traité → majorer doses rapides selon poids, sévérité déséquilibre.

NB : HbA1c = 7% soit glycémie moyenne à 1,5 g/l

DT2 DNID → : insulinothérapie mais **Pas de consensus**

Matin

rapide 0,1 u/kg

midi

Mix 50 : 0,2 u/kg

soir

Rapide : 0,1 u/kg

Mixte 50

rapide ou mixte 50

rapide

Attention risque état hyperosmolaire et aggravation AOMI

céto-acidose : diabétologie ou réanimation

Souvent fortes doses d'insuline

**→ risque hypoglycémie → glucosé 10% voire 30%
en maintenant fort débit de base**

**•Ne pas chercher à corriger glycémie trop vite →
Risque d'oedème cérébral**

Equivalence activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes sous forme orale

Molécule	Equival	½ vie plasma	½ vie bio	Puissance	Effet Aldo
Cortisol		1,3-2 h	8-12 h	1	1
Hydrocortisone	20 mg	1,3-2h	8-12 h	1	1
Cortisone	25 mg			0,8	0,8
Prednisolone	5 mg	2-3,5 h	18-36 h	4	0,8
Prednisone	5 mg	1-3,5 h	18-36 h	4	0,8
Méthylprednisolone	4 mg	1,5-3 h	18-36 h	5	0,5
Triamcinolone	4 mg			5	0
Dexaméthasone	0,75 mg	2,5-4,5 h	36-54 h	25	0
Bétaméthasone	0,75 mg	2,5-4,5 h	36-54 h	25	0
Cortivazol	0,30 mg	> 5 h	> 60 h	50	0

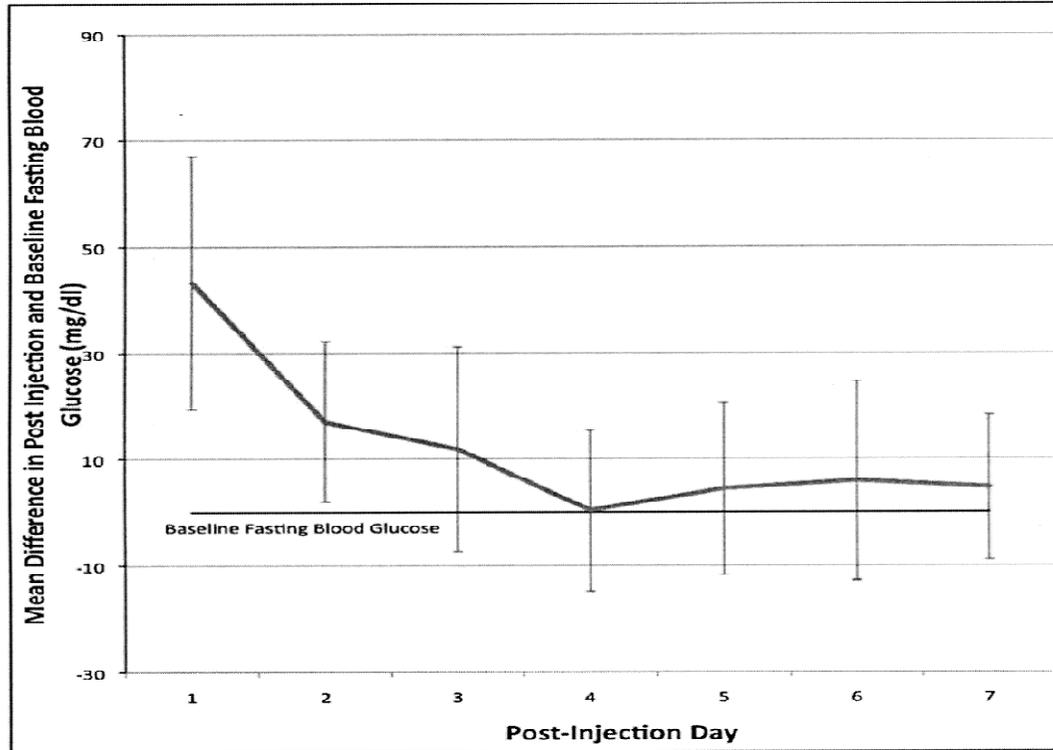


Figure 1.
Change in blood glucose level from baseline over 7 days following injection

J Hand Surg Am. Author manuscript; available in PMC 2015 April 01.

Acétate de méthylprednisolone : 20 à 120 mg (main ou poignet)

Sur 67 malades DT1 ou DT2, 40 ont envoyé les résultats

7 jours de contrôle avant injection, 7 jours de suivi post injection

Élévation plus importante en cas de traitement préalable par insuline.

Pas de corrélation entre élévation glycémie a jeun et HbA1c.

Blood glucose levels in diabetic following corticosteroid injections into the hand and wrist. Stepan JG. Et al. J Hand Surg Am 2014. 39: 706-12.

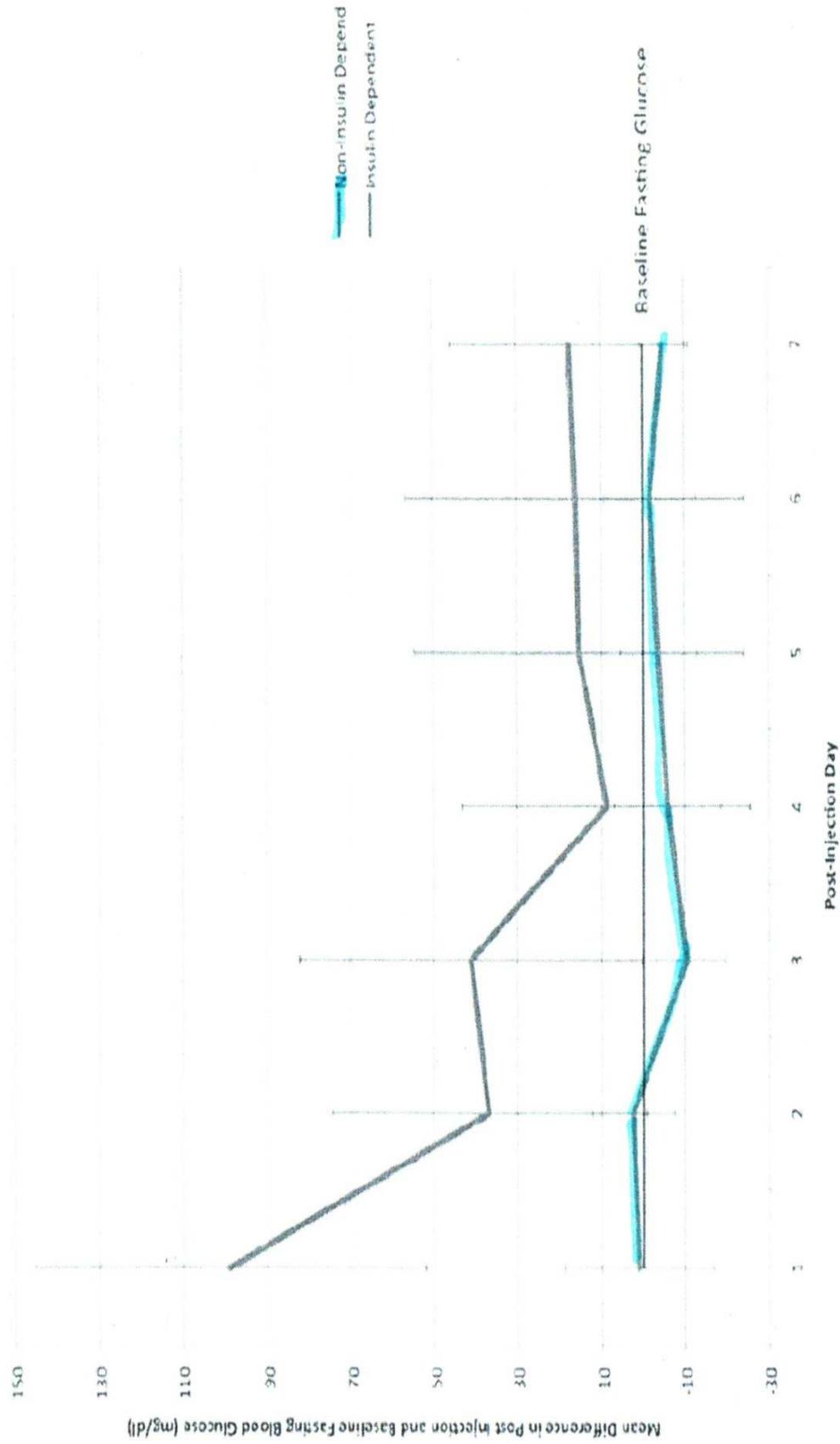


Figure 2. Change in blood glucose level from baseline for 7 days following injection in insulin and non-insulin dependent diabetic patients

Injection intra-articulaire de GC

N Kim 2015.

25 malades dont DT1 = 6, DT2 = 19 dont 6 DIR

HbA1c = 6,8% à l'entrée. 10 mg triamcinolone

80% (20 malades) → augmentation glycémie moyenne qui rejoint valeur de base au 5^{ème} jour. Augmentation 0,90 g/l à J1 (HbA1c > 7) vs 0,20 g/l si HbA1c < 7%. Augmentation uniquement si HbA1c > 7%

Injection locale GC musculo-squelettiques → augmentation significative mais transitoire glycémie chez les diabétiques bien contrôlés.

DT1 ou DIR avec Hb A1c >7,0 % = plus de risque de déséquilibre (parfois glycémie > 5 g/l) et de façon plus prolongée

Conclusion de la méta-analyse de Waterbrook 2017.

Waterbrook AL, Balcik BJ, Goshinska AJ. Sports Health. 2017 ; 9 : 372–4.. Blood Glucose Levels After Local Musculoskeletal Steroid Injections in Patients With Diabetes Mellitus: A Clinical Review

Blood glucose levels in diabetic following corticosteroid injections into the hand and wrist. Stepan JG. Et al. J Hand Surg Am 2014. 39: 706-12.

Ils soutiennent cette étude :



Épi-Hypo

1^{ère} étude nationale sur l'épidémiologie de l'hypoparathyroïdie en France.

A ce jour, 828 patients ont été inclus dans l'étude Épi-Hypo.

Rejoignez les 135 médecins qui participent à cette étude.

<http://www.epihypo.org/fr/login>