

Diabètes iatrogènes : importance d'une analyse critique du rapport bénéfices/risques des traitements en cause

*Iatrogenic diabetes: Importance of a critical analysis
of the benefits/risks ratio of incriminated therapies*



A.-J. Scheen

Professeur de Médecine, Université de Liège ;
Service de diabétologie, nutrition et maladies
métaboliques et Unité de pharmacologie
clinique, C.H.U. Sart Tilman, Liège, Belgique.
Président de la Société Francophone
du Diabète (SFD).

Correspondance :

André J. Scheen

Service de diabétologie, nutrition et maladies
métaboliques
C.H.U. Sart Tilman
B-4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

© 2015 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

• Le diabète sucré est une maladie dont la prévalence est relativement élevée dans la population générale. Le diabète de type 2 (DT2) est, de loin, le plus fréquent, environ 10 fois plus commun que le diabète de type 1. À côté de ces deux formes classiques, il existe également une grande variété d'autres formes de diabète sucré. La dernière Journée thématique, organisée par la Société Francophone du Diabète (SFD), en décembre 2014, a été entièrement consacrée aux diabètes dits atypiques. Parmi ceux-ci, les diabètes iatrogènes occupent une place non négligeable, et doivent être connus des cliniciens. Le plus commun, et le mieux connu, est, sans aucun doute, celui lié à l'administration de stéroïdes, dont le nom est d'ailleurs sans équivoque puisqu'ils sont appelés « glucocorticoïdes » [1]. La haute prévalence de ce diabète s'explique par l'emploi très fréquent d'une corticothérapie dans la pratique médicale, pour soigner les nombreuses maladies avec un contexte inflammatoire ou dysimmunitaire qui peuvent atteindre quasiment tous les systèmes ou organes. Ce diabète cortico-induit peut être pris à titre exemplatif pour illustrer un point essentiel de la problématique. Ainsi, il est bien connu que le risque de développer un diabète lors d'une corticothérapie dépend de deux groupes de facteurs importants : d'une part, des facteurs liés aux caractéristiques du traitement médicamenteux, en l'occurrence, principalement, la dose

journalière et la durée de l'administration ; d'autre part, des facteurs liés aux caractéristiques des personnes traitées, comme, par exemple, le terrain génétique (antécédents familiaux de diabète), la présence d'une obésité, l'âge avancé, ... Ces constatations ont des implications pratiques importantes pour le clinicien. Ainsi, il est possible de réduire le risque en limitant la posologie et la durée du traitement, mais aussi en jouant sur d'autres facteurs indépendants du traitement pharmacologique, dont l'amélioration de l'hygiène de vie. Par ailleurs, il convient d'être particulièrement vigilant chez les personnes qui présentent les facteurs de risque bien connus, communs au DT2.

• À côté de la corticothérapie, diverses autres classes de médicaments ont été incriminées et se sont avérées susceptibles d'induire ou, à tout le moins, de révéler un diabète sucré [2]. Plusieurs, parmi les plus importantes, sont abordées dans le dossier thématique de ce numéro de *Médecine des maladies Métaboliques*, dont les diabètes induits par les antipsychotiques (les plus modernes, dits de seconde génération), les traitements ciblés en oncologie, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase et les inhibiteurs mTOR (pour *mammalian target of rapamycin*), les analogues de la somatostatine, ou encore, de façon plus étonnante, les statines. D'autres classes, non examinées dans ce numéro, mais également importantes, sont les médicaments

antiviraux utilisés avec succès chez les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (HIV) (les anti-protéases) [3], ou encore les immunosuppresseurs de la famille des inhibiteurs des calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), dont l'efficacité dans la prévention du rejet de greffe n'est plus à démontrer [4]. La variété des classes pharmacologiques impliquées peut laisser le pharmacologue et le clinicien quelque peu perplexes. Une première démarche doit viser à comprendre les mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer la survenue d'une détérioration de la tolérance au glucose avec ces médicaments. Pour la corticothérapie, c'est une diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) qui est mise en avant, puisque la cortisone fait partie des hormones de la contre-régulation, antagoniste de l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Le risque peut varier en fonction de la capacité de la cellule bêta (sans doute génétiquement déterminée) à compenser cette insulinorésistance iatrogène. Pour la plupart des autres classes envisagées, il faut bien reconnaître que c'est plutôt une diminution de la fonction insulinosécrétoire qui semble jouer le rôle prépondérant. Dans la plupart des cas, il ne s'agit pas d'une destruction, à proprement parler, des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques, mais plutôt d'une sidération fonctionnelle, d'ailleurs le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux, comme cela a été montré avec les antipsychotiques atypiques [5, 6]. On se trouve donc devant une problématique assez semblable à celle rencontrée dans le DT2, où la glycémie s'élève lorsque la cellule β s'avère incapable de sécréter suffisamment d'insuline pour compenser une certaine insulinorésistance. Cette vision explique pourquoi le diabète iatrogène survient plus volontiers chez les personnes qui présentent un « *background* » d'insulinorésistance d'origine génétique, aggravé par un surpoids et/ou favorisé par l'âge. C'est le cas pour la corticothérapie, mais aussi pour les autres catégories de médicaments, dont les antipsychotiques [5, 6] et les médicaments anti-HIV [3]. Les mécanismes impliqués sont

relativement bien connus pour certaines classes de médicaments. Ainsi, nous avons discuté ceux-ci en détail pour ce qui concerne les antipsychotiques atypiques [5, 6]. Rappelons cependant que la survenue d'un diabète iatrogène résulte toujours de la conjonction de facteurs liés au médicament et de facteurs liés au patient. Ainsi, la pathologie que représente la schizophrénie et le mode de vie particulier (sédentarité, excès alimentaires, tabagisme,...) des patients atteints de cette affection grave jouent, à l'évidence, un rôle dans la survenue de la détérioration de la tolérance au glucose, indépendamment de la molécule utilisée [5, 6]. Néanmoins, le choix de la molécule peut être également déterminant, avec un effet métabolique plus délétère pour les nouveaux médicaments agissant comme antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT2 par rapport aux antipsychotiques conventionnels exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2 [5, 6]. Les mécanismes diabétogènes demeurent assez mystérieux pour d'autres médicaments. Ainsi, les raisons d'un risque accru de survenue de diabète sous statine restent encore assez mal connues [7].

• Outre les aspects mécanistiques et physiopathologiques, un autre point d'intérêt pour le clinicien et pour le patient, est de savoir si les avantages apportés par le traitement proposé dépassent largement les désavantages occasionnés par la survenue d'un diabète. Il s'agit là, évidemment, d'une question essentielle de santé publique. Force est de reconnaître que les pathologies sous-jacentes nécessitant l'instauration d'un traitement potentiellement diabétogène sont généralement suffisamment graves pour justifier l'exposition à un certain risque métabolique. C'est habituellement le cas des affections qui nécessitent le recours à une corticothérapie, même si celle-ci est parfois galvaudée en pratique clinique [1]. C'est également le cas de l'infection HIV, des cancers, de la schizophrénie, du risque de rejet en cas d'allogreffe. Dans ces cas, les bénéfices du traitement de la maladie sous-jacente sont tellement importants

qu'ils l'emportent largement par rapport aux effets métaboliques potentiellement néfastes liés à la survenue d'un diabète. Si l'indication est bien posée, il ne fait guère de doute que les bénéfices l'emportent sur les risques. La controverse récente a concerné la classe des statines [7]. Certains ont contesté l'utilité de prescrire une statine pour réduire la cholestérolémie dans une optique de prévention cardiovasculaire alors que, dans le même temps, le patient serait exposé davantage à une détérioration de la tolérance au glucose et à la survenue d'un diabète. Ici, à nouveau, si l'indication de la statine est bien posée (prévention secondaire ou prévention primaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire), il est assez facile de démontrer que la protection apportée par la statine est largement supérieure au risque, faible il est vrai, de développer un diabète avéré [7].

• Enfin, la dernière étape à discuter est la prise en charge thérapeutique du diabète survenu dans le décours d'un traitement médicamenteux. Dans certains cas, on peut imaginer d'abord de remplacer le médicament diabétogène par un autre moins délétère sur le plan métabolique. Cette stratégie a démontré son efficacité pour les antipsychotiques, par exemple, mais elle n'est pas toujours possible à réaliser [6]. Lorsque le diabète est présent, les bases de son traitement sont relativement comparables à celles préconisées pour un DT2, avec la même escalade thérapeutique [8]. Le premier choix est souvent la metformine. Ainsi, en inhibant la gluconéogenèse hépatique, elle réduit l'hyperglycémie liée à la corticothérapie [1]. Elle s'est également avérée efficace chez les patients développant une prise de poids et un diabète sous traitement par antipsychotiques [9]. Enfin, chez les patients cancéreux traités par inhibiteurs mTOR ou par inhibiteurs de la tyrosine kinase, la metformine pourrait exercer des effets positifs, non seulement sur le plan métabolique, mais peut-être aussi sur le plan oncologique [10]. Après l'échec d'une monothérapie par le biguanide, diverses possibilités thérapeutiques peuvent être envisagées [8]. Les médicaments actifs dans le DT2 sont également efficaces dans les diabètes

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. S'ils sont intéressants à décortiquer sur le plan mécanistique, les diabètes iatrogènes posent surtout un problème de santé publique qu'il convient d'appréhender en prenant en compte le rapport bénéfices/risques du traitement en cause. Outre le raisonnement concernant le traitement médicamenteux proprement dit, 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 diabète de type 2.

iatrogènes, avec les mêmes avantages et inconvénients [11]. Dans les cas les plus extrêmes, un recours à une insulinothérapie devra être envisagé. Celle-ci pourra être transitoire si le traitement incriminé peut être stoppé ou remplacé par un autre médicament moins diabétogène

Déclaration d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien direct avec ce manuscrit.

Références

- [1] Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète. *Presse Med* 2012;41:393-9.
- [2] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, et al. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:1097-109.
- [3] Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, et al; ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort Study. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012;26:303-14.
- [4] Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006;32:539-46.
- [5] Scheen AJ, De Hert M. Diabète sucré iatrogène: l'exemple des anti-psychotiques atypiques. *Rev Med Liège* 2005;60:455-60.
- [6] Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-75.
- [7] Bell DS, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Is statin-induced diabetes clinically relevant? A comprehensive review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:689-94.
- [8] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.
- [9] Correll CU, Sikich L, Reeves G, Riddle M. Metformin for antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: when, for whom, and for how long? *Am J Psychiatry* 2013;170:947-52.
- [10] Beck E, Scheen AJ. Quels bénéfices antitumoraux attendre de la metformine ? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013;74:137-47.
- [11] Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2015;9:186-97.