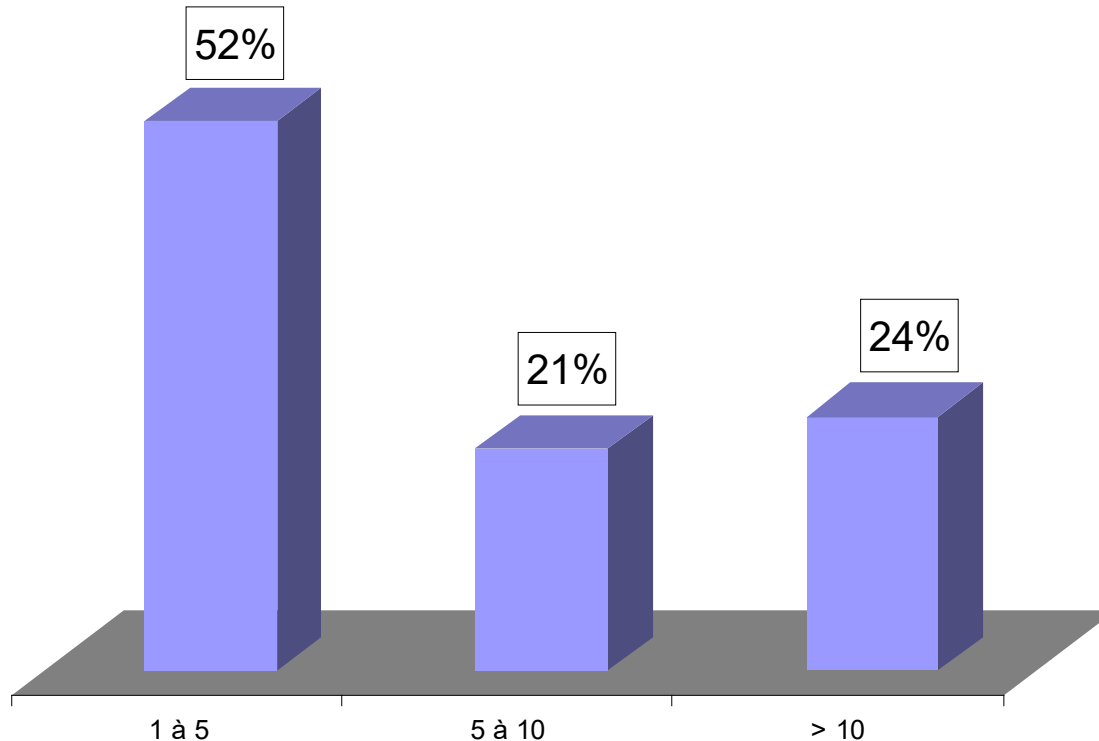


# **Les thérapeutiques diabétogènes En Médecine Interne (Hors corticoïdes)**

**H. HARMOUCHE**  
**Service de Médecine Interne - Rabat**

# CORTICOIDES

- Largement prescrits ; 0,2-0,5 % population générale
- Implication active des médecins généralistes :  
97% suivent au moins un patient sous corticothérapie orale prolongée



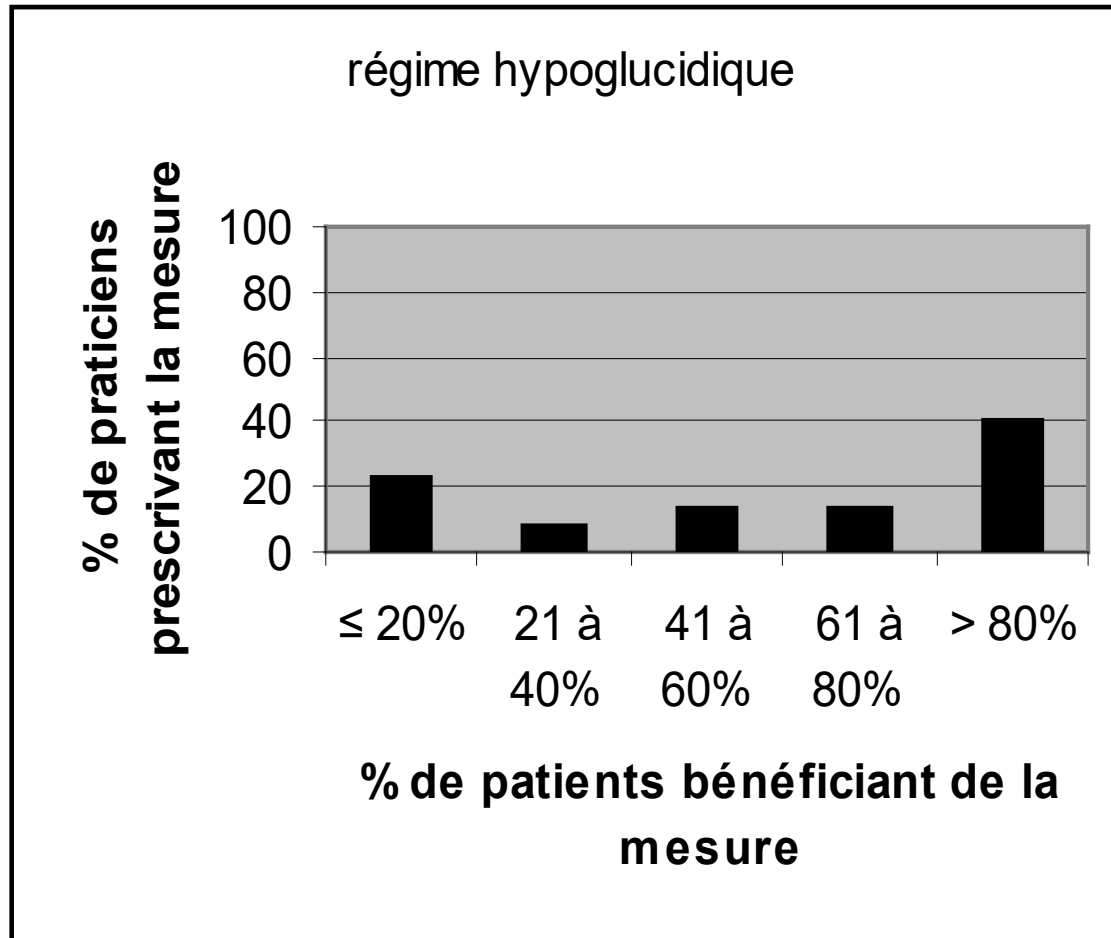
# Corticoïdes : Pourquoi un régime hypoglycémique ?

Table 2 Fractures and other adverse effects in patients taking oral corticosteroids compared with the control population

	Steroid patients (%)	Control group (%)	No of case control sets	Unadjusted odds ratio (95% CI)	p value*
<b>Fractures</b>					
Any "osteoporotic" fracture	23.2	14.7	367	1.8 (1.3 to 2.6)	<0.001
2 or more fractures	7.4	3.1	367	2.5 (1.4 to 4.4)	0.003
Vertebrae	4.1	0.4	367	10.0 (2.9 to 34.5)	<0.001
Hip	1.6	0.3	367	6.0 (1.2 to 29.7)	0.03
Ribs/sternum	5.4	1.8	367	3.2 (1.6 to 6.6)	0.001
Wrist	5.7	6.1	367	0.9 (0.5 to 1.6)	0.8
Upper limb (not wrist)	4.4	2.0	367	2.1 (1.1 to 4.3)	0.04
Lower limb	5.7	4.5	367	1.3 (0.7 to 2.3)	0.4
Clavicle/scapula	1.4	1.4	367	1.0 (0.3 to 2.9)	1.0
<b>Symptoms</b>					
Back pain in past year	54.3	48.2	362	1.3 (1 to 1.7)	0.05
Bruising	72.9	10.9	362	21.9 (13.9 to 34.5)	<0.001
Muscle weakness	59.8	19.3	360	6.7 (4.8 to 9.3)	<0.001
Height loss of >2.5cm (since age 25)	37.6	26.3	367	1.7 (1.3 to 2.2)	<0.001
<b>Diagnosis of:</b>					
Cataracts	18.4	8.6	365	2.6 (1.8 to 3.9)	<0.001
Diabetes	6.5	4.6	364	1.4 (0.8 to 2.5)	0.2
Hypertension	17.8	23.5	356	0.7 (0.5 to 1.0)	0.05
Oral candidiasis	29.7	2.7	364	15.5 (8.7 to 27.6)	<0.001
Use of H <sub>2</sub> antagonists	22.6	7.8	367	3.5 (2.4 to 5.1)	<0.001
Shingles (since respiratory diagnosis)	12.5	9.4	367	1.4 (0.94 to 2.1)	0.1
Teeth (none)	51.2	38.8	363	1.8 (1.4 to 2.4)	<0.001

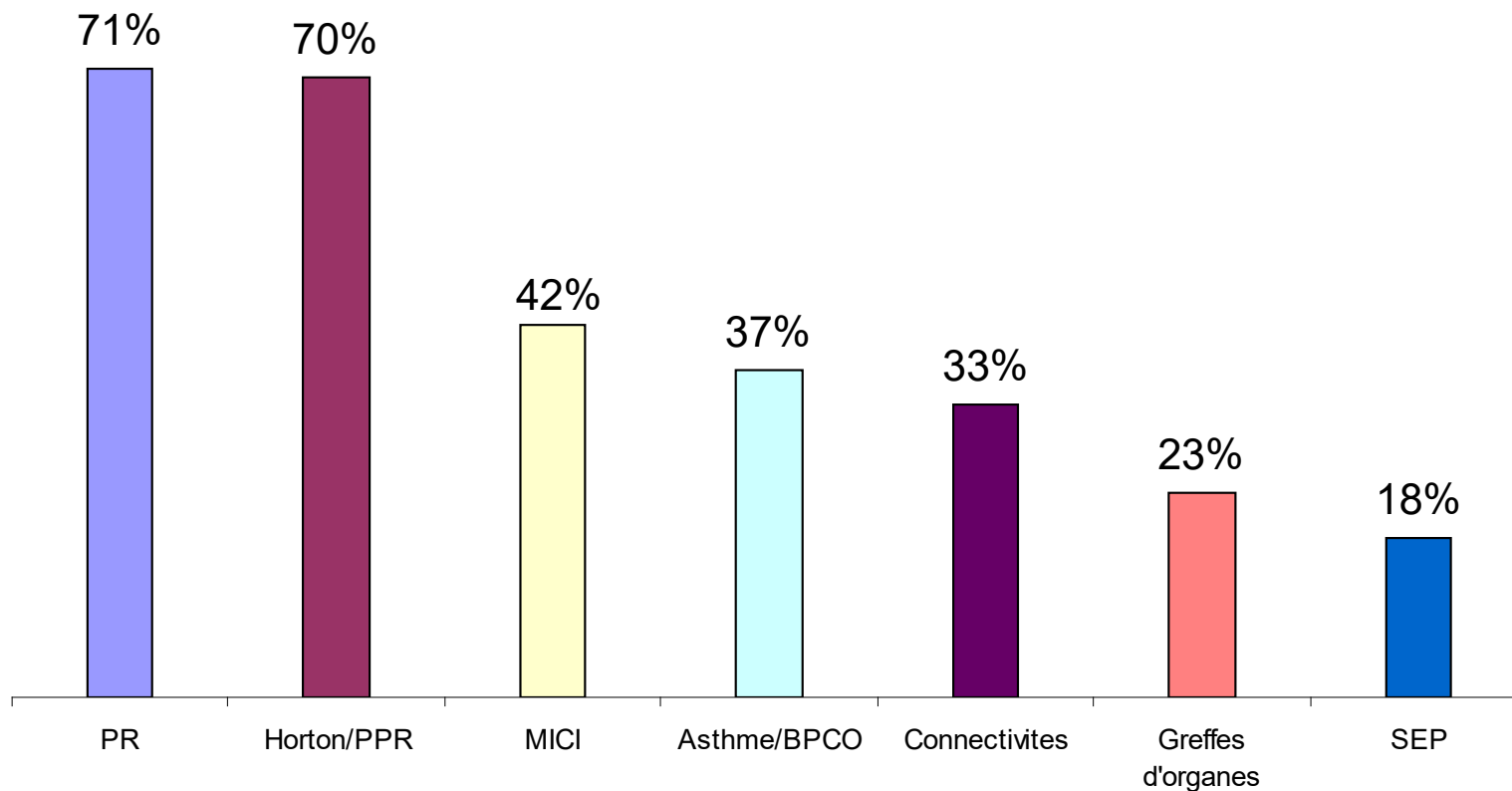
\*Obtained by conditional logistic regression.

# Corticoïdes et régime hypoglycémique



# Toujours CORTICOIDES responsables ?

Indications les plus fréquemment citées



# Diabète et médicaments

## CORTICOIDES

## AUTRES

- + Neuroleptiques
- + Antirétroviraux
- + AINS
- + Bêtabloqueurs
- + Statines
- + Anticancéreux
- + Immunosuppresseurs
- + -----

# PROBLEMATIQUE

**Maladie initiale**



**Hyperglycémie**

(et ses risques de complications  
Métaboliques et microvasculaires)



**Insulinorésistance**

(et son risque cardiovasculaire)

# QUID ?

La prise en charge de ces patients nécessite donc,  
une **étroite collaboration** entre spécialistes  
pour modifier si nécessaire les traitements,  
en choisissant les classes ou les molécules  
les moins diabétogènes,  
et surtout pour assurer **la cohérence**  
de la prise en charge et **vérifier**  
**l'absence d'incompatibilité médicamenteuse**

# **Médicaments diabétoogènes**



**Augmentation de la prise alimentaire**



**Obésité**



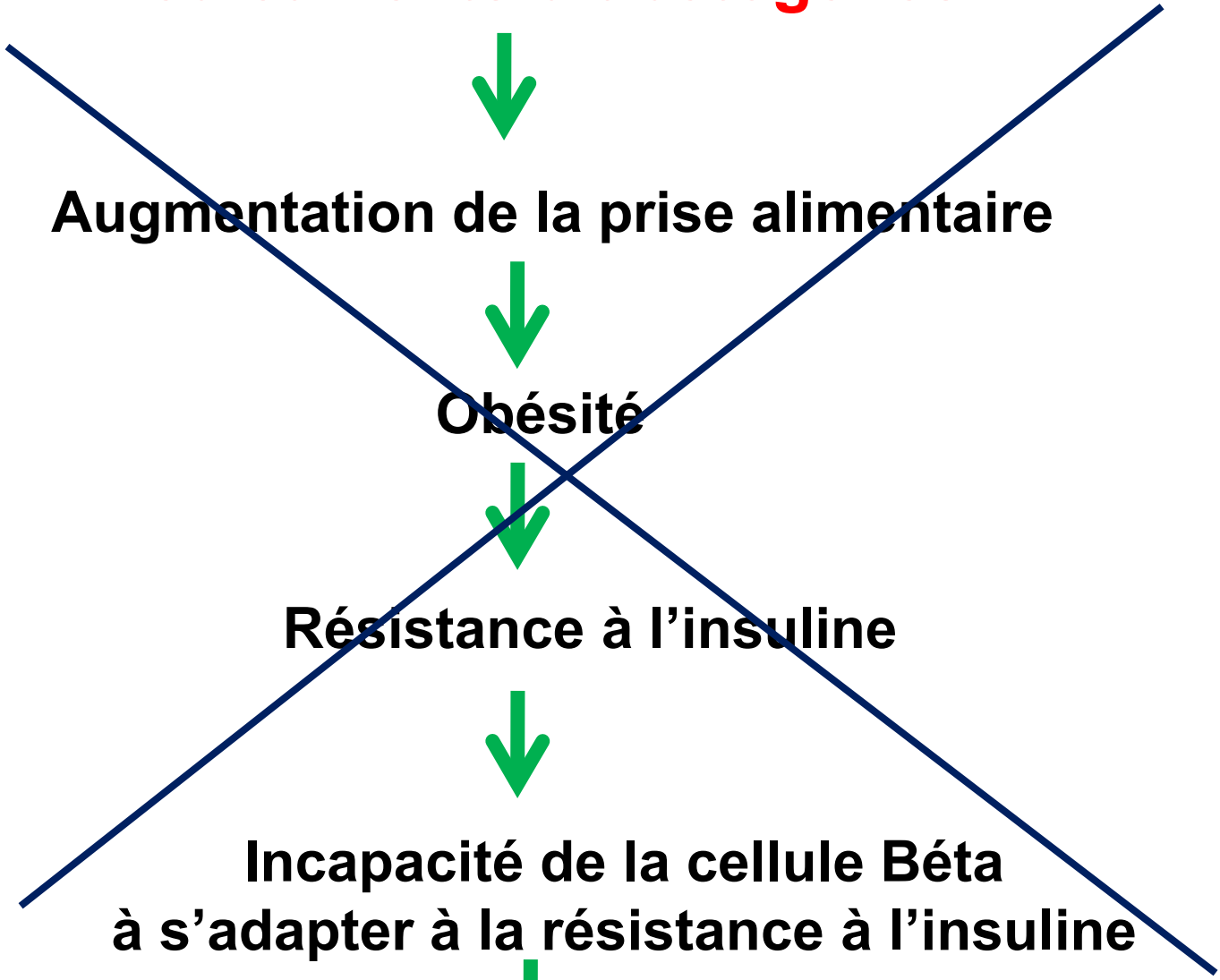
**Résistance à l'insuline**



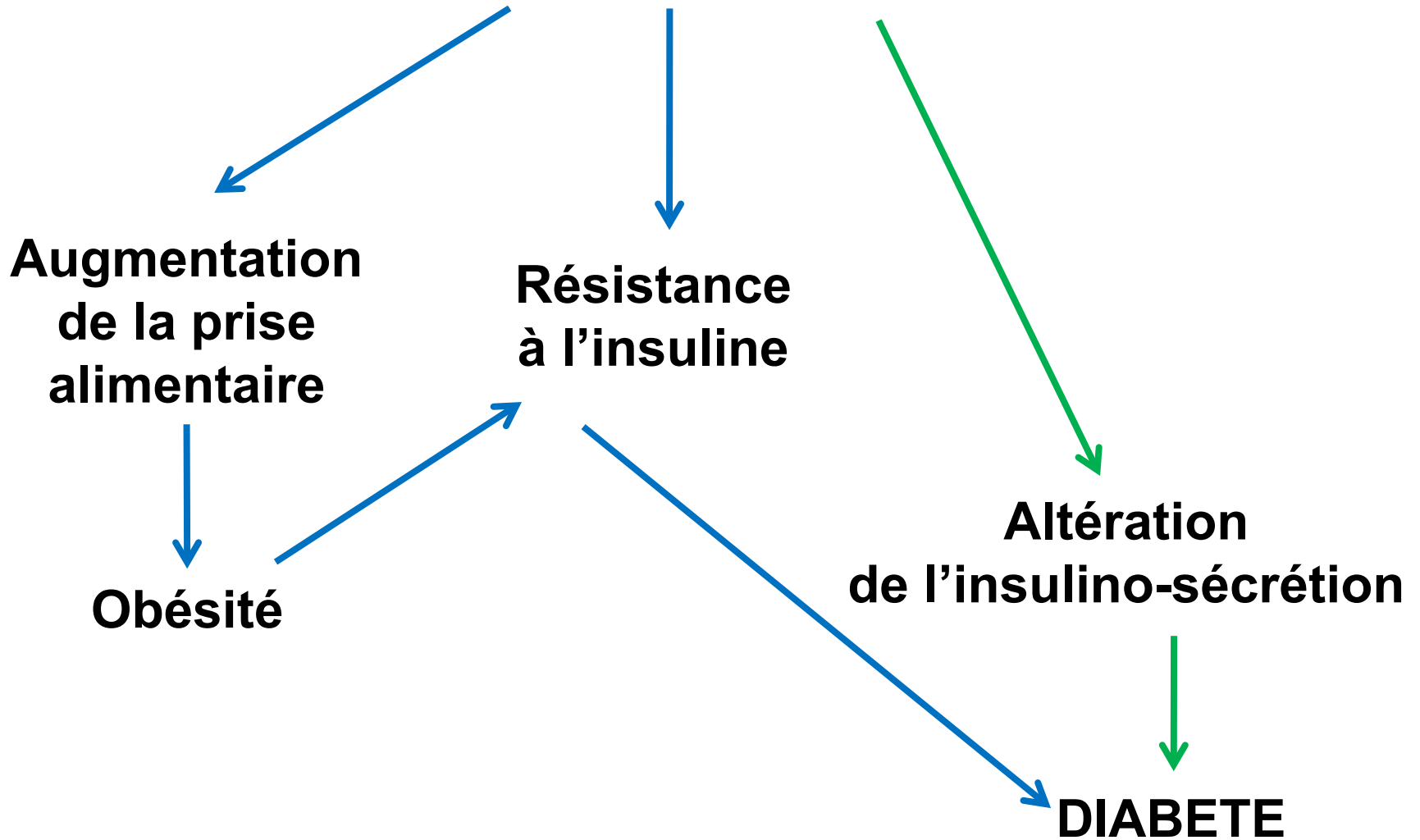
**Incapacité de la cellule Béta  
à s'adapter à la résistance à l'insuline**



**Diabète**



# Médicaments diabétoogènes



# Avantages V Désavantages ?

**Force est de reconnaître**

**Que les pathologies sous - jacentes**

**Nécessitant l'instauration d'un traitement potentiellement**

**Diabétogène sont suffisamment graves**

**Pour justifier l'exposition à un certain risque métabolique**

# Diabète et infection à VIH : Epidémiologie

- **Avant ARV** : diabète rare (excepté pentacarinat de lomidine)
- **Sous ARV** : fréquent, augmentation des cas avec durée du traitement
  - Prévalence du diabète (études transversales):
    - 5 à 15 % après 3 ans de trithérapie.
    - Combien après 15 à 20 ans?
  - Incidence annuelle (cohortes)
- **Problème**: population de référence VIH-

# Prévalence du syndrome métabolique dans la cohorte MACS

(Palella F. IAS 2005. Abstract

TuPe2.2B18)

- **1278 hommes: 710 HIV négatif et 568 HIV positif dont 411 sous HAART**

	Odds Ratio estimé VIH+ vs VIH- (IC95%)	<i>P</i>
Syndrome métabolique	1,50 (1,14-1,98)	0,004
☛ Hypertriglycéridémie	2,81 (2,25-3,52)	< 0,001
☛ Hyperglycémie à jeûn	1,81 (1,38-2,38)	< 0,001
☛ Augmentation tour taille	0,38 (0,28-0,53)	< 0,001
☛ hypo HDL-cholestérolémie	3,15 (2,53-3,92)	< 0,001
☛ HTA	1,04 (0,84-1,29)	0,715

# Diabète et infection à VIH

- **Cohorte MACS** (Brown TT Arch Intern Med. 2005 ;1179-84)
  - Prévalence : 14 % contre 5 % HIV-
  - Incidence annuelle: 4.7% patients/années HIV+ contre 1.4 HIV-
- **Étude WIHS : 1785 femmes** (Justman J JAIDS 2003;32:298-302).  
**Incidence du diabète**
  - Sous IP: 2.8 pour 100 patient/année
  - Sous INRT: 2 pour
  - Naïfs d'ARV: 1.2%
  - Témoins VIH négatif :1.4%

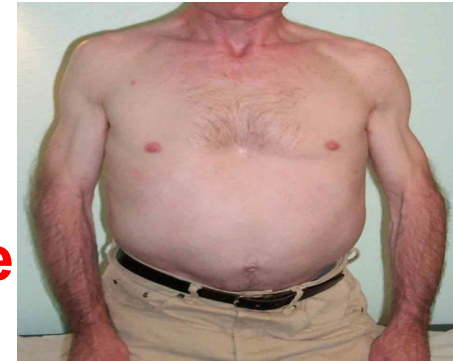
# Facteurs de risque du diabète sous trithérapie

- Âge,
- Poids
- D4T,
- Indinavir
- **Durée du traitement par ARV**
- Parfois retrouvé DDI+D4T, DDI+Tenofovir

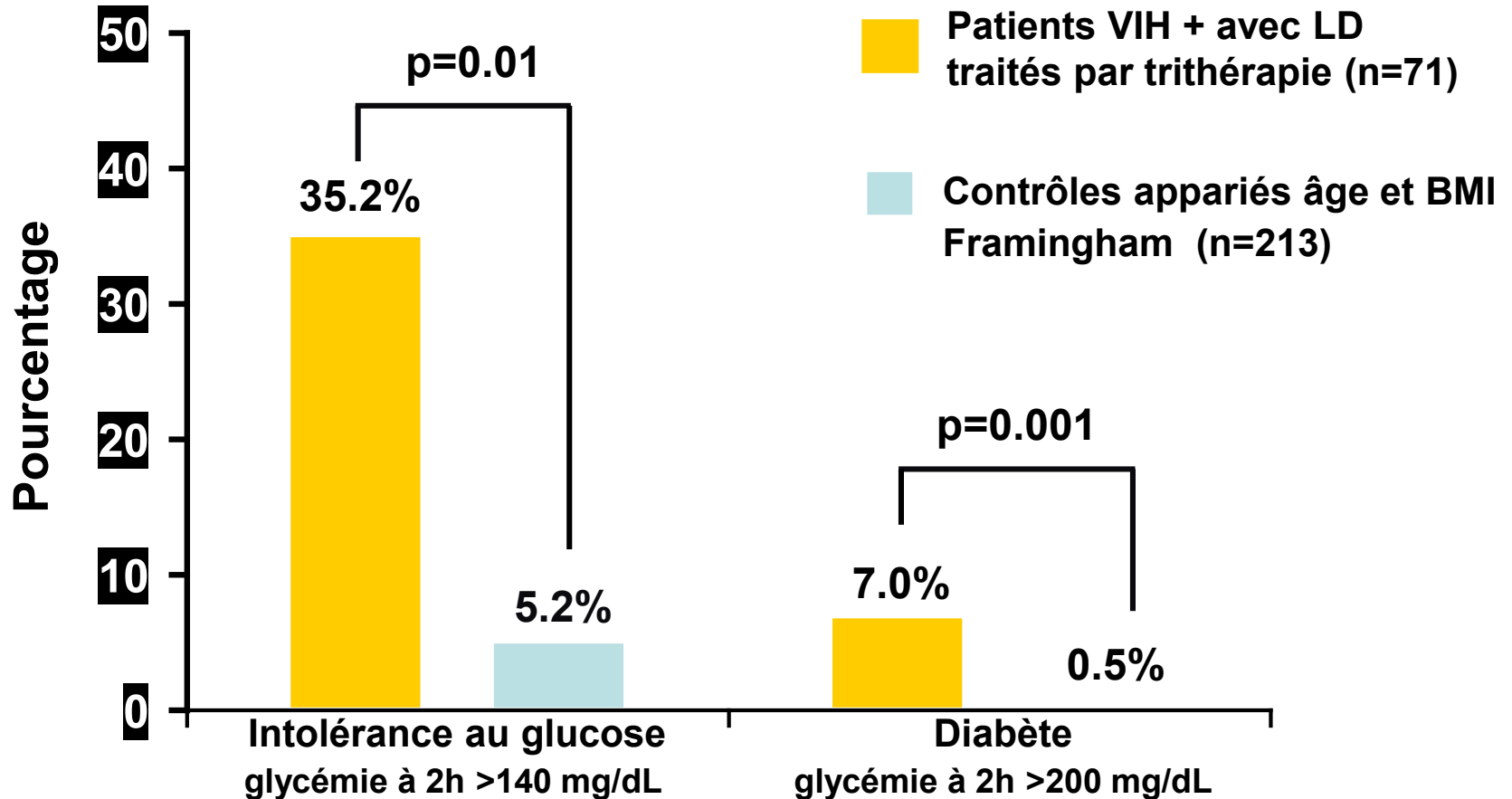
# Diabète et infection à VIH

## causes du diabète

- L'origine du diabète est habituellement multifactorielle en partie iatrogène
- **La responsabilité de la trithérapie concerne**
  - Les molécules en cours
  - Les molécules antérieurement reçues ayant provoqué des lipodystrophies séquellaires modifiant durablement le métabolisme énergétique
    - Lipo-atrophie périphérique
    - Accumulation centrale des graisses
- **Le rôle des facteurs associés à ne pas sous-estimer**
  - Génétiques (antécédents)
  - âge
  - Hépatite C, cirrhose, pancréatite
  - Corticothérapie, transplantation, Interféron, hormone de croissance



# Lipodystrophie et anomalies du métabolisme glucidique



# Quels sont les patients sous trithérapie à risque de diabète ?

- **Âgés**
- **Antécédents familiaux de diabète**
- **Surpoids**
- **Lipodystrophie**
  - Lipo-hypertrophie abdominale
  - Lipo-atrophie périphérique
- **« Syndrome métabolique »**
- **Hépatite C, cirrhose, pancréatite,**
- **Antécédents thérapeutiques: D4T, DDI, Indinavir, corticoïdes...**

# Diabète et infection à VIH

## Prise en charge

- Choisir les ARV les moins toxiques
  - IP (ATV), INTI (ABC, TDF), INNTI
- Dépister tôt les anomalies métaboliques
- Alimentation pauvre en sucre rapide
- Eviter le surpoids
- Faire de l'exercice
- Prendre en charge tous les facteurs de risque cardiovasculaire
- En cas de diabète, comme dans la population générale :
  - molécules insulino-sensibilisatrices dans un premier temps (metformine) puis autres classes thérapeutiques et/ou insuline

# Diabète et neuroleptiques

- **Neuroleptiques conventionnels :**

- + De 1<sup>ère</sup> génération
- + Antagonistes des récepteurs dopaminergiques
- + Syndrome extra-pyramidal, **dyskinésie**,  
Hyperprolactinémie... **Diabète rare**

- **Antipsychotiques atypiques :**

- + De 2<sup>ème</sup> génération
- + Récepteurs centraux adrénergiques, cholinergiques,  
sérotoninergiques et histaminergiques

**Diabète plus fréquent**

# Taux d'incidence cumulatif de dyskinésie tardive chez les Diabétiques et les non-diabétiques après 43 semaines D'exposition à des neuroleptiques

Sujets traités par des neuroleptiques      Taux d'incidence cumulatif de DT

Diabétiques (n =24)

54,1 %

Non-diabétiques (n =136)

25,6 %

# Diabète et neuroleptiques

- **Neuroleptiques conventionnels :**

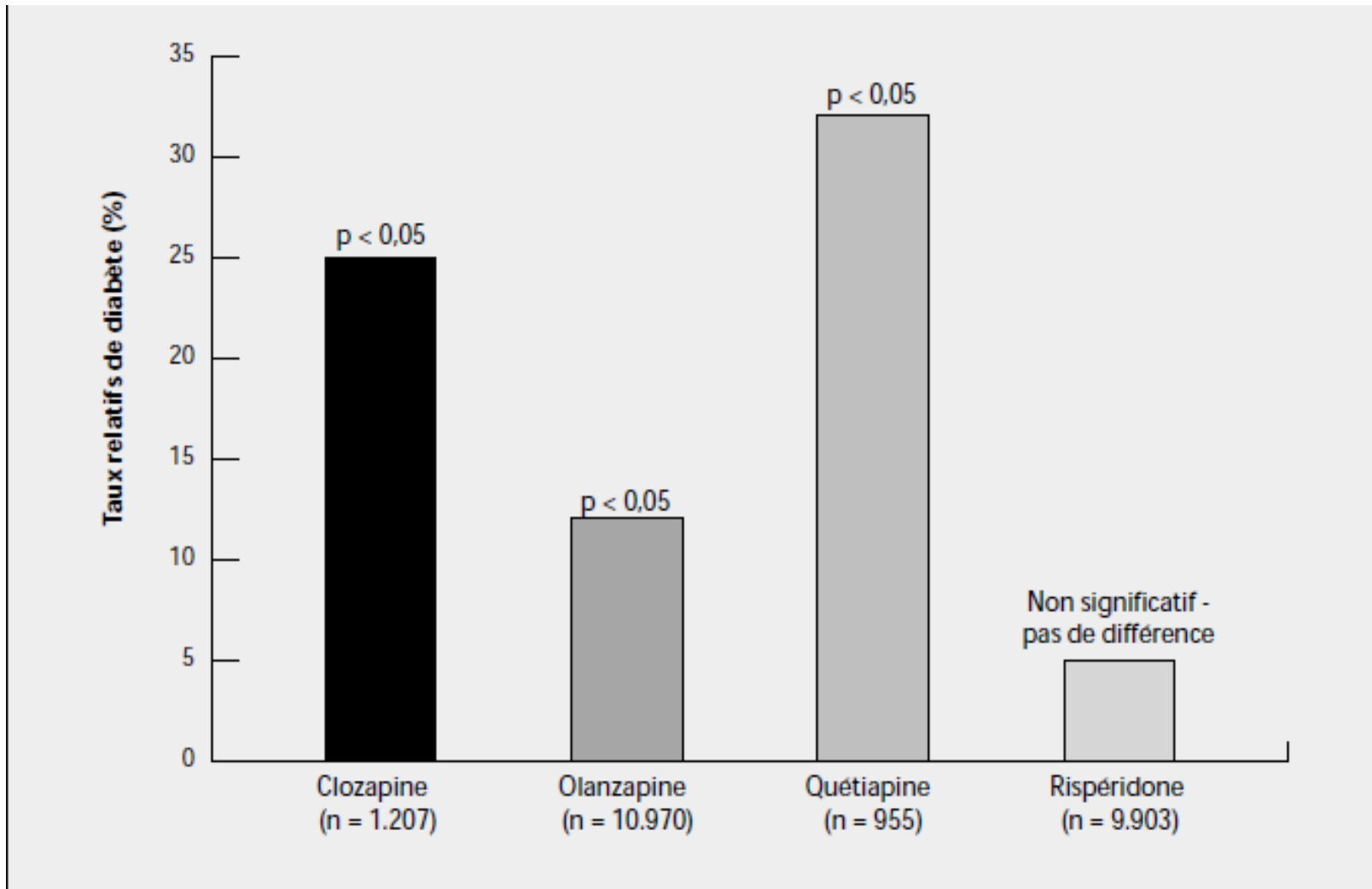
- + De 1<sup>ère</sup> génération
- + Antagonistes des récepteurs dopaminergiques
- + Syndrome extra-pyramidal, **dyskinésie**,  
Hyperprolactinémie... **Diabète rare**

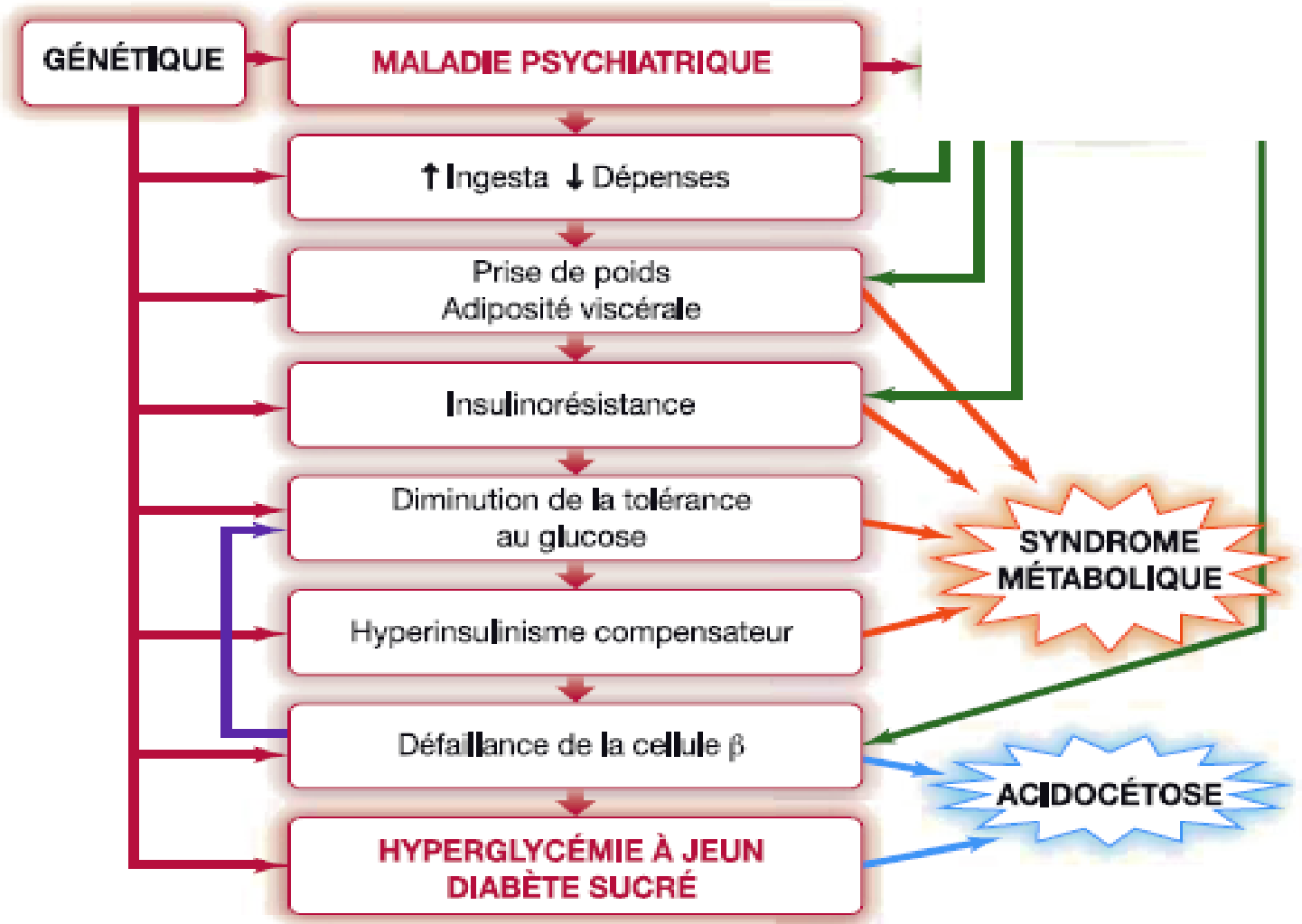
- **Antipsychotiques atypiques :**

- + De 2<sup>ème</sup> génération
- + Récepteurs centraux adrénergiques, cholinergiques,  
sérotoninergiques et histaminergiques

**Diabète plus fréquent**

## Taux relatifs en comparaison avec des neuroleptiques classiques





# Médicaments anti-psychotiques atypiques

## Thiéno-benzodiazépines

- + Clozapine (Leponex\*)
- + Olanzapine (Zyprexa\*)
- + Quiétiapine (Seroquel\*)

CATIE : Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness

## Benzisoxazole

- + Rispéridone (Risperdal\*)

SOHO : Schizophrenia outpatient health outcomes

## Benzamide substitué

- + Amisulpride (Solian\*)

## Benzisothiazolylepipérazines

- + Ziprasidone (Geodon\*)

## Quinolinone

- + Aripiprazole (Abilify\*)

# Anomalies métaboliques au cours des Anti-psychotiques atypiques

Médicament	Gain de poids	Diabète sucré	Dyslipidémie
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	V	V
Quétiapine	++	V	V
Aripiprazole (*)	+/-	-	-
Ziprasidone (*)	+/-	-	-
Amisulpride (**)	+/-	-	-

+ = risque accru

- = pas d'effet délétère

V = données variables dans la littérature

# Surveillance recommandée pour le suivi des patients Sous anti-psychotiques atypiques

Poids et tour de taille	<i>Contrôle hebdomadaire à l'hôpital ; Contrôle mensuel en ambulatoire.</i>
Glycémie à jeun*	<i>Fonction des facteurs de risque et des médicaments utilisés** ; Contrôle mensuel chez les patients avec histoire familiale de diabète/obésité et/ou manifestations de surpoids ou d'obésité, et/ou de diminution de tolérance au glucose ; Contrôle après 6 et 12 semaines, puis trimestriellement chez les patients sans facteurs de risque.</i>
Profil lipidique à jeun*	<i>Cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides ; Tous les 3 mois la première année, puis annuellement.</i>
Pression artérielle	<i>Tous les 3 mois</i>

# Diabète et antipsychotiques

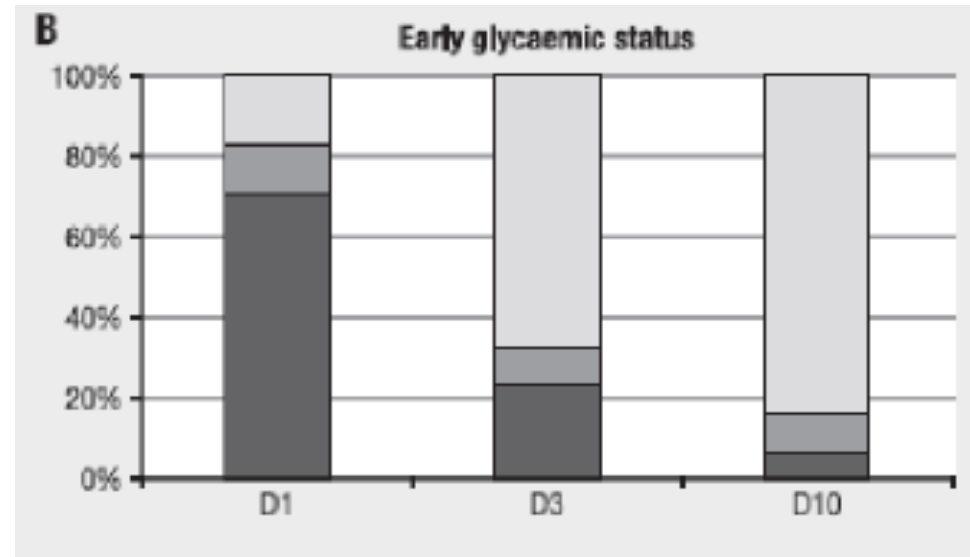
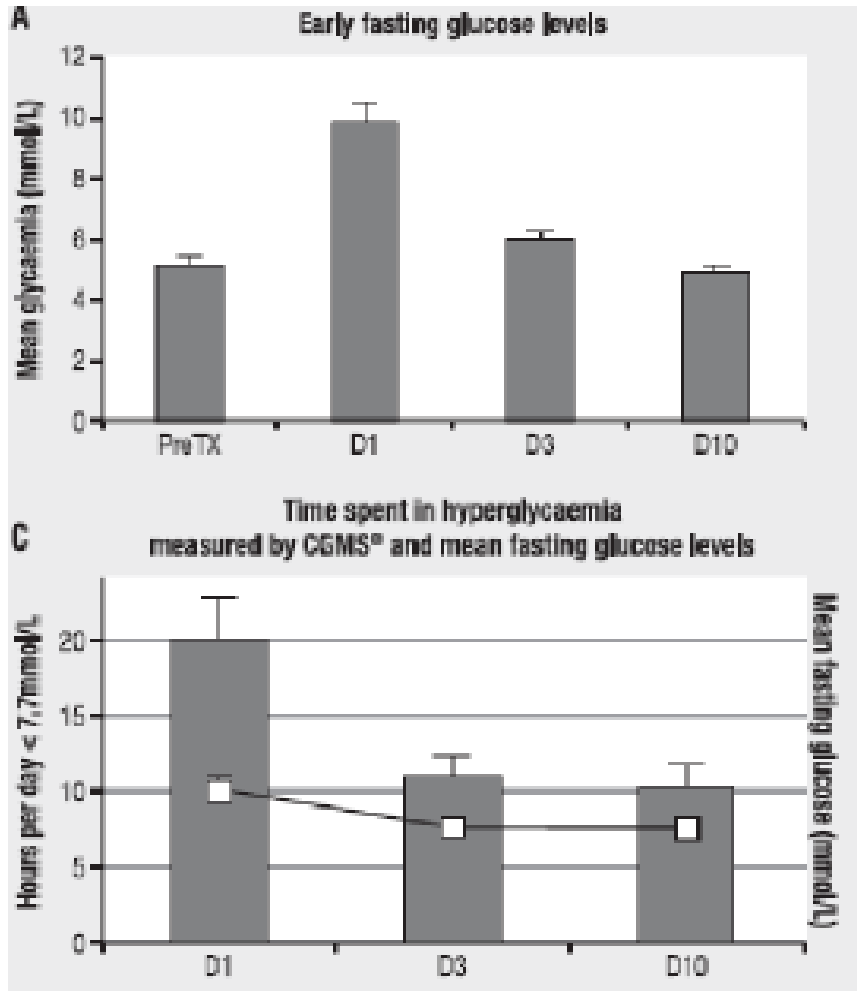
## Prise en charge

- Choisir les antipsychotiques les moins toxiques
- Dépister tôt les anomalies métaboliques
- Alimentation pauvre en sucre rapide
- Eviter le surpoids
- Faire de l'exercice
- Prendre en charge tous les facteurs de risque cardiovasculaire
- En cas de diabète, comme dans la population générale :  
molécules insulino-sensibilisatrices dans un premier temps (metformine) puis autres classes thérapeutiques et/ou insuline

# Diabète post-transplantation

- **1960** : Diabète cortico-induit : 4 - 46% patients traités
- **1980** : **D.S post-transplantation (PTDM)**
  - Corticoïdes
  - Autres facteurs
  - Immunosuppresseurs
- **2003** : D.S de novo
- **2008** : Transplant-associated hyperglycemia

# 80% des patients hyperglycémiques En post-transplantation immédiat



# Quelle incidence ?

## ■ Courivaud, Clin Transplant 2011

- À 6 mois: 8,2%

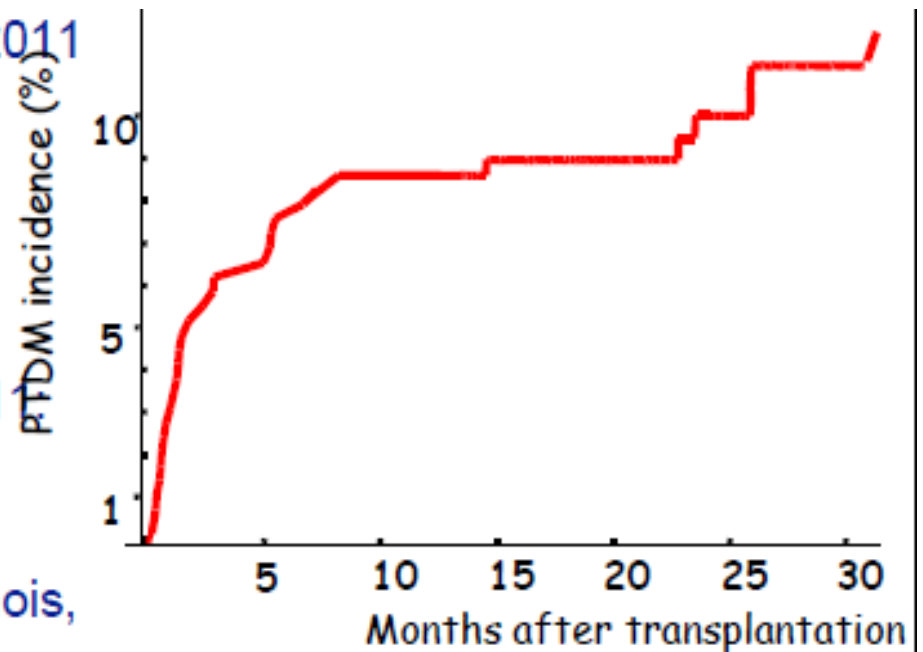
## ■ Bamoulid, JASN, 2006

- Après 33 +/- 11 mois: 19,7%

## ■ Caillard, Transplantation 2011

- 18% à 1 an, 23% à 2 ans, 28% à 3 ans

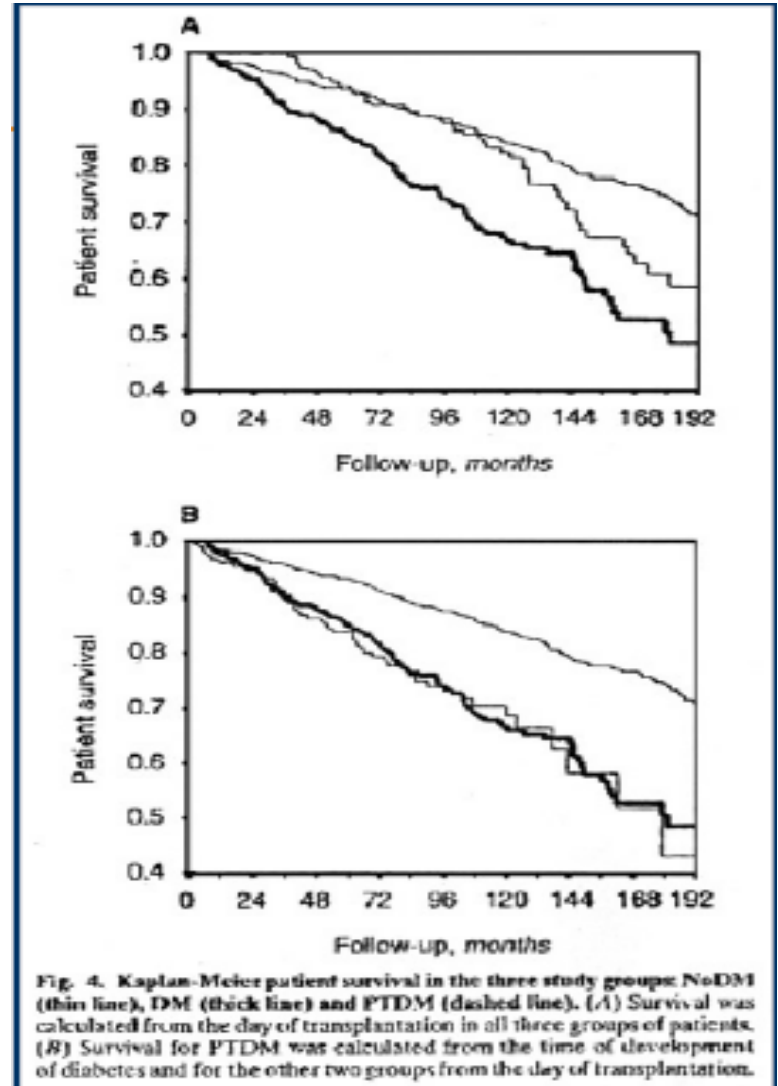
## ■ Wojtusciszyn A : 7,2% à 6 mois, 11,2% à 30 mois (18,5% sous tacro vs 6,4% sous ciclo).



# Quelles Conséquences ?

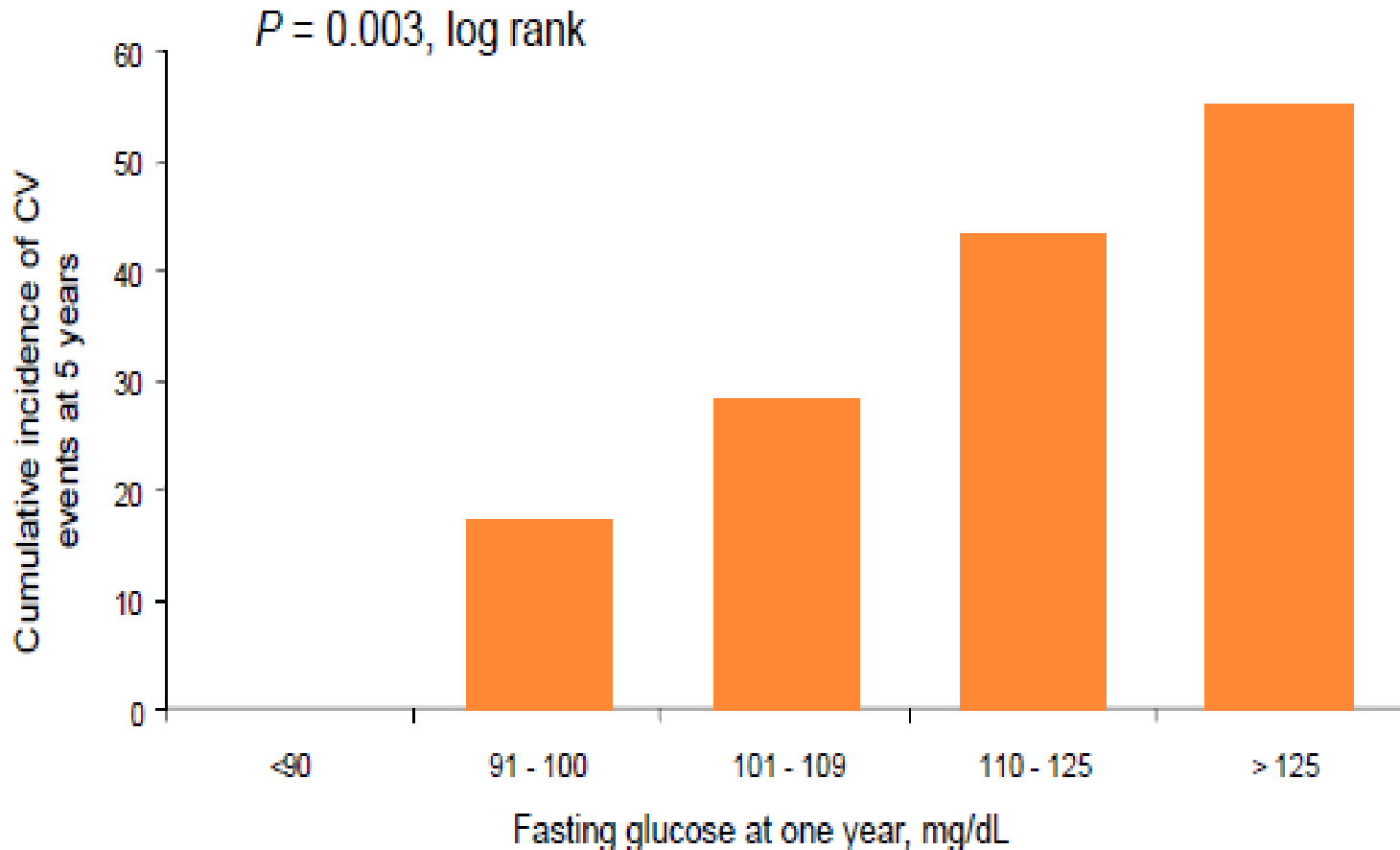
## Complication GRAVE

- + Augmente le risque de décès par infection
- + Augmente le risque de perte du greffon
  - + 7% /mmol de glucose
- + Risque cardio-vasculaire
- + Néphropathie diabétique



# Quelles Conséquences ?

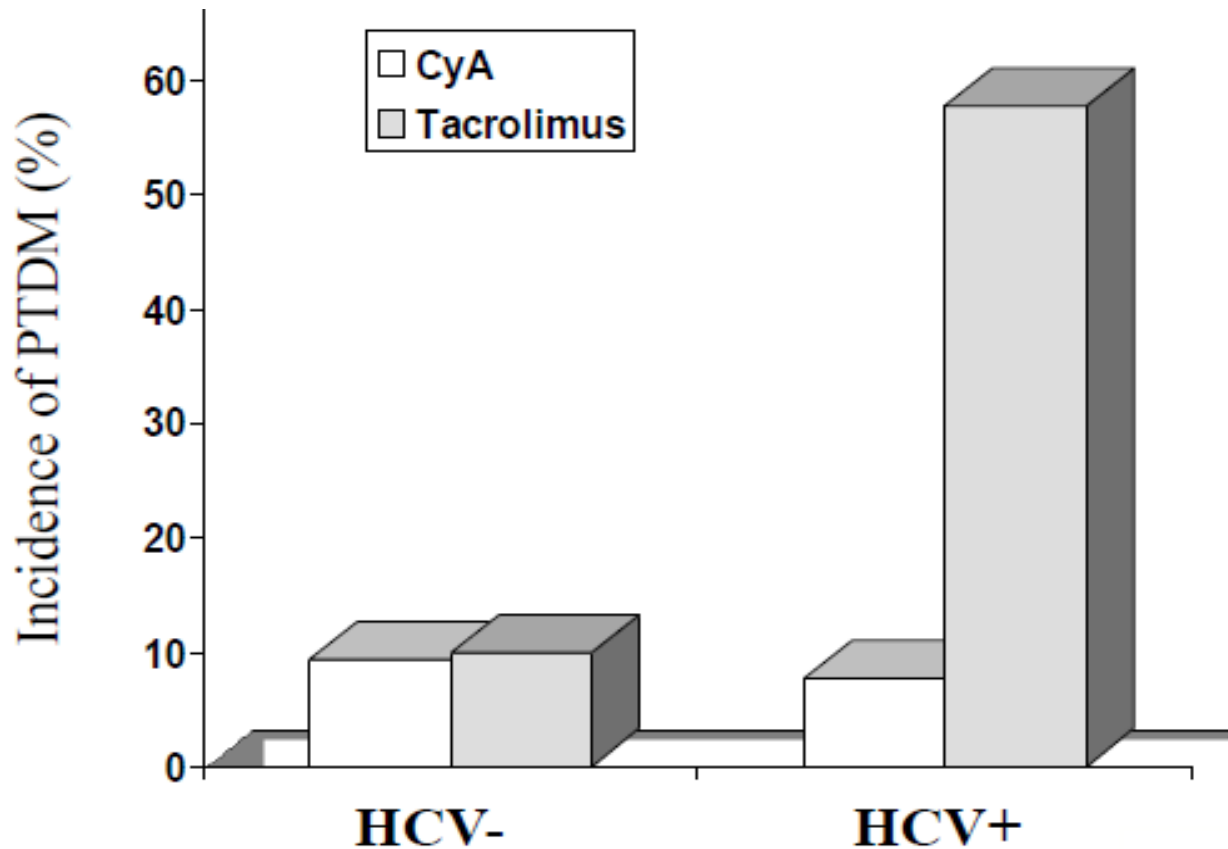
Cumulative incidence of CV events 5 years post-transplant  
In patients classified according to their fasting glycemia at one year



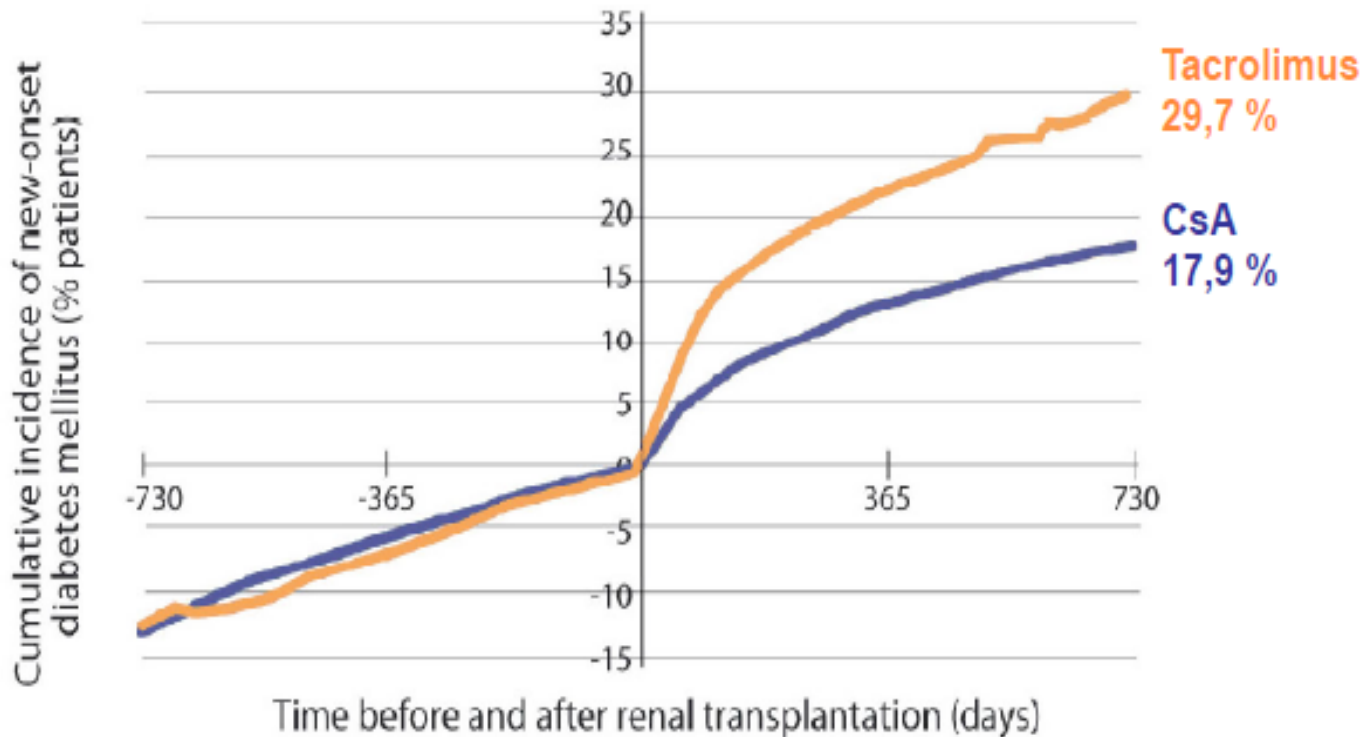
# Facteurs prédictifs avant transplantation

- + Age > 50 ans
- + ATCD Diabète
- + Traitement IS avec corticothérapie au long cours
- + BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- + GAJ > 1g/l
- + TG à jeûn > 2g/l
- + Hépatite C
- + Le choix de l'immunosuppression

## HCV is a major risk factor for PTDM In Tc-treated renal transplant recipients



# Diabète sucré post-tranplantation



	Day -730	Day -365	Day -1	Day 1	Day 365	Day 730
CsA (n)	1776	3954	5867	6014	5521	2551
Tacrolimus (n)	471	911	1260	929	835	302

# Immunosuppression

## Médicament

## Effet diabétogène

**Corticoïdes**

**+++**

**Azathioprine**

**-**

**Cyclosporine**

**+**

**Tacrolimus**

**++**

**MPA**

**-**

**mTor**

**+**

# Prise en charge

Traitement non pharmacologique  
Perte poids : régime, exercice



Hypoglycémiants oraux  
(Monothérapie)

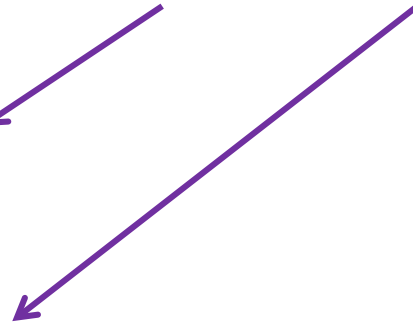


Hypoglycémiants oraux  
(Association)



Insuline +/- hypoglycémiants oraux

? Modification  
Immunosuppression  
- Corticoïdes  
- Tacrolimus



# Quelle évidence sur le risque de diabète des statines ?

## **Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy**

A Meta-analysis

JAMA. 2011;305(24):2556-2564

## **Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases**

BMJ 2014;348:g3244

*Statin and diabetes risk: What are the facts?*

# Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials

*Naveed Sattar, David Preiss, Heather M Murray, Paul Welsh, Brendan M Buckley, Anton J M de Craen, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, John J McMurray, Dilys J Freeman, J Wouter Jukema, Peter W Macfarlane, Chris J Packard, David J Stott, Rudi G Westendorp, James Shepherd,*

*Attal et al, Lancet 2010; 375 : 735-42*

## **+ Métaanalyse : 13 essais cliniques randomisés (91140 patients)**

- 4278 nouveaux cas de diabète de type 2**
- 2228 groupe statines Vs 2052 groupe témoins**
- Après 4 ans de traitement en moyenne**

## **+ Risque augmenté (+ 9%) de DT2 chez patients sous statines Vs placebo ou traitement standard**

- ↑ risque avec âge des malades inclus dans les essais**
- + 1 cas de diabète pour 255 patients (IC 95% 150-852)  
traités pendant 4 ans par statine**

# Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy

## A Meta-analysis

David Preiss, MRCP

Sreenivasa Rao Kondapally

Seshasai, MD

**Context** A recent meta-analysis demonstrated that statin therapy is associated with excess risk of developing diabetes mellitus.

**Objective** To investigate whether intensive-dose statin therapy is associated with

Preiss D et al, JAMA 2011; 305 : 2556-64

### + Métaanalyse : 5 essais cliniques randomisés

- « Statine forte posologie Vs posologie moyenne
- 32752 patients

### + Risque augmenté : + 12 % de DT2 chez patients sous statines forte posologie Vs posologie moyenne

- Effet dose
- + 2 cas de diabète pour 1000 patients- année
- **MAIS** ↓ des événements CVX : - 16%

# Statines et Diabète

## + Effet « durée d'exposition »

\* Culver et al 2012

- ↑ risque pour toutes les statines
- ↑ risque plus faible pour les patients exposés < 1 an comparés à ceux traités depuis 3 ans ou plus

\* Carter et al 2013, Wang et al 2014

Confirmation effets « dose » et « durée d'exposition »

## + ≠ entre statines

Données contradictoires

Atorvastatine, Rosuvastatine, Simvastatine >? Pravastatine

# HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials

Daniel I Swerdlow\*, David Preiss\*, Karoline B Kuchenbaecker, Michael V Holmes, Jorgen E L Engmann, Tina Shah, Reecha Sofat, Stefan Stender, Paul C D Inneson, Robert A Scott, Maarten Leusink, Nick Verweil, Stephen J Sharp, Yiran Guo, Claudia Gambartolomei

Swerdlow et al, LANCET 2015

- + Hypothèse : effet hyperglycémiant médié / HMG CoA réductase**
- + Etude de l'association entre effet hyperglycémiant et deux variants du gène codant l'enzyme**
  - Compilation des données de 43 études (222463 pts)
  - rs 17238484 et rs 12916 : variation de séquence sur un nucléotide
  - marqueurs (« proxis ») de l'activité de l'HMG – CoA réductase

# Statines et Diabète : en Bref

+ Effet diabétogène : Effet lipémiant

+ Risque faible : + 10%

+ Facteurs de risque :

- Glycémie à jeûn > 5,6 mmol/l
- IMC > 30
- Augmentation des triglycérides
- ATCD d'HTA

+ **BENEFICES >> Risques**

- ↓ risque de survenue d'événement CVX de 15 à 23%
- ↓ risque de mortalité de 10%

Statines et risque de diabète : le rapport bénéfice/risque reste toujours positif - Point d'Information

09/12/2014

Med

Les statines sont une classe de médicaments utilisés, depuis la fin des années sang. En 2012, un effet diabétogène des statines avait été mis en évidence dans génétique récente met en évidence que cet effet est directement relié au mode

# Prise en charge

## Patient non diabétique

- + Information du patient**
- + Surveillance de la glycémie parfois justifiée**
- + Si hyperglycémie :**
  - diminution posologie ou arrêt du traitement**
- + Diabète**
  - si médicament indispensable : régime, hypoglycémifiants, insulinothérapie**

# Prise en charge

## Patient diabétique

- + Evaluation balance bénéfice/risque**
- + Si traitement au long cours : adaptation du/des traitements hypoglycémiants**
- + Si traitement ponctuel :**
  - choix d'un médicament non hypoglycémiant**
  - surveillance glycémique ++**
  - ne pas associer plusieurs médicaments hyperglycémiants**

# Médicaments

# Fréquence

# Mécanismes

<b>Immunosuppresseurs</b>	tacrolimus > ciclosporine ↑ corticoïdes	tacrolimus : ↓ insulinosécrétion et sensibilité périphérique, toxicité pancréatique (?) ciclosporine : ↓ production insuline, inhibition sécrétion insuline
<b>Neuroleptiques</b>	phénothiazines 2 <sup>e</sup> G +++ (olanzapine, clozapine)	↓ sensibilité périphérique insuline ↓ insulinosécrétion prise de poids
<b>Corticoïdes</b>	TOUS fonction de la dose, voie administration et durée de traitement	↑ néoglucogenèse, ↑ résistance insuline, ↓ insulinosécrétion pancréatique
<b>Antirétroviraux</b>	inhibiteurs de protéase ET inhibiteurs de la transcriptase inverse (stavudine, zidovudine, didanosine)	↑ résistance insuline ↑ lipodystrophie didanosine: pancréatite → atteinte cellules β, ↓ sécrétion insuline 2 <sup>a</sup> aire à ↓ K+
<b>Bêta-bloquants</b>	non cardiosélectifs +++	↓ insulinosécrétion, ↓ sensibilité insuline
<b>Diurétiques</b>	thiazidiques (↓ 25 mg hydrochlorothiazide) furosémide	↓ sécrétion insuline 2 <sup>a</sup> aire à ↓ K+ ou inhibition directe ↓ sensibilité insuline
<b>Estroprogestatifs</b>	éthinyloestradiol > 35 µg et progestatif 2 <sup>e</sup> G	↓ sensibilité périphérique insuline
<b>Bêta 2-mimétiques</b>	salbutamol, terbutaline	↑ néoglucogenèse et glycogénolyse ↓ sensibilité périphérique insuline
<b>Divers</b>	INF, phénytoïne, gabapentine, lévothyroxine, lithium, statines...	

# CONCLUSION

- \* Les diabètes iatrogènes sont importants à connaître et à reconnaître par le clinicien lors de la prescription de molécules parmi les plus délétères sur le plan métabolique, ou chez les patients présentant un profil de risque métabolique particulier**
- \* Les diabètes iatrogènes posent un problème de santé publique qu'il convient d'appréhender en prenant en compte le rapport bénéfices/risques du traitement en cause**
- \* Il convient de privilégier une approche globale dans laquelle l'amélioration du style de vie et la correction de tous les autres facteurs de risque doivent occuper une place de choix, dans les diabètes iatrogènes comme pour le DT2**