

# Gestion des glucocorticoïdes chez le patient diabétique

*Management of glucocorticoid treatment  
in diabetic patient*

B. Fève\*



Les glucocorticoïdes (GC) possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Leur emploi thérapeutique a débuté au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, et ils sont désormais très largement utilisés en pratique clinique, puisqu'on évalue qu'à un instant donné, presque 1 % de la population reçoit un traitement par les GC [1]. En dépit de leur prescription très importante, ils provoquent des effets indésirables importants, tels qu'une hypertension artérielle, une ostéoporose, ou encore un diabète [2].

Les GC sont les médicaments les plus fréquemment associés avec la survenue d'une hyperglycémie ou d'un diabète [1, 3]. Il est classique de distinguer 2 contextes cliniques : en cas de diabète connu et préexistant, les GC viennent exacerber l'hyperglycémie et ses complications ; en l'absence de diabète connu, les GC peuvent précipiter la survenue d'un diabète, et l'on parle dans ce cas d'un diabète GC-induit. En outre, alors que le plus souvent on s'attend à ce que les patients non diabétiques avant le traitement par GC voient ensuite leur glycémie se normaliser après arrêt de ce traitement, ceci n'est pas toujours le cas, ce qui souligne l'intérêt de suivre ultérieurement le profil glycémique de ces patients.

Le diagnostic de diabète cortico-induit est sous-estimé par de nombreux professionnels de la santé ; pourtant, ce diabète est à l'origine de comorbidités et d'une prise en charge supplémentaire. En réalité, bien que les GC représentent une prescription très fréquente, il existe des données paradoxalement plutôt limitées sur la physiopathologie, la prévalence et le diagnostic de cet état pathologique. En outre, les études prospectives comparant l'efficacité des mesures de prise en charge d'un diabète aggravé ou GC-induit font cruellement défaut.

## Prévalence

En cas de diabète connu, les GC aggravent de façon systématique l'équilibre glycémique, une situation qu'il conviendra d'anticiper [3, 4]. En cas d'absence de diabète connu préexistant, la prévalence rapportée de diabète GC-induit est extrêmement variable, et se situe selon les études entre 2 et 32 % [3]. Cette prévalence dépend largement du contexte de survenue. En prise en charge ambulatoire de médecine générale, la fréquence du diabète GC-induit s'élève à 2 %, alors qu'elle peut monter à 32 % chez les individus transplantés, ou chez les individus atteints de polyarthrite rhumatoïde [3]. Une méta-analyse de 2014 évalue à 18,6 % le taux de survenue d'un diabète GC-induit [5], mais, en réalité, sa prévalence et son incidence exactes restent mal connues.

Il est peu probable que le développement d'une hyperglycémie sous GC soit uniquement lié à l'existence d'une pathologie sous-jacente, dans la mesure où des anomalies du métabolisme glucidique ont également été détectées lors d'investigations menées sur les effets des GC chez des individus sains. Néanmoins, la prévalence d'une hyperglycémie > 2 g/L chez des patients hospitalisés sans histoire de diabète et traités par des GC peut dépasser 50 %, alors que certains individus restent exempts de cet effet indésirable. Cela sous-tend que le diabète GC-induit survient dans des populations vulnérables. De fait, un certain nombre de facteurs prédictifs de la survenue d'un diabète GC-induit ont été identifiés (figure 1) [1-3]. Il s'agit notamment de la dose et de la durée du traitement par les GC, de l'âge du patient, de son IMC, de son taux d'HbA1c limite et de ses antécédents éventuels de diabète familial, d'hyperglycémie GC-induite, d'intolérance

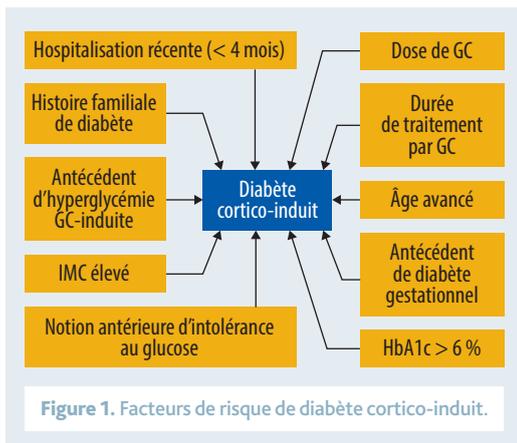
\* Service d'endocrinologie, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris ; Sorbonne Université-Inserm, centre de recherche Saint-Antoine, UMR\_S 938, Paris ; Institut hospitalo-universitaire ICAN, Paris.

# Points forts<sup>++</sup>

- » Les critères diagnostiques du diabète cortico-induit sont similaires à ceux du diabète de type 2.
- » La seule glycémie à jeun risque de faire méconnaître de nombreux cas de diabète cortico-induit.
- » Les facteurs de risque d'un diabète cortico-induit comprennent en particulier l'âge, les antécédents métaboliques, ainsi que la dose et la durée de traitement par les glucocorticoïdes.
- » Les mécanismes du diabète cortico-induit impliquent une insulino-résistance majeure, associée à une insulinosécrétion inadaptée.
- » L'importance du déséquilibre glycémique justifie fréquemment le recours à une insulinothérapie optimisée.

## Mots-clés

Glucocorticoïdes  
Diabète  
Insulino-résistance  
Antidiabétiques oraux  
Insuline



au glucose ou de diabète gestationnel. En outre, il est hautement probable que la voie d'administration soit un déterminant important du risque de diabète. En revanche, l'arrêt rapide d'une corticothérapie semble constituer un facteur protecteur contre la survenue d'un diabète GC-induit [3].

## Physiopathologie

Les effets des GC sur l'homéostasie glucidique sont complexes et ne sont encore que partiellement connus, même si de larges progrès ont été accomplis au cours des dernières décennies. Les GC ont un effet sur de nombreuses composantes du métabolisme glucidique, et agissent d'une part sur les tissus insulinosensibles, d'autre part sur la sécrétion d'insuline (figure 2). Comme dans le diabète de type 2, la physiopathologie du diabète cortico-induit implique à la fois une insulino-résistance et un déficit insulinosécrétoire. Ainsi, il est probable que ce soit une adaptation insuffisante de l'insulinosécrétion en réponse à l'insulino-résistance GC-induite qui rend compte de l'apparition de l'hyperglycémie.

Au niveau hépatique, les GC favorisent la synthèse de glycogène en activant la glycogène synthase. Cependant, les études de clamp euglycémique hyperinsulinémique indiquent que, chez un individu sain, une perfusion de cortisol réduit l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de glucose, en altérant la voie de signalisation insulinique dans l'hépatocyte [6, 7]. Il a par ailleurs été montré que

les GC favorisent la néoglucogenèse, c'est-à-dire la synthèse de novo du glucose à partir de précurseurs tels que certains aminoacides ou le glycérol, en favorisant la synthèse des enzymes de la néoglucogenèse (phosphoénolpyruvate carboxykinase, glucose-6-phosphatase).

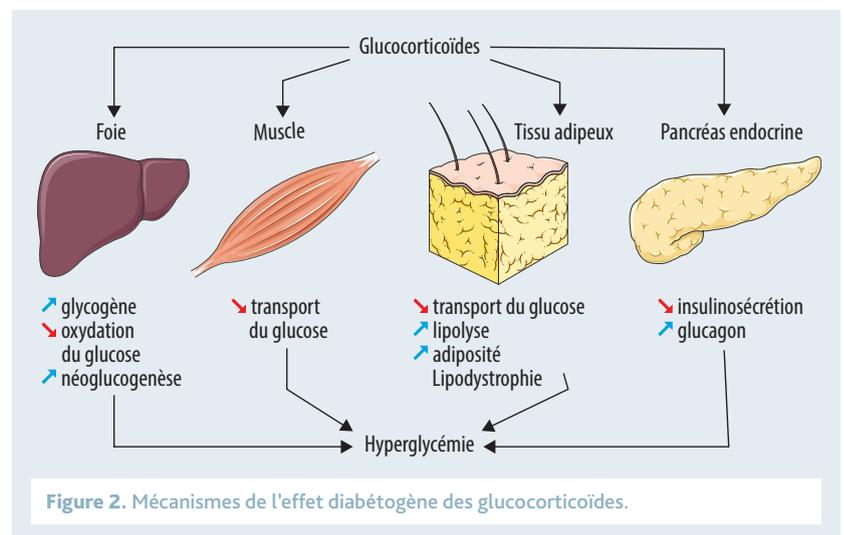
Au niveau musculosquelettique, l'utilisation périphérique du glucose par le muscle est réduite lors de l'administration de GC. Cette conséquence délétère implique vraisemblablement un effet des GC au-delà du récepteur de l'insuline. Par exemple, l'administration de dexaméthasone pendant 48 h à des individus sains réduit le transport de glucose vers le muscle, ainsi que l'oxydation musculaire du glucose [8]. Cet effet inhibiteur des GC sur le transport du glucose insulinosensible est également retrouvé dans les adipocytes. L'effet inhibiteur des GC sur l'oxydation musculaire du glucose pourrait être direct, en inhibant l'effet inducteur de l'insuline sur la pyruvate kinase, mais aussi indirect, consécutif à l'action des acides gras libres, dont l'effet délétère augmente sous l'effet des GC. En effet, les GC agissent directement sur le tissu adipeux pour favoriser la réponse lipolytique aux catécholamines, permettant ainsi une libération massive d'acides gras libres au niveau du muscle et du foie. Ces acides gras libres sont en effet des médiateurs majeurs de l'insulino-résistance musculaire et hépatique. En outre, les GC favorisent

## Highlights

- » The diagnosis criteria of glucocorticoid-induced diabetes are identical to those of type 2 diabetes.
- » Fasting blood glucose is frequently not sufficient for the diagnosis of glucocorticoid-induced diabetes.
- » The risk factors of a glucocorticoid-induced diabetes include age, metabolic antecedents, and the duration and the dose of glucocorticoids.
- » The mechanisms of glucocorticoid-induced diabetes involve a major insulin resistance, associated with an inappropriate alteration of insulin secretion.
- » The severity of hyperglycaemia frequently requires an optimized insulin therapy.

## Keywords

Glucocorticoids  
Diabetes  
Insulin resistance  
Oral antidiabetic drugs  
Insulin



une adipogenèse viscérale aux dépens d'un défaut de développement des dépôts adipeux sous-cutanés (lipodystrophie GC-induite), ce qui contribue également à l'insulinorésistance.

Au niveau du pancréas endocrine, les GC exercent également des effets néfastes sur la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ , qui expriment le récepteur des GC. In vitro, il est clair qu'une exposition aux GC altère la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ , cet effet dépendant de la dose et de la durée d'exposition aux GC [9]. Cependant, in vivo, on observe des résultats expérimentaux discordants, qui sont notamment modulés par le fond génétique du rongeur étudié. En réponse à l'insulinorésistance GC-induite, certaines espèces sont capables d'augmenter leur masse  $\beta$ -pancréatique fonctionnelle, ce qui n'est pas le cas d'autres espèces [1-3]. Outre les effets sur l'insulinosécrétion, il est établi que les GC favorisent la sécrétion de glucagon [3].

## Enjeux de la prévention et du traitement d'un diabète cortico-induit

À court terme, il convient bien sûr d'éviter des épisodes graves de coma acidocétosique ou hyperosmolaire consécutifs à l'instauration d'une corticothérapie. Cela est à l'origine d'hospitalisations fréquentes et compliquées, parfois prolongées, ou de consultations répétées. A contrario, en situation d'hospitalisation, un contrôle optimisé de la glycémie est associé avec une moindre mortalité et un nombre inférieur de comorbidités [10].

À plus long terme, les GC augmentent le risque d'infection en rapport avec une hyperglycémie chronique, ce qui a un impact pronostic négatif. De façon indépendante de la pathologie qui a justifié la corticothérapie, la survenue d'une hyperglycémie sous GC s'accompagne d'un pronostic plus péjoratif, et d'une durée d'hospitalisation plus longue [3]. Enfin, un traitement prolongé par GC s'associe à un risque plus élevé de pathologies cardiovasculaires par le biais de nombreux mécanismes [11].

## Définition et caractéristiques du diabète cortico-induit

Par souci de simplification, un diabète cortico-induit se définit comme une anomalie de la glycémie survenant lors de l'utilisation des GC, qu'il existe ou non une histoire antérieure de diabète. Le diabète

se définit classiquement par une glycémie à jeun  $> 1,26$  g/L, ou  $> 2,0$  g/L 2 heures après une charge orale en glucose de 75 g, ou une glycémie  $> 2,0$  g/L à n'importe quel moment de la journée, ou encore une HbA1c  $> 6,5$  %.

On considère généralement que les GC induisent avant tout une hyperglycémie postprandiale [12]. En fait, les études avec mesure continue de la glycémie indiquent que, sous GC, les hyperglycémies surviennent principalement l'après-midi et le soir, ce qui suggère qu'il s'agit sans doute de périodes privilégiées pour rechercher la survenue du diabète chez des patients sous GC. En revanche, la seule mesure de la glycémie à jeun peut conduire à sous-évaluer la prévalence du diabète cortico-induit. Le dépistage de ce diabète doit notamment cibler les populations à plus fort risque de développer cette maladie (figure 1, p. 41). L'hyperglycémie provoquée par voie orale pourrait être intéressante pour dépister le diabète cortico-induit, mais elle est bien sûr plus lourde à mettre en œuvre, et est réalisée à jeun, ce qui peut également conduire à sous-estimer la fréquence d'une hyperglycémie qui survient plus volontiers en soirée. L'HbA1c est intéressante chez des patients sous GC depuis plus de 2 mois, mais passera à côté d'un diabète de survenue récente. De ce fait, la découverte d'une hyperglycémie  $> 2,0$  g/L à n'importe quel moment de la journée reste un élément intéressant pour le dépistage. En termes de suivi, il n'existe pas de consensus sur la fréquence à laquelle les contrôles glycémiques veineux et/ou capillaires doivent être réalisés chez des patients non diabétiques recevant un traitement par GC. Cependant, de façon intéressante, une étude a mentionné que, dans 50 % des cas, le diabète cortico-induit survenait entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine après l'instauration d'une corticothérapie à hautes doses [13].

## Traitement

Il n'y a pas d'objectifs thérapeutiques bien définis chez les patients avec un diabète GC-induit. Il n'existe pas de recommandations de consensus, mais seulement des opinions d'experts. Notamment, nous n'avons pas de données solides pour définir quelles molécules hypoglycémiantes et quels schémas thérapeutiques doivent être préférentiellement utilisés pour assurer le contrôle glycémique et éviter les complications chez les patients ayant une hyperglycémie induite par les GC. De façon pratique, ce diabète doit être pris en charge lorsque les valeurs de glycémie capillaire pré- et postprandiales dépassent respectivement 1,4 et 2,0 g/L.

En cas de traitement chronique par les GC, il est raisonnable de se donner pour objectif une glycémie capillaire < 1,3 g/L avant les repas et < 1,8 g/L 2 h après le début des repas (et une HbA1c < 7 %), et d'employer les moyens thérapeutiques nécessaires pour atteindre cet objectif. L'introduction des mesures thérapeutiques se fait le plus souvent de façon progressive et additive. Les choix thérapeutiques doivent donner la priorité à ceux qui sont adaptés à la physiopathologie du désordre glycémique et au profil hyperglycémique du patient. Plusieurs éléments doivent être pris en compte avant de choisir la stratégie qui semble la plus adaptée [3] : en premier lieu, on prendra en considération l'existence antérieure d'une intolérance au glucose ou d'un diabète, l'état clinique du patient (âge, pronostic vital, comorbidités, etc.) et la sévérité de l'hyperglycémie. En second lieu, il est essentiel de connaître le type, la dose et la fréquence d'administration du composé GC utilisé. Enfin, il est nécessaire de connaître les mécanismes d'action, les caractéristiques pharmacocinétiques et les contre-indications des agents hypoglycémisants qui pourront être utilisés. Dans tous les cas de figure, les mesures hygiéno-diététiques devront être recommandées, tandis que, sur le plan médicamenteux, on aura le choix entre des antidiabétiques oraux (ADO) (metformine, sulfamides, glinides, inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases, inhibiteurs de la DPP4) ou injectables (analogues du GLP1 et différentes insulines).

### Traitements non pharmacologiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont similaires à celles qui s'appliquent au diabète de type 2, et comprennent à la fois un exercice physique régulier, compatible avec la nature et l'évolution de la maladie qui a justifié la corticothérapie, mais aussi avec la motivation et les capacités du patient. La prescription calorique doit être adaptée aux données de l'enquête diététique, et doit être normoglycémique (50 % des apports caloriques), et modérément hypocalorique par limitation des graisses saturées. Il est par ailleurs essentiel de limiter autant que possible les aliments à index glycémique élevé (boissons sucrées, sucre, fruits mûrs, pâtisseries, etc.).

### Traitements pharmacologiques

#### ◆ Traitements pharmacologiques non insuliniques

Les ADO sont le plus souvent insuffisants pour contrôler correctement la glycémie de patients

hospitalisés et sous GC. De ce fait, leur utilisation est plutôt réservée aux patients en ambulatoire qui présentent une hyperglycémie GC-induite modérée (glycémie < 2,0 g/L), à des patients sans diabète préexistant, ou avec un diabète préexistant mais bien contrôlé par les modifications du style de vie et les ADO. En l'absence d'études ayant comparé les différentes stratégies médicamenteuses, le choix des ADO sera basé sur le type et le schéma de la corticothérapie, et les avantages et désavantages potentiels des différentes molécules [3].

Parmi les agents insulinosensibilisants, seule la metformine est disponible en France depuis la suppression des thiazolidinediones, et peut être considérée comme le traitement de 1<sup>re</sup> ligne en l'absence d'intolérance digestive ou de contre-indications (insuffisance rénale < 30 mL/min; insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire). Il est logique d'utiliser la metformine dans le contexte de l'insulino-résistance GC-induite, puisque c'est une molécule insulinosensibilisante; elle a également pour avantage un faible coût et l'absence de risque d'hypoglycémie. Cependant, beaucoup de patients reçoivent des GC pour une pathologie qui entre dans le cadre des contre-indications de la metformine (hypoxie des maladies respiratoires chroniques; insuffisance rénale), en raison du risque accru d'acidose lactique. Des agents pharmacologiques tels que les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidases (acarbose) ou les glinides (répaglinide) peuvent présenter un intérêt particulier chez les patients qui ont des excursions glycémiques post-prandiales, mais ils ont souvent une efficacité assez limitée et nécessitent des prises pluriquotidiennes. Néanmoins, leur brève durée d'action est plutôt bien adaptée pour les GC à courte pharmacocinétique (prednisone ou prednisolone).

Les sulfamides hypoglycémisants peuvent aussi constituer une option thérapeutique, même si l'on doit toujours garder à l'esprit leur principal effet indésirable, les hypoglycémies, en particulier lors de la phase de décroissance de la corticothérapie. De ce fait, on doit préférer l'emploi du gliclazide ou du glimépiride, moins souvent associés au risque d'hypoglycémies, à celui du glibenclamide. Du fait de leur longue durée d'action, ils ne sont pas particulièrement adaptés pour combattre les hyperglycémies induites par des GC à durée d'action intermédiaire (prednisone ou prednisolone), et il faudra plutôt les réserver aux cas où des GC à longue durée d'action, tels que la dexaméthasone, sont employés.

Parmi les molécules basées sur le système incrétine et utilisables par voie orale, les inhibiteurs de la DPP4 constituent une option très intéressante.

### Références bibliographiques

1. Fathallah N et al. Drug-induced hyperglycemia and diabetes. *Drug Saf* 2015;38:1153-68.
2. Perez A et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diab* 2014;6:9-20.
3. Suh S et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017;32:180-9.
4. Gulliford MC et al. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29:2728-9.
5. Liu XX et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in non diabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;65:324-32.
6. Rizza PA et al. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a post-receptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:131-8.
7. Folli F et al. Insulin receptor/IRS-1/PI-3-kinase signaling system in corticosteroid-induced insulin resistance. *Acta Diabetol* 1996;33:185-92.
8. Horner HC et al. Dexamethasone causes translocation of glucose transporters from the plasma membrane to an intracellular site in human fibroblasts. *J Biol Chem* 1987;262:17696-702.
9. Delaunay F et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;100:2094-8.
10. Baldwin D et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:114-20.

>>>

#### >>> Références bibliographiques

11. Kwon S et al. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia.* *Am J Med Sci* 2013;345:274-7.
12. Clore JN et al. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia.* *Endocrine Pract* 2009;15:469-74.
13. Gonzales-Gonzales JG et al. *Hyperglycemia related to high dose glucocorticoid use in noncritically ill patients.* *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:18.
14. Van Genugten RE et al. *Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome?* *Eur J Endocrinol* 2014;170:429-39.
15. Van Raalte DH et al. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans.* *Diabetes Care* 2011;34:412-7.

Leur tolérance est très bonne – notamment, ils ne présentent pas de risque d'hypoglycémie –, mais leur puissance d'action est modérée. De par leur action insulinosécrétagogue dépendante du glucose, ils constituent un choix intéressant pour limiter la montée glycémique postprandiale, et leur prise est limitée à 1 (sitagliptine ou saxagliptine) ou 2 (vildagliptine) comprimés par jour. L'emploi d'un inhibiteur de la DPP4 pourrait par ailleurs améliorer la fonction pancréatique chez des patients recevant de fortes doses de prednisolone [14]. Quant aux analogues du GLP1, ils présentent les désavantages de n'exister que sous forme injectable et d'induire fréquemment, à la phase initiale du traitement, des effets indésirables digestifs. Cependant, ils sont plus puissants que les inhibiteurs de la DPP4, et peuvent être efficaces pour réduire l'hyperglycémie induite par de fortes doses de GC [15].

À ce jour, nous ne disposons pas encore en France des inhibiteurs du SGLT2, qui réduisent l'hyperglycémie des diabétiques en inhibant la réabsorption tubulaire proximale du glucose, provoquant en conséquence une glycosurie importante. Nous verrons si, à l'avenir, ils constituent une option pertinente pour la prise en charge de l'hyperglycémie GC-induite.

#### ◆ Traitements pharmacologiques insuliniques

Le recours à l'insuline est souvent nécessaire au cours du diabète cortico-induit en raison de la forte résistance à l'insuline et des perturbations associées de la sécrétion d'insuline. Cette insulinothérapie est fréquemment transitoire : lorsque l'évolution de la pathologie qui justifie le traitement par GC est favorable, les doses de GC, puis d'insuline, peuvent être réduites. Le traitement insulinique doit dans l'idéal être puissant, d'action immédiate, avec une possibilité rapide de titration sans limitation de doses, et des profils pharmacocinétiques adaptés au type de GC employé. Or, ces critères ne sont souvent pas remplis par les ADO, ce qui explique aussi le recours fréquent à l'insuline, en particulier lorsque les glycémies dépassent 2,0 g/L.

Le choix du type et du schéma d'insuline est fonction du profil glycémique du patient. Un patient présentant exclusivement de fortes hyperglycémies postprandiales peut justifier de recourir uniquement à des analogues rapides d'insuline au moment des repas (analogues rapides lispro, aspartate ou glulisine), avec une adaptation posologique très suivie pour atteindre des objectifs postprandiaux satisfaisants tout en évitant le risque d'hypoglycémie.

S'il existe en outre une hyperglycémie au réveil ou en phase préprandiale, l'utilisation d'une insuline basale est recommandée. Le choix du type et de la dose initiale d'insuline doit prendre en compte le poids du patient, mais aussi le type et la dose du GC utilisé (tableau). Il faut noter qu'avec un GC à courte durée d'action (prednisone ou prednisolone), on peut considérer l'emploi d'une insuline à durée d'action semi-longue (NPH (*neutral protamine Hagedorn*) ou détémir) avec une injection le matin concomitante de la prise du GC (la NPH est cependant associée à un risque accru d'hypoglycémies). Dans les autres cas, une insuline à pharmacocinétique plus longue (glargine 100 UI/mL, mais surtout glargine 300 UI/mL ou dégludec) doit être préférée.

L'utilisation d'un schéma basal-bolus reste une modalité d'insulinothérapie privilégiée et flexible, et comprend en fait 3 composantes : une insuline basale, des analogues rapides au moment des repas, et si nécessaire des compléments d'insuline rapide en cas de correction incomplète des glycémies.

#### ◆ Éducation thérapeutique

En cas d'insulinothérapie chez un patient en externe, il est bien sûr indispensable que le patient et son entourage disposent des informations nécessaires à l'adaptation de l'insuline basale et des analogues rapides, en fonction des valeurs des glycémies capillaires, dont la mesure est évidemment essentielle dans le contexte d'un traitement par insuline. À partir de 3 injections d'insuline par jour, le patient pourra bénéficier d'un capteur glycémique (dispositif FreeStyle Libre®), mais cela peut se discuter si le recours à une insulinothérapie intensive est limité dans le temps. Des adaptations régulières des posologies d'insuline sont ainsi nécessaires [3]. Le recours à une infirmière à domicile mérite d'être envisagé lorsque le contexte du patient et de son entourage n'est pas favorable [3].

Lorsque la posologie des GC sera réduite, il est capital d'informer le patient du risque de survenue d'une hypoglycémie : il doit en connaître les symptômes et savoir la conduite à tenir au moment de l'épisode hypoglycémique, mais aussi secondai-

**Tableau.** Estimation de la dose initiale d'insuline basale au cours d'un diabète induit par les GC, en fonction du type et de la dose de GC, et du poids du patient.

Dose de prednisone (mg/j)	Dose de dexaméthasone (mg/j)	Dose d'insuline (NPH, détémir, glargine 100, glargine 300, dégludec) (UI/kg/j)
> 40	> 8	0,4
30	6	0,3
20	4	0,2
10	2	0,1

NPH: neutral protamine Hagedorn.

rement pour adapter de façon correcte les posologies de l'insuline basale et/ou des analogues rapides d'insuline, et/ou celle des ADO. Il faut souligner que compte tenu de l'inertie des effets métaboliques délétères des GC, les événements hypoglycémiques peuvent survenir de façon décalée, plusieurs jours après le changement de dose du GC.

Les patients doivent aussi être alertés des signes évocateurs d'hyperglycémie prolongée (polyurie et polydipsie), qui doivent conduire à une surveillance glycémique plus rapprochée, et à la recherche d'un excès de corps cétoniques lorsque les glycémies dépassent 2,5 g/L.

Le suivi trimestriel de l'HbA1c reste primordial, associé à l'analyse des profils glycémiques, y compris après arrêt du traitement par GC.

## Conclusion

Le diabète gluco-induit est un problème clinique très fréquent, et dont la prévalence est sous-estimée par

de nombreux professionnels de la santé. Cependant, les conséquences de ce type de diabète en termes de morbidité, de mortalité et de coût doivent nous encourager à en surveiller l'apparition, et à en assurer une prise en charge de qualité. Le dépistage de ce diabète doit être systématique, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque connus. Chez le patient présentant un diabète préexistant, cela doit conduire à l'intensification du traitement. En l'absence de diabète antérieurement connu, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques appropriées est toujours nécessaire. La metformine sera souvent employée, tandis que les sécrétagogues de l'insuline seront aussi considérés, notamment ceux qui n'exposent pas au risque d'hypoglycémie. L'importance du déséquilibre impose souvent le recours à une insulinothérapie, dont les modalités seront fonction de l'état du patient, des profils glycémiques, ainsi que du type et des doses de GC. ■

*B. Fève déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.*

### Communiqués des conférences de presse, symposiums, manifestations organisés par l'industrie pharmaceutique

## Feu vert de la Commission européenne pour Rinvoq™ dans la PR

Le laboratoire AbbVie a reçu la décision de la Commission européenne approuvant l'autorisation de mise sur le marché de l'upadacitinib (Rinvoq™) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). Administré sous forme orale et pris quotidiennement, cet inhibiteur sélectif et réversible de JAK peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. L'autorisation de la Commission européenne est fondée sur les données des 5 études pivots de phase III du programme SELECT. Ce programme incluant plus de 4 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère a évalué l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib chez différents patients. Dans l'étude SELECT-COMPARE menée chez des patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate, un taux significativement plus élevé de patients traités par upadacitinib + méthotrexate était en rémission clinique (DAS28-CRP < 2,6) comparés aux patients rece-

vant un placebo associé au méthotrexate (29 versus 6 % à la 12<sup>e</sup> semaine;  $p < 0,001$ ) ou de l'adalimumab associé au méthotrexate (29 versus 18 % à la 12<sup>e</sup> semaine;  $p$  nominal  $\leq 0,001$ ). L'upadacitinib associé au méthotrexate a également démontré une inhibition significative des dommages structuraux par rapport au placebo + méthotrexate. Un plus grand nombre de patients ont atteint la rémission dans le groupe upadacitinib en monothérapie que dans le groupe méthotrexate. Il s'agissait de patients ayant une réponse inadéquate au méthotrexate (étude SELECT monothérapie) et de patients naïfs de méthotrexate (étude SELECT-EARLY). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'upadacitinib sont les infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), les nausées (3,5 %), une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (2,5 %), et la toux (2,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont des infections graves, principalement des pneumonies et des cellulites.

*Dr Catherine Bailly, Nogent-sur-Marne*

*D'après un communiqué de presse du laboratoire AbbVie de décembre 2019.*

Nouvelles  
de l'industrie  
pharmaceutique

