



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 80

LE DIABETE IATROGENE ENQUETE AUPRES DE 165 PHARMACIENS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Israe EL HILA
Née le 13 Janvier 1997 à Oujda

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Diabète iatrogène; Prévention; Gestion; Enquête; Pharmacien

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّلْبُ بِحَانِكَ لَأَعْلَمُ لَنَا الْإِمَامُ عَلَيْنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA**

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers Rabat](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie

***Enseignant militaire**

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [*Dir. HMI Mohammed V Rabat*](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [*Dir. Hôp.Ar-razi Salé*](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [*Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
 Pédiatrie

****Enseignant militaire***

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
 Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophthisiologie
 Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSCHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Ne Urologie

***Enseignant militaire**

Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignant militaire***

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. BOUFETTAL Monsef
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT Hicham*
 Pr. BOUKHRIS Jalal*
 Pr. CHAFRY Bouchaib*
 Pr. CHAHDI Hafsa*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noul*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR***

****Enseignant militaire***

Dédicaces



A Dieu, le tout puissant :

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serai.

Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.





A ma très chère mère Madame Soraya BOUNOUH :

Aucun texte ni mot ne pourra exprimer mes sentiments d'amour, de gratitude et de reconnaissance envers vous. Vous êtes le foyer de tendresse, d'amour, d'affection, de joie, de sagesse et de pleins d'autres choses qui ne pourront jamais être traduits par des mots. Vous avez été toujours là pour moi avec vos encouragements, votre soutien et votre croyance en moi. Depuis mon jeune âge vous avez été la main et la voie qui me pousse vers l'avant. À chaque instant de frustration, il suffisait de penser à votre présence dans ma vie pour que tout rentre dans l'ordre. Vous êtes mon repère et mon vrai appui. Je ne pourrai jamais exprimer ma fierté d'être votre fille. Veuillez chère mère accepter dans ce travail le fruit de vos sacrifices et votre patience. Que dieu vous garde en bonne santé et vous préserve une vie pleine de bonheur. Je t'aime ma source de force.





A mon très cher père Monsieur Youssef EL HILA :

*Qui a attendu avec impatience le fruit de sa bonne éducation et ses dévouements.
Qui a sacrifié pour m'offrir toutes les conditions favorables pour ma formation et
ma réussite. Aucune dédicace et aucun mot ne peut exprimer le respect et l'amour
que je vous porte. Je vous remercie pour votre générosité, votre soutien, votre
compréhension et tous vos encouragements... Que ce modeste travail soit
l'expression de ma reconnaissance. Que Dieu, le tout puissant m'aidera à vous
servir encore plus et d'être une fierté pour vous.*



A mon très cher frère Merouane EL HILA :

Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance. Tu as su jouer le rôle d'un frère et d'un confident. Tu étais toujours un exemple noble de sacrifice et d'amour continu. J'espère que tu trouveras dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

A ma très chère sœur Douae EL HILA :

À mon coin de confort et de bonheur, à ma fierté et à ma chérie que nul ne peut remplacer. En cette occasion je tiens à te dire que tu es très spéciale et très précieuse pour moi. Je crois fortement en toi, sache que je serai à tes côtés chaque instant. Je ne pourrai jamais te remercier assez d'avoir renforcé ma motivation et de m'avoir toujours poussée à poursuivre mes rêves.

A ma très chère sœur Nour EL HILA :



À la plus douce des filles, à la plus merveilleuse des filles et à une source inépuisable d'amour et de bonheur. Tu as toujours été à mes côtés, toujours cru en moi et toujours fière de mes réalisations. Ta naissance est un vrai cadeau de DIEU, tu es un morceau de mon cœur qui ne cesse de briller. Je saisis l'occasion ce jour -là pour te dire à quel point je m'estime chanceuse de t'avoir dans ma vie ma princesse.

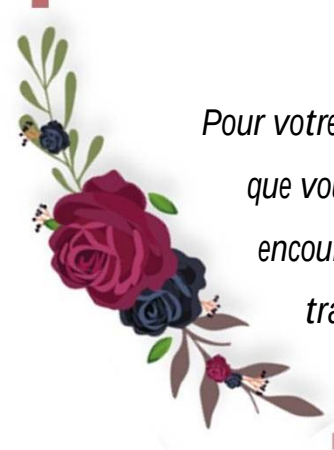
A ma très chère grand-mère Madame Aïcha MOULOUDI :

Je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie. Vos prières m'ont toujours donné du courage et de l'espoir que l'avenir sera meilleur et que les obstacles ne veulent rien dire devant la persévérance. Merci d'avoir toujours cru en moi. Mon amour envers vous est sans fin. Que Dieu vous préserve la santé et la longue vie. Veuillez trouver à travers ce travail mes sentiments les plus sincères.

A ma très chère tante et à ma deuxième maman Madame Ouafae NAJIMI :

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes. Merci pour les encouragements sans limites que vous ne cessez de manifester, pour votre aide précieuse, pour votre patience et pour votre relecture. Aucun mot et aucune phrase ne peuvent exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Veuillez trouver à travers ce manuscrit mes sentiments de gratitude les plus profonds.

**A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines et membres des familles
BOUNOUH et EL HILA :**



Pour votre présence chaleureuse à mes côtés, pour la chaleur familiale que vous me procurez, pour votre confiance en moi et pour vos encouragements sans cesse. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection et ma gratitude.



A mon cher cousin Ayoub BOUNOUH :

Le frère sur qui je peux toujours compter depuis des nombreuses années. Merci pour ton soutien sans faille et ton aide précieuse lors de mon écriture, pour tes conseils avisés et pour ta patience. Cette application n'aurait pu être créée sans ton aide, sans les longues heures que tu as sacrifié derrière ton écran. Un tout grand merci pour ton investissement dans ce travail.

A mon très cher Adil :

Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie. Tu as toujours cru en moi. Tu es et tu seras toujours mon pilier, tes encouragements m'ont amené là où je suis aujourd'hui. Merci de te soucier autant de mon bonheur et de mon bien-être, merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter les imprévus et les difficultés de la vie depuis qu'on se connaissait. Merci de me comprendre autant et de partager mes soucis, mes craintes et mes ambitions. Je te dédis ce travail qui n'aurait pas pu être achevé sans toi et j'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté.





***A mes très chères amies Camilia ECH-CHARAAOUI,
Chaymae ABDELLAOUI, Hanane EL HARRIF, Houda EL MOUTANNA,
Mariyam MAMAD, Rihab SKIKER, Soukaina ISSKIZZI, Souhair
HANBAZ et Sofia FELLAH :***

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon amour, mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux toujours compter. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté. Vos encouragements m'ont été un grand soutien et une force d'avancer. Vous m'avez toujours donné les bons conseils et vous avez toujours été à l'écoute. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous mes amis et mes collègues :

***Adam, Amine, Doha, Mohamed, Najma, Noura, Oumayma, Oussama, Sara,
Soufiane, Zakaria...***



Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs que nous avons partagés ensemble durant ces années d'études, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Remerciements



A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur Saida TELLAL

Professeur de biochimie

C'est un immense honneur de conclure mon parcours universitaire avec vous Madame. Merci d'avoir accepté ma demande d'encadrement et de m'avoir accordée ce travail. Votre générosité, votre soutien, votre sympathie, votre modestie, votre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles, m'obligent à vous témoigner mon profond respect et ma loyale considération. Il est impossible d'énumérer en ces quelques lignes vos remarquables qualités humaines et professionnelles. Je vous remercie pour les efforts déployés pour la réalisation de ce travail. Votre dévouement envers votre profession est un exemple à suivre durant notre carrière professionnelle. Je profite de cette occasion pour vous manifester ma profonde gratitude.





A notre Maître et Président de Jury de thèse

Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de microbiologie

C'est avec amabilité et gentillesse que vous avez accepté de présider le jury de notre thèse. C'est un honneur que vous nous faites pour l'intérêt porté à ce modeste travail. Nous sommes touchés par votre gentillesse et votre bienveillance. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude, reconnaissance et sincère respect.





A notre Maître et Jury de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Nous sommes profondément touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger notre travail. Nous exprimons en toute sincérité notre admiration pour vous autant que Professeur, ainsi pour l'homme que vous êtes. Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre gratitude.





A notre Maître et Jury de thèse

Monsieur le Professeur Abdellah DAMI

Professeur de biochimie pré-instrumentale

Nous vous remercions pour votre accueil joyeux et votre spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Veuillez cher Maître, trouver dans ce travail mon respect le plus profond et notre admiration pour vos qualités humaines.





Liste des abréviations

Abréviations

Ach	: Acétylcholine
ADA	: American Diabetes Association
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADO	: Antidiabétiques oraux
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	: Accident ischémique transitoire
Akt	: Protéine kinase B
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
AMPK	: Adenosine monophosphate-activated protein kinase
AOMI	: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
ARN	: Acide ribonucléique
ATCD F	: Antécédents familiaux
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CCR5	: Récepteurs de chimiokines 5
CMV	: Cytomégalovirus
CNI	: Calcineurin inhibition
CNOPS	: Caisse Nationale de Protection Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CREB	: C-AMP Response Element-binding protein
DPP-4	: Dipeptidyl peptidase-4
DPT	: Diabète post-transplantation
ETP	: Education thérapeutique du patient
FID	: Fédération internationale du diabète

GAD	: Glutamate acide décarboxylase
GAJ	: Glycémie à jeun
GH	: Growth hormone
GLP-1	: Glucagon-like peptide-1
GLUT	: Glucose transporter
GRE	: Glucocorticoid responsive elements
GTT	: Glucose Tolerance Test
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HDL	: High density lipoprotein
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA	: Human leukocyte antigen
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Inhibiteur calcique
ICN	: Inhibiteur de la calcineurine
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IL-6	: Interleukine 6
IMC	: Indice de masse corporelle
INNTI	: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI	: Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
IP	: Inhibiteurs de la protéase
IRS-1	: Insulin receptor substrate 1
IRS-2	: Insulin receptor substrate 2
IRT	: Insuffisance rénale terminale
ISRS	: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ITK	: Inhibiteurs de la tyrosine kinase
IV	: Intraveineux

LAR	: Leukocyte antigen-related
LDL	: Low density lipoprotein
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
NFAT	: Nuclear factor of activated T-cells
NICE	: National Institute for Health and Clinical Excellence
OGTT	: Oral Glucose Tolerance Test
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDK1	: Phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1)
PEC	: Prise en charge
PEPCK	: Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PEP	: Phosphoénolpyruvate
PPARγ	: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PTP1B	: Protein tyrosine phosphatase 1B
P13K	: Phosphoinositide 3-kinase
RHD	: Règles hygiéno-diététiques
SFD	: Société Francophone du Diabète
SGLT2	: Cotransporteur sodium-glucose de type 2
SREBP-1	: Sterol regulatory element-binding protein 1
TNFα	: Tumor necrosis factor α
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des Illustrations

Liste des figures

Figure 1: Physiopathologie du diabète de type 1.	9
Figure 2: Physiopathologie du diabète de type 2.	11
Figure 3: Critères de diagnostic du diabète.	13
Figure 4: Complications chroniques du diabète.	14
Figure 5: Exemples de schémas d'insulinothérapie optimisée.	20
Figure 6: Les différents mécanismes d'action des médicaments antidiabétiques.	24
Figure 7: Effets des glucocorticoïdes sur les organes insulino-dépendants.	29
Figure 8: La régulation transcriptionnelle des glucocorticoïdes.	30
Figure 9: Effets moléculaires des inhibiteurs de la calcineurine dans la pathogenèse du diabète	38
Figure 10: Facteurs de risque du diabète post-transplantation.	41
Figure 11: Facteurs de transcription impliqués dans la différenciation adipocytaire et leurs altérations chez les patients recevant un traitement par les antiprotéases.	44
Figure 12: Effets des antirétroviraux sur le tissu adipeux	45
Figure 13: Physiopathologie du diabète induit par les antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes.	52
Figure 14: Facteurs de risque du diabète chez les patients atteints de schizophrénie et traités par les antipsychotiques atypiques.	55
Figure 15: Physiopathologie du diabète induit par les diurétiques thiazidiques.	57
Figure 16: Profil glycémique des patients avec diabète cortico-induit.	71
Figure 17: Dépistage du diabète post-transplantation.	73
Figure 18: Répartition des pharmaciens selon la région.	97
Figure 19: Répartition des pharmaciens en fonction du sexe.	98
Figure 20: Répartition des pharmaciens selon le statut pharmaceutique.	99
Figure 21: Niveau de connaissance des pharmaciens sur le diabète iatrogène.	100
Figure 22: Sources d'information relatives au diabète iatrogène.	101
Figure 23: Fréquence du diabète iatrogène selon les pharmaciens.	102
Figure 24: Classes médicamenteuses induisant le diabète.	103

Figure 25: Classe médicamenteuse la plus fréquemment observée dans les diabètes iatrogènes.....	104
Figure 26: Facteurs de risque du diabète iatrogène selon les pharmaciens.	105
Figure 27: Pratiques professionnelles qui contribuent à la prévention du diabète iatrogène.	106
Figure 28: Règles hygiéno-diététiques et prévention du diabète iatrogène.	107
Figure 29: Pourcentages de participation des pharmaciens à la prévention du diabète iatrogène.	108
Figure 30: Pourcentages de suspicion d'un diabète iatrogène par les pharmaciens.....	109
Figure 31: Pourcentages d'orientation du patient vers un endocrinologue après suspicion du diabète iatrogène.....	110
Figure 32: Pourcentages de participation des pharmaciens à l'ETP pour la gestion du diabète iatrogène.....	111
Figure 33: Thèmes abordés pendant l'éducation thérapeutique du patient.	112
Figure 34: Pourcentages de suivi des patients après la survenue d'un diabète iatrogène.	113
Figure 35: Place du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène selon les participants.....	114
Figure 36: Amélioration du rôle du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène.	115
Figure 37: Pourcentages de motivation des pharmaciens pour participer à des formations sur la PEC du diabète iatrogène.	116

Liste des tableaux

Tableau I: Les différents types de diabète.	6
Tableau II: Glucocorticoïdes couramment utilisés et leurs demi-vies biologiques.	29
Tableau III: Définition du syndrome métabolique selon le National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) : 3 critères sur 5 doivent être présents.	32
Tableau IV: Facteurs de risque du diabète cortico-induit.	35
Tableau V: Classes antirétrovirales et risque de diabète.	47
Tableau VI: Anomalies métaboliques associées au traitement par les antipsychotiques atypiques.....	53
Tableau VII: Principaux mécanismes d'action des médicaments hyperglycémiants.	64
Tableau VIII: Aliments autorisés ou déconseillés en cas de corticothérapie prolongée.	76
Tableau IX: Impact des traitements de la polyarthrite rhumatoïde sur le métabolisme glucidique. ...	79



Sommaire

Introduction	1
Partie I : Généralités sur le diabète	4
I. Epidémiologie du diabète.....	5
II. Définition du diabète et du prédiabète	6
1. Définition du diabète	6
2. Définition du prédiabète	7
III. Physiopathologie et présentation clinique du diabète.....	7
1. Physiopathologie du diabète	7
1.1. Diabète de type 1	7
1.2. Diabète de type 2	9
2. Présentation clinique du diabète.....	11
2.1. Diabète de type 1	11
2.2. Diabète de type 2	11
IV. Diagnostic du diabète	12
V. Complications du diabète	13
1. Les complications chroniques du diabète	13
1.1. Les complications microvasculaires	14
1.1.1. La rétinopathie diabétique	14
1.1.2. La néphropathie diabétique	14
1.1.3. La neuropathie diabétique	15
1.2. Les complications macrovasculaires	15
1.3. Le pied diabétique	16
2. Les complications aiguës du diabète	16
VI. Prise en charge du diabète	17
1. Mesures hygiéno-diététiques	17
2. Traitement médicamenteux du diabète de type 1.....	18
3. Traitement médicamenteux du diabète de type 2	20
3.1. Les antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques	20
3.1.1. Les biguanides	20
3.1.2. Les sulfamides hypoglycémiants	21
3.1.3. Les glinides.....	21
3.1.4. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases.....	22
3.1.5. Les antidiabétiques impliquant la voie des incrétines	22
3.1.6. Les inhibiteurs de SGLT-2	23
3.2. L'insulinothérapie.....	24
Partie II : Le diabète iatrogène.....	25
I. Le médicament et le diabète.....	26
1. Définition du diabète iatrogène.....	26

2. Les principaux médicaments diabétoènes	26
3. Le diabète cortico-induit.....	27
3.1. Généralités	27
3.2. Epidémiologie du diabète cortico-induit.....	27
3.3. Indications des glucocorticoïdes.....	28
3.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète cortico-induit.....	29
3.5. Facteurs de risque du diabète cortico-induit	32
3.5.1. Facteurs de risque liés au patient	32
3.5.2. Facteurs de risque liés au traitement	33
4. Le diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine	35
4.1. Généralités	35
4.2. Epidémiologie du diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine	35
4.3. Indications des inhibiteurs de la calcineurine.....	36
4.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine.....	37
4.5. Facteurs de risque du diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine	39
4.5.1. Facteurs de risque liés au patient	39
4.5.2. Facteurs de risque liés au traitement	40
5. Le diabète induit par les antirétroviraux	41
5.1. Généralités	41
5.2. Epidémiologie du diabète induit par les antirétroviraux	42
5.3. Indications des antirétroviraux	43
5.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les antirétroviraux.....	43
5.5. Facteurs de risque du diabète induit par les antirétroviraux.....	46
5.5.1. Facteurs de risque liés au patient	46
5.5.2. Facteurs de risque liés au traitement	46
5.5.3. Facteurs de risque liés à la pathologie.....	48
6. Le diabète induit par les antipsychotiques atypiques	48
6.1. Généralités	48
6.2. Epidémiologie du diabète induit par les antipsychotiques atypiques	48
6.3. Indications des antipsychotiques atypiques.....	49
6.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les antipsychotiques atypiques ...	50
6.5. Facteurs de risque du diabète induit par les antipsychotiques atypiques	52
6.5.1. Facteurs de risque liés au patient	52
6.5.2. Facteurs de risque liés au traitement	53
6.5.3. Facteurs de risque liés à la pathologie	54
7. Le diabète induit par les diurétiques thiazidiques	55
7.1. Généralités	55
7.2. Epidémiologie du diabète induit par les diurétiques thiazidiques	56

7.3. Indications des diurétiques thiazidiques	56
7.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les diurétiques thiazidiques	56
7.5. Facteurs de risque du diabète induit par les diurétiques thiazidiques	58
7.5.1. Facteurs de risque liés au patient	58
7.5.2. Facteurs de risque liés au traitement	58
8. Autres classes / molécules et diabète iatrogène	59
8.1. Autres classes et diabète iatrogène	59
8.1.1. Les bêta-bloquants	59
8.1.2. Les statines	59
8.1.3. Les inhibiteurs de la mTOR.....	60
8.1.4. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase	60
8.1.5. Les œstroprogestatifs	61
8.1.6. Les Antidépresseurs	61
8.1.7. Les bêta-2-agonistes.....	62
8.2 Autres molécules et diabète iatrogène	62
II. Complications du diabète iatrogène	65
1. Complications du diabète cortico-induit.....	65
2. Complications du diabète post-transplantation	65
3. Complications du diabète induit par les antirétroviraux.....	66
4. Complications du diabète induit par les antipsychotiques atypiques	67
5. Complications du diabète induit par les diurétiques thiazidiques	67
III. Prise en charge du diabète iatrogène	68
1. Stratégies de prévention du diabète iatrogène.....	68
1.1. Stratégies de prévention liées au traitement diabétogène	68
1.2. Bilan pré-thérapeutique.....	70
1.3. Surveillance glycémique après la mise en place du traitement diabétogène.....	71
1.4. Surveillance lipidique	74
1.5. Mesures hygiéno-diététiques.....	75
1.5.1. Mesures diététiques.....	75
1.5.2. Activité physique	77
1.5.3. Arrêt du tabac/alcool.....	77
2. Stratégies de gestion du diabète iatrogène	77
2.1. Evaluation de la possibilité de changement du traitement « switching ».....	78
2.2. Traitement du diabète induit par les médicaments diabétogènes	81
2.2.1. Diabète cortico-induit.....	81
2.2.2. Diabète post-transplantation	83
2.2.3. Diabète induit par les antirétroviraux.....	84
2.2.4. Diabète induit par les antipsychotiques atypiques	86
2.2.5. Diabète induit par les autres médicaments diabétogènes	86

2.3. Traitement du diabète aggravé par les médicaments diabéto­gènes	87
3. Rôle de l'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge du diabète iatrogène	88
3.1. Définition de l'éducation thérapeutique du patient.....	88
3.2. Personnes concernées par l'éducation thérapeutique du patient	88
3.3. Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique du patient.....	89
3.4. Education thérapeutique et diabète iatrogène.....	89
IV. Diabète cortico-induit après traitement de la COVID-19.....	90
1. Association entre COVID-19, prise de glucocorticoïdes et diabète	90
2. Epidémiologie du diabète cortico-induit lors de l'infection par la COVID-19.....	90
3. Complications du diabète cortico-induit lors de la COVID-19.....	90
4. Prise en charge du diabète cortico-induit lors de la COVID-19.....	91
Partie III : Partie pratique.....	92
I. Introduction	93
II. Matériels et méthodes	94
1. Type d'étude	94
2. Lieu d'étude	94
3. Durée d'étude.....	94
4. Population d'étude.....	94
5. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	95
6. Elaboration du questionnaire destiné aux pharmaciens.....	95
7. Diffusion du questionnaire.....	96
8. Considérations éthiques	96
III. Résultats	97
1. Caractéristiques des pharmaciens participants.....	97
1.1. Lieu d'exercice des participants	97
1.2. Sexe des participants.....	98
1.3. Statut des participants	99
2. Evaluation des connaissances des pharmaciens vis-à-vis du diabète iatrogène	100
2.1. Niveau de connaissance sur le diabète iatrogène.....	100
2.2. Sources d'informations relatives au diabète iatrogène	101
2.3. Fréquence de survenue des hyperglycémies iatrogènes	102
2.4. Médicaments diabéto­gènes	103
2.5. Classe médicamenteuse la plus fréquemment observée dans le diabète iatrogène.....	104
2.6. Les facteurs de risque du diabète iatrogène	105
3. Place du pharmacien dans la prévention et la gestion du diabète iatrogène	106
3.1. Les pratiques professionnelles qui contribuent à la prévention du diabète iatrogène.....	106
3.2. Les mesures hygiéno-diététiques qui peuvent être conseillées pour prévenir le diabète iatrogène	107
3.3. Participation des pharmaciens à la prévention du diabète iatrogène	108

3.4. Suspicion d'un éventuel diabète médicamenteux.....	109
3.5. Orientation du patient vers un endocrinologue pour sa PEC	110
3.6. Participation des pharmaciens à l'ETP après la survenue du diabète iatrogène.....	111
3.7. Thèmes abordés durant l'ETP	112
3.8. Suivi des patients après la survenue du diabète iatrogène	113
3.9. Place du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène selon les participants	114
3.10. Amélioration du rôle du pharmacien dans la prise en charge du diabète iatrogène.....	115
3.11. Motivation des pharmaciens pour participer à des formations sur la PEC du diabète iatrogène	116
IV. Discussion	117
Conclusion.....	124
Résumés.....	126
Annexes	130
Bibliographie.....	135

Introduction

Le diabète est une pathologie métabolique en nette expansion dans le monde. Par son caractère ubiquitaire, sa fréquence, ses conséquences à long terme et ses coûts de prise en charge, le diabète est un problème de santé publique qui intéresse le monde entier, les pays industrialisés comme les pays émergents. Il existe deux formes principales de diabète, à savoir le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Ce dernier est, de loin, le plus fréquent, environ 10 fois plus commun que le diabète de type 1.

Outre ces deux formes classiques, il existe également une grande variété d'autres formes de diabète. En Décembre 2014, la dernière journée thématique, organisée par la Société Francophone du Diabète (SFD), a été consacrée entièrement aux diabètes dits atypiques. Le diabète iatrogène occupe, parmi ceux-ci une place non négligeable et doit être connu par les professionnels de santé. Il s'agit d'un diabète secondaire à la prise de médicaments largement utilisés dans la pratique clinique quotidienne.

Dans la littérature, il existe de nombreux médicaments connus pour provoquer une hyperglycémie ou un diabète. Il s'agit principalement des glucocorticoïdes, des neuroleptiques, des antirétroviraux, des immunosuppresseurs et de certains antihypertenseurs tels que les diurétiques thiazidiques. Les mécanismes d'action impliqués sont soit centraux au niveau de la régulation de la sécrétion insulinaire soit périphériques. La manifestation des perturbations glycémiques dépend pour une bonne part d'une prédisposition génétique ou de facteurs favorisants tels que l'âge, l'obésité, la sédentarité et la présence des antécédents personnels ou familiaux de diabète.

Le diabète d'origine médicamenteuse est souvent insoupçonné et peut être cliniquement asymptomatique. Cependant, une hyperglycémie sévère se manifestant par une acidocétose diabétique ou un coma hyperosmolaire peut survenir. L'hyperglycémie d'origine médicamenteuse peut également être un problème grave, car elle augmente le risque de complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires, de complications aiguës, d'infections et même de décès.

Dans certains cas, le diabète peut obliger le médecin à arrêter le traitement en cours afin de normaliser l'état glycémique du patient. Souvent, la poursuite du traitement diabétogène conduit à la prescription d'antidiabétiques, ce qui va alourdir le traitement initial. Enfin, si

l'hyperglycémie est installée, la pathologie initiale peut s'aggraver. Il est donc primordial de rappeler les différents aspects du diabète iatrogène, de connaître les différentes modalités de sa prévention et sa gestion et de sensibiliser les patients à risque au respect des règles hygiéno-diététiques et de la surveillance glycémique.

Notre travail de thèse est réparti en trois parties :

- La première partie présente un rappel concernant les principaux types de diabète à savoir le diabète de type 1 et le diabète de type 2.
- La deuxième partie consiste à présenter une revue de la littérature du diabète iatrogène. Dans cette partie, nous nous sommes également intéressés au diabète cortico-induit lors de l'infection par la COVID-19.
- La troisième partie sera sous forme d'une étude pratique dont l'objectif est d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur le diabète iatrogène, ainsi que pour mettre en évidence le degré de leur implication dans la prévention et la gestion de cet effet indésirable, notamment par l'éducation thérapeutique du patient.

Partie I :
Généralités sur le diabète

I. Epidémiologie du diabète

Au niveau mondial, le diabète représente un véritable problème de santé publique en termes de nombre de personnes atteintes de la pathologie, de complications aiguës et chroniques, de mortalité liée à la maladie et des dépenses des systèmes nationaux de santé et de protection sociale. Il est universellement reconnu que toutes les régions du monde connaissent une croissance rapide de la prévalence du diabète. (1)

La Fédération internationale du diabète (FID) a annoncé en 2019 dans la 9e édition d'Atlas du diabète que la prévalence mondiale de cette maladie est estimée à 9,3 % (463 millions de personnes) chez les adultes âgés de 20 à 79 ans. Elle passera à 10,2 % (578 millions) en 2030 et à 10,9 % (700 millions) en 2045. La prévalence est plus élevée dans les pays à revenu élevé (10,4 %) que dans les pays à faible revenu (4,0 %). (2)

La prévalence du diabète chez les femmes en 2019 a été estimée à 9,0 % contre 9,6 % chez les hommes. (2)

En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée à 4,6 % en 2012, et a été actualisée à 5,3% en 2020, soit plus de 3,5 millions d'individus recevant un traitement antidiabétique. Cette augmentation de la prévalence du diabète a été observée depuis les premières estimations qui ont été établies par l'assurance maladie en 2000. (3)

Au Maroc, le diabète cause plus de 24 000 décès chaque année. Entre 2011 et 2015, le nombre de personnes âgées de 20 ans et plus, atteintes de diabète est passé de 1,5 million à plus de 2 millions, soit une augmentation de 25 % en 5 ans. Par ailleurs, 625 000 personnes sont traitées pour le diabète dans les centres de santé nationaux et les hôpitaux, dont 15 000 enfants atteints de diabète de type 1. Ainsi, 80% des cas de diabète au Maroc sont de type 2, généralement liés aux facteurs favorisants.

Selon les chiffres du département de la santé, le diabète est considéré comme la première affection de longue durée des assurés de la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) et de la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS), soit respectivement 29 % et 40 %. Ainsi, les professionnels de santé insistent sur les modalités de prévention du diabète sucré, car le pourcentage des patients pris en charge en affections de longue durée consomme environ 50 % du budget mis à la disposition de toutes les pathologies. (4)

II. Définition du diabète et du prédiabète

1. Définition du diabète

Le diabète sucré désigne « un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique liée à une diminution de sécrétion d'insuline et/ou à une diminution de son efficacité ».

Le diabète peut entraîner des complications aiguës ou chroniques qui affectent différents organes tels que les reins, les yeux, le cerveau, le cœur, les vaisseaux sanguins et les pieds. (5)

Selon les experts de l'organisation mondiale de la santé (OMS), une personne est considérée comme diabétique si elle présente un des éléments suivants :

- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (ou 7 mmol/L), cette valeur doit être confirmée par une deuxième mesure.
- Glycémie ≥ 2 g/L (ou 11,1 mmol/L) et présence de signes cliniques du diabète.
- Glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose per os ≥ 2 g/L. (6)

La classification du diabète sucré a été revue par l'OMS et elle dépend de l'étiologie (tableau I). (5)

Tableau I: Les différents types de diabète. (5)

Diabète de type 1	Résulte d'une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas
Diabète de type 2	Caractérisé par une insulino-résistance et/ou un défaut de sécrétion d'insuline
Diabète gestationnel	C'est un trouble de tolérance glucidique qui se déclare pendant la grossesse
Autres types de diabète	Ils sont moins fréquents et comprennent les causes médicamenteuses, les affections génétiques, les affections du pancréas exocrine, les endocrinopathies et les infections

2. Définition du prédiabète

Le prédiabète est une élévation de la glycémie à jeun et/ou une diminution de la tolérance au glucose.

Selon les critères proposés par l'OMS, le prédiabète est défini par :

- **Une hyperglycémie à jeun** : glycémie comprise entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- **Et/ou une intolérance au glucose** : glycémie comprise entre 1,4 g/L (7,8 mmol/L) et 1,99 g/L (11,0 mmol/L), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. (7)

III. Physiopathologie et présentation clinique du diabète

1. Physiopathologie du diabète

1.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 représente moins de 10 % de l'ensemble des diabètes. Il est la conséquence d'une insulino-pénie absolue qui résulte de la destruction progressive et irréversible des cellules bêta des îlots de Langerhans qui sécrètent l'insuline. Ceci est induit par une réaction auto-immune qui implique les lymphocytes T, les cytokines et les auto-anticorps. (8)

Il survient brutalement chez un sujet jeune de poids normal ou maigre et n'ayant pas de grands antécédents familiaux de diabète. Cependant, la prévalence de l'obésité dans la population augmente et son début est de plus en plus précoce, ce qui signifie que certains cas de diabète type 1 peuvent survenir également chez les sujets jeunes et obèses. (9)

Dans l'histoire de la maladie, la production d'auto-anticorps tels que l'anti-acide glutamique décarboxylase (GAD), l'anti-tyrosine phosphatase IA2 et l'anti-insuline, reconnaissant des antigènes de la cellule sécrétrice d'insuline précède la destruction des cellules bêta et l'apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulino-pénie. (8)

Le développement du diabète type 1 est lié aux facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, toute personne présentant les marqueurs de prédisposition génétique ne développera pas nécessairement la maladie, ceci implique que d'autres facteurs liés à l'environnement doivent se surajouter pour provoquer la maladie.

- **Facteurs génétiques :**

Plusieurs études ont montré qu'il existe une prédisposition génétique au diabète de type 1, mais ce facteur génétique reste faible puisque seulement 6 à 10 % des malades ont des antécédents familiaux de diabète type 1.

Ainsi, la mise en évidence de marqueurs HLA a été une avancée majeure dans la compréhension de cette pathologie complexe. Les personnes porteuses des phénotypes HLA-DR3 et HLA-DR4 ont un risque élevé de développer ce type de diabète. (10)

- **Facteurs environnementaux :**

Le rôle des virus, en particulier des entérovirus comme le *Coxsackie* a été évoqué comme un principal facteur déclenchant de la réaction auto-immune suite au mimétisme moléculaire qui existe entre les séquences virales et les auto-antigènes des cellules bêta. Ainsi, la consommation d'aliments riches en nitrosamines ; composés toxiques pour les cellules bêta, en nitrites ou nitrates, l'introduction précoce de protéines du lait de vache chez des sujets à risque génétique, la carence en vitamine D et aussi l'obésité infantile, tous ces facteurs pourraient jouer un rôle important dans le déclenchement et la progression du processus auto-immunitaire du diabète de type 1. (10)

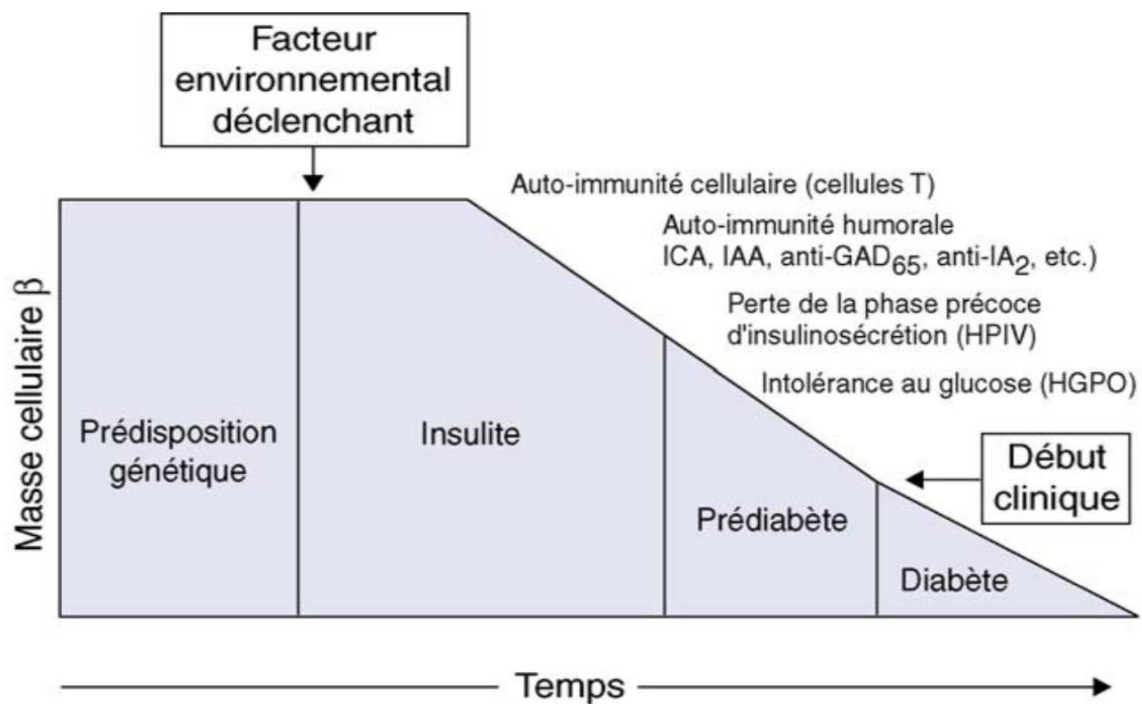


Figure 1: Physiopathologie du diabète de type 1. (11)

1.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est la forme la plus répandue, il représente près de 90 % de l'ensemble des diabètes. Cette forme englobe les personnes qui présentent une résistance à l'insuline couplée à une insulino-pénie relative. Bien que les étiologies spécifiques du diabète type 2 ne soient pas bien connues, la destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques ne se produit pas. (8,12)

Pendant de nombreuses années, le diabète de type 2 n'était observé que chez l'adulte mais il a commencé à toucher les enfants de plus en plus. (13)

C'est une maladie hétérogène où la contribution génétique est importante. Ainsi, les circonstances extérieures telles que le surpoids ou l'obésité sont également des facteurs qui favorisent la manifestation de la maladie.

Dans l'histoire de la maladie, on note une résistance plus ou moins sévère à l'action de l'insuline qui précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne particulièrement le foie, le muscle et le tissu adipeux, tissus cibles de l'hormone.

-**Au niveau hépatique** : elle se manifeste par une augmentation de la néoglucogenèse.

-**Au niveau musculaire** : on note une diminution de captation de glucose.

-**Au niveau du tissu adipeux** : elle se traduit par une lipolyse exagérée avec élévation des taux d'acides gras libres plasmatiques. (14)

Avec le temps, la sécrétion supplémentaire et permanente de l'insuline ne peut pas être maintenue pour surmonter la résistance à l'insuline, les cellules bêta vont connaître un dysfonctionnement et elles ne seront donc plus capables de produire l'insuline d'une quantité suffisante. On parle d'insulinopénie.

Ainsi, une exposition des cellules bêta à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras va aggraver la pathologie en entraînant avec le temps une apoptose cellulaire. On parle de glucotoxicité et de lipotoxicité. (15)

L'étiologie du **diabète de type 2** est déterminée par l'interaction de :

- **Facteurs génétiques** : la présence d'antécédents familiaux du diabète, des antécédents de diabète gestationnel et l'appartenance ethnique.
- **Facteurs environnementaux** : l'obésité ou le surpoids, la sédentarité, la mauvaise alimentation, le vieillissement, le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA) et l'hyperlipidémie. (13)

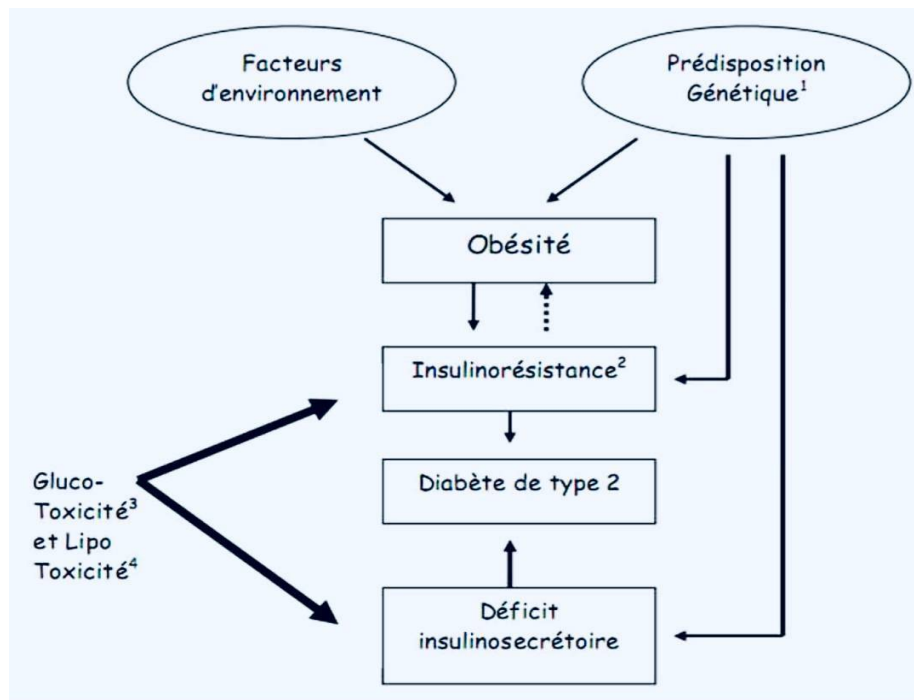


Figure 2: Physiopathologie du diabète de type 2. (16)

2. Présentation clinique du diabète

2.1. Diabète de type 1

Le patient se présente généralement dans le jeune âge, avec une installation rapide d'une symptomatologie grave qui se manifeste par l'amaigrissement, la polydipsie, la polyurie. La plupart du temps, la glycémie dépasse les valeurs de référence et les corps cétoniques sont présents dans les urines (cétonurie). Le traitement ne doit pas être retardé sinon l'acidocétose peut se développer et entraîner le décès du patient. (5)

2.2. Diabète de type 2

Les patients présentent généralement les symptômes typiques du diabète qui sont la polyurie, la polyphagie et la polydipsie. De plus, certains patients peuvent développer un coma hyperosmolaire non cétonique et/ou un sepsis. Un nombre non négligeable de patients reste longtemps asymptomatique et la maladie est découverte à l'occasion des dépistages. En raison de l'évolution insidieuse du diabète de type 2, le malade n'est souvent pas diagnostiqué

pendant plusieurs années et il peut se présenter pour la première fois avec des complications telles qu'une infection cutanée, urogénitale (balanite, mycose vaginale, cystite ...) une douleur et/ou des fourmillements des pieds liés à la neuropathie, des troubles visuels liés à la rétinopathie, des ulcères des pieds et un accident vasculaire cérébral (AVC). (5)

IV. Diagnostic du diabète

Pour bien vivre avec le diabète, le point de départ consiste en un diagnostic précoce. En effet, plus une personne vit avec un diabète non diagnostiqué et non traité depuis longtemps, plus ses résultats sanitaires sont compromis. (13)

Le diagnostic est simple chez la plupart des patients présentant les symptômes classiques du diabète. Il peut toutefois s'avérer difficile chez les sujets ayant juste une hyperglycémie modérée ou ceux qui sont asymptomatiques. Le diagnostic du diabète doit être confirmé biochimiquement avant la mise en place de tout traitement. (5)

Le diagnostic peut être posé sur la base d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/L ou d'une glycémie aléatoire ou d'une glycémie sur 2h lors d'un test de tolérance au glucose. Plus récemment, des organisations professionnelles dont l'American Diabetes Association, ont recommandé le dosage de l'hémoglobine glyquée A1C (HbA1c). L'HbA1c reflète la glycémie moyenne sur une période de 2 à 3 mois. Ce dosage permet de diagnostiquer le diabète avec un seuil supérieur ou égal à 6.5%. En effet, la mesure de l'HbA1c ne nécessite pas le jeûne, chose qui facilite grandement le dépistage du diabète chez les individus. (17)

CRITÈRES DE DIABÈTE	
Glycémie à jeun	≥126 mg/dl
HbA1c	≥6.5% (48 mmol/mol)
Glycémie non à jeun	>200 mg/dl en présence de symptômes d'hyperglycémie typiques
GTT*	OGTT après 2 heures ≥200 mg/dl

GTT: Glucose Tolerance Test

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

Figure 3: Critères de diagnostic du diabète. (18)

V. Complications du diabète

1. Les complications chroniques du diabète

Les complications chroniques du diabète sont nombreuses, insidieuses et souvent graves. On distingue **les complications microvasculaires** (microangiopathies) qui s'expriment davantage dans le diabète de type 1, **les complications macrovasculaires** (macroangiopathies) prépondérantes dans le diabète de type 2 et le pied diabétique. (19)

Les microangiopathies regroupent les lésions des petits vaisseaux sanguins, alors que les macroangiopathies regroupent les atteintes des vaisseaux de moyen et de gros calibre. (20)

Les complications microvasculaires comprennent la neuropathie, la néphropathie et la rétinopathie, tandis que les complications macrovasculaires comprennent les maladies cardiovasculaires, l'accident vasculaire cérébral et la maladie artérielle périphérique.

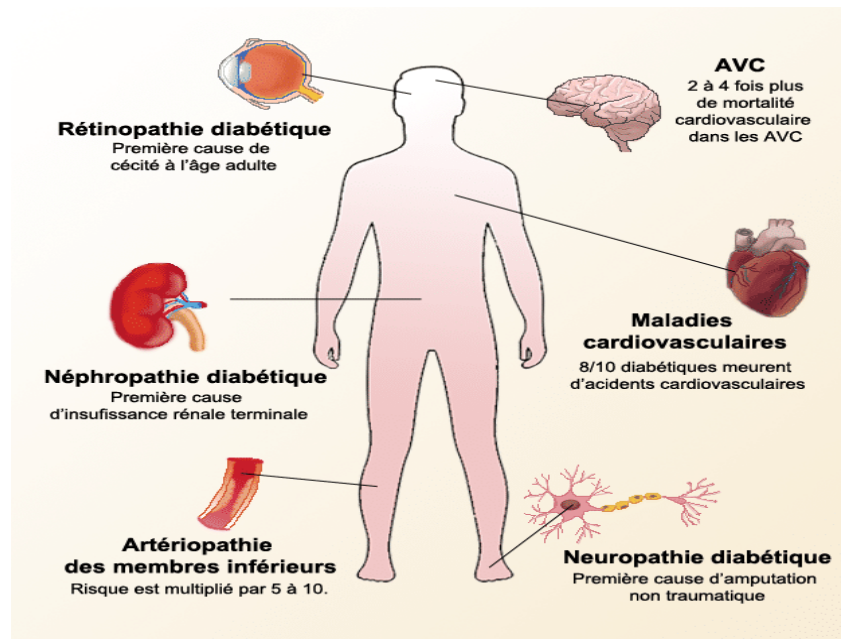


Figure 4: Complications chroniques du diabète. (21)

1.1. Les complications microvasculaires

1.1.1. La rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique est la complication la plus fréquente du diabète avec une prévalence globale d'environ 35% chez les patients diabétiques. Elle est considérée comme la principale cause de cécité acquise des diabétiques. L'hyperglycémie peut endommager gravement les vaisseaux sanguins de la rétine, entraînant des hémorragies, un décollement de la rétine et une cécité. La gravité de la rétinopathie dépend du moment du diagnostic, de la durée du diabète, du taux d'HbA1c, de l'âge, de l'utilisation de l'insuline, de la pression artérielle et de la présence de protéinurie. (19,22)

1.1.2. La néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique constitue la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale (IRT). Le pourcentage des patients atteints de diabète et qui développent une néphropathie diabétique est estimé entre 20 et 40%. (23)

La néphropathie diabétique est la conséquence de l'hyperglycémie chronique qui débute précocement par une hyperfiltration glomérulaire et une hypertrophie rénale, mais aux stades ultérieurs, on note une augmentation importante de l'albumine dans les urines et une diminution progressive de la capacité de la filtration glomérulaire. (24)

Chez les patients atteints de diabète de type 1, le développement d'une néphropathie est un évènement relativement tardif. Cependant chez les patients atteints de diabète de type 2, la protéinurie diabétique peut être présente au moment du diagnostic. (25)

1.1.3. La neuropathie diabétique :

Le diabète est une cause majeure d'atteintes nerveuses, principalement pour les nerfs périphériques les plus longs qui innervent les membres inférieurs. La polyneuropathie symétrique distale est la forme la plus fréquente de la neuropathie diabétique périphérique, elle peut entraîner une perte sensorielle, une faiblesse musculaire et un excès de douleurs qui contribuent à la diminution de la qualité de vie des patients. La neuropathie diabétique affecte environ 30% des personnes diabétiques. Le principal facteur de risque de la neuropathie diabétique est l'hyperglycémie, les autres facteurs de risques indépendants sont l'âge, la durée de la maladie, le tabagisme, l'HTA, la dyslipidémie, l'obésité ou le surpoids et la consommation d'alcool. (22,25)

1.2. Les complications macrovasculaires

Les complications macrovasculaires regroupent les atteintes des artères du moyen et de gros calibre, qui sont dues à l'athérosclérose, une maladie progressive qui se caractérise par l'accumulation dans la paroi des artères, de lipides, de cellules et d'éléments fibreux. (26)

Les macroangiopathies sont caractérisées par leur sévérité, leur précocité et leur fréquence élevée chez les patients diabétiques. L'analyse du lien entre le diabète et l'athérosclérose reste difficile car les facteurs de risque chez les diabétiques sont souvent multiples, complexes et font l'objet de nombreuses interactions. (26)

L'athérosclérose est devenue la principale cause de mortalité chez les diabétiques, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses. (27)

Les vaisseaux sanguins les plus touchés se situent :

- **Au niveau du cœur** : le risque majeur est la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) ou une angine de poitrine.
- **Au niveau cérébral** : la macroangiopathie peut entraîner un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT).
- **Au niveau des jambes et des pieds** : la macroangiopathie peut entraîner une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). (28)

1.3. Le pied diabétique

Le pied diabétique résulte de l'association de trois des principales complications du diabète : la neuropathie diabétique avec une insensibilité du pied aux traumatismes et une perte d'alerte douloureuse, l'artériopathie diabétique responsable d'une diminution de l'oxygénation tissulaire et d'un ralentissement de la cicatrisation, et l'infection causée par l'hyperglycémie chronique. (29)

Les personnes diabétiques ont un risque d'amputation des membres inférieurs 15 fois plus élevé que les personnes non diabétiques. (22)

2. Les complications aiguës du diabète

L'hypoglycémie ne peut pas être considérée comme une complication du diabète puisqu'elle est d'origine iatrogène (liée à la prise de médicaments antidiabétiques) mais, dans sa forme grave, elle peut être à l'origine de séquelles cognitives permanentes et d'une augmentation du risque d'AVC, d'IDM et de troubles du rythme cardiaque. Elle est fréquente dans le diabète de type 1 et 2.

L'acidose lactique, également ne constitue pas une vraie complication liée au diabète, car elle est secondaire à l'accumulation de lactates, conséquence d'une intoxication par la metformine en présence de contre-indications. Il s'agit d'une complication rare mais redoutable du diabète type 2.

La seule véritable complication aigüe du diabète de type 2 est le coma hyperosmolaire, cette complication métabolique touche surtout les personnes âgées fragiles dont le diabète de type 2 est méconnu ou négligé. Elle est la conséquence d'un défaut d'apport hydrique et d'une hyperglycémie non contrôlée, chacun de ces deux éléments présente un effet néfaste sur l'autre.

L'acidocétose diabétique, conséquence d'une carence absolue ou relative en insuline. Il en résulte une accumulation de corps cétoniques entraînant une acidose métabolique et des troubles de la vigilance pouvant conduire à un coma. Elle survient presque exclusivement dans le diabète de type 1, exceptionnellement, elle peut être observée dans le diabète de type 2. (19,29)

VI. Prise en charge du diabète

1. Mesures hygiéno-diététiques

Les recommandations diététiques et la pratique de l'activité physique sont des pierres angulaires de la prévention et du traitement initial du diabète quel que soit son type ou son état de progression. (9)

Dans le cas du **diabète de type 1**, l'alimentation doit être d'abord équilibrée, la plus proche possible de l'alimentation normale, souhaitée pour un sujet non diabétique. La fragmentation des apports glucidiques est importante notamment en 3 repas de base avec des collations qui peuvent aller jusqu'à 3 par jour. L'apport en glucides doit représenter 50 à 55 % de la ration énergétique et les lipides seulement 30 à 35 %. Les glucides qui doivent être privilégiés sont ceux ayant un index glycémique plus faible. Ainsi, les aliments riches en fibres végétales ont un index plus faible que ceux qui en sont dépourvus ou pauvres. Il est recommandé de favoriser la consommation des fruits et légumes frais et limiter les produits avec sucres ajoutés. (30,31)

Dans le cas du **diabète de type 2**, la lutte contre la résistance à l'insuline, passe avant tout par une réduction pondérale s'il existe un surpoids ou une obésité. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de mettre en place un régime hypocalorique sévère ; une alimentation

normocalorique et équilibrée, contrôlée en produits avec sucres ajoutés, suffit dans la majorité des cas. La somme des glucides et des acides gras monoinsaturés doit représenter environ 65% de la ration énergétique. La consommation de fibres végétales en quantité suffisante permet de réduire l'absorption des sucres alimentaires ajoutés et des graisses et se substituent à d'autres aliments plus caloriques. Ainsi, la consommation de légumes et fruits en quantités suffisantes apporte les micronutriments nécessaires à un bon équilibre alimentaire. (30,31)

Dans le cadre des deux types de diabète, l'activité physique régulière joue un rôle très important sur les plans métabolique, vasculaire et psychologique, à condition d'adapter la glycémie en fonction de l'activité.

Les exercices d'endurance sont les plus recommandés (marche, natation, vélo). En revanche, certaines activités sont déconseillées ou à pratiquer après avis médical et avec précaution comme les sports de combat qui peuvent causer des traumatismes oculaires, les sports sollicitant le système cardiovasculaire de façon brutale (haltérophilie, squash) et les activités avec un risque d'hypoglycémie (plongée, escalade). Les exercices qui peuvent causer un traumatisme du pied doivent être évités en cas de complication à type de neuropathie périphérique ou d'artériopathie des membres inférieurs. (6)

Il est également important de limiter la consommation d'alcool et d'entamer un sevrage tabagique le plus vite possible, une fois que le diagnostic du diabète est posé. En effet, le tabagisme aggrave les complications macrovasculaires et microvasculaires du diabète, quel soit de type 1 ou de type 2. (32,33)

2. Traitement médicamenteux du diabète de type 1

L'insuline constitue le seul traitement du diabète de type 1. Il s'agit d'une hormone hypoglycémiante qui agit en inhibant la production hépatique du glucose et en stimulant son utilisation périphérique par le muscle surtout et le tissu adipeux par l'intermédiaire des récepteurs à l'insuline. Elle est aussi anticatabolique, favorisant la pénétration intracellulaire du potassium. (33)

Le choix de l'insuline et des doses à administrer doit être adapté à chaque patient. L'objectif du traitement est l'obtention d'un équilibre glycémique correct soit une hémoglobine glyquée HbA1c à 7 %. Dans le but d'atteindre cet objectif glycémique recommandé, le schéma thérapeutique le plus efficace est représenté par le protocole dit « **basal bolus** » qui permet de couvrir les besoins de base et les hyperglycémies post-prandiales. (6)

Les insulines sont réparties schématiquement en fonction de leur durée d'action :

- **Les insulines rapides** : les insulines humaines présentent un délai d'action d'environ 30 minutes et une durée d'action d'environ 6 heures.
- **Les analogues rapides de l'insuline** : agissent en 10 à 15 minutes et leur action se maintient 3 jusqu'à 5 heures.
- **Les insulines protaminées NPH d'action intermédiaire** : ont un délai d'action moyen d'une heure et une durée d'action moyenne de 12 heures.
- **Les insulines pré-mélangées** : résultent d'un mélange d'insuline rapide ou d'analogue rapide et d'insuline de durée d'action intermédiaire, avec une durée d'action de 10 à 16h.
- **Les analogues lents de l'insuline** : l'insuline glargine dure environ 24 heures. L'insuline détémir a une durée d'action variable en fonction de la dose administrée de 12 heures à 0,2 UI/kg jusqu'à 20 heures à 0,4 UI/kg. La durée d'action du dégludec est d'environ 48 heures. (6)

L'insuline est délivrée soit par des injections sous-cutanées discontinues à des intervalles de temps variables selon le type de l'insuline soit en continu en sous-cutané au moyen d'une pompe externe ambulatoire. (30)

Le schéma « basal-bolus » comporte une couverture basale obtenue par 1 à 2 injections d'insuline lente (analogues à longue durée d'action) ou d'insuline NPH, et une insulinsation obtenue par 3 injections d'insuline rapide permettant de gérer les hyperglycémies post-prandiales. (6)

Les principaux effets indésirables de l'insulinothérapie sont l'hypoglycémie et la prise de poids. Les hypoglycémies surviennent surtout en cas de surdosage et sont favorisées par l'alcool, les exercices physiques inhabituels et le jeûne. (33)

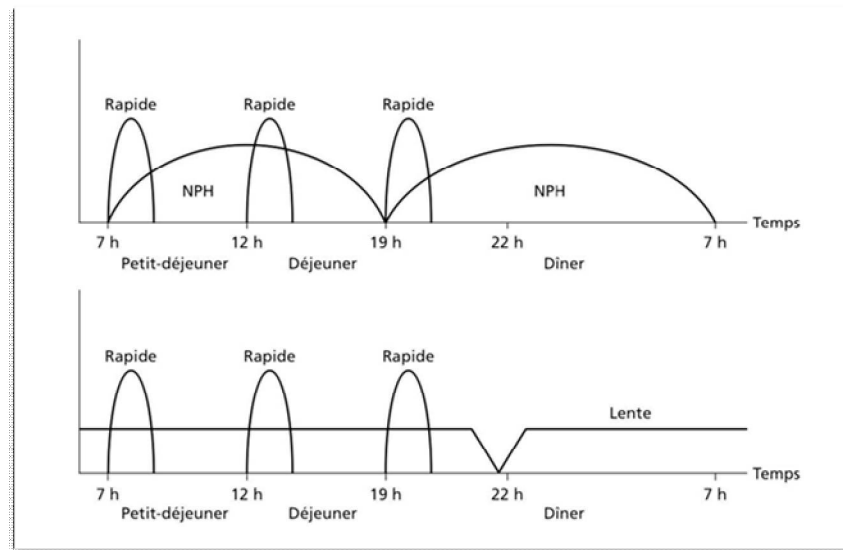


Figure 5: Exemples de schémas d'insulinothérapie optimisée. (6)

3. Traitement médicamenteux du diabète de type 2

3.1. Les antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques

3.1.1. Les biguanides

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes, le traitement de première intention d'un diabétique de type 2 repose sur la prescription de la metformine, en particulier chez le sujet qui présente une surcharge pondérale. (34)

La metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides. Elle a été mise sur le marché en France en 1979 pour la première fois sous l'appellation de Glucophage*. Elle agit en inhibant la néoglucogenèse hépatique, en réduisant l'absorption gastro-intestinale du glucose et en augmentant son utilisation par les tissus périphériques. La metformine permet de diminuer le taux de l'HbA1c d'environ 1,5 %.

Cette molécule se caractérise par sa faible capacité à provoquer des hypoglycémies et par son efficacité dans la prévention des complications macrovasculaires et microvasculaires. (34,35)

En revanche, l'effet indésirable qui nécessite une prudence particulière est l'acidose lactique favorisée par l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'intoxication éthylique, l'hypoxie ou par un surdosage. (33)

3.1.2. Les sulfamides hypoglycémiants

Le glibenclamide, le gliclazide, le glipizide et le glimépiride représentent les principaux sulfamides hypoglycémiants. Ce sont des antidiabétiques oraux indiqués dans le diabète de type 2 et qui permettent une réduction de l'HbA1c de 1% environ.

Les sulfamides hypoglycémiants agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques, c'est pourquoi cette classe thérapeutique est considérée après l'insuline, comme la cause la plus souvent rapportée d'hypoglycémies iatrogènes. Une prise de poids est également observée surtout au début du traitement. Depuis plusieurs décennies, un sur-risque cardiovasculaire a été rapporté lors de la prise des sulfamides hypoglycémiants, avancé comme un motif incitant à privilégier les autres classes d'antidiabétiques. (33,36,37)

3.1.3. Les glinides

Les glinides ont le même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiants. Ce sont des insulinosécréteurs d'action plus rapide et de plus courte durée que les sulfamides. Ils permettent également une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1 %. (38)

Le répaglinide est le seul représentant de cette classe médicamenteuse. Cet antidiabétique oral doit être instauré d'une manière progressive, en débutant par la dose la plus faible puis en augmentant par palier si besoin. En raison de la demi-vie très courte du répaglinide, ce dernier doit être administré à chaque repas. Ainsi, il a l'avantage de réduire le risque d'hypoglycémie par rapport aux sulfamides hypoglycémiants. (39)

Les hypoglycémies généralement modérées, sont principalement favorisées par une insuffisance rénale ou hépatique sévères, un exercice physique inhabituel, une alimentation insuffisante ou surviennent en cas de surdosage. (33)

3.1.4. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont des antidiabétiques oraux dont le principal représentant est l'acarbose. Ce dernier agit en inhibant les enzymes alpha-glucosidases qui décomposent les disaccharides en monosaccharides. Par cette action, les inhibiteurs des alpha-glucosidases réduisent l'hyperglycémie post-prandiale. D'une façon générale, l'efficacité en termes de réduction du taux d'HbA1c est cependant assez limitée, soit de 0,5 à 0,7 %. (40,41)

Ces antidiabétiques présentent surtout des effets indésirables digestifs de type flatulence et météorisme, directement liés au mécanisme d'action. (41)

3.1.5. Les antidiabétiques impliquant la voie des incrétines

Ces classes thérapeutiques sont assez récentes. Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines après une prise alimentaire. La principale incrétine présente naturellement dans l'organisme humain est le glucagon-like peptide 1 (GLP-1). En revanche, il a une demi-vie très courte et il est rapidement dégradé par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Le GLP-1 n'est sécrété qu'en cas de prise alimentaire, ce qui réduit le risque d'hypoglycémie. Il permet la stimulation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par les cellules bêta du pancréas, inhibe la sécrétion de glucagon, favorise la prolifération et la néogenèse de cellules bêta pancréatiques. De plus, il ralentit la vidange gastrique, ce qui permet de diminuer le pic de glycémie post-prandiale et de provoquer une sensation de satiété. On note également une réduction de l'appétit induite par le GLP-1 en stimulant les récepteurs du système nerveux central, ce qui contribue à une perte de poids.

Deux stratégies thérapeutiques impliquent la voie des incrétines :

- **Les analogues du GLP-1 ou incrétinomimétiques** : ils sont représentés par le liraglutide et l'exénatide, ce sont des peptides analogues synthétiques qui miment les effets du GLP-1. Ils résistent à l'action de la DPP-4 et ils sont administrés par voie sous-cutanée.

- **Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines :** ils sont représentés par la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine, sont des inhibiteurs très puissants de la DPP-4, qui agissent en augmentant les concentrations du GLP-1 endogène par blocage de sa dégradation physiologique. Ils sont administrés par voie orale.

Les données cliniques indiquent que les médicaments impliquant la voie des incrétines peuvent réduire l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,5 à 1 %. (42)

Les effets indésirables des analogues du GLP-1 sont dominés par les troubles digestifs surtout en début du traitement (nausées et vomissements) et les hypoglycémies en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. Pour les inhibiteurs de la DPP-4, des troubles hépatiques ont été rapportés avec la vildagliptine et de rares cas de réactions allergiques, rash et angio-œdèmes ont été rapportés sous sitagliptine, surtout lorsque ce dernier est associé à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). (6)

3.1.6. Les inhibiteurs de SGLT-2

Les stratégies de prise en charge du diabète de type 2 se sont enrichies au cours de ces dernières années par l'apport de nouvelles classes thérapeutiques, notamment les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Ils agissent sur la recapture du glucose au niveau rénal.

L'inhibition de SGLT-2 va permettre une réduction de la réabsorption rénale du glucose, ce qui favorise son excrétion urinaire. Cette classe entraîne une glycosurie, sans hypoglycémie car elle ne stimule pas directement la sécrétion d'insuline. Les inhibiteurs des SGLT-2 permettent une réduction de la glycémie et de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 1%. (43, 44,45)

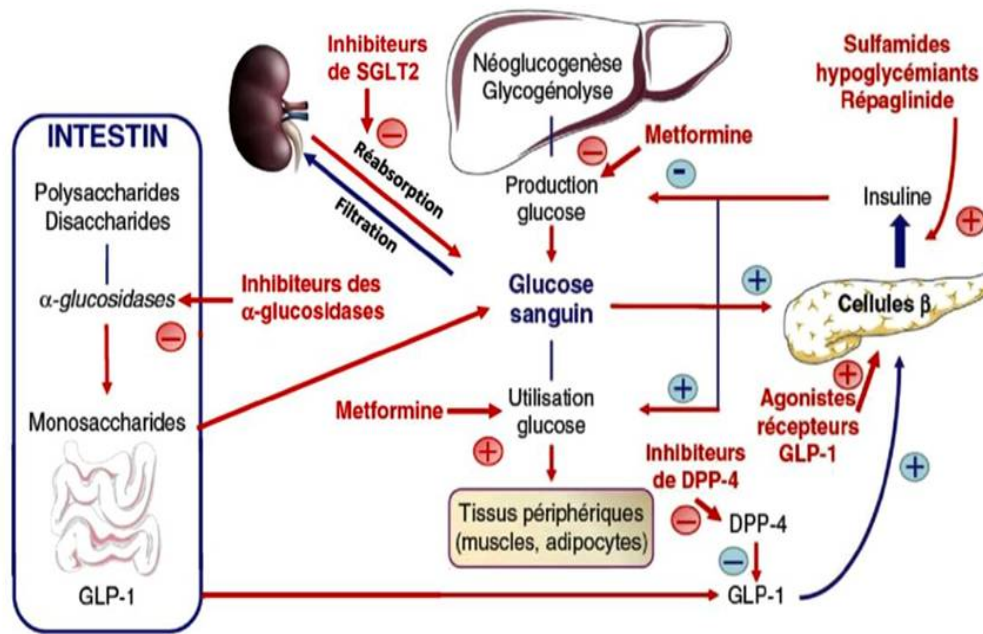


Figure 6: Les différents mécanismes d'action des médicaments antidiabétiques. (45)

3.2. L'insulinothérapie

Lorsque les traitements antidiabétiques ne permettent plus d'atteindre l'objectif glycémique recommandé, la mise en place de l'insulinothérapie devient indispensable. (46)

Dans le diabète de type 2, l'insuline est la plupart du temps introduite « en basal » soit 1 à 2 injections par jour d'insuline lente, en association aux antidiabétiques oraux et/ou injectables. Puis, progressivement, ces derniers seront remplacés par des bolus d'insuline rapide avant un ou plusieurs repas, en complément de l'insuline basale. Les besoins en insuline sont en fonction de chaque patient. (6)

L'instauration de l'insulinothérapie dans le cadre du diabète de type 2 doit faire l'objet d'une discussion avec le patient et son entourage dans le cadre d'une éducation thérapeutique appropriée, Elle doit être accompagnée et précédée d'une autosurveillance glycémique et doit faire l'objet d'un apprentissage. (33)

Partie II :
Le diabète iatrogène

I. Le médicament et le diabète

1. Définition du diabète iatrogène

Plusieurs médicaments d'usage plus ou moins courant peuvent causer des anomalies du métabolisme glucidique et révéler ou induire un diabète dit iatrogène. Le diabète développé peut être réversible si le médicament est arrêté comme il peut être irréversible. (47,48)

Il faut noter que souvent d'autres facteurs génétiques (antécédents familiaux ou personnels de diabète) ou environnementaux (syndrome métabolique, surpoids ou obésité) sont présents chez les sujets atteints de cette pathologie. (9,49)

Le délai d'apparition de l'hyperglycémie d'origine médicamenteuse est variable. Cela dépend du médicament en cause et peut apparaître quelques heures ou plusieurs semaines, voire des mois, ou des années après le début du traitement. (50)

2. Les principaux médicaments diabétogènes

Les classes pharmacologiques les plus fréquemment impliquées dans l'apparition d'un diabète d'origine médicamenteuse sont :

- Les glucocorticoïdes tels que la prednisone, le méthyl prednisolone et la dexaméthasone.
- Les inhibiteurs de la calcineurine tels que le tacrolimus et la cyclosporine.
- Les antirétroviraux tels que le ritonavir.
- Les antipsychotiques atypiques tels que l'olanzapine et la clozapine.
- Les diurétiques thiazidiques tels que l'hydrochlorothiazide.

De plus, d'autres classes médicamenteuses, y compris les bêta-bloquants, les statines, certains agents anticancéreux, les inhibiteurs de tyrosine kinase, les analogues de la somatostatine, l'interféron, l'isoniazide sont également réputés avoir un effet diabétogène pouvant entraîner des complications à long terme. Les médicaments diabétogènes sont regroupés en fonction du mécanisme par lequel ils induisent le diabète. (48,51)

3. Le diabète cortico-induit

3.1. Généralités

Le diabète cortico-induit est une pathologie secondaire à un traitement par corticothérapie. Cette dernière est l'une des thérapeutiques les plus utilisées en médecine. Ainsi, les glucocorticoïdes constituent la cause la plus fréquente de survenue d'un diabète iatrogène et qui nécessitent parfois un traitement urgent comme l'initiation de l'insulinothérapie. (52,53)

Les glucocorticoïdes exacerbent non seulement l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète sucré connu, mais provoquent également un diabète sucré chez les patients sans hyperglycémie documentée avant le début du traitement. En revanche, un diabète connu ne constitue pas une contre-indication à l'administration de glucocorticoïdes à condition d'adapter la surveillance glycémique et la thérapeutique hypoglycémisante. L'hyperglycémie induite est essentiellement post-prandiale et se développe généralement dans les heures qui suivent la prise du traitement. Elle peut être modérée ou sévère. Elle peut se résoudre après l'arrêt du traitement comme elle peut être irréversible et donner lieu à un diabète. (52,54,55)

3.2. Epidémiologie du diabète cortico-induit

La prévalence d'un métabolisme anormal du glucose chez les patients ayant subi une greffe d'organe et qui subissent une corticothérapie a été rapportée de 17 % à 32 %. Ainsi, le diabète cortico-induit avait une prévalence encore plus élevée chez les patients traités avec des glucocorticoïdes pour une polyarthrite rhumatoïde. Une méta-analyse récente a indiqué que les taux d'hyperglycémie et de diabète induits par les glucocorticoïdes étaient respectivement de 32,3 % et 18,6 %. D'autres études sur la prévalence du diabète cortico-induit associé à différentes maladies ont rapporté des résultats variables, ce qui en fait un défi imprévisible pour les médecins généralistes et les endocrinologues. Ainsi, l'incidence de l'hyperglycémie chez les patients hospitalisés sans antécédents connus de diabète et traités par les glucocorticoïdes est supérieure à 50 %.

La durée de prise, la puissance relative et la dose absolue des glucocorticoïdes jouent un rôle dans la survenue du diabète cortico-induit. L'odds ratio de présenter un diabète d'apparition récente après la prise de glucocorticoïdes dans diverses études a été signalé comme allant de 1,36 à 2,31. (56)

3.3. Indications des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont largement utilisés dans presque toutes les spécialités de la médecine. L'usage d'une corticothérapie aiguë à court terme peut être observée dans l'exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, les protocoles de chimiothérapie, la goutte aiguë, la méningite bactérienne et chez les femmes enceintes pour la maturation pulmonaire du fœtus.

L'utilisation chronique de la corticothérapie est indiquée dans les maladies pulmonaires telles que la pneumonie d'hypersensibilité, la pneumonie interstitielle idiopathique, la sarcoïdose, les maladies auto-immunes, les maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques et la myasthénie grave et elle est indiquée également dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Les glucocorticoïdes jouent également un rôle important dans la modulation du système immunitaire après une transplantation d'organes. (57,58)

Bien que largement prescrits pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, les glucocorticoïdes ont divers effets secondaires métaboliques courants, notamment le diabète, l'hypertension artérielle et l'ostéoporose car les effets bénéfiques sont doses-dépendants, mais ne sont pas sélectifs. (57,58)

Tableau II: Glucocorticoïdes couramment utilisés et leurs demi-vies biologiques. (59)

Nom	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	8-12
Cortisone acétate	8-12
Prednisone	12-36
Prednisolone	12-36
Méthylprednisolone	12-36
Triamcinolone	12-36
Bétaméthasone	36-54
Dexaméthasone	36-54

3.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète cortico-induit

Les diabètes observés dans un contexte de corticothérapie ont de nombreux points en commun avec le diabète de type 2. En effet, les glucocorticoïdes induisent une insulino-résistance principalement au niveau du foie, du muscle squelettique et de l'adipocyte, ainsi qu'une altération directe de la sécrétion d'insuline. (52)

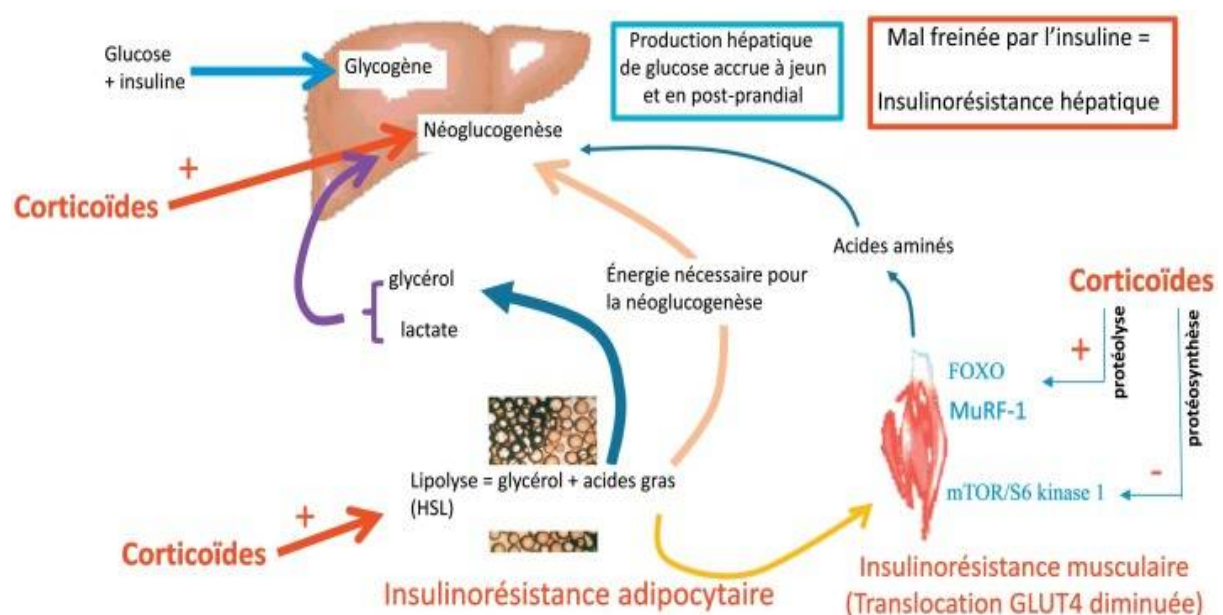


Figure 7: Effets des glucocorticoïdes sur les organes insulino-dépendants. (52)

● Effets des glucocorticoïdes sur la néoglucogenèse hépatique

Les glucocorticoïdes ont un effet direct sur la néoglucogenèse hépatique, dont l'enzyme clé est la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK). Cette enzyme permet la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate (PEP), première étape de la néoglucogenèse. La régulation de cette enzyme est principalement transcriptionnelle grâce à des séquences d'ADN particulières régulatrices situées dans le promoteur du gène.

Après la pénétration du glucocorticoïde dans la cellule, il se lie à son récepteur, formant un complexe glucocorticoïde-récepteur. Le complexe migre dans le noyau grâce à l'importine 13, il pourra ensuite se lier sous forme d'homodimères, à une séquence nucléotidique d'ADN nommée GRE (éléments de réponse aux glucocorticoïdes) située dans le promoteur du gène de la PEPCK afin d'en activer la transcription. Le glucocorticoïde réduit donc la transcription des gènes inflammatoires et augmente la transcription des gènes anti-inflammatoires et métaboliques notamment la PEPCK. On note alors une augmentation de la libération hépatique du glucose (figure 8). (52,60)

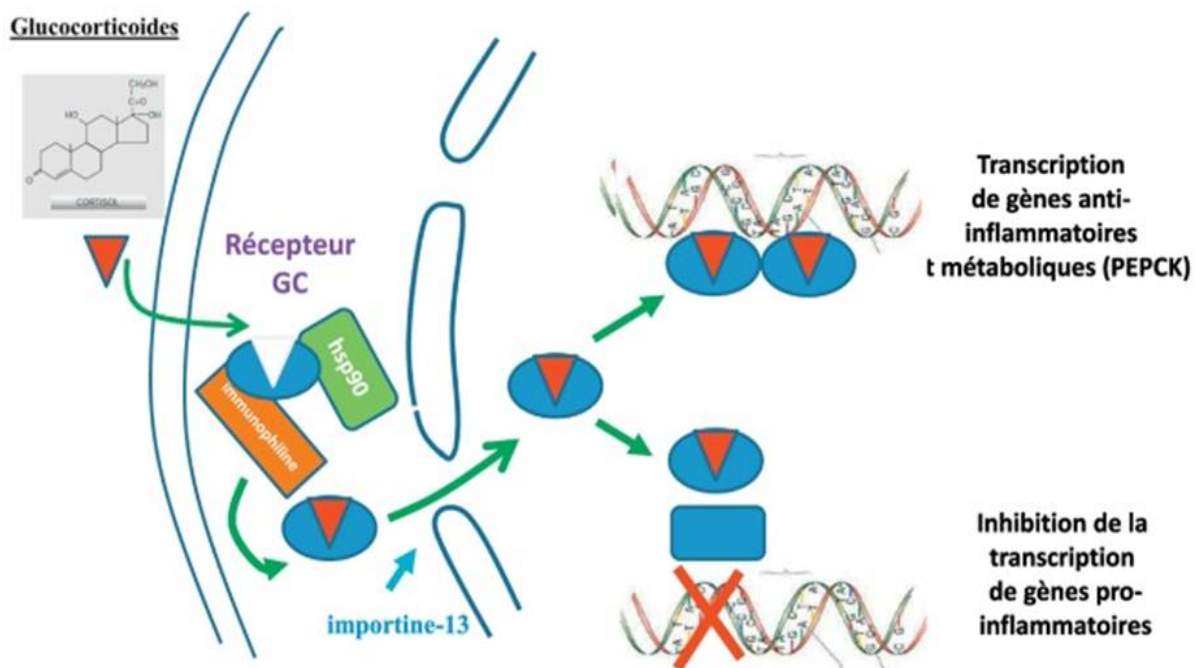


Figure 8: La régulation transcriptionnelle des glucocorticoïdes. (52)

D'autres données montrent que la néoglucogenèse hépatique est également favorisée par une exagération de la lipolyse adipocytaire et de la protéolyse expliquant l'augmentation la disponibilité des acides gras, de glycérol ainsi que des acides aminés, principaux substrats de la néoglucogenèse hépatique. Ainsi, l'accumulation d'acides gras libres dans le sang entraîne une insulino-résistance suivie par une augmentation de la néoglucogenèse. (52,60)

- **Effets sur les autres tissus cibles**

Au niveau du muscle squelettique, les glucocorticoïdes induisent une insulino-résistance et donc une réduction de la translocation de transporteurs de glucose GLUT-4 non seulement par réduction de la masse musculaire liée à l'afflux d'acides gras vers le muscle, mais également par une réduction d'IRS-1, substrat majeur du récepteur de l'insuline et qui nécessite une phosphorylation afin de stimuler le transport du glucose par l'insuline. À l'inverse, les glucocorticoïdes augmentent l'expression des gènes codants pour la protéin-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) et le leukocyte antigen-related (LAR), deux enzymes qui réduisent la phosphorylation de l'IRS-1. Ainsi, les glucocorticoïdes augmentent l'expression du récepteur de type 1 à l'interleukine 6 (IL6R1) ce qui augmente la sensibilité musculaire du muscle squelettique à l'IL-6 induisant par la suite, une insulino-résistance musculaire.

De plus, les glucocorticoïdes augmentent la production hépatique d'IL-6 et cette cytokine induit une insulino-résistance adipocytaire en réduisant la transcription des gènes qui codent pour GLUT-4 et l'IRS-1, la quantité de protéine IRS-1 ainsi que sa phosphorylation sous l'action de l'insuline. (52,61)

- **Effets sur les cellules bêta de Langerhans**

Il a été démontré que la prednisolone à la dose de 30 mg par jour pendant 15 jours ou la dexaméthasone à la dose de 15 mg par jour pendant 3 jours pouvait altérer la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose chez des sujets sains.

Pour comprendre les mécanismes, Lambillotte C et al. ont étudié les effets d'un traitement par dexaméthasone sur des îlots normaux de souris. Ils ont ainsi pu montrer que la dexaméthasone avait un effet délétère direct et qui est dose-dépendant sur la sécrétion de l'insuline. La première et la seconde phase de la sécrétion d'insuline étaient réduites et ceci du fait d'une altération des mouvements calciques intracellulaires, essentiels pour l'exocytose des vésicules d'insuline. En revanche, les mécanismes moléculaires restent à être précisés. (52)

● Effets sur les incrétines

Les mécanismes mis en jeu ne sont pas encore complètement connus. Il a été démontré que les cellules L intestinales qui sécrètent le GLP-1 expriment des récepteurs aux glucocorticoïdes. En effet, la dexaméthasone induit dans les cellules GLUTag (cellules qui sécrètent le GLP-1) une réduction de la sécrétion de GLP-1 par un effet direct de réduction de l'expression et/ou de l'activité de canaux K⁺ nécessaires à l'exocytose des vésicules contenant le GLP-1. La dexaméthasone réduit également l'adénosine monophosphate cyclique intracellulaire (AMPC) qui est un médiateur nécessaire pour la sécrétion de l'incrétine. (62,63)

3.5. Facteurs de risque du diabète cortico-induit

3.5.1. Facteurs de risque liés au patient

Les populations à risque de développer un diabète sous glucocorticoïdes sont tous les patients ayant les facteurs de risque habituels du diabète de type 2 comme l'âge avancé, l'IMC élevé, les antécédents familiaux ou personnels du diabète y compris le diabète gestationnel ou le diabète lors d'une précédente corticothérapie, l'existence d'un prédiabète, d'un syndrome des ovaires polykystiques ou d'un syndrome métabolique (tableau III). (52,64)

Tableau III: Définition du syndrome métabolique selon le National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) : 3 critères sur 5 doivent être présents. (65)

Critères	Seuil diagnostique
- Obésité abdominale	> 102 cm (hommes) ; > 88 cm (femmes)
- Pression artérielle	≥ 130/85 mm Hg
- Triglycérides	≥ 1,50 g/l
- HDL-cholestérol	< 0,40 g/l (hommes) ; < 0,50 g/l (femmes)
- Glycémie	≥ 1,10 g/l

En effet, l'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes est systématique, mais l'hyperglycémie n'est pas observée obligatoirement. Ceci s'explique par la capacité différente de chaque individu à adapter sa sécrétion d'insuline proportionnellement au développement de l'insulinorésistance. Seuls les faibles sécréteurs en insuline développent une hyperglycémie voire un diabète. Il a été démontré que cette limitation de l'adaptabilité de la cellule bêta pancréatique à son environnement est d'origine génétique suggérant que les patients devenant diabétiques sous glucocorticoïdes ont des risques élevés de développer un diabète de type 2 ou un diabète gestationnel au cours de leur vie et indépendamment de toute prise médicamenteuse. (52,64)

3.5.2. Facteurs de risque liés au traitement

Selon la Base Nationale Française de Pharmacovigilance, les glucocorticoïdes observés dans les hyperglycémies iatrogènes, enregistrés jusqu'au 31 décembre 2008 sont : (66)

- La méthylprednisolone.
- La prednisone.
- Le prednisolone.
- La bétaméthasone.
- L'hydrocortisone.
- La dexaméthasone.

L'hyperglycémie induite lors de l'initiation d'un traitement par les glucocorticoïdes est en fonction de la durée du traitement, de la dose administrée, ainsi que la voie d'administration. (53)

• Selon la durée du traitement et la dose administrée :

L'usage d'une corticothérapie en cure courte ; moins d'une semaine et à une dose inférieure à 0,5 mg/kg/j, fréquemment utilisée dans les affections inflammatoires ou infectieuses aiguës, n'a pas de conséquences considérables en l'absence de diabète préexistant. En revanche, la corticothérapie prolongée pendant une durée supérieure à 3 mois, a des effets hyperglycémisants marquants dès que la dose dépasse 10 mg par jour, et particulièrement chez les personnes âgées. (67,68)

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par exemple, les données ont montré que l'utilisation d'une cure courte de glucocorticoïdes, même à forte dose, ne semble pas altérer le métabolisme glucidique chez les patients atteints de PR active. En revanche, les paramètres glucidiques se dégradent lors d'une utilisation prolongée des glucocorticoïdes avec un risque de développer un diabète non négligeable. (69)

D'autres études ont montré que chez les patients hospitalisés et dont les corticothérapies s'administrent à fortes doses, l'incidence de l'hyperglycémie est plus élevée chez eux que chez les patients traités en ambulatoire. Ainsi, certaines études ont montré que 10-40% des patients sous corticothérapie prolongée développeront un diabète. (70)

• **Selon la voie d'administration :**

Les glucocorticoïdes injectables par voie intraveineuse utilisés sous la forme de bolus à fortes doses ont un effet métabolique aigu pouvant être à l'origine d'une hyperglycémie majeure. Il a été prouvé que les bolus IV, ainsi que la voie orale, représentent les principales voies d'administration en cause d'un déséquilibre glycémique sous glucocorticoïdes. En effet, les taux de glucose chez la plupart des individus augmentent environ 4 à 8h après l'administration de glucocorticoïdes oraux et plus tôt après l'administration de glucocorticoïdes intraveineux. Néanmoins, les formes utilisées pour les injections intramusculaires ou pour les injections intra articulaires ont un effet prolongé pendant six à neuf semaines avec des répercussions imprévisibles quant à l'importance de l'hyperglycémie. L'impact métabolique des collyres, des topiques ou des aérosols à base de glucocorticoïdes est beaucoup plus faible mais à ne pas négliger. Il est rare que ces voies d'administration soient à l'origine d'un diabète avéré, mais elles peuvent être à l'origine d'un déséquilibre métabolique chez un diabétique traité. (53,71)

Tableau IV: Facteurs de risque du diabète cortico-induit. (52,71)

Facteurs de risque d'hyperglycémie lors d'une corticothérapie
-Doses thérapeutiques élevées : prednisolone > 20 mg, hydrocortisone > 50 mg, dexaméthasone > 4 mg -Durée prolongée de la corticothérapie -Voie d'administration : voie injectable IV, voie orale - Age > 45 ans -Surpoids ou obésité -Antécédents familiaux ou personnels de diabète -Prédiabète -Syndrome métabolique -Syndrome des ovaires polykystiques

4. Le diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine

4.1. Généralités

Depuis l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, le pronostic post-transplantation s'est nettement amélioré. En revanche, leur utilisation s'est également accompagnée d'une augmentation de l'incidence du diabète post-transplantation, dont l'impact négatif sur la morbi-mortalité cardiovasculaire est clairement établi. (72)

Le délai d'apparition du diabète post-transplantation est variable, il peut se manifester dans les 6 premiers mois suivant la transplantation, mais certains patients peuvent être touchés beaucoup plus tard, entre 12 à 36 mois après la transplantation. L'hyperglycémie ainsi induite peut être sévère surtout chez les patients souffrant d'un stress opératoire. (73,74)

4.2. Epidémiologie du diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine

L'apparition d'un diabète de novo après une transplantation d'organes est fréquente, soit de 13 % à 36 %. Avant l'apparition de la cyclosporine, le recours aux glucocorticoïdes, dont l'effet diabétogène est connu et dont les mécanismes ont été décrits, exposait à un risque > 20%. Par la suite, l'usage de la cyclosporine a permis une réduction de la dose des

glucocorticoïdes associée à une diminution de la fréquence du diabète. L'utilisation plus récente du tacrolimus s'est traduite par une nouvelle augmentation du diabète qui est dose-dépendante et qui atteint ou dépasse 20 %. (75)

Ainsi, la prévalence du diabète post-transplantation chez les patients greffés rénaux est de 23%. Dans le groupe Tacrolimus, 28 % des patients ont développé un diabète contre 18 % dans le groupe Ciclosporine, les patients qui ont développé un diabète post-transplantation étaient plus âgés au moment de la transplantation, ce qui suggère que le diabète post-transplantation est principalement favorisé par l'immunosuppression, mais d'autres facteurs favorisants existent. (76)

4.3. Indications des inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine, classe thérapeutique comprenant la ciclosporine et le tacrolimus sont utilisés pour leurs propriétés immunosuppressives.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont utilisés notamment dans le traitement préventif et curatif du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale, hépatique et cardiaque. La ciclosporine est utilisée également dans le traitement préventif et curatif du rejet dans la transplantation de moelle osseuse. En dehors des transplantations, la ciclosporine est utilisée dans certaines pathologies auto-immunes et inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde active et sévère, la dermatite atopique sévère, le psoriasis étendu et sévère, ainsi que dans certaines aplasies médullaires acquises sévères. Le tacrolimus, immunosuppresseur très puissant est efficace chez les patients résistants à un traitement par les autres immunosuppresseurs.

La ciclosporine est de moins en moins utilisée au profit du tacrolimus en raison de l'activité immunosuppressive très puissante du tacrolimus et en raison de sa plus grande sécurité d'emploi. (33)

4.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine

- **Effets sur les cellules bêta pancréatiques**

L'effet diabétogène des inhibiteurs de la calcineurine s'exerce par le biais d'une diminution de l'insulinosécrétion. Les premières études cliniques ont montré une réduction de l'insulinosécrétion d'environ 30 % après traitement par la ciclosporine et le tacrolimus, plus prononcée avec ce dernier, sans aucune modification de la sensibilité à l'insuline. (77)

Des études animales et humaines ont montré que les inhibiteurs de la calcineurine réduisent la synthèse d'insuline pancréatique en réduisant la masse des cellules bêta pancréatiques et en augmentant l'apoptose des cellules des îlots. Au niveau moléculaire, on pense que la calcineurine joue un rôle important dans la survie des cellules bêta du pancréas par l'activation des facteurs de transcription NFAT et CREB qui favorisent l'expression du substrat 2 du récepteur de l'insuline (IRS-2). Les données suggèrent également que l'IRS-2 stimule la sécrétion d'insuline via la voie P13K/Akt, et il a été démontré que l'inhibition de la calcineurine réduit la phosphorylation d'Akt dans les îlots murins et humains. (78)

Il a été supposé également que les inhibiteurs de la calcineurine inhibent l'effet prolifératif des molécules telles que les incrétines, ce qui entraîne finalement une réduction de l'activation des cellules bêta et une réduction de la sécrétion d'insuline. (78)

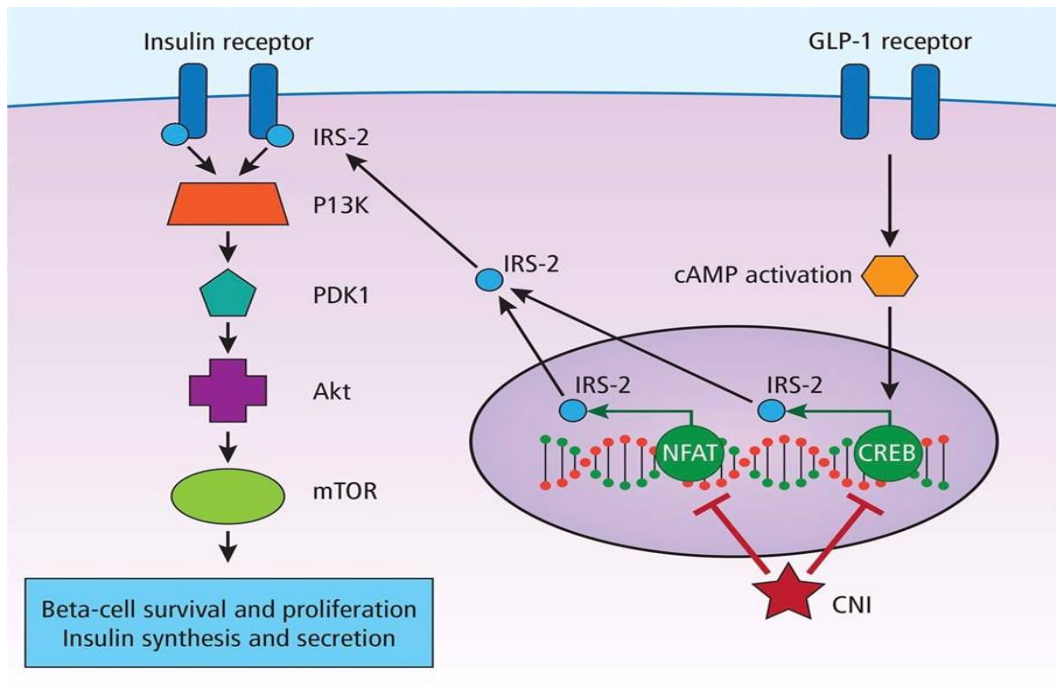


Figure 9: Effets moléculaires des inhibiteurs de la calcineurine dans la pathogenèse du diabète. (78)

Les ICN inhibent l'activation des facteurs de transcription NFAT et CREB, réduisant ainsi la transcription d'IRS-2, et entraînant une réduction de la survie des cellules bêta pancréatiques et une diminution de la sécrétion d'insuline.

• Effets sur le tissu adipeux

En plus de leur effet sur la sécrétion de l'insuline, des données récentes indiquent que les inhibiteurs de la calcineurine pourraient également affecter la sensibilité à l'insuline. Certaines études rapportent une réduction de la sensibilité à l'insuline, attribuée à une augmentation de l'endocytose du transporteur de glucose GLUT-4 au niveau de la cellule adipeuse.

D'autres études, à l'inverse montrent un effet neutre voire même positif des inhibiteurs de la calcineurine sur la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets jeunes et minces. (77)

4.5. Facteurs de risque du diabète induit par les inhibiteurs de la calcineurine

4.5.1. Facteurs de risque liés au patient

Il apparaît clairement que les inhibiteurs de la calcineurine jouent un rôle majeur dans le développement du diabète post-transplantation. Néanmoins d'autres facteurs de risque liés au patient sont impliqués. On distingue les facteurs modifiables et les facteurs non modifiables. (77)

• Les facteurs de risque non modifiables :

L'existence d'antécédents familiaux de diabète, comme pour le diabète de type 2, est un déterminant fort de la survenue d'un diabète post-transplantation. Le sexe masculin et l'âge sont également associés au diabète post-transplantation. Un âge supérieur à 40 ans au moment de la greffe détermine un risque doublé du diabète induit.

D'autre part, l'appartenance ethnique constitue également un facteur de risque de diabète post-transplantation. Les populations afro-américaines et hispaniques présentent une augmentation du risque de diabète post-transplantation de 70 et 35 % respectivement par rapport aux populations caucasiennes. Ces différences peuvent s'expliquer par la prévalence plus élevée de polymorphismes associés au diabète de type 2 dans ces populations.

Concernant les facteurs génétiques, des polymorphismes génétiques associés à la survenue du diabète post-transplantation ont été identifiés, impliquant des gènes associés au diabète de type 2 (TCF7L2, SLC30A8 en particulier), ou aux diabètes atypiques (HNF1A, KCNJ11). (72,77)

• Les facteurs de risque modifiables :

On retrouve d'abord les facteurs de risque du diabète de type 2, comme l'obésité ou le surpoids, la sédentarité et le syndrome métabolique.

Des études ont montré également qu'il existe un lien entre les infections virales et la survenue du diabète post-transplantation. Une association significative est retrouvée entre une sérologie positive de l'hépatite C et le diabète de novo, que ce soit pour les transplantations

rénales ou hépatiques. Chez les sujets ayant reçu une greffe de rein et qui sont infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), le risque de diabète post-transplantation est multiplié par 4. L'infection par le cytomégalo virus (CMV) a été également associée à une augmentation du risque de diabète post-transplantation d'un facteur 4 et à une diminution de la sécrétion insulinaire. (72,77)

4.5.2. Facteurs de risque liés au traitement

● Pouvoir diabétogène des inhibiteurs de la calcineurine

La ciclosporine a été le premier inhibiteur de la calcineurine utilisé dans la transplantation d'organes, permettant d'augmenter la survie du greffon à moindres doses de glucocorticoïdes. La ciclosporine est associée à un moindre risque de diabète. En effet, l'introduction du tacrolimus a révélé un effet diabétogène, dose-dépendant, des inhibiteurs de la calcineurine, conférant un risque 2 à 5 fois plus élevé de diabète post-transplantation que la ciclosporine.

D'une autre part, les inhibiteurs de la calcineurine, induisent une excrétion urinaire de magnésium et favorisent une hypomagnésémie. Il a été démontré qu'un taux de magnésium plasmatique inférieur à 0,74 mmol/L augmente le risque de diabète post-transplantation d'un facteur 1,7. (72,77)

● Associations médicamenteuses

Etant donné que les glucocorticoïdes ont également des propriétés immunosuppressives et font partie de la plupart des schémas thérapeutiques post-transplantation. L'association des inhibiteurs de la calcineurine notamment du tacrolimus avec les glucocorticoïdes lors d'une transplantation d'organes peut ajouter un effet délétère sur la sécrétion d'insuline et majorer le risque de diabète surtout lorsque les glucocorticoïdes sont utilisés à forte dose et à une longue durée. (72,77)

En plus, l'association des inhibiteurs de la calcineurine avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 peut provoquer un surdosage en inhibiteurs de la calcineurine et donc une augmentation de leur effet diabétogène. En cas de présence d'interactions médicamenteuses, il faudra vérifier les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine. (79)

Ces principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont :

- Les azolés antifongiques (kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole).
- Certains macrolides (l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine).
- Les inhibiteurs de protéases représentés par le ritonavir, avec lequel ils sont boostés. (80)

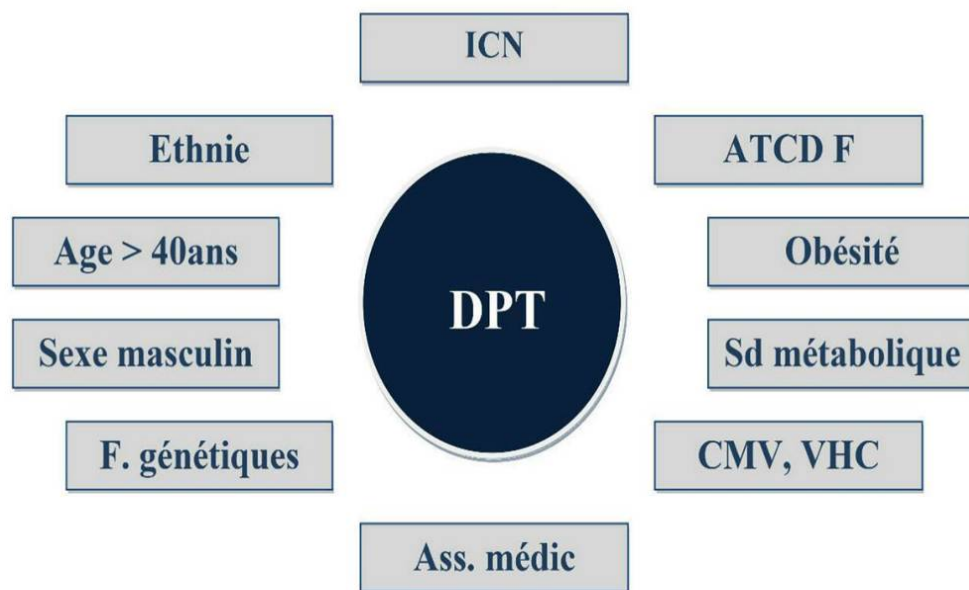


Figure 10: Facteurs de risque du diabète post-transplantation. (77)

5. Le diabète induit par les antirétroviraux

5.1. Généralités

La contribution des schémas thérapeutiques antirétroviraux à la survie à long terme des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'accompagne également d'un risque accru d'anomalies du métabolisme du glucose dans cette population de patients. (81)

Le diabète iatrogène chez le patient atteint du VIH est une comorbidité qui ne fait pas partie des infections opportunistes, qui surviennent lorsque le patient atteint le stade le plus avancé de l'infection par le VIH, qui est qualifié de stade sida. Il apparaît suite à la prise d'antirétroviraux au long terme. Le diabète peut s'expliquer également par le vieillissement du patient et par la chronicité de l'infection. Les délais d'apparition du diabète induit par les antirétroviraux sont variables selon les molécules utilisées. Un diabète était diagnostiqué dans les deux premières semaines à un an après le début du traitement par les inhibiteurs de protéases. (82,83,84)

5.2. Epidémiologie du diabète induit par les antirétroviraux

Depuis 1995, l'association des inhibiteurs de la protéase virale (IP) aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse virale (INTI) offre une espérance de vie considérable. En revanche, elle expose à la survenue de complications cardiaques et métaboliques favorisées par l'installation fréquente d'un syndrome métabolique et d'une lipodystrophie. Il en résulte un risque accru de diabète estimé à 4,6 fois chez les patients traités par les antirétroviraux. (53)

L'Afrique sub-Saharienne représente la région du monde la plus touchée par le VIH. L'accès au traitement antirétroviral est de 30% jusqu'à 56 %. Le traitement antirétroviral est basé sur des associations faites d'inhibiteurs de la protéase (IP), d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Au cours de l'infection par le VIH et du traitement antirétroviral, des dyslipidémies, des lipodystrophies, un déficit de sécrétion de l'insuline et des troubles de régulation du glucose sont observés. En Afrique du Sud, Dave et al. ont rapporté 23,5 % de prédiabète chez les sujets porteurs de VIH et qui sont sous traitement antirétroviral. (81)

Dans une autre étude, l'incidence du diabète de novo chez les sujets infectés par le VIH était significativement élevée. Sur 130 151 personnes-années de suivi, dans l'étude Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD), le diabète a été diagnostiqué chez 744 patients. (85)

5.3. Indications des antirétroviraux

Les antirétroviraux sont indiqués, dans le cadre d'associations, pour le traitement de l'infection par le VIH, chez l'adulte et l'enfant.

Le traitement s'effectue systématiquement en une polythérapie permettant d'éviter l'émergence de résistance et de potentialiser les effets des antirétroviraux. Différentes classes thérapeutiques sont distinguées pour le traitement de l'infection par le VIH :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse.
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
- Inhibiteurs de la protéase du VIH.
- Inhibiteurs de l'intégrase.
- Inhibiteurs de fusion.
- Inhibiteurs de CCR5.

Le schéma thérapeutique standard pour l'initiation du traitement antirétroviral est constitué de l'association d'au moins trois molécules. Deux types d'associations sont possibles, avec une efficacité virologique et immunologique prouvée :

- Soit 2 INTI + 1 IP potentialisé par le ritonavir (IP/r)
- Soit 2 INTI + 1 INNTI

Le ritonavir peut être administré comme agent antirétroviral à forte dose ou comme potentialisateur pharmacocinétique des autres inhibiteurs de protéase à faible dose. Certains antirétroviraux sont également actifs sur le virus de l'hépatite B (VHB). (86,87)

5.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les antirétroviraux

Les antirétroviraux utilisés chez les patients atteints de VIH connus pour leur effet diabétoène sont : les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. (88)

• Effets des inhibiteurs de protéases sur le tissu adipeux

Les IP de première génération (indinavir, nelfinavir), ainsi que d'autres (lopinavir, ritonavir) perturbent la sécrétion d'adipokines, réprimant fortement la sécrétion d'adiponectine. Cette dernière joue un rôle majeur dans le contrôle de l'insulinorésistance car elle améliore la sensibilité à l'insuline. Tandis que les cytokines pro-inflammatoires, sont produites en excès, et l'état inflammatoire favorise également l'insulinorésistance.

D'un autre côté, la plupart des IP bloquent également une autre protéase cellulaire, Zmpste 24, qui joue un rôle important dans la maturation de la prélamine A en lamine A. Les anomalies de maturation de la lamine A sont à l'origine de lipodystrophies et d'un gain de graisse centrale (adiposité viscérale). En effet, la présence d'une lipodystrophie constitue un facteur de risque majeur de troubles métaboliques et est significativement associée à l'apparition d'un diabète. (53,88)

Ainsi, il a été démontré que l'indinavir et le ritonavir altèrent l'activation de la protéine 1 de liaison à l'élément régulateur du stérol (SREBP-1) dans les cellules adipeuses, entraînant une accumulation intranucléaire anormale de cette protéine et une dérégulation ultérieure de la différenciation des adipocytes, une résistance à l'insuline, puis une mort cellulaire par apoptose. Cet effet a été confirmé par une moindre expression du PPAR γ et des molécules de signalisation de l'insuline dans les tissus adipeux des patients traités par un inhibiteur de protéase, par rapport aux témoins séronégatifs pour le VIH (Figure 11). (89,90)

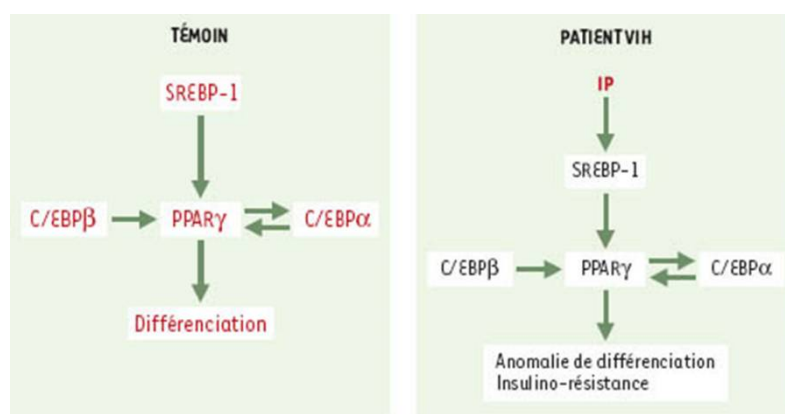


Figure 11: Facteurs de transcription impliqués dans la différenciation adipocytaire et leurs altérations chez les patients recevant un traitement par les antiprotéases. (90)

- **Autres effets des inhibiteurs de protéases**

D'autres mécanismes des IP contribuent également au développement de perturbations métaboliques incluant l'inhibition non compétitive des canaux GLUT-4 dans le tissu adipeux et la diminution de la sécrétion d'insuline, suite à une altération de la signalisation et à l'induction de l'apoptose des cellules bêta pancréatiques. Ces deux perturbations causent, à long terme, une résistance à l'insuline. (91)

- **Effets des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sur le tissu adipeux**

Les INTI ont également un effet délétère important sur les fonctions du tissu adipeux. Ainsi, la stavudine et la zidovudine favorisent la lipolyse et l'apoptose adipocytaires, en raison de leur toxicité mitochondriale (inhibition de l'ADN polymérase γ mitochondriale), mais aussi du stress oxydant, de la sécrétion accrue des cytokines pro-inflammatoires et de la diminution de sécrétion d'adiponectine qu'ils génèrent. (88)

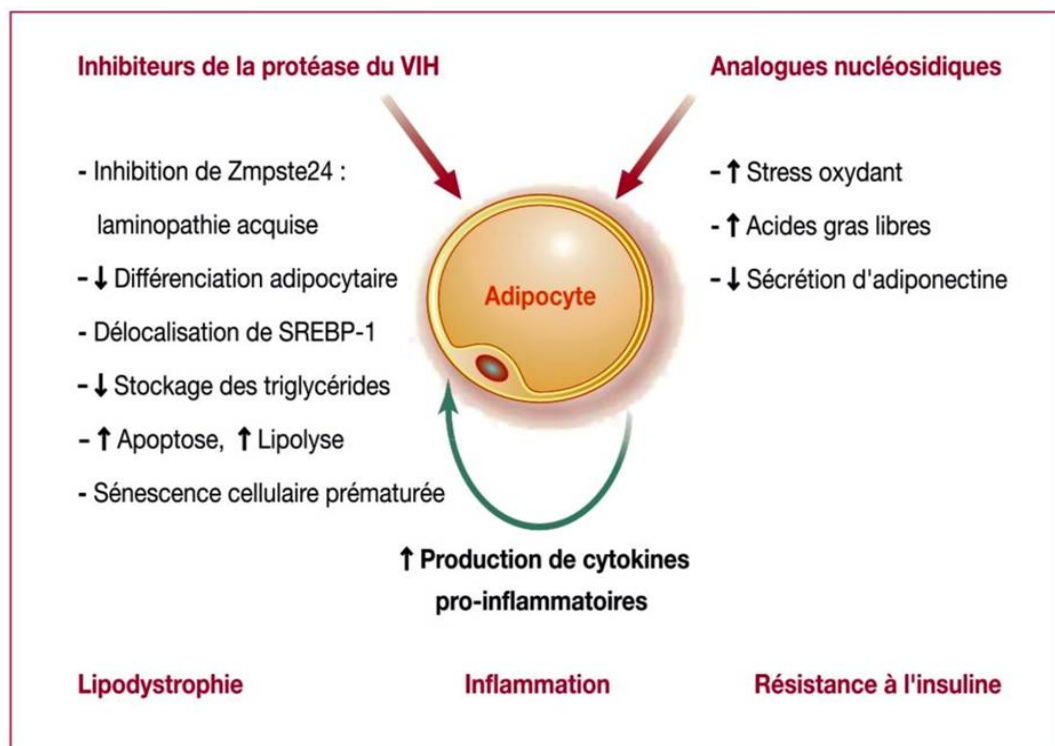


Figure 12: Effets des antirétroviraux sur le tissu adipeux. (88)

5.5. Facteurs de risque du diabète induit par les antirétroviraux

5.5.1. Facteurs de risque liés au patient

Les altérations du métabolisme du glucose sont retrouvées chez les sujets sous traitement antirétroviral ayant un âge avancé soit supérieur à 35 ans. Le sexe masculin, l'obésité ou le surpoids, l'hyperlipidémie, ainsi que la présence des antécédents d'HTA et de maladie du pancréas étaient également associés à un risque élevé du diabète. (92)

5.5.2. Facteurs de risque liés au traitement

● Pouvoir diabétogène des antirétroviraux

La thérapie antirétrovirale au cours de l'infection chronique par le VIH est le facteur de risque le plus incriminé pour le développement du diabète sucré.

Bien que les IP soient les principaux antirétroviraux impliqués dans les hyperglycémies iatrogènes, certaines études ont montré une association entre un risque accru de diabète et une exposition aux INTI. Dans cette classe, la stavudine engendre un risque de diabète plus élevé par rapport à la zidovudine et à la didanosine. (88,93,94)

L'incidence du diabète augmente avec la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux. (81)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de l'intégrase, les inhibiteurs de fusion et les antagonistes des récepteurs de chimiokines 5 ne semblent pas être associés à un effet métabolique significatif. (89,93,95)

Tableau V: Classes antirétrovirales et risque de diabète. (95)

Classe pharmacologique	Risque de diabète
Inhibiteurs de protéases	Oui Exemples : Indinavir Ritonavir Darunavir Lopinavir
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	Oui Exemples : Stavudine Zidovudine Didanosine Lamivudine
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Non Exemples : Névirapine Efavirenz Rilpivirine
Autres classes	Non

● Associations médicamenteuses

Les médicaments utilisés pour la prise en charge des complications de l'infection par le VIH peuvent être associés à une aggravation de la résistance à l'insuline ou du diabète chez les patients traités par les antirétroviraux. Ces agents comprennent la niacine utilisée pour le traitement de l'hyperlipidémie, les glucocorticoïdes utilisés pour la prise en charge de certaines infections comorbides ou du syndrome de reconstitution immunitaire, et les diurétiques thiazidiques utilisés pour la prise en charge de l'HTA. Ces médicaments doivent être prescrits avec prudence, ou bien d'autres alternatives doivent être envisagées chez les patients infectés par le VIH à haut risque de développer un diabète. (89)

5.5.3. Facteurs de risque liés à la pathologie

Parallèlement à l'action des antirétroviraux, l'ancienneté et la sévérité de l'infection par le VIH favorise la survenue du diabète. Il a été proposé que le virus, notamment la variation de la charge virale, induirait une inflammation chronique du tissu adipeux et une insulino-résistance. En effet, plus le taux de CD4 est bas, plus le risque de diabète est élevé. Un risque de diabète plus élevé est associé à la durée de l'infection virale. Ainsi, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, le risque de développer un diabète est encore plus élevé, car l'hépatite C est elle-même fortement associée au risque d'insulino-résistance et au risque de diabète. (81,93)

6. Le diabète induit par les antipsychotiques atypiques

6.1. Généralités

Les antipsychotiques atypiques (ou antipsychotiques de seconde génération) sont connus pour induire chez les patients souffrant de schizophrénie des troubles du métabolisme des glucides et des lipides, ainsi qu'une prise de poids. (96)

Cette classe pharmacologique peut faire naître un diabète de type 2 chez des patients sains, mais elle peut aussi aggraver un diabète préexistant. Le diabète induit peut apparaître progressivement au cours des 6 premiers mois de traitement. Selon les molécules utilisées, l'augmentation de la glycémie peut se manifester après 8 semaines de traitement, après 14 semaines de traitement, ou parfois plus tardivement dans les 6 mois après avoir débuté le traitement. (97)

6.2. Epidémiologie du diabète induit par les antipsychotiques atypiques

Afin de surmonter les effets secondaires extrapyramidaux associés à l'utilisation des neuroleptiques, des antipsychotiques atypiques, ont été introduits sur le marché. Ces médicaments sont plus efficaces de point de vue pharmacologique. En revanche, ils sont rapidement apparus comme ayant des effets indésirables de type altération du métabolisme glucidique. L'incidence du diabète chez les sujets schizophrènes qui sont traités par ces molécules est estimée entre 5,6 et 15,8 %. (48,98)

Deux grandes études multicentriques, l'une américaine (CATIE ; Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness), l'autre européenne (SOHO ; Schizophrenia outpatient health outcomes), ont montré que les deux molécules les plus efficaces dans le traitement de la schizophrénie ; la clozapine et l'olanzapine étaient également ceux qui exposent le patient au risque le plus élevé de diabète. En revanche, l'incidence des troubles glycémiques chez les patients traités par clozapine varie énormément selon les études, de 0 à 36,6 %. L'ensemble des études ne portait que sur un petit nombre de sujets, ce qui peut expliquer la grande disparité des pourcentages retrouvés. Pour l'olanzapine, plusieurs auteurs ont évoqué des chiffres d'incidence annuelle de survenue de diabète sous olanzapine entre 0,6 et 27 %, en utilisant, comme définition du diabète, des valeurs glycémiques supérieures ou égales à 1.6 g/L, pouvant sous-estimer l'importance de cette incidence. (98,99)

6.3. Indications des antipsychotiques atypiques

Les indications des antipsychotiques atypiques sont la schizophrénie, les épisodes psychotiques aigus, les troubles du comportement (comme l'agressivité) associés ou non au retard mental, les formes sévères du syndrome de Gilles de la Tourette, la dépression délirante, le trouble bipolaire et le syndrome d'hyperactivité-déficit de l'attention. Les antipsychotiques atypiques peuvent également être utilisés pour la prévention des récurrences d'un trouble bipolaire ayant répondu favorablement lors d'un épisode maniaque ou dépressif. (33,100)

Aux États-Unis, les données de la FDA (Food and Drug Administration) montrent que trois produits : la rispéridone, l'aripiprazole et la quétiapine représentent l'essentiel des prescriptions d'antipsychotiques atypiques chez les enfants et les adolescents jusqu'à 17 ans. (100)

Les principaux antipsychotiques atypiques comprennent : (101)

- La clozapine.
- L'olanzapine.
- La rispéridone.

- La quétiapine.
- L'amisulpride.
- L'aripiprazole.

6.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les antipsychotiques atypiques

Des études mécanistiques chez des patients traités par les antipsychotiques atypiques montrent une augmentation de la masse adipeuse abdominale et donc de l'insulinorésistance, parfois indépendamment de cette augmentation de la masse adipeuse. Ces études suggèrent également l'existence d'une action directe sur la sécrétion d'insuline. L'association entre la résistance à l'action de l'insuline et le défaut de sécrétion d'insuline explique l'augmentation très importante du risque de diabète chez ces patients. (102)

• Effets des antipsychotiques atypiques sur l'insulinorésistance :

Depuis plusieurs années, de multiples travaux ont soulevé l'hypothèse que les effets orexigènes et diabéto-gènes des antipsychotiques atypiques s'exercent à travers une modulation de la signalisation de plusieurs neuromédiateurs. Les signalisations de l'histamine et de la sérotonine ont été les plus impliquées. (101)

L'injection intra-cérébro-ventriculaire d'histamine réduit la prise alimentaire, probablement par l'intermédiaire du récepteur de sous-type H1R. En fait, les agonistes sélectifs du H1R reproduisent les effets anorexigènes de l'histamine. La clozapine et l'olanzapine sont considérés comme des puissants antagonistes des H1R. L'antagonisme histaminergique est un facteur de prise de poids. (101)

En outre, la clozapine et l'olanzapine, stimulent l'activité Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) hypothalamique et inversent l'action de l'hormone anorexigène ; la leptine. L'AMPK augmente la prise alimentaire et favorise également une prise de poids. (101)

La voie de signalisation sérotoninergique est également une cible majeure. Le blocage des antipsychotiques de seconde génération sur des sous-types de récepteurs de la sérotonine pourrait favoriser la prise de poids et donc l'insulinorésistance. (101)

- **Effets des antipsychotiques atypiques sur la cellule bêta pancréatique :**

Un effet délétère direct au niveau des cellules bêta du pancréas est également suggéré par une étude portant sur des îlots de rats, là encore spécifiquement avec un traitement par olanzapine et clozapine. Ces deux molécules entraînent un blocage des récepteurs muscariniques M3. Ces récepteurs sont très présents dans les cellules bêta du pancréas et jouent un rôle majeur dans la régulation glucidique, par la modulation de l'acétylcholine (Ach) et de l'insulinosécrétion. L'antagonisme-M3 altère la sécrétion d'insuline stimulée par l'Ach, un potentialisateur de cette insulinosécrétion. Ce phénomène n'est pas remarqué en cas de traitement par les autres antipsychotiques. (102,103)

En somme, les patients schizophrènes sont des patients à risque de développer un diabète, indépendamment de tout traitement, à la fois du fait des particularités diététiques et de la sédentarité, associées à un terrain génétique prédisposé. L'introduction d'antipsychotiques de seconde génération chez ces patients favorise une prise de poids, particulièrement importante avec certaines molécules (clozapine et olanzapine), qui participe à la survenue d'une insulinorésistance hépatique et périphérique. Associée un effet direct de ces mêmes molécules sur la sécrétion d'insuline, l'ensemble de ces mécanismes reproduit la physiopathologie du diabète induit par les antipsychotiques atypiques (figure 13). (102)

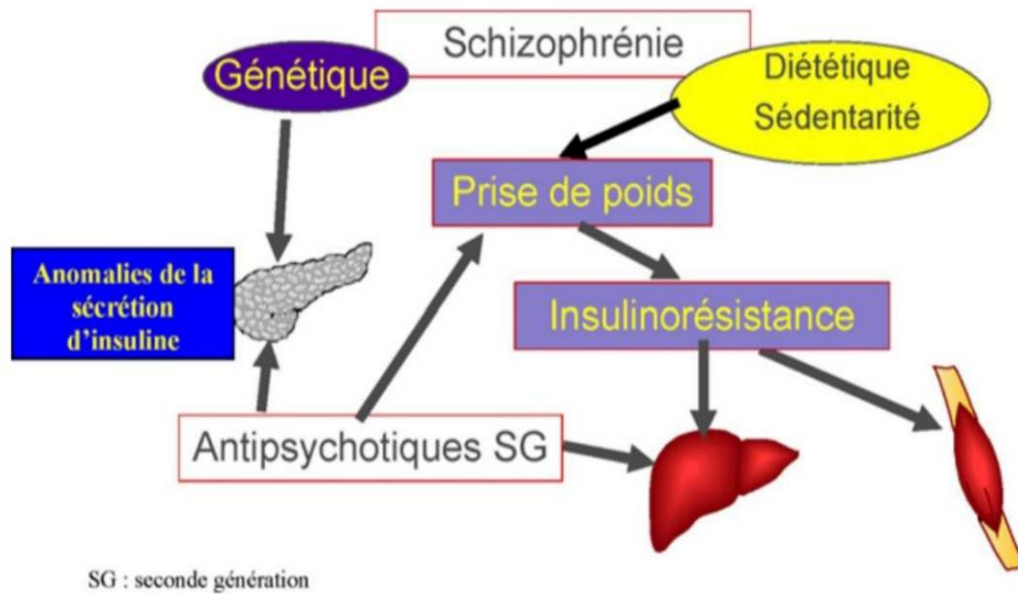


Figure 13: Physiopathologie du diabète induit par les antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes. (102)

6.5. Facteurs de risque du diabète induit par les antipsychotiques atypiques

6.5.1. Facteurs de risque liés au patient

Un mode de vie sédentaire, une mauvaise alimentation, un surpoids ou une obésité, ainsi qu'un âge avancé contribuent à l'augmentation du risque de diabète chez les patients atteints de psychoses. Le désavantage socio-économique a longtemps été noté chez les patients atteints de maladie mentale grave et a été systématiquement associé à une mauvaise alimentation et à la sédentarité. De plus en plus de preuves suggèrent une base génétique partagée sous-jacente pour la psychose et le diabète. Les antécédents familiaux de diabète sont un facteur de risque connu de développement du diabète iatrogène dans la population. (104)

6.5.2. Facteurs de risque liés au traitement

● Pouvoir diabétogène des antipsychotiques atypiques

La Conférence de consensus qui rassemble l’American psychiatric association, l’American diabetes association, la North American association for the study of obesity et l’American association of clinical endocrinologists a affirmé que le risque de diabète était significativement élevé avec l’olanzapine et la clozapine, que ce risque était intermédiaire avec la rispéridone et la quétiapine (les résultats sont variables selon les études) et que ce risque n’était pas démontré pour l’aripiprazole et la ziprasidone sous réserve d’une expérience clinique limitée. La prise de poids et la résistance à l’insuline représentent la même hiérarchie. La clozapine et l’olanzapine sont également associées à l’apparition de dyslipidémies. Cette hiérarchie entre antipsychotiques et prise pondérale, d’une part, est la même qu’entre antipsychotiques et syndrome métabolique et diabète, d’autre part, expliquant le rôle majeur de cet excès pondéral associé aux antipsychotiques atypiques dans le développement du diabète. (99,102)

Le diabète induit par les antipsychotiques atypiques ne semble pas dose-dépendant. En revanche, la durée du traitement antipsychotique a un impact sur la perturbation du métabolisme glucidique. (97)

Tableau VI: Anomalies métaboliques associées au traitement par les antipsychotiques atypiques. (99)

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

+ = risque élevé - = pas d’effet délétère

V = données variables dans la littérature

(*) sous réserve d’un nombre limité de données à long terme

(**) non mentionné dans la Conférence de consensus

- **Associations médicamenteuses**

La fréquente association des antipsychotiques avec d'autres psychotropes comme certains normothymiques ou antidépresseurs imipraminiques, eux aussi suspectés d'induire une prise de poids et des troubles de régulation du glucose, pourrait contribuer à augmenter les risques de développement d'une hyperglycémie ou d'un diabète. (96)

6.5.3. Facteurs de risque liés à la pathologie :

Les personnes atteintes de troubles psychotiques subissent un stress psychologique et physique chronique, médié par la psychose et les événements de la vie associés. Une fonction immunitaire altérée et une inflammation chronique résultant du stress sont caractérisées par la présence de cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle dans le développement du diabète. Le stress peut également entraîner l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant la libération de cortisol. Le cortisol a de nombreux effets physiologiques pouvant induire un diabète. De même, le stress augmente l'activation du système nerveux sympathique, entraînant une augmentation des concentrations sériques d'adrénaline et de noradrénaline. Les neurotransmetteurs adrénergiques contribuent à l'hyperglycémie. (104)

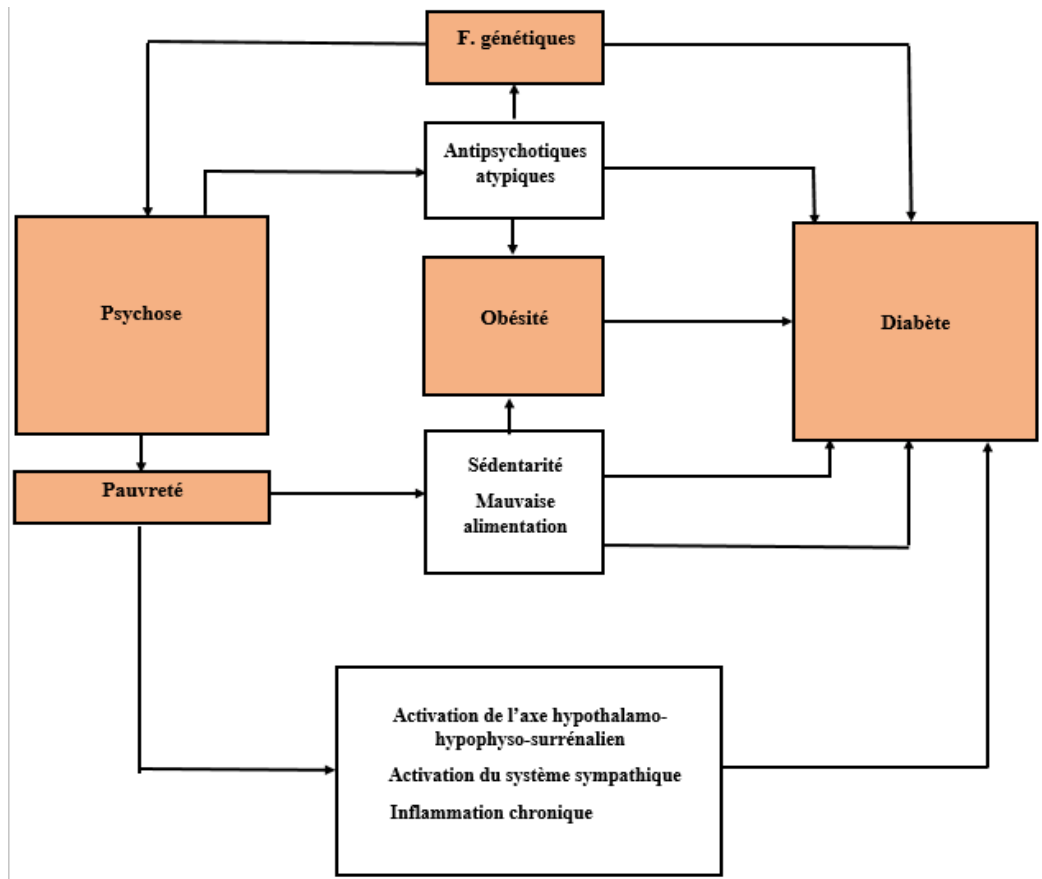


Figure 14: Facteurs de risque du diabète chez les patients atteints de schizophrénie et traités par les antipsychotiques atypiques. (104)

7. Le diabète induit par les diurétiques thiazidiques

7.1. Généralités

Dans le domaine cardiovasculaire, l'intérêt des diurétiques thiazidiques ne fait plus débat. En revanche, de nombreuses observations ont mis en évidence une augmentation de l'incidence du diabète chez les patients traités par ces molécules. (105)

Le diabète induit par les diurétiques thiazidiques apparaît rapidement après l'initiation du traitement. Le risque de développer un diabète est majoré uniquement lors de la première année de traitement, au-delà d'un an, il a été démontré qu'il n'y a plus de sur-risque. (53)

7.2. Epidémiologie du diabète induit par les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques ont un risque diabétoène propre. De nombreuses études ont clairement établi leurs effets hyperglycémisants. Dans une large méta-analyse de 26 études randomisées regroupant 16 162 patients hypertendus, il a été démontré que les traitements par thiazidiques augmentent significativement la glycémie à jeun de 0,26 mmol/l en moyenne.

Dans l'étude NAVIGATOR, un suivi des patients traités par des agents hypotenseurs pendant cinq ans dont 6346 traités par diurétiques très majoritairement thiazidiques, a révélé une augmentation significative du diabète d'environ 23 %. (106)

7.3. Indications des diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques constituent l'un des traitements de première intention de l'HTA. Ils sont utilisés en première intention, en particulier sous la forme d'une association fixe avec les diurétiques épargneurs de potassium, ou en deuxième intention en cas d'inefficacité d'un traitement par une autre classe d'antihypertenseurs. (107)

Ils sont également indiqués dans le traitement des œdèmes hépatiques, rénaux ou au cours de l'insuffisance cardiaque congestive. Hors autorisation de mise sur le marché (AMM), les diurétiques thiazidiques sont aussi employés dans les hypercalciuries idiopathiques avec lithiase urinaire récidivante et dans les diabètes insipides néphrogéniques. (33)

Les diurétiques thiazidiques sont représentés par l'hydrochlorothiazide et la chlortalidone. L'indapamide est un apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. (33)

7.4. Mécanismes physiopathologiques du diabète induit par les diurétiques thiazidiques

Les mécanismes par lesquels les diurétiques thiazidiques peuvent affecter le métabolisme du glucose sont multiples et non clairement établis.

Certaines études ont rapporté que l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques était associée à une augmentation de concentrations de glucose dans le sang. L'hypokaliémie peut être un facteur important car elle entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline et les

niveaux de potassium corporel total sont en corrélation avec la capacité de sécrétion d'insuline. En effet, chaque diminution de 0,5 mEq/L de la concentration sérique de potassium était associée à un risque plus élevé de diabète d'apparition récente.

La correction de l'hypokaliémie avec des sels de potassium peut inverser l'intolérance au glucose et améliorer la sensibilité à l'insuline.

En plus de l'hypokaliémie, d'autres mécanismes physiopathologiques sont proposés et peuvent expliquer l'effet diabéto-gène des diurétiques thiazidiques. Ces mécanismes comprennent des altérations de la composition des graisses, une augmentation de la production hépatique du glucose, une stimulation des cellules alpha pancréatiques et donc une augmentation de la sécrétion de glucagon, une diminution de la sécrétion d'insuline par des effets directs sur les cellules bêta et une diminution de la sensibilité à l'insuline. (108)

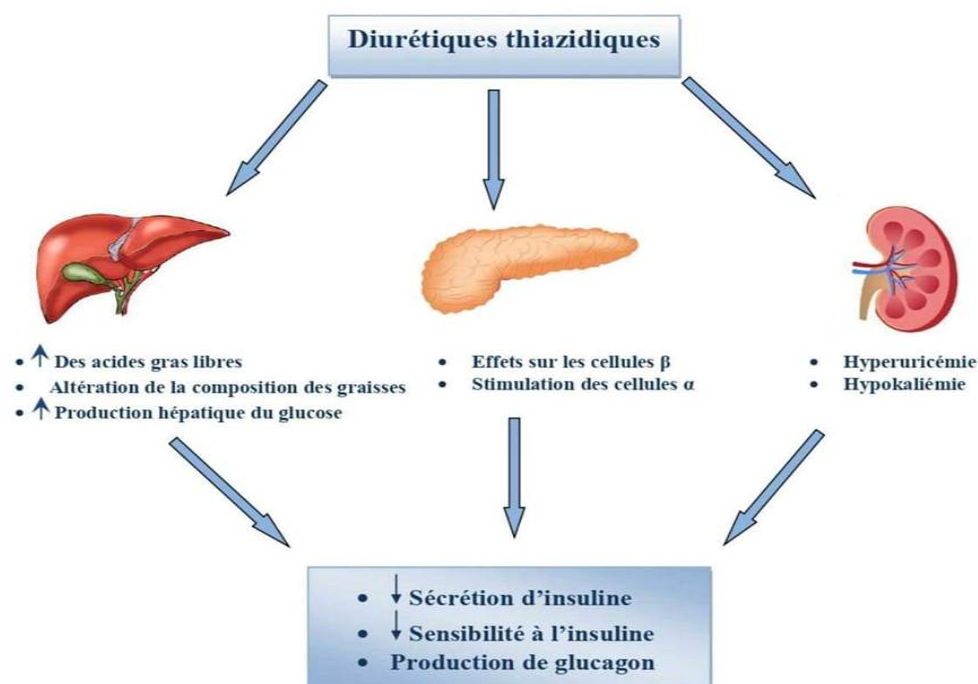


Figure 15: Physiopathologie du diabète induit par les diurétiques thiazidiques. (108)

7.5. Facteurs de risque du diabète induit par les diurétiques thiazidiques

7.5.1. Facteurs de risque liés au patient

Plusieurs études ont mis en évidence une interaction entre certains polymorphismes génétiques (*kcnj1*, *tcf7l2*, *adrb2*) ou l'expression de certains gènes (*ccl14*) et l'augmentation de la glycémie sous diurétiques thiazidiques, en particulier l'hydrochlorothiazide, suggérant que certains patients sont génétiquement prédisposés plus que d'autres à l'effet diabétogène.

D'autres facteurs responsables de l'élévation de la glycémie sous hydrochlorothiazide ont également été identifiés. Une origine africaine, un amaigrissement et une excrétion urinaire de sodium diminuée sont tous des facteurs de risque d'augmentation de la glycémie sous thiazidique après 4 semaines de traitement. (105)

7.5.2. Facteurs de risque liés au traitement

● Pouvoir diabétogène des diurétiques thiazidiques

L'effet diabétogène des thiazidiques est différent selon les molécules utilisées. En effet, les données de plusieurs études et méta analyses indiquent que l'effet hyperglycémiant est plus marqué pour l'hydrochlorothiazide que pour la chlortalidone ou l'indapamide.

Cet effet semble être dose-dépendant, car des doses d'hydrochlorothiazide ou de chlortalidone inférieures ou égales à 25 mg/jour augmentent, en moyenne, la glycémie de 0,15 mmol/L, tandis que des doses plus élevées entraînent une augmentation d'environ 0,60 mmol/L. (106)

● Associations médicamenteuses

Le risque de diabète a été non seulement augmenté par le traitement avec les thiazidiques seuls, mais aussi avec l'utilisation de plus d'un agent antihypertenseur. En effet, il existe des preuves que les thiazidiques lorsqu'ils sont combinés avec les bêta bloquants peuvent être plus susceptibles d'induire le diabète par rapport à l'utilisation du thiazidique seul. (48)

8. Autres classes / molécules et diabète iatrogène

8.1. Autres classes et diabète iatrogène

8.1.1. Les bêta-bloquants

Lorsqu'on compare les bêta-bloquants aux diurétiques thiazidiques, le risque de survenue de diabète est significativement réduit de 26 %, ce qui indique que les thiazidiques ont un effet diabétoène supérieur par rapport aux bêta-bloquants. Néanmoins, le traitement par les bêta-bloquants est associé à un risque de diabète de 28 % comparé aux autres traitements hypotenseurs.

De nombreux mécanismes sont mis en évidence pour expliquer l'effet diabétoène de ces molécules. En effet, il a été noté une diminution significative de la sensibilité à l'insuline sous aténolol, sous propranolol et sous métoprolol. Une diminution de l'oxydation de glucose, ainsi qu'une légère diminution de la sécrétion d'insuline ont également été rapportées. La diminution de la sensibilité à l'insuline sous bêta-bloquants pourrait s'expliquer par une diminution du flux sanguin musculaire réduisant ainsi le glucose disponible pour les muscles. La prise de poids observée sous bêta-bloquants pourrait aussi être impliquée comme facteur diabétoène. La réduction de sécrétion d'insuline s'explique par le blocage des récepteurs bêta 2, qui stimulent la sécrétion d'insuline. (106)

De nombreuses études affirment que les bêta-bloquants non sélectifs ont plus d'effets négatifs sur le métabolisme glucidique, lipidique et sur la résistance à l'insuline par rapport aux bêta-bloquants $\beta 1$ sélectifs. (109)

8.1.2. Les statines

Les statines sont les hypocholestérolémiants les plus couramment utilisés en prévention cardio-vasculaire, en raison de leur efficacité prouvée et de leur bonne tolérance clinique.

Dans une étude observationnelle récente, le traitement par statines a augmenté le risque de diabète d'apparition récente de 20 % dans l'ensemble. Ce risque est plus marqué lorsque ces molécules sont utilisées à fortes doses et chez les patients qui présentent des facteurs de risque du diabète de type 2 tels que les sujets âgés, les sujets présentant un prédiabète ou un syndrome métabolique. (53,108,110)

Il semble que les différentes statines n'exposent pas au même risque diabétogène. Ce risque est plus important avec la rosuvastatine qu'avec l'atorvastatine et la simvastatine. Cependant, aucun risque significatif n'a été observé pour la pravastatine et la fluvastatine. (108)

Les mécanismes en cause restent encore mal connus. Des données expérimentales plaident en faveur d'une action sur la cellule bêta avec une altération de la sécrétion d'insuline sans atteinte de la sensibilité à l'insuline. (53,110)

8.1.3. Les inhibiteurs de la mTOR

Dans un premier temps, les inhibiteurs de la mTOR (pour mammalian Target Of Rapamycin) ont été utilisés comme médicaments anti-rejet dans le domaine de la transplantation, puis ont été développés comme agents anticancéreux. Le sirolimus et l'évérolimus à faible dose (1,5-3,0 mg/j), sont utilisés comme traitement anti-rejet. L'évérolimus à forte dose (5-10 mg/j) et le temsirolimus sont utilisés pour leurs propriétés anticancéreuses.

Les inhibiteurs de la mTOR agissent sur la protéine kinase mTOR qui est impliquée, non seulement dans les phénomènes de croissance cellulaire, mais également dans le métabolisme glucidique et lipidique. Ils peuvent entraîner des hyperglycémies parfois sévères dont l'incidence varie de 13 à 50%.

Les mécanismes moléculaires qui peuvent expliquer la survenue de troubles du métabolisme glucidique sous inhibiteurs de la mTOR sont complexes et imparfaitement connus, mais il semble qu'ils sont à l'origine d'une résistance à l'insuline et d'une réduction de la sécrétion de l'insuline. (111)

8.1.4. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) sont des petites molécules inhibant les tyrosine-kinases, des enzymes qui jouent un rôle important dans la modulation des voies de signalisation des facteurs de croissance. Les ITK sont indiqués dans le traitement de leucémies ainsi que diverses tumeurs touchant les intestins, le rein et la thyroïde.

Les ITK n'ont pas d'effets délétères sur le métabolisme lipidique, mais ils sont susceptibles de modifier le métabolisme glucidique. Ils peuvent entraîner des hyperglycémies mais également des hypoglycémies. Les fréquences des hyperglycémies sont de l'ordre de 20% sous imatinib, de 15 % sous sunitinib, de 38 % sous nilotinib et de 41 % sous pazopanib. A l'opposé, de nombreux patients traités par imatinib, sunitinib ou pazopanib ont présenté des hypoglycémies ou même une amélioration d'un diabète préexistant. Les mécanismes responsables de ces modifications du métabolisme glucidique sous ITK demeurent inconnus. (112)

8.1.5. Les œstroprogestatifs

Les œstroprogestatifs ont des effets complexes sur le métabolisme glucidique qui sont en relation avec la dose, le mode d'administration, l'association de molécules et l'état préalable de la régulation du glucose.

L'effet hyperglycémiant des contraceptifs oraux est lié d'abord à une diminution de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Ainsi, une diminution de l'insulinosécrétion précoce lors d'une charge orale en glucose a été observée avec les pilules fortement dosées en œstrogènes. L'effet délétère des progestatifs est lié surtout à leur activité androgénique, à l'origine d'une insulino-résistance avec hyperinsulinisme. Ils diminuent le nombre et l'affinité des récepteurs à l'insuline au niveau du foie et des tissus périphériques. (113)

En revanche, l'évolution des pilules a été caractérisée par une diminution progressive de la dose d'éthinyl-œstradiol en association à des progestatifs d'activité androgénique minimale. Une hyperglycémie marquée a été associée aux œstroprogestatifs contenant de fortes doses d'œstrogène, mais n'est pas observée avec les contraceptifs oraux combinés utilisés actuellement, qui contiennent des doses plus faibles d'œstrogène inférieures ou égales à 30 µg. Ainsi, les progestatifs microdosés et le 17-b-œstradiol par voie cutanée n'ont que très peu d'activité hyperglycémiant. (50,113)

8.1.6. Les Antidépresseurs

Les antidépresseurs peuvent provoquer à la fois une hyperglycémie et une hypoglycémie. Les résultats concernant le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète

sont contradictoires. Plusieurs études ont rapporté que l'hyperglycémie et le diabète sucré pourraient être induits par les médicaments antidépresseurs et que l'incidence du diabète diagnostiqué était plus élevée chez les sujets traités par ces molécules. Cependant, d'autres études ont suggéré que l'association entre les agents antidépresseurs et le diabète pourrait ne pas être de nature causale et n'indique pas un excès de risque de diabète sucré. En réalité, il n'est pas clair si les changements dans la régulation du glucose après le début du traitement antidépresseur sont dus aux médicaments antidépresseurs ou à des changements d'humeur et de mode de vie. (48)

De plus, l'effet des antidépresseurs sur la glycémie semble différent selon la classe pharmacologique utilisée. Le traitement par antidépresseurs tricycliques a été associé à une hyperglycémie en induisant une prise de poids et une résistance à l'insuline. Alors qu'en thérapie à court terme, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de glucose, conduisant à une amélioration de la glycémie, mais une hyperglycémie peut survenir avec les ISRS en cas d'utilisation à long terme. (50)

8.1.7. Les bêta-2-agonistes

Les bêta-2-agonistes comme le salbutamol, utilisés pour leurs propriétés bronchodilatatrices dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive, ont des effets hyperglycémisants en raison d'une augmentation de la production hépatique du glucose. Le salbutamol peut induire une élévation de la glycémie et une insulino-résistance chez le non diabétique et une acidocétose chez le diabétique. (33,66,113)

8.2 Autres molécules et diabète iatrogène

La survenue d'anomalies du métabolisme glucidique ou d'un diabète avéré a été signalée au cours de l'utilisation de diverses molécules sans que les mécanismes soient toujours compris. Ces molécules sont représentées par : (33,53,66)

- **La phénytoïne** : c'est un antiépileptique utilisé dans les crises tonico-cloniques partielles et généralisées.

- **Le lithium** : utilisé dans le traitement de l'accès maniaque ainsi que dans la prévention des rechutes dans le trouble bipolaire et schizo-affectif.
- **Le cyclophosphamide** : c'est un anticancéreux utilisé dans les lymphomes non hodgkiniens et beaucoup de tumeurs solides. Il possède un effet immunodépresseur portant sur les fonctions lymphocytaires B et T dans certaines maladies auto-immunes graves.
- **La L-asparaginase** : indiquée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques ainsi que dans les lymphomes non hodgkiniens.
- **L'interféron-alpha** : utilisé en oncologie et dans le traitement de certaines hépatites virales.
- **L'isoniazide/ la rifampicine** : ce sont des antituberculeux majeurs bactéricides utilisés dans le traitement de la tuberculose (en association avec les autres antituberculeux) et dans la chimioprophylaxie antituberculeuse.
- **La pentamidine** : utilisée dans le traitement de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* chez les patients immunodéprimés.
- **Le danazol** : c'est un androgène antigonadotrope, utilisé dans la prise en charge des œdèmes angioneurotiques héréditaires ainsi que dans les endométrioses.
- **L'hormone de croissance** : utilisée chez l'enfant pour traiter un retard de croissance lié à un déficit somatotrope, à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique. Chez l'adulte, elle constitue un traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.
- **Le mégestrol** : c'est un progestatif de synthèse prescrit dans les cancers de l'endomètre évolués, dans les cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée, ainsi que dans l'endométriose.
- **La calcitonine** : c'est une hormone thyroïdienne hypocalcémiante, utilisée dans la prévention de la perte osseuse aiguë et dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne.

Les mécanismes proposés sont représentés dans le tableau VII :

Tableau VII: Principaux mécanismes d'action des médicaments hyperglycémisants. (50,66)

Médicaments	Mécanisme d'action
Phénytoïne	Inhibition directe de l'insulinosécrétion Stimulation directe de la sécrétion du glucagon ↓ Sensibilité à l'insuline
Lithium	↑ Sécrétion du glucagon ↓ insulinosécrétion
Cyclophosphamide	Hyperglycémie et diabète de type 1 secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les cellules des îlots pancréatiques
L-asparaginase	↓ Insulinosécrétion Hyper-glucagonémie
Interféron alpha	Résistance à l'insuline suite au développement des anticorps des récepteurs d'insuline
Isoniazide	Stimulation de la sécrétion de glucagon et blocage des étapes spécifiques du cycle de Krebs
Rifampicine	Augmentation de l'absorption intestinale du glucose
Pentamidine	Toxicité sélective sur les cellules bêta-pancréatiques : action toxique entraînant une insulinopénie
Danazol	Hyper insulinémie et une hyper glucagonémie Résistance à l'insuline et au glucagon
Hormone de croissance (GH)	Résistance à l'insuline et, en particulier, en inhibant l'absorption de glucose stimulée par l'insuline
Mégestrol	↑ de la résistance à l'insuline
Calcitonine	Ralentissement de la sécrétion d'insuline pendant la charge en glucose et altération de la tolérance au glucose

II. Complications du diabète iatrogène

On retrouve les complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires du diabète de type 2, ainsi que certaines complications aiguës telles que le coma hyperosmolaire et l'acidocétose diabétique.

1. Complications du diabète cortico-induit

Les fluctuations des taux de glucose dues à l'utilisation des glucocorticoïdes ont été associées à une mortalité cardiovasculaire accrue liée à un dysfonctionnement endothélial, à l'activation de la cascade de la coagulation, à une augmentation du cholestérol LDL, à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et à un stress oxydatif entraînant une progression de la maladie macrovasculaire.

Chez le patient hospitalisé, l'hyperglycémie aiguë induite par les glucocorticoïdes est associée à une durée d'hospitalisation accrue, à un risque plus élevé de taux d'infection, à une mauvaise cicatrisation des plaies et à des taux de mortalité hospitalière plus élevés.

Chez les populations sensibles telles que les personnes âgées, l'hyperglycémie persistante associée à l'utilisation de glucocorticoïdes peut précipiter la survenue d'un coma hyperosmolaire hyperglycémique. De plus, l'hyperglycémie induite par ces médicaments représente un puissant facteur prédictif d'échec de la greffe dans la population transplantée avec un risque 2 à 3 fois plus élevé d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels par rapport aux patients non diabétiques. (55)

2. Complications du diabète post-transplantation

L'impact du diabète post-transplantation sur le long terme est dominé par un excès de mortalité et d'événements cardiovasculaires. Une augmentation d'épisodes infectieux et de perte du greffon est également rapportée. Dans des études plus anciennes, le diabète post-transplantation a été associé également à la néphropathie diabétique et à la neuropathie périphérique. (73,77)

- **Mortalité :**

L'association entre diabète post-transplantation et surmortalité a été démontrée dans plusieurs études effectuées à long terme, avec un risque multiplié par 2 à 5. L'augmentation du risque apparaît clairement 96 mois après la transplantation. (77)

- **Evénements cardiovasculaires :**

La moitié de la mortalité chez les patients ayant subi une transplantation d'organes est d'origine cardiovasculaire, comme chez les patients atteints de diabète de type 2. Une augmentation du risque d'un facteur 1,9 à 5 ans, 3,3 à 8 ans, a été rapportée dans certaines études observationnelles. (77)

- **Perte du greffon :**

Le développement d'un diabète augmente le risque de rejet chez les patients après une transplantation. En effet, Il a été démontré que la survie du greffon chez les patients qui ont développé un diabète post-transplantation était réduite de 17 % après 3 ans et de 34 % après 4 ans par rapport aux patients non diabétiques. (73)

- **Infections :**

Le diabète post-transplantation augmente le risque d'infections. Cette augmentation du risque d'infections a été rapportée dans deux études rétrospectives. Un risque accru d'hospitalisation pour infections sévères a par ailleurs été décrit. (77)

3. Complications du diabète induit par les antirétroviraux

Les troubles métaboliques induits par les antirétroviraux participent significativement à l'augmentation du risque de complications cardiovasculaires, responsables d'une part croissante de la mortalité des patients infectés. (88)

Parmi les IP, l'indinavir et le lopinavir, responsables d'anomalies métaboliques étaient associés à une augmentation statistiquement significative de risque de survenue d'IDM. Néanmoins, il n'y avait pas de sur-risque lié aux INNTI. Certains INTI tels que la didanosine et l'abacavir étaient également associés au risque de survenue d'un IDM. (114)

Certaines études ont également démontré que le diabète lié à la prise des antirétroviraux

peut causer des complications rénales et neurologiques, en plus de complications cardiovasculaires. (115)

4. Complications du diabète induit par les antipsychotiques atypiques

Depuis l'apparition des nouveaux antipsychotiques, des états d'acidocétoses diabétiques en plus de l'apparition du diabète ont été rapportés. Ces acidocétoses étaient plus fréquentes chez les patients traités, là encore, par clozapine et olanzapine et plus rares chez les patients traités par rispéridone et quétiapine. (102)

Par ailleurs, la morbi-mortalité cardiovasculaire est élevée chez les patients atteints de psychoses. Ces patients ont un risque 2 fois plus important de mourir précocement d'une pathologie cardiovasculaire tels que l'IDM ou l'AVC. Le développement d'un diabète lié à la prise des antipsychotiques atypiques constitue un déterminant majeur de la morbi-mortalité cardiovasculaire et risque de surexposer les patients aux complications cardiovasculaires. (116)

5. Complications du diabète induit par les diurétiques thiazidiques

Les études ont démontré que les patients qui développent un diabète suite à la prise des diurétiques thiazidiques, avaient un risque presque trois fois plus élevé de maladie cardiovasculaire par rapport à ceux qui n'étaient pas diabétiques. Le risque d'événements cardiovasculaires a également été multiplié par 3,6 chez les patients atteints de diabète préexistant. (108)

Ainsi, les diurétiques constituent un facteur de déshydratation chez la personne âgée, favorisant l'apparition d'un coma hyperosmolaire. (113)

III. Prise en charge du diabète iatrogène

1. Stratégies de prévention du diabète iatrogène

1.1. Stratégies de prévention liées au traitement diabétogène

- **Patients sous glucocorticoïdes**

La prévention du diabète chez les patients sous corticothérapie repose d'abord sur le choix de glucocorticoïdes de demi-vie courte dont les effets métaboliques sont mieux gérables, à la dose minimale efficace. Il est également recommandé de raccourcir la durée de traitement à la plus faible qui permet d'atteindre les objectifs souhaités. (53,117)

Par exemple, dans le traitement de la PR, il est recommandé de commencer d'abord par des doses faibles en glucocorticoïdes, ne dépassant pas les 7,5 mg de prednisone par jour par voie orale. Les doses supérieures doivent être réservées uniquement aux complications de la PR comme la vascularite sévère. (67)

En pratique rhumatologique, lorsque la pathologie traitée est guérie ou que le risque de récurrence ne met pas en jeu le pronostic vital du patient, il est recommandé de sevrer les patients en glucocorticoïdes. Cette stratégie permet de limiter le risque de diabète. S'il n'existe pas de schéma unique de décroissance de la corticothérapie, il est classiquement proposé de diminuer les doses par paliers. (67,69)

En ce qui concerne l'utilisation des glucocorticoïdes dans la transplantation d'organes, l'arrêt précoce de ces molécules n'a pas fait preuve de leur efficacité sur l'incidence du diabète de novo. En revanche, il s'accompagne d'un risque accru de rejet. D'un autre côté, de nombreuses études ont démontré que l'utilisation de faibles doses de corticoïdes permet une réduction significative du risque de diabète post-transplantation. (77)

- **Patients sous inhibiteurs de la calcineurine**

Le bénéfice du choix de la ciclosporine à la place du tacrolimus, réputé plus diabétogène, n'est pas encore confirmé dans de grandes études prospectives. En revanche, la réduction des doses du tacrolimus en dessous de 10 ng/mL, associée à un risque moindre de survenue du diabète post-transplantation pourrait être suffisante. (77)

La place de la pharmacothérapie dans la prévention du diabète post-transplantation a également été étudiée. Étant donné que l'hypomagnésémie post-transplantation précoce liée à la prise des inhibiteurs de la calcineurine est courante, la supplémentation en oxyde de magnésium a été étudiée et a été associée à une réduction de la glycémie à jeun. (73)

Une étude chez les patients ayant reçu une transplantation rénale a indiqué le bénéfice d'une insulinothérapie basale introduite immédiatement après la transplantation lorsque la glycémie de fin de journée dépasse 1,40 g/L. Dans cette étude, le risque de survenue du diabète post-transplantation était réduit de 73 % chez les sujets traités par insuline, avec un bénéfice à un an sur la sécrétion insulinaire. (77)

- **Patients sous antirétroviraux**

La prévention des troubles métaboliques est primordiale dès l'instauration du traitement antirétroviral. Le choix des molécules antirétrovirales doit non seulement être adapté à la situation immunologique et virologique, mais, il doit également tenir compte des facteurs de risque familiaux et personnels de diabète, de présence de maladies cardiovasculaires et de dyslipidémies. En présence de ces facteurs favorisants, les antirétroviraux à base d'IP doivent être évités. L'indinavir, en particulier doit être évité et remplacé par des médicaments moins toxiques sur le plan métabolique. Si la prescription des antirétroviraux à base d'IP s'avère nécessaire, il est souhaitable de choisir des molécules de cette classe ayant le moins d'effets lipidiques et glucidiques comme l'atazanavir ou le saquinavir. (53,88,93)

Ainsi, les INTI privilégiés sont ceux qui n'induisent pas d'insulinorésistance comme le ténofovir, l'abacavir et l'emtricitabine. (95)

- **Patients sous antipsychotiques atypiques**

Il paraît important de bien évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription d'un antipsychotique de seconde génération. Chez les patients à risque de développer un diabète de novo, il convient d'éviter les molécules les plus diabétogènes et de favoriser l'utilisation d'antipsychotiques plus neutres sur le plan métabolique comme l'amisulpride, l'aripiprazole ou la ziprasidone. (118)

- **Patients sous diurétiques thiazidiques**

La principale perturbation associée à une augmentation de la glycémie est l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. En effet, il a été démontré que la correction de l'hypokaliémie induite par les thiazidiques peut inverser l'intolérance au glucose et donc prévenir l'apparition du diabète sucré. Le risque de survenue du diabète peut être également réduit par l'utilisation de faibles doses de thiazidiques. (106,119)

- **Patients sous autres traitements diabétogènes**

- a. Les bêta-bloquants**

Il existe des situations cliniques où l'indication des bêta-bloquants est formelle tant ces derniers ont montré leur efficacité en termes de réduction des événements cardiovasculaires graves et de mortalité. C'est le cas de l'insuffisance cardiaque et du post- infarctus. Dans les autres cas, notamment celui de l'HTA, les cliniciens peuvent éviter la prescription des bêta-bloquants surtout ceux ayant des effets métaboliques néfastes et privilégier d'autres molécules non diabétogènes. (109)

- b. Les statines**

Dans le cas des statines, la prévention du diabète iatrogène consiste à utiliser les doses les plus faibles qui sont compatibles avec les objectifs du traitement d'une part et avec le profil glycémique d'autre part. En effet, le rapport bénéfice-risque reste favorable puisque le bénéfice de la protection cardiovasculaire dépasse largement le risque d'induire un diabète. (53)

1.2. Bilan pré-thérapeutique

Le dépistage est un élément important de toute stratégie de prévention. Il est recommandé avant et après la mise en place du traitement hyperglycémiant. Le dépistage avant la mise en place du traitement hyperglycémiant concerne tous les patients qui présentent des facteurs de risque diabétogènes notamment la présence d'antécédents familiaux de diabète de type 2, de diabète gestationnel ou l'obésité. Chez ces patients, il est nécessaire de réaliser au préalable une glycémie à jeun, une glycémie postprandiale ou une glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose. (73,113)

1.3. Surveillance glycémique après la mise en place du traitement diabétogène

La prescription d'un médicament à potentiel hyperglycémiant nécessite une surveillance systématique de la glycémie avec une fréquence qui dépend de la nature et de la durée de la prescription, ainsi que de l'existence de facteurs de risque diabétogènes. (113)

- **Patients sous glucocorticoïdes**

Le diabète cortico-induit a comme caractéristique une glycémie à jeun avant la prise de glucocorticoïdes normale, suivie d'une augmentation de la glycémie après leur administration dans la matinée jusqu'en fin d'après-midi et une normalisation des glycémies en soirée et dans la nuit. Ce profil glycémique est la conséquence de la demi-vie brève de certains glucocorticoïdes utilisés à long terme et de la sécrétion d'insuline résiduelle suffisante pour contrôler la néoglucogenèse hépatique en fin de nuit. (52,53)

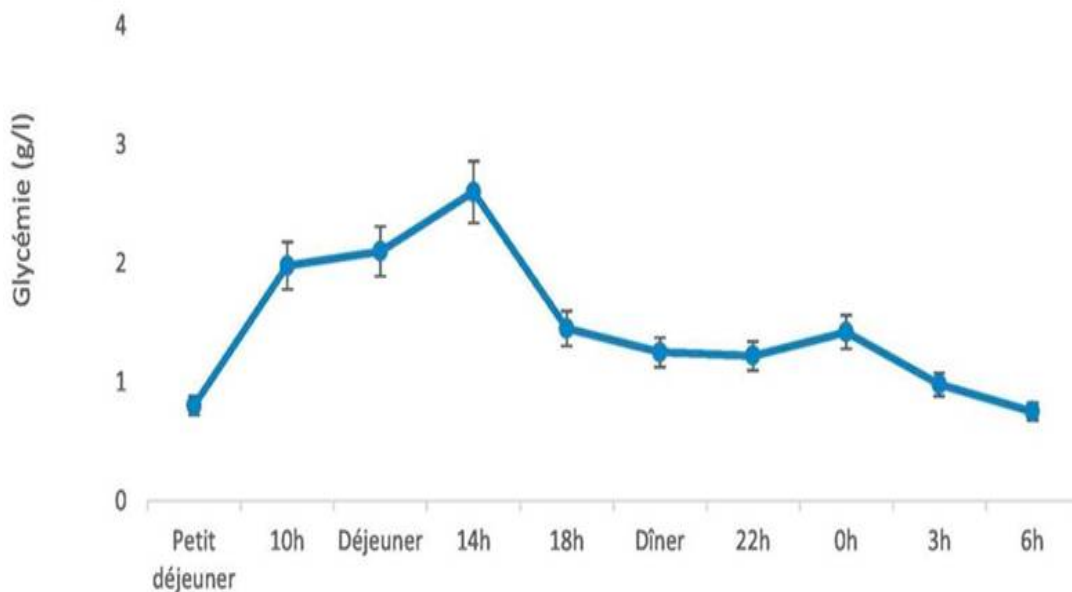


Figure 16: Profil glycémique des patients avec diabète cortico-induit. (52)

Dès que la corticothérapie est mise en route, le dépistage est recommandé. Les critères les plus utiles pour le diagnostic de diabète cortico-induit chez la plupart des patients est un taux de glucose > 2 g/L à tout moment de la journée. Le dosage de la glycémie post-prandiale après le déjeuner offre la plus grande sensibilité diagnostique, afin que cela coïncide avec le pic hyperglycémique surtout lorsque des glucocorticoïdes à action intermédiaire sont administrés en une seule prise le matin. La glycémie préprandiale au dîner offre moins de sensibilité.

La surveillance est d'abord recommandée pendant les 2 ou les 3 premiers jours du traitement. Lorsqu'une glycémie supérieure à 1.8 g/L est identifiée, une surveillance quotidienne doit être instaurée.

Le dosage de L'HbA1c peut être une méthode appropriée pour le dépistage chez les patients sous corticothérapie pendant plus de 2 mois, mais ce n'est pas utile dans les situations où le traitement a été initié dans les jours précédents. (53,54,55)

En effet, la plupart des utilisations des corticoïdes durent quelques jours, mais 22 % durent plus de 6 mois et 4,3 % durent plus de 5 ans. Près d'un quart des personnes peuvent avoir besoin d'utiliser ces molécules pendant plus de 6 mois. Le dépistage du diabète cortico-induit doit être envisagé chez tout sujet à risque de diabète, mais aussi au cours de toute corticothérapie prolongée avec des doses moyennes à élevées. (52,53,54,120)

- **Patients sous inhibiteurs de la calcineurine**

La surveillance de la glycémie pendant le traitement par les inhibiteurs de la calcineurine joue un rôle primordial dans la prévention du diabète post-transplantation chez les patients à risque.

Les critères diagnostiques actuellement utilisés sont ceux adoptés par l'American Diabetes Association (ADA) et l'OMS depuis 1999, prenant en compte la glycémie à jeun, la glycémie 2 h après une charge en glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, la glycémie aléatoire et l'hémoglobine glyquée. Cependant, Il est apparu que la validité de ces critères n'était pas identique chez les patients transplantés rénaux et dans la population générale.

Une stratégie de dépistage a été proposée, recommandant dans les 6 premières semaines après la transplantation un dosage aléatoire de glycémie réalisée dans l'après-midi. À partir de 3 mois, c'est le dosage d'HbA1c qui est recommandé en première intention. Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale ne doit être réalisé qu'en cas de résultat ambigu de dosage de l'hémoglobine glyquée. (77)

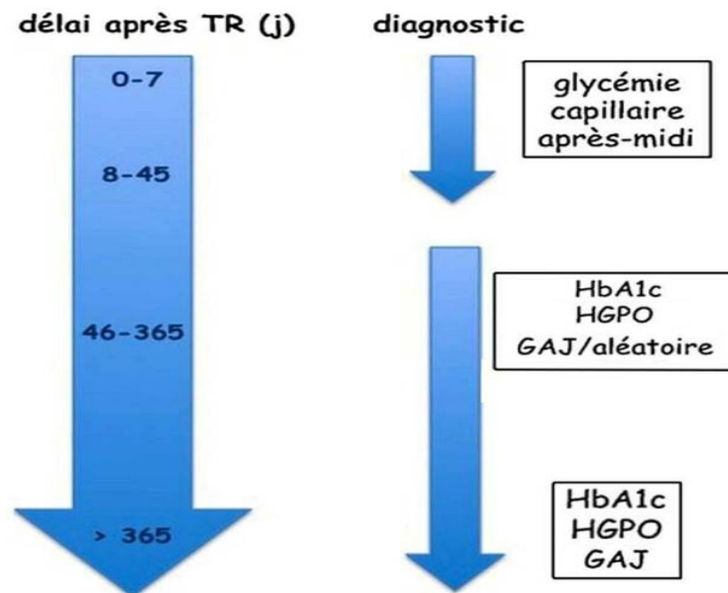


Figure 17: Dépistage du diabète post-transplantation. (77)

- **Patients sous antirétroviraux**

Il a été rapporté que les niveaux d'HbA1c sous-estiment les niveaux glycémiques chez les personnes infectées par le VIH. Les auteurs ont observé une plus grande discordance HbA1c-glucose avec les INTI actuels, un volume globulaire moyen et une hémoglobine plus élevés, un ARN VIH et une haptoglobine plus faibles. Cela peut être dû à un renouvellement plus rapide des globules rouges chez les personnes vivant avec le VIH.

Une étude de cohorte transversale rétrospective a comparé la sensibilité et la spécificité de l'HbA1c comme test de dépistage à la glycémie à jeun. Chez les personnes infectées par le VIH dont on ne savait pas qu'elles étaient diabétiques auparavant, l'HbA1c est insensible (sensibilité chez 40,9 % des sujets), bien qu'elle soit hautement spécifique pour le diagnostic du diabète classique (97,5 %).

La recommandation du panel AIDS Society-USA est de tester la glycémie à jeun au début du traitement antirétroviral et régulièrement par la suite. Les directives consensuelles de l'Asie du Sud, recommandent la mesure de la glycémie à jeun ou de la glycémie post-prandiale pendant le traitement antirétroviral. (93)

- **Patients sous antipsychotiques atypiques**

Pour les patients schizophrènes traités par les neuroleptiques atypiques, la réalisation d'une mesure de la glycémie à jeun est recommandée tous les 3 mois de traitement durant les premières années puis tous les ans. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est également recommandée pour les populations identifiées par l'anamnèse comme étant à risque. (98,121)

- **Patients sous autres traitements hyperglycémiants**

Pour les patients avec un risque faible ou modéré de développer un diabète sous statines, il n'est pas nécessaire d'évaluer les taux d'HbA1c et/ou de glycémie à jeun. En revanche, pour les patients présentant un risque élevé à très élevé du diabète de type 2, il est recommandé de mesurer la glycémie à jeun ou bien l'HbA1c. Si la glycémie à jeun est comprise entre 1.0-1.25 g/l ou le taux de l'HbA1c est compris entre 6.0-6,4 %, un renforcement des mesures hygiéno-diététiques doit être mis en place et un contrôle de la glycémie à jeun ou le l'HbA1c doit être effectué 3 mois après l'initiation du traitement par statines, puis à 6 mois/an. (122)

Sous pilule oestroprogestative, un contrôle métabolique à 6 mois et à 1 an est recommandé. Pour les autres traitements hyperglycémiants, notamment les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les bêta 2 agonistes et la pentamidine, il est conseillé de maintenir une surveillance systématique par une glycémie à jeun, une glycémie post-prandiale ou une glycémie 2h après ingestion de 75g de glucose chez tous les patients qui présentent des facteurs de risque diabétogènes. (113)

1.4. Surveillance lipidique

Le suivi du diabète iatrogène impose également une surveillance du bilan lipidique. En effet, les patients sont fréquemment exposés aux dyslipidémies engendrées par les traitements en cause et aux complications cardiovasculaires en raison de leur pathologie initiale. (53,95,123)

Chez les patients traités par les neuroleptiques atypiques par exemple, il est recommandé de réaliser un bilan lipidique contenant la cholestérolémie totale à jeun et la triglycéridémie à jeun tous les trois mois puis tous les cinq ans si ce bilan lipidique s'avère normal. Ainsi, le poids doit être mesuré tous les mois pendant trois mois puis tous les trois mois. Le tour de taille doit être mesuré tous les ans. En cas de facteurs de risque initiaux ou d'augmentation du poids et/ou du tour de taille, le rythme de surveillance sera accru. (98)

1.5. Mesures hygiéno-diététiques

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques est une étape primordiale dans la prévention et la prise en charge de tout diabète, ce qui nécessite un accompagnement régulier et une éducation du patient. Ces mesures, réduisent la charge de travail du pancréas en améliorant la sensibilité à l'insuline. Les objectifs des règles hygiéno-diététiques sont le maintien d'un poids normal et le contrôle des perturbations glycémiques. (53,77)

1.5.1. Mesures diététiques

Promouvoir la prévention en informant le patient sur les bénéfices de la diététique permet de réduire le risque de développement d'un diabète. (124)

Dans le cas du traitement par les glucocorticoïdes, l'administration de ces molécules à court terme dont la dose est supérieure à 0,5 mg/kg/j, ou au long terme, à des posologies supérieures à 10 mg/j ou à 20 mg/j nécessite des précautions préventives sur le plan alimentaire. Les produits alimentaires avec sucres ajoutés doivent être exclus le plus possible de l'alimentation, et ne doivent pas être pris en dehors des repas, mais occasionnellement à la fin de ceux-ci. Ainsi, les effets hyperglycémisants sont diminués en privilégiant les aliments à faible index glycémique. Etant donné que le métabolisme lipidique est souvent perturbé, des hyperlipidémies iatrogènes peuvent apparaître secondairement aux traitements par les glucocorticoïdes et doivent être contrôlées prioritairement par une alimentation pauvre en matières grasses saturées, en acides gras trans et en cholestérol d'origine alimentaire en privilégiant les graisses végétales. En cas d'HTA préexistante ou secondaire, les règles diététiques doivent être renforcées par une réduction des apports sodés. Un apport suffisant en protéines comme les viandes maigres, les poissons, les œufs, les produits laitiers et les légumineuses, un enrichissement en antioxydants et en fibres sont également recommandés. (47,124,125)

Tableau VIII: Aliments autorisés ou déconseillés en cas de corticothérapie prolongée. (47)

Aliments	Déconseillés	Autorisés
Produits sucrés	Sucres en dehors des repas Pâtisserie	Produits édulcorés Chocolat noir
Boissons	Sodas, Coca-Cola Boissons alcooliques Eaux riches en sel	Café, thé Chicorée Boissons « light »
Fruits	Fruits confits au sirop, compote sucrée Fruits secs et oléagineux	Fruits frais crus ou cuits Compote sans sucre Pur jus de fruit
Matières grasses	Beurre demi-sel	Beurre, huile, margarine, crème fraîche
Produits laitiers	Fromages à pâte ferme ou cuite	Lait demi-écrémé ou écrémé Yaourt nature, fromage blanc nature Fromage sans sel ajouté
Divers	Plats préparés du commerce	Œuf

Les propositions de gestion de l'équilibre glycémique liées à la diététique qui sont formulées dans le cadre de la corticothérapie s'appliquent également dans le cas de perturbations métaboliques induites par les autres molécules potentiellement diabétogènes, notamment dans le cas des immunosuppresseurs, des antipsychotiques atypiques, des inhibiteurs de protéases, des statines et des thérapies ciblées développées en cancérologie. (47)

Cependant, les mesures hygiéno-diététiques sont difficilement applicables dans certaines situations. En effet, de nombreux patients atteints du VIH sont cachexiques et ont besoin d'un apport calorique accru pour améliorer leur état de santé général. Ainsi, avant la transplantation rénale, les patients dialysés sont prédisposés à la dénutrition. Pour ces patients, une alimentation équilibrée selon les besoins doit être encouragée. (73,85)

1.5.2. Activité physique

Comme dans tout type de diabète, l'activité physique est un complément important du régime alimentaire à condition qu'elle soit adaptée au contexte pathologique, aux capacités et à la motivation du patient. L'activité physique régulière permet de diminuer la résistance à l'insuline, d'améliorer l'efficacité de l'insuline et elle constitue également un moyen de prévention cardiovasculaire. (53,58,61)

Chez les patients infectés par le VIH, Il a été démontré que les exercices d'haltérophilie et les exercices d'aérobic ou d'endurance ont des effets positifs sur les paramètres métaboliques. (85)

1.5.3. Arrêt du tabac/alcool

L'arrêt du tabac ainsi que l'éviction de l'alcool, bénéficient d'une meilleure efficacité parmi les mesures de prévention. Pour les patients infectés par le VIH ainsi que pour les personnes psychotiques traités par les neuroleptiques de seconde génération, en plus du maintien d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière, un arrêt impératif de l'alcool et du tabac, le plus précocement possible a montré une grande efficacité dans la résolution du diabète. (53,85,102,126)

Parallèlement à l'arrêt du tabac, il faut être vigilant devant les nouvelles thérapies de substitution non nicotiniques. Ces derniers doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints du VIH. La varénicline et le bupropion par exemple peuvent interagir avec des médicaments métabolisés par l'isoenzyme du cytochrome P450, tels que le ritonavir, l'efavirenz et le nelfinavir. (85)

2. Stratégies de gestion du diabète iatrogène

Le diabète lié à un traitement avec l'un des agents diabétogènes impliqués peut survenir chez les patients à haut risque si les mesures hygiéno-diététiques n'étaient pas efficaces. En plus d'un contrôle glycémique adéquat et du maintien des règles hygiéno-diététiques, la prise en charge à ce stade comprend d'autres mesures de gestion permettant une résolution de l'hyperglycémie ainsi que la minimisation des complications à court et à long terme liées à la pathologie, d'où la nécessité de consultation d'un endocrinologue une fois que le diagnostic du diabète est confirmé. (53,73,127)

2.1. Evaluation de la possibilité de changement du traitement « switching »

Dans certains cas, on peut imaginer de remplacer le médicament diabétogène par un autre moins dangereux sur le plan métabolique. Cette stratégie a démontré son efficacité pour les antipsychotiques atypiques, par exemple. En revanche, en pratique, elle n'est pas toujours possible à réaliser. En effet, les pathologies initiales sont souvent lourdes et se traitent par des médicaments indispensables que l'on peut difficilement remplacer. La balance bénéfice-risque incite donc la plupart du temps à poursuivre le traitement quel que soit le degré de l'hyperglycémie. La décision de changer une molécule par une autre reste à l'appréciation du médecin. (128,129)

- **Patients sous glucocorticoïdes**

Diverses classes médicamenteuses peuvent se substituer aux corticoïdes. Par exemple, dans le traitement de la PR, l'apparition de nouvelles molécules plus efficaces utilisées comme traitement de fond a contribué à la diminution de l'inflammation systémique, à la diminution de l'insulinorésistance et de sur-risque cardiovasculaire. Ces molécules sont représentées par le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, les anti-TNF α et les inhibiteurs de l'interleukine-1 ou de l'interleukine-6. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne constituent pas une alternative efficace et présentent des effets indésirables (risques digestifs, rénaux, hépatiques, vasculaires) qui rendent la balance bénéfice-risque défavorable pour une utilisation au long cours. En revanche, il n'existe pas d'alternatives efficaces chez les patients corticodépendants, qui souffrent d'une forme sévère insuffisamment soulagée par les AINS et pour laquelle aucun autre traitement n'a fait preuve d'efficacité. (129,130)

Tableau IX: Impact des traitements de la polyarthrite rhumatoïde sur le métabolisme glucidique. (130)

	HbA1c	IR	IS	Risque de diabète
Glucocorticoïdes cumulés	↑	↑	↓	↑
Méthotrexate	↓	↓	↑	–
Hydroxychloroquine	↓↓	–	↑	↓
Anti-TNFα	↓	↓	↑	↓
Anti-IL-1β	↓	↑	–	↓
Anti-IL-6	↓	↓ ?	?	↓

HbA1c : hémoglobine glyquée ; IR : insulino-résistance ; IS : insulino-sensibilité.

• Patients sous inhibiteurs de la calcineurine

Il est tentant pour les cliniciens de modifier le traitement immunosuppresseur une fois que le diabète s'est développé, dans le but d'optimiser le contrôle glycémique et d'éviter l'utilisation de médicaments antidiabétiques.

Le sirolimus est un autre agent immunosuppresseur utilisé en transplantation qui a été contextualisé au diabète post-transplantation. Certaines études ont montré que l'association du sirolimus avec le diabète post-transplantation est due à son association avec un autre inhibiteur de la calcineurine, et donc la conversion de ce dernier en sirolimus en tant que principal immunosuppresseur a été perçue comme bénéfique. Cependant, d'autres études semblent indiquer que le sirolimus est un facteur de risque du diabète post-transplantation. L'effet peut être médié par l'hypertriglycémie ou par une aggravation de la sensibilité à l'insuline, ce qui amène à conclure que le sirolimus n'est pas une solution métabolique satisfaisante. En pratique, le tacrolimus ou la cyclosporine peuvent être remplacés par le sirolimus afin de réduire le fardeau de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. (73)

D'autres immunosuppresseurs ont été étudiés. Des expériences ont été menées afin de constater les effets de la conversion des inhibiteurs de la calcineurine en évérolimus. La probabilité de développer un diabète post-transplantation après le passage à l'évérolimus était similaire à celle de la poursuite du traitement par les inhibiteurs de la calcineurine. Cette molécule n'a pas donc montré d'intérêt dans l'amélioration du diabète post-transplantation. (131)

D'autre part, l'utilisation de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil, a été associée à un risque plus faible de diabète post-transplantation. En effet, les patients qui ont suivi un traitement par ces deux molécules avaient une incidence de diabète réduite de 16 et 22 %, respectivement. De plus, l'ajout d'un anti-métabolite peut amener à réduire les doses des autres immunosuppresseurs, ce qui participe à l'amélioration du diabète. Cependant, leur rôle n'a pas été approfondi à travers les études et de telles suppositions nécessitent de plus amples recherches. (132)

- **Patients sous antirétroviraux**

Tous les INNTI ne semblent pas être associés à un risque de diabète. En effet, des essais ont montré une amélioration de la tolérance au glucose lorsqu'on arrête un IP et qu'on introduit l'étravirine à la place. La névirapine et l'efavirenz pourraient également être introduits à la place des IP. (95,133)

Il existe des classes plus récentes comme les inhibiteurs de l'intégrase et les antagonistes des récepteurs de chimiokines 5, pour lesquels le profil métabolique est plus satisfaisant. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données. En plus, la mise en place du traitement doit être laissée aux spécialistes de la prise en charge du VIH afin d'évaluer la balance bénéfice-risque de ce traitement avant de vouloir modifier le traitement diabéto-gène. (89,95)

- **Patients sous antipsychotiques atypiques**

Des études ont suggéré que les effets métaboliques délétères induits par les antipsychotiques diabéto-gènes pourraient être réversibles lors du remplacement de ces traitements par l'une des deux molécules suivantes : l'aripiprazole ou la ziprasidone. De même, les patients chez lesquels l'aripiprazole a été introduit en raison de perturbations métaboliques sous d'autres antipsychotiques ont vu en plus d'une correction de leur glycémie, une amélioration du poids et du bilan lipidique après six mois de traitement. Les données sont moins nombreuses concernant la possibilité de remplacement des traitements antipsychotiques diabéto-gènes par l'amisulpride. (102)

- **Patients sous diurétiques thiazidiques**

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) place les diurétiques thiazidiques en seconde ligne dans le traitement de l'HTA, après les autres classes thérapeutiques. En parallèle, les données suggèrent que les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) et les inhibiteurs calciques (IC) ont des effets positifs sur le métabolisme glucosé. En pratique, chez un patient qui a développé un diabète sous thiazidiques, on peut proposer de s'appuyer, si possible, sur les recommandations du NICE. (53,105)

2.2. Traitement du diabète induit par les médicaments diabétogènes

2.2.1. Diabète cortico-induit

La prescription d'antidiabétiques oraux est réservée au traitement de l'hyperglycémie légère induite par les glucocorticoïdes (glycémie <2 g/L) chez les patients sans diabète connu ou avec un diabète contrôlé de manière adéquate par les mesures hygiéno-diététiques et les hypoglycémifiants oraux. (56)

a. La metformine

Dans le contexte d'induction de l'insulinorésistance par les glucocorticoïdes, l'utilisation d'un biguanide semble logique du fait de son action bénéfique sur la sensibilité à l'insuline, son faible risque hypoglycémique et son faible coût. Cependant, la metformine est parfois insuffisante si les glycémies sont élevées ou lorsque la molécule est contre-indiquée par la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, d'une hypoxie ou lorsque l'insulinorésistance est déjà élevée avant la corticothérapie. (52)

b. Les sulfamides hypoglycémifiants

Certaines études ont suggéré la possibilité d'utiliser les sulfamides hypoglycémifiants mais ceux-ci posent déjà le problème de leur longue durée d'action et augmentent le risque d'hypoglycémie. De plus, ces derniers présentent différentes interactions médicamenteuses et doivent être prescrits en prenant en compte certaines co-morbidités comme l'insuffisance rénale. (52,60)

c. Les antidiabétiques impliquant la voie des incrétines

Pareillement aux inhibiteurs de la DPP4, les analogues du GLP-1 réduisent également les taux de glycémies post-prandiales lors du diabète cortico-induit à la fois dans des modèles murins et humains. Ainsi, les analogues de GLP-1 améliorent la tolérance au glucose chez l'animal et chez l'homme principalement en augmentant la sécrétion d'insuline plutôt qu'en contrôlant l'insulinorésistance induite par les glucocorticoïdes. Le risque d'hypoglycémie est faible avec les molécules du système incrétine. Ainsi, le profil de tolérance digestive est meilleur avec les iDPP4. Néanmoins, les antidiabétiques impliquant la voie des incrétines ont une faible puissance d'effet lorsque les glycémies dépassent 2 g/L (11 mmol/l). (52,54,134)

d. L'insulinothérapie

L'insuline constitue le traitement de choix lors de la phase initiale de la corticothérapie et lorsque des hyperglycémies majeures peuvent être observées, potentiellement associées à des cétones. Nous avons vu que le diabète cortico-induit est caractérisé par une glycémie à jeun normale et une augmentation des glycémies directement après la prise des glucocorticoïdes le matin et jusqu'au milieu de l'après-midi, avant une normalisation des valeurs glycémiques en fin de soirée et dans la nuit. Dans la pratique, l'insulinothérapie est basée sur la prescription d'une insuline biphasique le matin, constituée d'un mélange d'insuline rapide pour 30 % de la dose et 70 % pour une insuline intermédiaire NPH à la dose initiale de 10 UI et d'une insuline rapide avant le déjeuner à la dose initiale de 8 UI. En effet, il est important de réaliser l'injection d'insuline biphasique du matin même si la glycémie est tout à fait normale car les glycémies vont augmenter directement après la prise du traitement en cause. (120)

L'insulinothérapie initiale pourra être arrêtée et remplacée par d'autres antidiabétiques oraux lorsque la corticothérapie atteint une dose d'entretien de 10 mg/jour. On pourra choisir dans ce cas les biguanides ainsi que les gliptines qui sont peu pourvoyeurs d'hypoglycémie. (52)

2.2.2. Diabète post-transplantation

a. La metformine

Comme pour le diabète de type 2, la metformine constitue le traitement pharmacologique de première ligne dans le diabète post-transplantation, sous réserve d'une fonction rénale stable et partiellement préservée, utilisable jusqu'à 30 ml/min de débit de filtration glomérulaire, avec réduction de la posologie quand le débit est en dessous de 45 ml/min. En plus de son action sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, qui est souvent affectée dans diabète post-transplantation, la metformine possède une action antifibrosante et un effet protecteur vasculaire qui peuvent être bénéfiques sur la fonction du greffon. (77)

b. Les sulfamides et les glinides

Des limitations existent quant à l'utilisation de ces molécules dans le traitement du diabète post-transplantation. D'abord, les sulfamides sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale modérée, et les glinides en cas d'insuffisance rénale préterminale. En plus, les molécules de ces deux classes médicamenteuses interagissent avec le métabolisme de la ciclosporine. En effet, les sulfamides hypoglycémiants notamment le glibenclamide, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine. Cette dernière, quant à elle, peut interagir avec le répaglinide et augmenter ses concentrations plasmatiques. (77)

c. Les antidiabétiques impliquant la voie des incrétines

L'utilisation des analogues du GLP-1 chez les transplantés ne semble pas interférer avec l'absorption des immunosuppresseurs, mais les patients doivent être éduqués à interrompre le traitement par ces molécules dans les situations favorisant la déshydratation vu le risque de survenue d'insuffisance rénale aigüe. Ainsi, du fait de leur action inhibitrice de l'apoptose des cellules bêta induite par les immunosuppresseurs, les analogues du GLP-1 peuvent présenter un bénéfice particulier chez les patients transplantés utilisant ces immunosuppresseurs. (77,135,136)

L'administration des gliptines aux patients transplantés n'a pas été associée à des effets indésirables particuliers, sauf une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine, observée avec la sitagliptine. (77)

d. L'insulinothérapie

Le recours à l'insulinothérapie est fréquent dans la prise en charge du diabète post-transplantation, notamment dans les semaines qui suivent la greffe ou lors de décompensations aiguës qui se manifestent lors d'une infection, d'un rejet ou encore lorsque la fonction rénale ne permet plus l'utilisation des antidiabétiques oraux.

Immédiatement après la transplantation, une insulinothérapie optimisée, associant une injection d'un analogue lent de l'insuline de préférence le matin pour limiter le risque d'hypoglycémie nocturne, et une injection d'un analogue rapide avant chaque repas est efficace mais parfois difficile à mettre en place. Certains préfèrent une injection d'insuline d'action intermédiaire le matin, plus simple à réaliser et visant à réduire l'hyperglycémie particulièrement présente en fin d'après-midi. Les objectifs glycémiques lors de cette période ne sont pas stricts, et sont compris entre 1,40 et 1,80 g/L avant les repas. (77)

A distance de la transplantation, différents choix sont possibles, en fonction des capacités de réalisation de l'insulinothérapie par le patient et des objectifs glycémiques. L'insulinothérapie optimisée est la plus recommandée mais ne sera réellement efficace que si elle est bien maîtrisée par le patient. Une insulinothérapie associant deux injections d'insuline pré-mélangées, réalisées le matin et le midi pour lutter contre l'hyperglycémie prédominante en milieu de journée, permet en général d'équilibrer le diabète induit mais elle reste plus contraignante quant à la variabilité des horaires et de la composition des repas. (77)

2.2.3. Diabète induit par les antirétroviraux

a. La metformine

La metformine constitue le traitement de première intention du diabète induit par les antirétroviraux chez les patients souffrant d'obésité viscérale. La metformine a été largement utilisée chez des patients infectés par le VIH et s'est avérée particulièrement efficace dans une petite cohorte d'individus souffrant d'obésité abdominale. Cependant, l'utilisation de cette molécule est associée à une perte de poids et de ce fait, elle doit être évitée chez les patients présentant des affections telles que la tuberculose, la cachexie et la lipotrophie. La metformine doit être évitée également en association avec certains INTI tels que la stavudine

car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique. Habituellement, une faible dose de metformine de 500 mg deux fois par jour est instaurée et, si nécessaire, progressivement augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée de 2 à 3 g par jour. (89,93)

b. Les sulfamides et les glinides

Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides peuvent être envisagés à des doses appropriées pour leur délai d'action plus rapide, mais à condition qu'il n'y ait pas de cétonurie. Cependant, ces médicaments peuvent être inefficaces face à une résistance sévère à l'insuline. Les glinides peuvent être utiles lorsqu'il s'agit d'un défaut de sécrétion insulinaire, comme c'est le cas avec certains IP. (85)

c. Les antidiabétiques impliquant la voie des incrétines

Les analogues du GLP-1, semblent prometteurs au vu des résultats publiés dans une étude qui a rapporté que le liraglutide améliore à la fois la sensibilité à l'insuline, la pression artérielle et le poids. En plus, il permet de contrôler la glycémie d'une manière efficace. En revanche, les gliptines n'ont pas été étudiés chez les patients séropositifs et diabétiques. En théorie, il existe un risque d'immunodéficience et d'exacerbation des infections avec ces médicaments, qui les empêchent d'être utilisés comme médicaments de première intention lors de l'infection par le VIH. (85)

d. L'insulinothérapie

L'insuline est le médicament de choix pour la gestion du diabète chez les patients infectés par le VIH. Elle présente plusieurs avantages. D'une part, l'insuline ne présente aucune interaction avec les agents antirétroviraux, elle n'est pas contre-indiquée en cas de dysfonctionnement rénal ou hépatique. D'autre part, elle peut corriger à la fois la résistance à l'insuline et la carence en insuline lorsqu'elle est administrée à des doses appropriées.

Généralement, les besoins en insuline sont initialement élevés et diminuent après quelques semaines lorsque la glucotoxicité est corrigée et l'infection est contrôlée. En revanche, ce n'est pas toujours le cas lorsque l'apport calorique augmente et que l'appétit revient à la normale.

L'insulinothérapie doit être instaurée d'emblée, en utilisant un schéma basal-bolus ou de l'insuline prémélangée. L'American Association of Clinical Endocrinologists recommande l'utilisation d'analogues de l'insuline, car leur action est plus prévisible et provoque moins d'hypoglycémie. L'utilisation des insulines humaines est déconseillée. L'utilisation de analogues à action rapide peut éviter la nécessité d'une hospitalisation chez les patients atteints de cétonurie. (85)

2.2.4. Diabète induit par les antipsychotiques atypiques

Le traitement du diabète induit par les neuroleptiques de seconde génération obéit aux mêmes règles que celui du diabète de type 2 avec un intérêt particulier pour le traitement par la metformine.

La metformine constitue la première approche pharmacologique en absence de contre-indications. De nombreuses études ont montré que la metformine a des effets favorables sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la réduction du surpoids ou d'obésité chez les patients traités par antipsychotiques atypiques. Le traitement s'est révélé efficace seul ou en association avec les mesures hygiéno-diététiques, et est généralement bien toléré. En revanche, une insulinothérapie d'urgence doit être envisagée en cas d'apparition des épisodes de décompensation hyperglycémique. (99,137)

2.2.5. Diabète induit par les autres médicaments diabétogènes

Lorsque le diabète est apparu, les principales bases thérapeutiques sont relativement comparables à celles préconisées pour le diabète de type 2, avec la même escalade thérapeutique. La metformine constitue généralement le premier choix.

Chez les patients cancéreux traités par inhibiteurs de la tyrosine kinase ou par inhibiteurs mTOR, la metformine peut exercer des effets positifs, non seulement sur le plan métabolique, mais éventuellement sur le plan oncologique.

Lorsque le traitement par le biguanide s'avère insuffisant, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées. Les médicaments efficaces dans le diabète de type 2 le sont également dans le diabète iatrogène, avec les mêmes avantages et inconvénients. Dans les cas les plus extrêmes, le recours à une insulinothérapie doit être envisagé. Cela peut être temporaire si le traitement incriminé peut être arrêté ou remplacé par un autre médicament moins diabétogène. (128)

2.3. Traitement du diabète aggravé par les médicaments diabétogènes

Chez les patients préalablement diabétiques, il est primordial de réévaluer et d'intensifier le traitement antidiabétique si nécessaire afin de prévenir les hyperglycémies sévères pouvant entraîner des décompensations métaboliques graves. Dans le cas où le contrôle glycémique se détériore, l'insuline doit être initiée, plutôt que d'augmenter la dose ou le nombre d'antidiabétiques oraux.

Chez le patient diabétique de type 1, une hyperglycémie sévère associée à une dose insuffisante d'insuline fera craindre une acidocétose. Chez le patient diabétique de type 2, une hyperglycémie sévère pourra, dans un contexte de déshydratation importante, évoluer en coma hyperosmolaire. Le risque de décompensation est plus grand chez les patients dont le diabète n'est pas équilibré. (85,123,138)

Dans le cas du diabète aggravé par la prise de glucocorticoïdes par exemple, qui se caractérise par une hyperglycémie permanente, la prise en charge de l'hyperglycémie dépend du type de diabète.

Chez le diabétique de type 1, il est prouvé que des augmentations significatives de la dose d'insuline allant jusqu'à 40% peuvent être nécessaires pour normaliser l'hyperglycémie aggravée par la corticothérapie. Lorsqu'un régime basal-bolus est déjà utilisé, une augmentation de la dose d'insuline en bolus à action brève du déjeuner et du dîner peut être efficace. Si un autre schéma insulinaire est utilisé, un changement à un régime basal-bolus peut être justifié.

Chez le diabétique de type 2, traité par la metformine ou le gliclazide, il est nécessaire d'augmenter la dose par paliers, jusqu'à l'obtention de l'équilibre glycémique. En effet, peu de preuves suggèrent un bénéfice des analogues du GLP-1, des inhibiteurs de la DPP-4 ou des inhibiteurs du SGLT-2 dans cette situation. Dans le cas où l'objectif glycémique n'est pas atteint, par les antidiabétiques oraux, un schéma basal-bolus basé sur l'injection d'une insuline ultralente associée à une insuline rapide avant chaque repas est souvent nécessaire en relais du traitement antidiabétique oral habituel. Etant donné que les glucocorticoïdes provoquent une prise pondérale avec une majoration de la masse grasse et donc de l'insulinorésistance, une augmentation des doses est souvent nécessaire chez les patients préalablement insulino-traités. (52)

3. Rôle de l'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge du diabète iatrogène

3.1. Définition de l'éducation thérapeutique du patient

Ces dernières années, différentes définitions de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) ont été proposées et apportent chacune des éléments caractéristiques du processus. Celle adaptée de Deccache et Lavendhomme et de la définition de l'OMS est la suivante : « L'éducation du patient est un processus continu, par étapes, intégré dans la démarche de soins, comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et procédures de soins, les comportements de santé et ceux liés à la maladie, et leurs facteurs d'influence (représentations de santé et maladie, représentations de rôle, pouvoir sur la santé, sentiment d'efficacité, sens de la maladie et de la santé, etc.). Ce processus est destiné à aider le patient (et sa famille) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser un retour aux activités normales et au projet de vie. Il s'effectue entre des acteurs (institution, soignants, patients et familles), vise des objectifs de santé définis à partir d'aspirations et de besoins objectifs et subjectifs, se réalise dans un contexte institutionnel et organisationnel impliquant des ressources et des contraintes, utilise des méthodes et moyens éducatifs et nécessite des compétences et des structures de coordination ». (6)

On déduit donc que l'objectif de l'éducation thérapeutique du patient est d'aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec sa maladie. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. (139)

3.2. Personnes concernées par l'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique doit être présentée à toute personne, ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le stade, le type et l'évolution de sa maladie. Si cette proposition est acceptée par le patient, elle doit assurément s'adapter à ses demandes et à ses besoins. (135)

3.3. Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique du patient

Dans la démarche d'éducation thérapeutique du patient, différents niveaux d'intervention sont possibles pour les professionnels de santé et nécessitent une coordination et une transmission d'informations. La mise en œuvre de l'ETP implique souvent l'intervention de plus d'un professionnel de santé, voire le recours à une équipe multidisciplinaire composée de médecins, de pharmaciens, d'infirmiers, d'un psychologue, d'un diététicien ...

Les professionnels de santé doivent être d'abord formés à la pratique et la réalisation de l'éducation thérapeutique, et doivent posséder des compétences relationnelles, organisationnelles, pédagogiques et méthodologiques, et enfin des compétences biomédicales et de soins. (140)

3.4. Education thérapeutique et diabète iatrogène

Dans le cadre de l'instauration du traitement diabétogène, une éducation thérapeutique du patient est primordiale. Elle permet de mettre en œuvre les règles hygiéno-diététiques (RHD), dont l'efficacité a été prouvée dans la population générale dans la prévention du diabète. La sensibilisation sur l'importance de dépistage et de surveillance glycémique chez les patients sous traitements hyperglycémisants, surtout en présence de facteurs favorisants, est indispensable. Les patients doivent bénéficier de l'ensemble de ces mesures. (77,102,141)

De plus, pour les patients n'ayant jamais réalisé une insulinothérapie sous-cutanée, l'éducation thérapeutique concernant la technique d'injection, les contrôles glycémiques, et surtout le risque d'hypoglycémie doit être encouragée. (52,77)

Certains groupes d'experts insistent sur l'importance d'informer les patients devant tout risque de prise de poids, de survenue du diabète et de troubles métaboliques lors de l'instauration d'un traitement par antipsychotiques atypiques. Ils conseillent également d'informer le patient des complications du diabète (néphropathie, rétinopathie, troubles vasculaires...). L'absence d'approche éducative dans la prise en charge de ces patients entraîne un risque important d'automédication et de mauvaise observance. (102,121)

IV. Diabète cortico-induit après traitement de la COVID-19

1. Association entre COVID-19, prise de glucocorticoïdes et diabète

En mars 2020, l'OMS a déclaré que la COVID-19 était une infection pandémique. De nombreuses études ont été menées afin de voir quels médicaments, pourraient être efficaces et aider les patients atteints de l'infection. Ceci a abouti à l'utilisation de glucocorticoïdes notamment la dexaméthasone dans le traitement des patients porteurs de la forme sévère ou critique de la COVID-19 et ont montré un bénéfice en termes de mortalité chez les patients en hospitalisation conventionnelle ou en réanimation nécessitant un support en oxygène. Cependant, leur utilisation dans la COVID-19 peut induire des perturbations glycémiques ou aggraver le diabète chez les personnes connues diabétiques. (120,142)

2. Epidémiologie du diabète cortico-induit lors de l'infection par la COVID-19

Les résultats d'une étude rétrospective menée au service des maladies infectieuses de Sfax, incluant tous les patients infectés par la COVID-19 traités par corticothérapie, portent sur 200 patients. Un déséquilibre glycémique était survenu chez 26 patients. Des troubles glycémiques importants étaient déclarés chez 12 patients connus diabétiques et la survenue d'un diabète cortico-induit était notée chez 14 patients (53,84%). Le sexe masculin était le plus dominant. La dexaméthasone était utilisée en injection intraveineuse dans tous les cas. Le diabète cortico-induit était apparu en moyenne dans 10 jours après le début de la corticothérapie. La survenue de diabète sous corticothérapie administrée à forte dose soit supérieure ou égale à 12 mg était notée dans 11 cas (78,57%) et sous faible dose ; inférieure à 6 mg dans 3 cas (21,42%). À la sortie, les patients étaient adressés à la consultation d'un endocrinologue. (143)

3. Complications du diabète cortico-induit lors de la COVID-19

Il est reconnu que la corticothérapie altère le métabolisme du glucose par différents mécanismes physiopathologiques et est la cause la plus fréquente de coma hyperosmolaire chez les patients hospitalisés menaçant le pronostic vital. D'un autre côté, l'infection par la

COVID-19 aggrave l'état glycémique en augmentant la résistance à l'insuline et en altérant la production d'insuline, ce qui peut entraîner une hyperglycémie sévère et une acidocétose potentiellement mortelle chez les personnes atteintes de diabète et même chez les personnes dont le diabète n'est pas connu. (120)

4. Prise en charge du diabète cortico-induit lors de la COVID-19

L'Association of British Clinical Diabetologists a publié des informations spécifiques sur la façon de gérer les patients hospitalisés atteints de COVID-19. La metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'acidose lactique, ainsi que l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 en raison d'un risque accru d'acidocétose diabétique. Les sulfamides hypoglycémiantes doivent être évités également dans ce contexte. En effet, la gestion de la glycémie devra se faire à l'aide des injections d'insuline. Vu l'instabilité de la situation métabolique chez les patients atteints de la COVID-19, l'utilisation des insulines basales en analogues de longue durée est rendue difficile en raison de leur durée de vie trop longue pour permettre des adaptations suffisamment rapides. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser, comme insuline basale, de l'insuline NPH, associée à des injections des analogues rapides d'insuline. En parallèle, il est nécessaire de réaliser des glycémies capillaires idéalement 4x/j (matin – midi – soir en préprandial et à 22h00) afin de contrôler l'état glycémique. La situation étant dynamique, il est important de réévaluer régulièrement le traitement en particulier au début du traitement puis à la fin lors du sevrage des glucocorticoïdes. (120,144)

Partie III :
Partie pratique

I. Introduction

Le diabète d'origine médicamenteuse est largement rapporté dans les conditions cliniques et il devient un problème mondial en raison de son potentiel d'augmentation du risque de complications aiguës et chroniques graves. Il s'avère donc important pour les pharmaciens de connaître cet effet indésirable surtout chez les patients présentant un profil de risque métabolique particulier.

Des efforts doivent être faits pour identifier et surveiller les patients recevant un traitement avec l'un des agents impliqués dans le but de prévenir le diabète induit et les complications associées. Des lignes directrices pour le dépistage ou la prise en charge de l'hyperglycémie d'origine médicamenteuse ou du diabète chez les patients recevant ces classes d'agents sont nécessaires.

A côté de cela, l'éducation thérapeutique du patient concernant les mesures hygiéno-diététiques, les contrôles glycémiques et les modalités de prise du traitement prescrit est primordiale dans la prévention ainsi que dans la gestion du diabète iatrogène. Etant donné que le pharmacien est en contact direct avec le patient, il se considère comme un véritable acteur de la prise en charge du diabète iatrogène.

Objectifs de cette étude :

Afin d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur le diabète iatrogène, ainsi que pour apprécier le degré de leur implication dans la prévention et la gestion de cet effet indésirable, une enquête a été menée auprès des pharmaciens d'officine ainsi que des pharmaciens exerçant dans les hôpitaux dans différentes régions du Maroc.

II. Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude non expérimentale, prospective, descriptive à visée évaluative, destinée aux pharmaciens qui résident sur le territoire marocain.

2. Lieu d'étude

Afin de collecter les données auprès des pharmaciens, un formulaire sur le diabète iatrogène et sa prise en charge a été posté en ligne sur la plateforme Google Forms (site gratuit dédié à la diffusion de questionnaires en ligne).

Les réponses obtenues grâce à Google Forms, étaient en provenance de plusieurs villes/villages : Rabat, Salé, Kénitra, Témara, Casablanca, Mohammedia, Settat, Oujda, Nador, Fès, Meknès, Tanger, Tétouan, Al Hoceima, Taza, Marrakech, Agadir, Béni-Mellal, Khénifra, Guelmim, Taroudant, Benguerir, Boujdour, Tamesna.

Dans le but d'obtenir un maximum de réponses, nous nous sommes adressés à 36 pharmacies d'officine sur les villes de Rabat, Casablanca et Oujda. Nous nous sommes également présentés à l'hôpital Militaire et à l'hôpital Ibn Sina situés à Rabat pour demander aux pharmaciens exerçant au niveau de l'hôpital (pharmaciens cliniciens, pharmaciens internes et résidents) de répondre aux questions de notre formulaire.

On peut conclure que la plupart des régions du Maroc ont été touchées par notre enquête.

3. Durée d'étude

La collecte des réponses de l'enquête s'est déroulée sur une période de 5 mois : à partir du 13 Novembre 2021 jusqu'au 15 Avril 2022.

4. Population d'étude

Nous avons inclus pour cette étude, les pharmaciens d'officine, les pharmaciens cliniciens, les pharmaciens internes et les pharmaciens résidents exerçant au niveau de l'hôpital.

Sur les 36 pharmacies d'officine visitées, 24 pharmaciens avaient accepté de répondre aux questions du formulaire, le reste des pharmaciens officinaux avait refusé soit d'une façon directe ou indirecte.

Au niveau de l'hôpital militaire et de l'hôpital Ibn Sina, 3 pharmaciens cliniciens, 7 pharmaciens internes et résidents avaient accepté volontiers de répondre aux questions du formulaire.

5. Critères d'inclusion et d'exclusion

Etant donné que la diffusion du formulaire a été faite de deux manières : en ligne et directement auprès des pharmaciens, les critères d'inclusion étaient donc :

- Être pharmacien d'officine.
- Avoir une pharmacie d'officine située dans l'une des régions du Maroc.
- Être pharmacien clinicien.
- Être pharmacien interne ou résident exerçant ou ayant exercé dans un service clinique.
- Disposer d'un compte sur les réseaux sociaux où le formulaire a été diffusé.

Nous avons exclu les assistants en pharmacie d'officine, ainsi que les étudiants en pharmacie pour répondre à notre enquête.

6. Elaboration du questionnaire destiné aux pharmaciens

Nous avons élaboré un questionnaire (Annexe 1) qui comporte 20 questions, il est divisé en trois parties.

- La première partie concernait les caractéristiques des répondeurs (lieu d'exercice, sexe, statut des participants)
- La deuxième partie concernait l'évaluation des connaissances des pharmaciens sur le diabète iatrogène en général et sur les médicaments diabétogènes et les facteurs de risque associés en particulier.

- La troisième partie concernait l'évaluation des connaissances des pharmaciens vis-à-vis des stratégies de prévention et de gestion du diabète iatrogène, ainsi que leur implication dans la réalisation de ces stratégies notamment par l'éducation thérapeutique du patient.

7. Diffusion du questionnaire

La collecte des données s'est déroulée de deux façons :

- Grâce au formulaire créé et partagé dans les groupes des pharmaciens d'officine, des pharmaciens cliniciens et des pharmaciens internes et résidents. Ces réponses ont été obtenues grâce à Google Forms.
- Distribution de formulaires auprès des pharmaciens d'officine et des pharmaciens exerçant à l'hôpital. Ces formulaires ont été renseignés manuellement.

Après la diffusion du questionnaire nous avons pu obtenir 165 réponses qui ont été exploitées en utilisant le logiciel « Excel ».

8. Considérations éthiques

Le respect des considérations éthiques, de la confidentialité des données individuelles et de l'anonymat des personnes était primordial lors du déroulement de ce travail. Nous avons expliqué aux différents répondeurs que le questionnaire est facultatif et que l'enquête garantit l'anonymat. D'autre part, nous avons veillé à ne pas perturber les enquêtés pendant leurs heures de travail.

III. Résultats

Au total, 165 réponses ont été collectées. 131 réponses ont été obtenues grâce à Google Forms, 24 ont été reçues suite à des visites directes de pharmacies d'officine et 10 réponses ont été obtenues suite à des visites effectuées dans des services cliniques.

1. Caractéristiques des pharmaciens participants

1.1. Lieu d'exercice des participants

Nous avons pu obtenir les réponses de 10 régions du Maroc. On note que la majorité des pharmaciens font partie de la région Rabat-Salé-Kénitra (37.6%), suivie de la région Casablanca-Settat (21.8%), puis la région de l'Oriental (20%) ensuite la région Tanger-Tétouan-Al Hoceima (7.9%). A posteriori, on trouve la région Fès-Meknès (3.6%), et la région Marrakech-Safi (3%). On note également 2 participations (2.4%) pour chacune des régions Souss-Massa et Béni Mellal-Khénifra et une seule participation (0.6%) dans chacune des régions Laâyoune-Sakia El Hamra et Guelmim-Oued Noun.

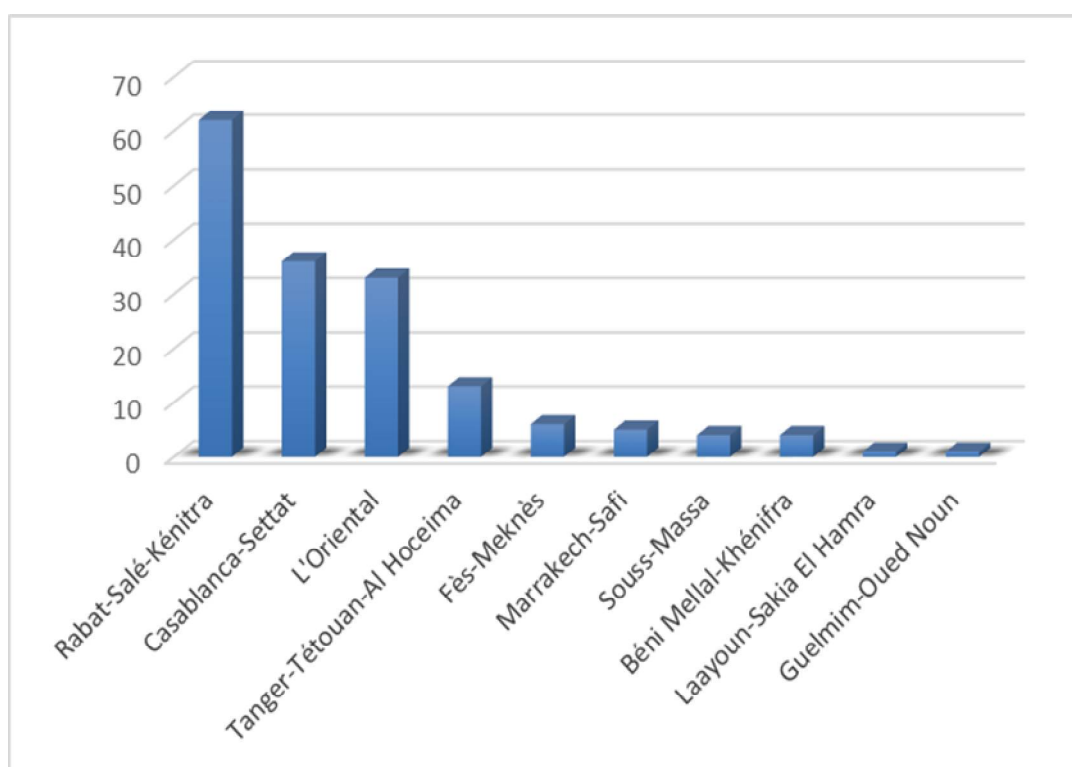


Figure 18: Répartition des pharmaciens selon la région.

1.2. Sexe des participants

Le sexe féminin prédomine avec 100 participations (60.6%), contre 65 participations pour le sexe masculin (39.4%).

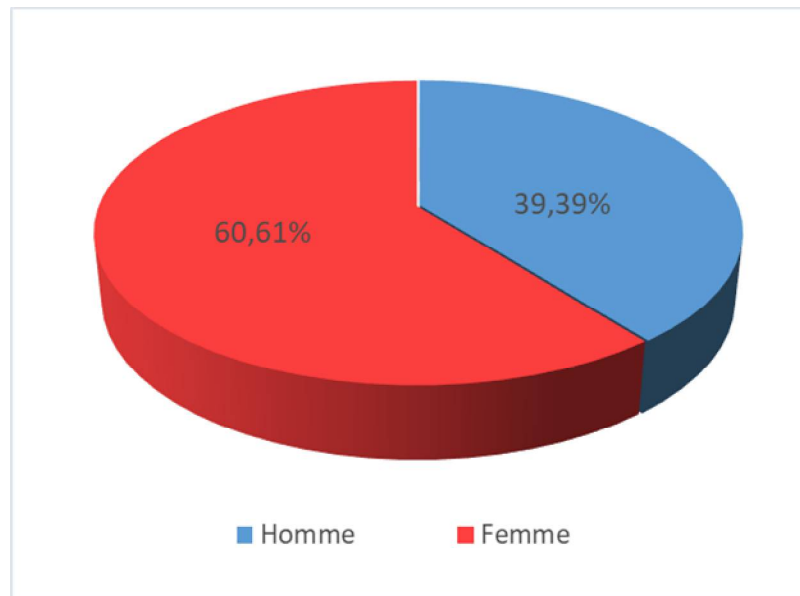


Figure 19: Répartition des pharmaciens en fonction du sexe.

1.3. Statut des participants

La majorité des participants qui ont répondu à notre questionnaire (61.2%) sont des pharmaciens d'officine, suivis de pharmaciens internes (20.6%) et de pharmaciens résidents (11.5%). Enfin, on trouve les pharmaciens cliniciens (6.6%).

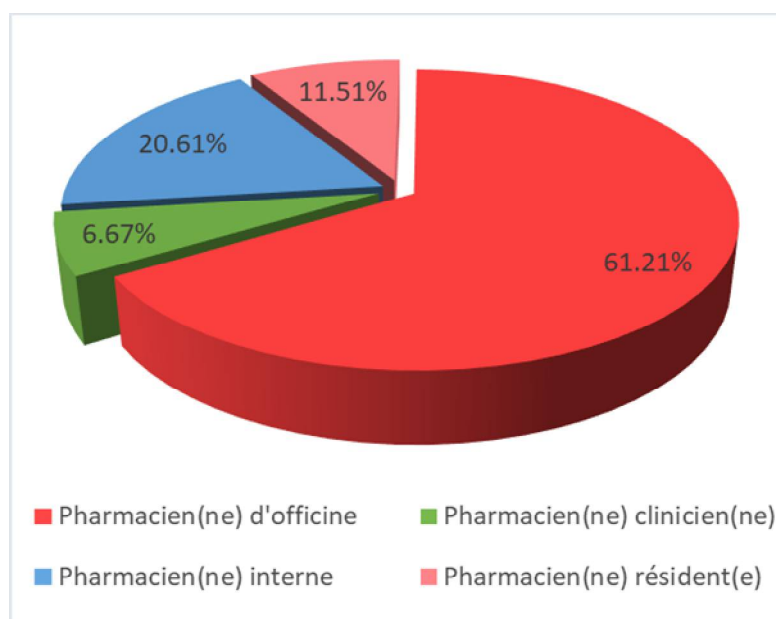


Figure 20: Répartition des pharmaciens selon le statut pharmaceutique.

2. Evaluation des connaissances des pharmaciens vis-à-vis du diabète iatrogène

2.1. Niveau de connaissance sur le diabète iatrogène

L'enquête a révélé que 61.2% des pharmaciens ont un niveau de connaissance sur le diabète iatrogène moyennement satisfaisant, 21.2% ont un niveau non satisfaisant et seulement 17.6% sont satisfaits de leur niveau de connaissance sur le diabète iatrogène.

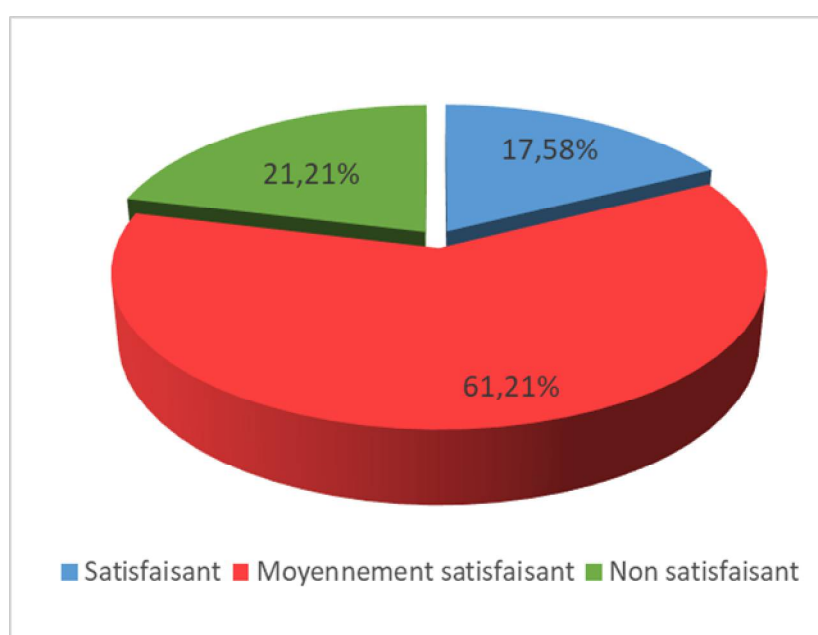


Figure 21: Niveau de connaissance des pharmaciens sur le diabète iatrogène.

2.2. Sources d'informations relatives au diabète iatrogène

Il s'agissait d'une question à choix multiples. L'analyse de ces résultats a montré que 83.6% des pharmaciens connaissent le diabète d'origine médicamenteuse grâce à la formation initiale qui s'effectue au niveau des facultés, 50.9% grâce à des formations continues (livres, revues, sites professionnels...), 18.8% grâce à des rencontres avec les professionnels de santé (dans des conférences, congrès, ou tables rondes...). Une minorité (2.4%) le connaissent suite aux stages officinaux et cliniques qu'ils ont effectués durant leur cursus universitaire.

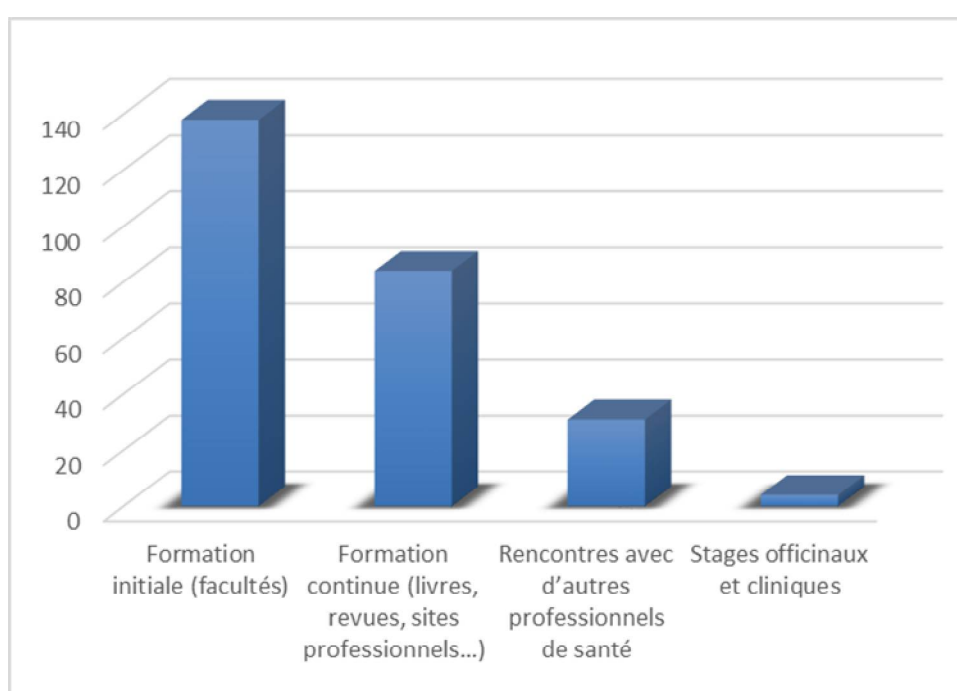


Figure 22: Sources d'information relatives au diabète iatrogène.

2.3. Fréquence de survenue des hyperglycémies iatrogènes

Sur les 165 réponses collectées, 58.1% des pharmaciens jugent que la survenue d'un diabète iatrogène constitue une situation peu fréquente, 36.9% la considèrent comme une complication fréquente. Selon 4.8% des pharmaciens, cette affection est rarement survenue.

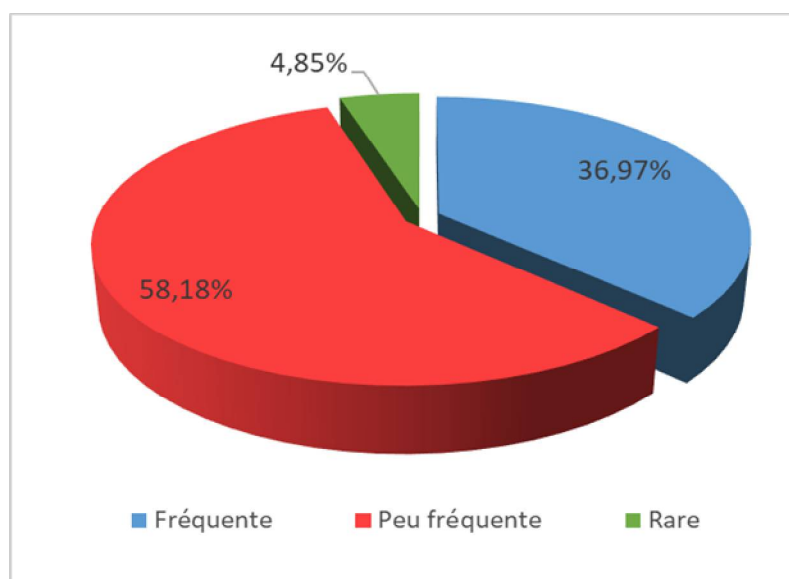


Figure 23: Fréquence du diabète iatrogène selon les pharmaciens.

2.4. Médicaments diabétogènes

Il s'agissait d'une question à choix multiples concernant les médicaments induisant le diabète, avec une possibilité d'addition de médicaments ou d'autres classes médicamenteuses non proposées.

Un pourcentage de 98.2% a été attribué aux glucocorticoïdes, 55.7% aux neuroleptiques atypiques, 49.7% aux antirétroviraux, 46.6% aux immunosuppresseurs, 43% aux œstrogénostatifs, 19.3% aux diurétiques thiazidiques, 13.9% aux bêta bloquants, 12.1% aux statines et 9.7% aux antidépresseurs.

Les autres classes médicamenteuses à savoir les anticancéreux et les antiépileptiques ont représenté de faibles pourcentages, qui sont respectivement 3.03% et 1.8%.

Par ailleurs, une seule classe a été proposée (les antituberculeux) et a représenté un pourcentage de 0.6%.

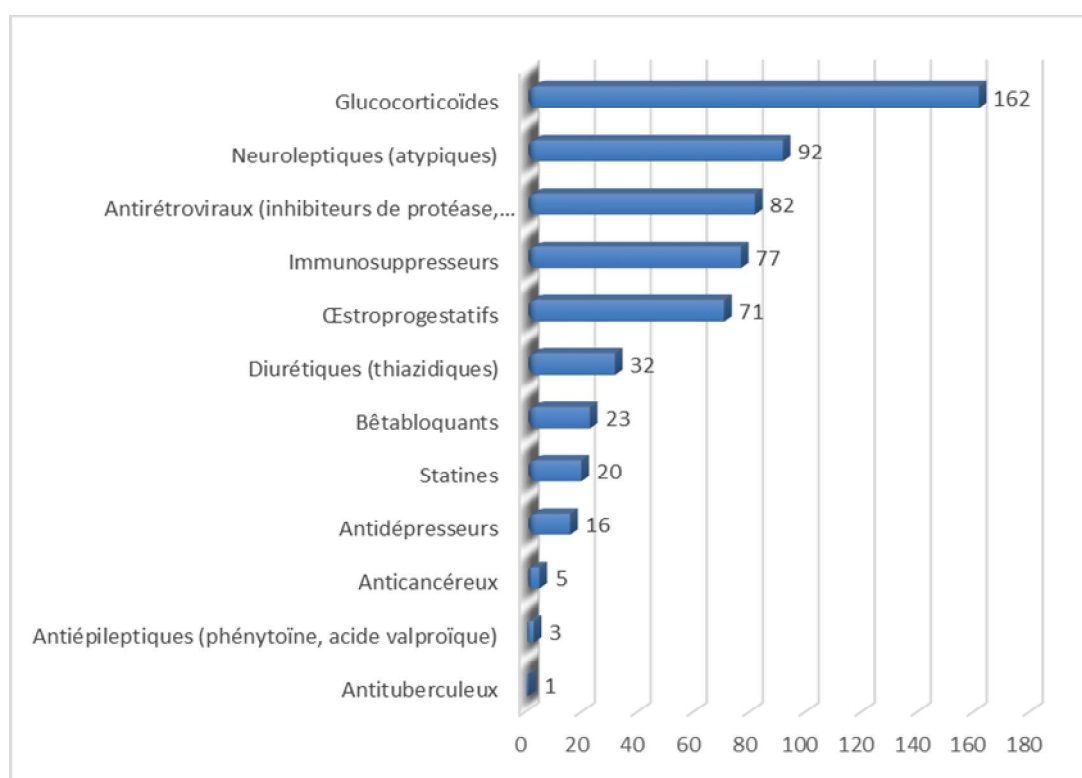


Figure 24: Classes médicamenteuses induisant le diabète.

2.5. Classe médicamenteuse la plus fréquemment observée dans le diabète iatrogène

La présente enquête a montré que la majorité des pharmaciens (93.3%) considèrent que le diabète lié à l'administration des glucocorticoïdes est le plus fréquemment retrouvé en clinique. Seulement 3% des pharmaciens trouvent que les antirétroviraux constituent la classe la plus fréquemment observée dans les hyperglycémies iatrogènes. Enfin, un faible pourcentage (1.8%) a été attribué pour chacun des immunosuppresseurs et des neuroleptiques atypiques.

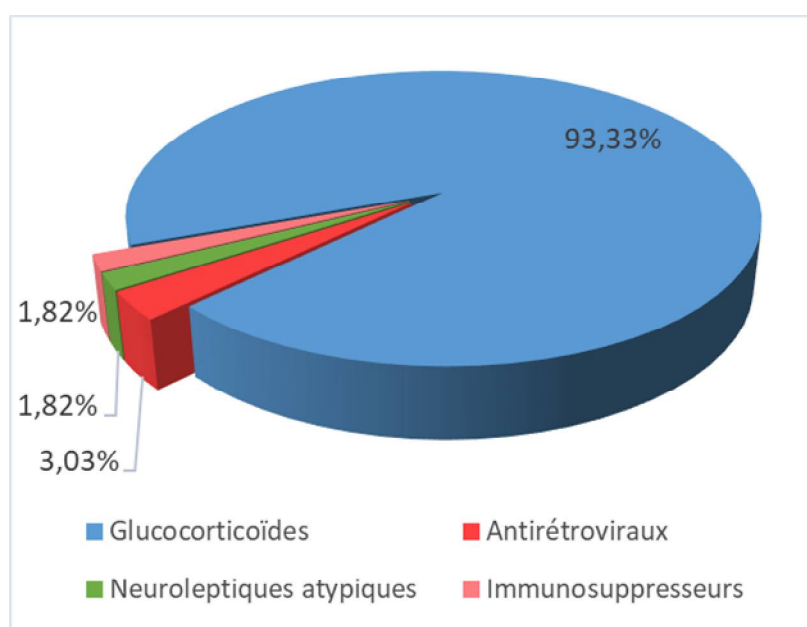


Figure 25: Classe médicamenteuse la plus fréquemment observée dans les diabètes iatrogènes.

2.6. Les facteurs de risque du diabète iatrogène

Il s'agissait d'une question à choix multiples concernant les facteurs de risque de développer un diabète iatrogène. La majorité des pharmaciens connaissent les principaux facteurs de risque du diabète induit par les médicaments.

En effet, 84.2 % des interrogés affirment que les patients à risque sont surtout ceux qui sont traités avec des doses élevées et/ou pour une durée prolongée de traitement diabétogène, 80.6% considèrent que l'association de médicaments diabétogènes constitue un facteur de risque du diabète iatrogène. 71.5% des pharmaciens affirment que les populations avec des ATCD familiaux ou personnels de diabète sont également à risque. L'obésité et la sédentarité sont également des facteurs favorisant selon 65.5% des pharmaciens. On constate moins de réponses concernant la présence de comorbidités et concernant l'âge et/ou le sexe et soit respectivement 48.5% et 46.7%.

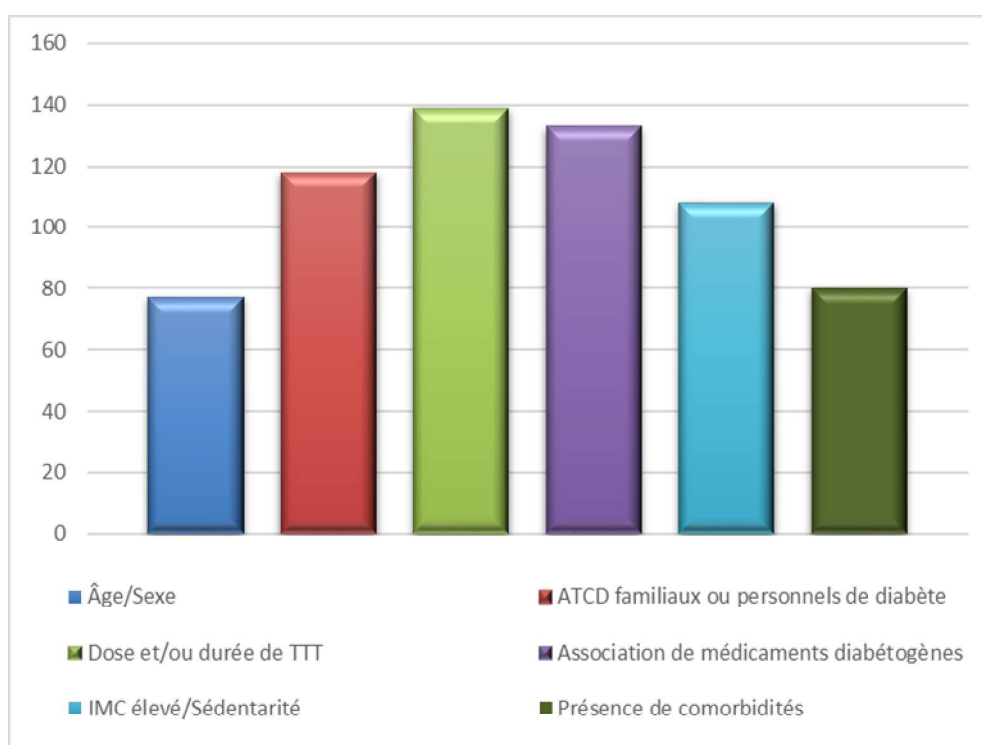


Figure 26: Facteurs de risque du diabète iatrogène selon les pharmaciens.

3. Place du pharmacien dans la prévention et la gestion du diabète iatrogène

3.1. Les pratiques professionnelles qui contribuent à la prévention du diabète iatrogène

Il s'agissait d'une question à choix multiples. L'enquête réalisée a montré que la prévention du diabète iatrogène repose sur différentes stratégies.

96.4% des pharmaciens estiment que la prévention repose sur l'éducation thérapeutique du patient concernant sa maladie et son traitement notamment par l'information sur les règles hygiéno-diététiques et l'implication de tout patient dans la surveillance glycémique. 86.7% affirment qu'en cas d'un mésusage médicamenteux lié à la prise des glucocorticoïdes par exemple, la prévention du diabète s'effectue par la sensibilisation du patient. Un pourcentage de 67.3% a été attribué à la surveillance des patients à risque. Un pourcentage 31.5% a été attribué à la proposition de molécules non/moins diabétogènes au prescripteur. Enfin, 16.4% des pharmaciens trouvent que la détection des interactions médicamenteuses joue également un rôle important dans la prévention du diabète iatrogène.

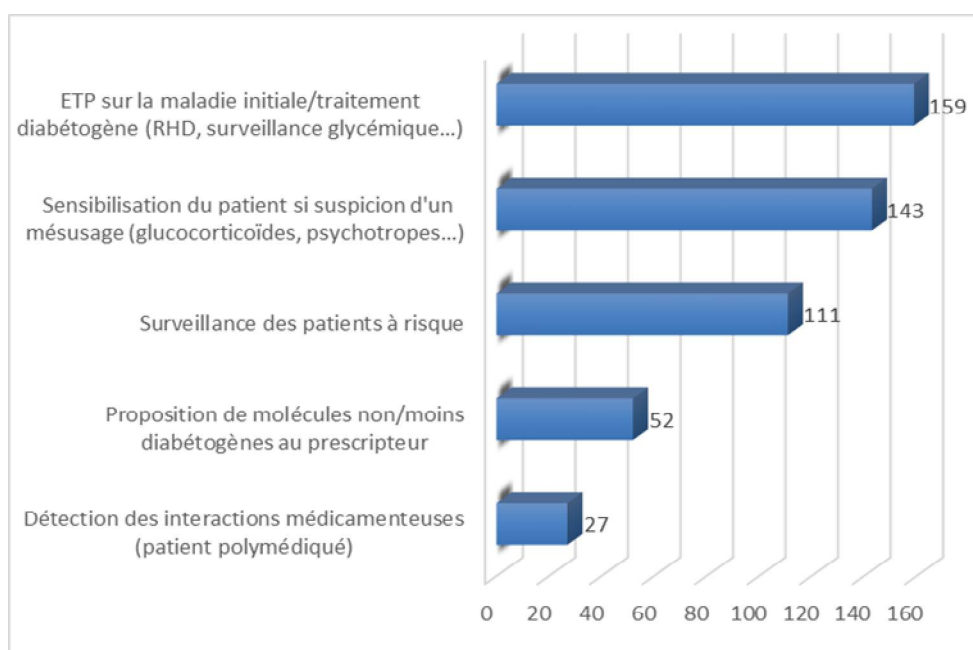


Figure 27: Pratiques professionnelles qui contribuent à la prévention du diabète iatrogène.

3.2. Les mesures hygiéno-diététiques qui peuvent être conseillées pour prévenir le diabète iatrogène

Il s'agissait d'une question à choix multiples concernant les mesures hygiéno-diététiques qui contribuent à la prévention du diabète iatrogène. Sur la base des réponses requises, il s'avère que la majorité des pharmaciens connaissent ces différentes mesures, avec les pourcentages suivants :

- 99.4% des pharmaciens votent pour une alimentation saine et équilibrée.
- 93.9% pour une réduction pondérale si surpoids ou obésité.
- 92.1% pour l'importance de l'activité physique.
- 71.5% pour la lutte contre le stress.
- 69.7% pour l'arrêt du tabac/alcool.

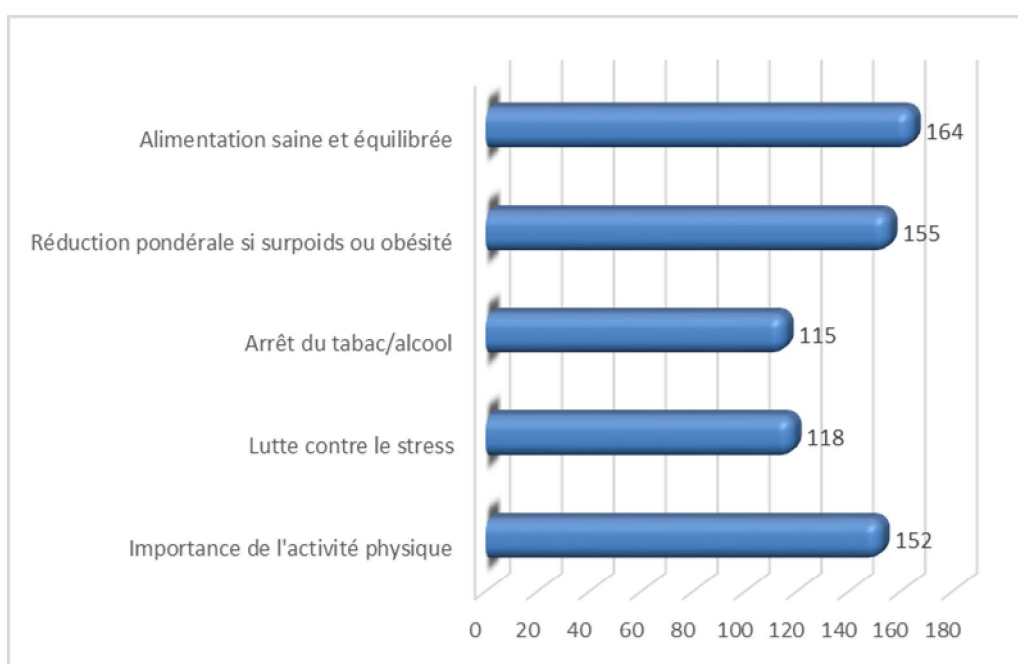


Figure 28: Règles hygiéno-diététiques et prévention du diabète iatrogène.

3.3. Participation des pharmaciens à la prévention du diabète iatrogène

Les résultats de l'enquête ont démontré que seulement 36.9% des pharmaciens participants s'impliquent dans la prévention du diabète iatrogène, tandis que 63% n'ont jamais participé d'une façon ou d'une autre à la prévention du diabète iatrogène.

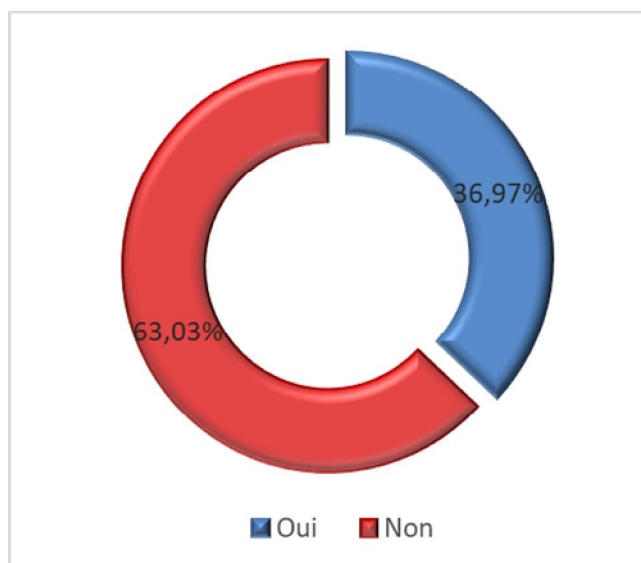


Figure 29: Pourcentages de participation des pharmaciens à la prévention du diabète iatrogène.

3.4. Suspicion d'un éventuel diabète médicamenteux

L'enquête a donné lieu aux résultats suivants : parmi les 165 pharmaciens qui ont répondu à notre questionnaire, 30.9% ont déjà soupçonné un diabète iatrogène, alors que la majorité qui représente 69% ne l'ont jamais soupçonné.

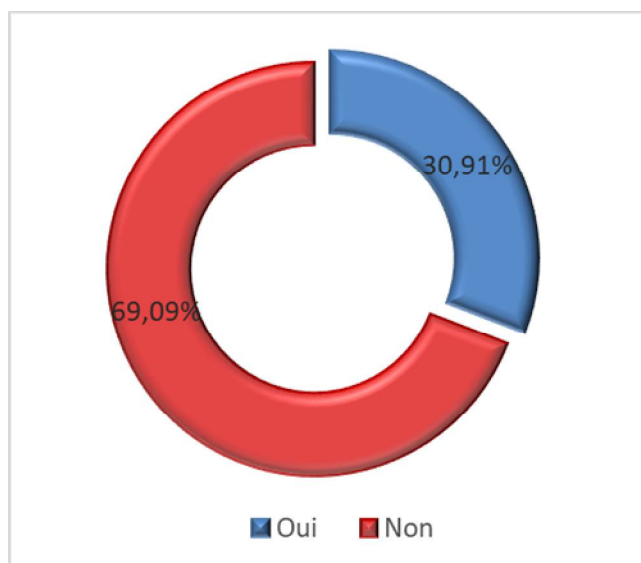


Figure 30: Pourcentages de suspicion d'un diabète iatrogène par les pharmaciens.

3.5. Orientation du patient vers un endocrinologue pour sa PEC

51 réponses ont été requises pour cette question. Il s'agit des pharmaciens ayant répondu par oui à la question précédente, dont 78.4% des pharmaciens ont déjà orienté le patient vers un endocrinologue après avoir suspecté un diabète iatrogène, alors que 21.5% ne l'ont jamais fait.

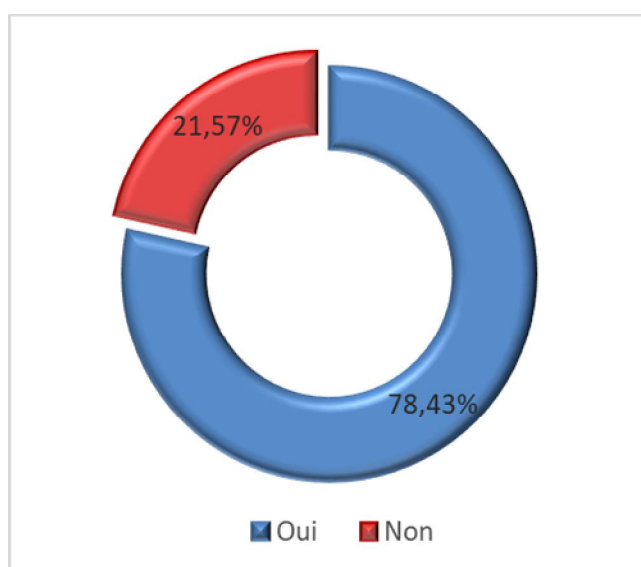


Figure 31: Pourcentages d'orientation du patient vers un endocrinologue après suspicion du diabète iatrogène.

3.6. Participation des pharmaciens à l'ETP après la survenue du diabète iatrogène

Afin de savoir si les pharmaciens s'impliquent dans l'ETP dans le cadre de gestion du diabète survenu, nous avons collecté 165 réponses : 33.9% ont déclaré avoir déjà participé à l'ETP pour gérer la maladie, alors que 66% n'ont jamais participé.

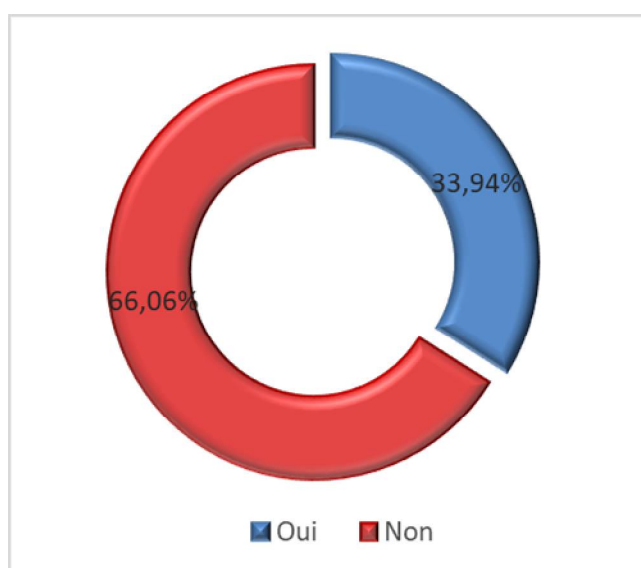


Figure 32: Pourcentages de participation des pharmaciens à l'ETP pour la gestion du diabète iatrogène.

3.7. Thèmes abordés durant l'ETP

Après avoir demandé aux participants le degré de leur implication dans l'ETP du patient suite à la survenue d'un diabète médicamenteux, 56 pharmaciens ont déjà été impliqués et ils ont cité les thèmes abordés lors de l'éducation du patient. 8 thèmes ont été pris en considération.

On note que 98.2% d'entre eux, mettent l'accent sur l'importance des RHD, 69.6% insistent sur les modalités de surveillance glycémique et 60.7% insistent sur l'intérêt d'une bonne observance thérapeutique. Ainsi, 58.9% informent sur la CAT devant toute perturbation survenue (hypoglycémie, hyperglycémie...). La moitié des répondeurs renseignent sur les modalités d'administration des médicaments et sensibilisent les patients sur les risques de toute automédication. 37.5% donnent des conseils pour prévenir les complications évitables. Enfin, le dernier thème abordé, porte sur la motivation et le soutien psychosocial et représente un pourcentage de 30.4%.

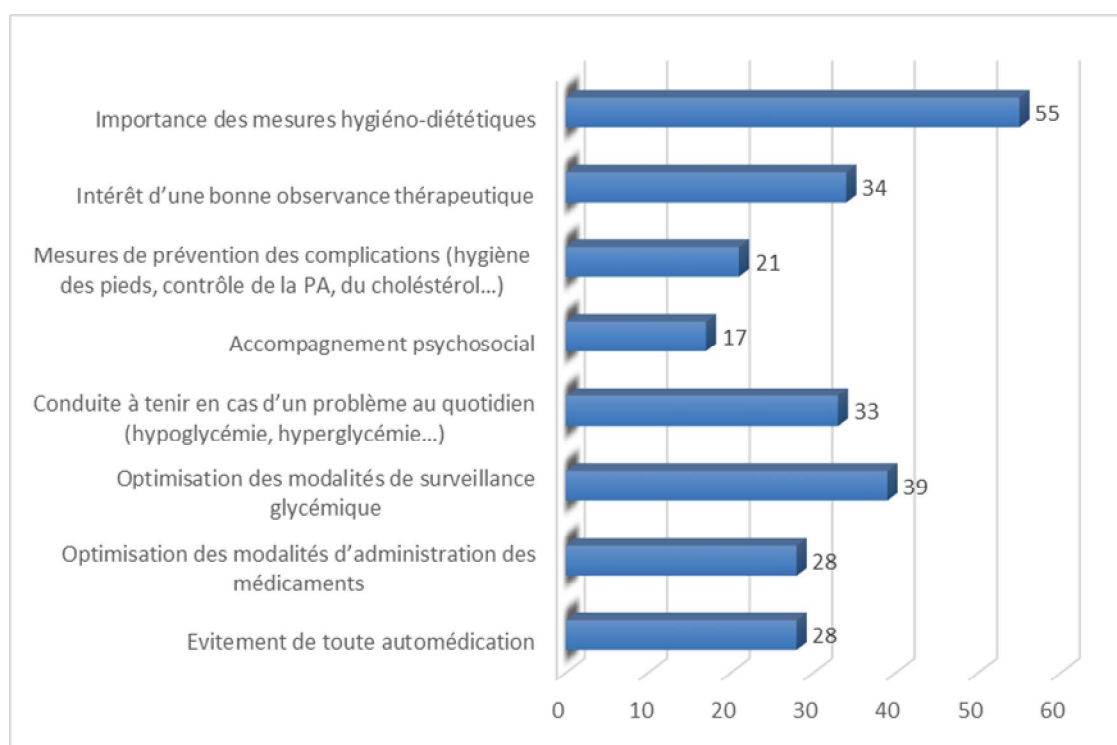


Figure 33: Thèmes abordés pendant l'éducation thérapeutique du patient.

3.8. Suivi des patients après la survenue du diabète iatrogène

Seulement 22.4% des pharmaciens interrogés assurent un suivi de leurs patients pour une meilleure gestion du diabète induit. La majorité qui représente 77.5% ne le font pas.

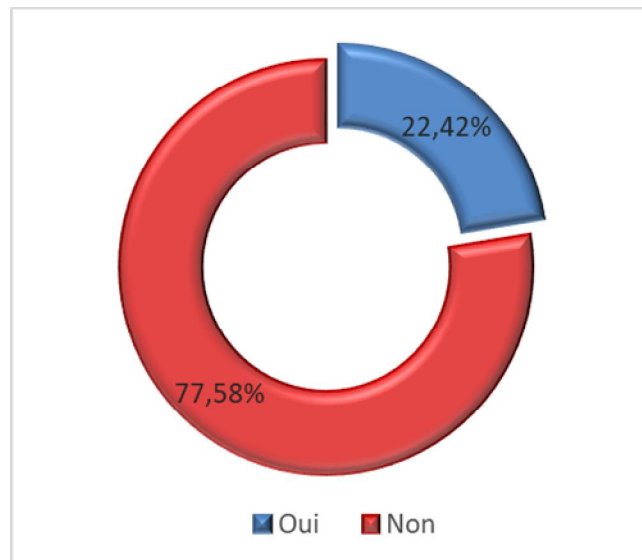


Figure 34: Pourcentages de suivi des patients après la survenue d'un diabète iatrogène.

3.9. Place du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène selon les participants

La figure 35 représente les pourcentages attribués à la place du pharmacien dans la prise en charge du diabète iatrogène. La majorité qui représente 69.7% des participants, pensent que la place du pharmacien est peu développée, 13.9% affirment qu'elle est bien développée et 16.3% pense qu'elle est inexistante.

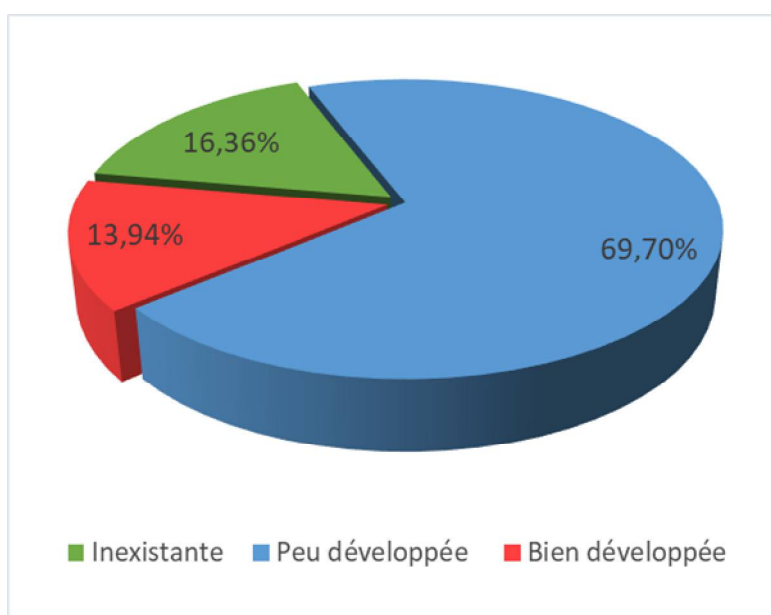


Figure 35: Place du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène selon les participants.

3.10. Amélioration du rôle du pharmacien dans la prise en charge du diabète iatrogène

Cette question concerne les actions à mettre en place afin d'améliorer le rôle du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène. Il s'agissait cette fois également d'une question à choix multiples.

Les principales actions sont : participer à l'éducation thérapeutique du patient diabétique ou à risque de développer un diabète selon 86% des pharmaciens, assister à des formations sur le diabète iatrogène selon 72.7% des pharmaciens et organiser des campagnes de sensibilisation sur les médicaments diabétogènes selon 70.9% des pharmaciens. Un pourcentage de 23% a été attribué à la sensibilisation du médecin sur le rôle et l'apport du pharmacien quant à l'ETP.

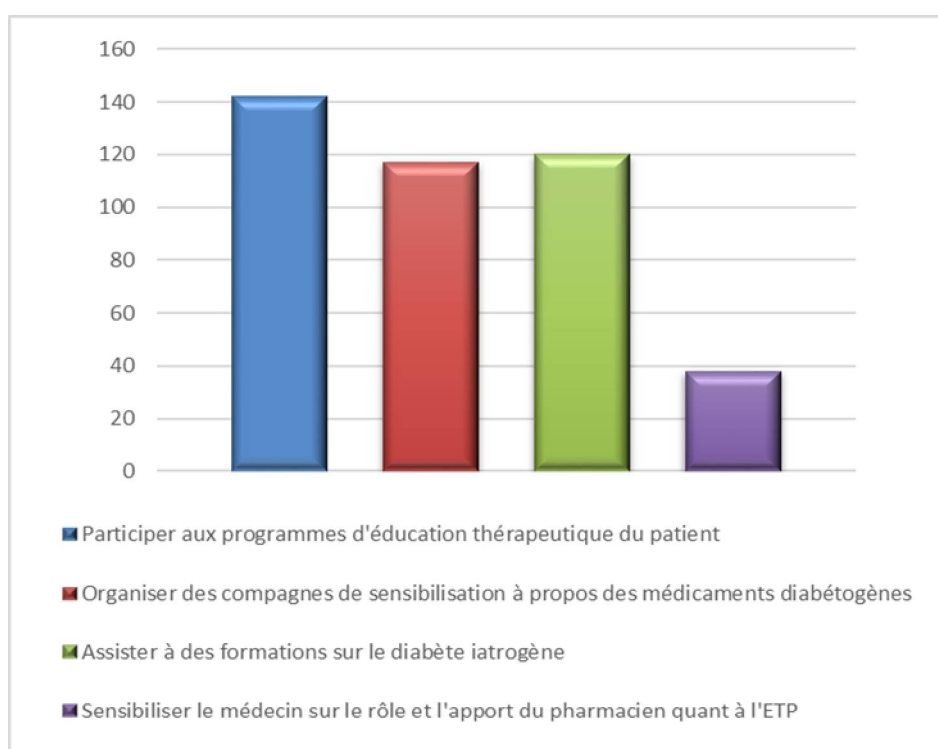


Figure 36: Amélioration du rôle du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène.

3.11. Motivation des pharmaciens pour participer à des formations sur la PEC du diabète iatrogène

La dernière question a porté sur les pourcentages des pharmaciens qui seront motivés pour participer à des formations sur la prise en charge du diabète iatrogène. La majorité qui représente 96.9% ont montré leur intérêt, contre 3% des pharmaciens qui ne sont pas intéressés par ces formations.

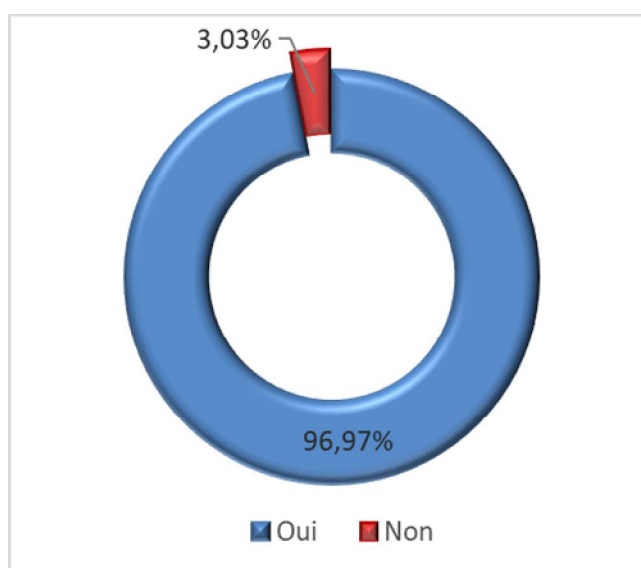


Figure 37: Pourcentages de motivation des pharmaciens pour participer à des formations sur la PEC du diabète iatrogène.

IV. Discussion

L'analyse des lieux d'exercice des différents participants a montré que la majorité des régions du Maroc ont été touchées par notre enquête. La distribution directe des formulaires auprès des pharmaciens d'officine sur les villes de Rabat, Casablanca et Oujda, et auprès des pharmaciens exerçant au niveau de l'hôpital Militaire et de l'hôpital Ibn Sina situés à Rabat, a participé à l'augmentation des pourcentages des trois régions (Rabat-Salé-Kénitra /Casablanca-Settat et l'Oriental) et ce, en comparaison avec les autres régions.

Dans la présente enquête, les pharmaciens ayant répondu sont majoritairement des femmes à 60,6 %, ce qui montre une implication du sexe féminin plus que le sexe masculin.

D'autre part, la majorité des participants sont des pharmaciens d'officine, suivis des pharmaciens internes, puis des pharmaciens résidents, et arrivent en dernier lieu les pharmaciens cliniciens. En 2016, selon les conseils régionaux des pharmaciens d'officine du sud et nord, les pharmaciens d'officine sont beaucoup plus nombreux que les autres pharmaciens. (145)

La plupart des pharmaciens (83.6%) connaissent le diabète iatrogène grâce à la formation initiale requise dans les facultés. Environ la moitié (50.9%) actualisent leurs connaissances sur ce type de diabète grâce à des formations continues en consultant des livres, des revues, des sites professionnels ... Les échanges avec d'autres professionnels de la santé (dans les conférences, les congrès, les tables rondes...) sont une façon moins utilisée par des pharmaciens (18.8%) pour recueillir les informations. D'autres pharmaciens (2.4%) sont aussi informés par le biais des stages officinaux et cliniques qu'ils ont passés durant leur cursus universitaire.

L'enquête a révélé que plus de la moitié des pharmaciens enquêtés (58.1%) jugent que la survenue des hyperglycémies iatrogènes constitue une situation peu fréquente, alors que d'autres (36.9%) considèrent cette affection comme étant un évènement fréquent. Une minorité (4.8%) trouve qu'il s'agit d'une situation rarement rapportée. Les études affirment que le diabète d'origine médicamenteuse est une entité fréquente et il est largement rapporté dans les conditions cliniques. Il devient un problème mondial en raison de son potentiel d'augmentation. Cependant, malgré sa préoccupation croissante, ce diabète atypique reste dans la plupart des cas insoupçonné. (51)

Notre étude a permis également d'évaluer les connaissances des 165 pharmaciens concernant les médicaments diabétogènes et la classe la plus fréquemment incriminée dans l'ensemble des diabètes induits par les médicaments.

Parmi les classes médicamenteuses proposées, les glucocorticoïdes constituent la classe la plus connue par les pharmaciens (98.2%) pour son effet diabétogène. Ils constituent également la thérapeutique la plus fréquemment observée dans les hyperglycémies iatrogènes. Ceci peut s'expliquer par l'emploi très fréquent de la corticothérapie dans la pratique médicale, pour traiter de nombreuses maladies inflammatoires ou dys-immunitaires pendant une durée prolongée, et dans certaines situations en utilisant des doses très élevées. (128) Ainsi, en 2020, une enquête a été réalisée au niveau des différentes villes du Royaume sur les médicaments sujets de mésusage, d'abus et de détournement d'usage et a montré que les glucocorticoïdes se trouvent en tête de la liste. Ils sont utilisés surtout par les femmes pour la prise de poids, ce qui participe, en plus des mécanismes intrinsèques propres à ces molécules, à la survenue du diabète. (146)

Les neuroleptiques atypiques occupent la deuxième place des médicaments diabétogènes, on trouve ensuite les antirétroviraux et les immunosuppresseurs. Selon la Base Nationale Française de Pharmacovigilance, ces thérapeutiques ont été classées parmi les 5 principales classes notifiées et enregistrées jusqu'au 31 décembre 2008, avec 625 citations pour les antirétroviraux, 82 notifications concernent les neuroleptiques atypiques et 71 citations pour les immunosuppresseurs. (66)

L'effet hyperglycémiant des œstroprogestatifs est connu par 43% des pharmaciens interrogés. En revanche, une hyperglycémie marquée a été associée aux contraceptifs oraux contenant de fortes doses d'œstrogène, mais ce n'est pas le cas avec les contraceptifs oraux combinés utilisés actuellement, qui contiennent des doses plus faibles d'œstrogène. (50)

Des pourcentages inférieurs à 20% ont été attribués à chacun des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants et des statines. Or, ce sont des thérapies médicamenteuses largement utilisées à long terme dans la gestion des maladies chroniques, et dont le risque d'apparition du diabète a été au centre de l'intérêt de nombreux essais cliniques et a été bien établi. En effet, les maladies cardiovasculaires comme l'HTA et l'athérosclérose, présentent

elles-mêmes des facteurs de risque du diabète de type 2. Ces médicaments utilisés pour la prévention secondaire, la modification de la maladie sous-jacente et le contrôle des symptômes peuvent avoir des effets métaboliques indésirables, ce qui entraîne une augmentation du risque de diabète d'apparition récente. Le risque est encore plus élevé lorsque ces médicaments sont combinés. (108)

9.7% des interrogés, classent les antidépresseurs parmi les médicaments diabétogènes. En effet, les résultats concernant le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète sont contradictoires. Certaines études ont montré qu'ils peuvent provoquer à la fois une hyperglycémie et une hypoglycémie. D'autres études doivent confirmer l'effet hyperglycémiant ou hypoglycémiant de cette classe. (50)

Les anticancéreux, les antiépileptiques (phénytoïne, acide valproïque) et les antituberculeux (isoniazide, rifampicine) sont beaucoup moins connus par les pharmaciens enquêtés et représentent de faibles pourcentages, pourtant l'hyperglycémie induite par ces différentes classes a également été rapportée dans les études et une surveillance est recommandée chez les patients qui se traitent par ces molécules. (48)

Par ailleurs, en ce qui concerne les principaux facteurs de risque impliqués dans la survenue d'un diabète iatrogène, l'enquête montre qu'ils sont globalement connus par les pharmaciens. Pour les facteurs de risque liés au patient, 71.5% des pharmaciens affirment que la présence d'ATCD familiaux ou personnels du diabète constitue un facteur de risque du diabète médicamenteux et un pourcentage de 65.5% est attribué à l'obésité et à la sédentarité. Ainsi, l'âge, le sexe et la présence de comorbidités ont été choisis par plus de 45% des interrogés. Pour les facteurs de risque liés au traitement, la dose et/ou la durée de traitement ainsi que l'association de médicaments diabétogènes sont connues par la majorité des pharmaciens soit plus de 80%. Mais il reste tout de même à rappeler que certaines pathologies sous-jacentes comme les psychoses et l'infection par le VIH constituent elles-mêmes des facteurs de risque pour les patients atteints par ces pathologies. Etant donné que le diabète iatrogène se déclare principalement chez les patients présentant des facteurs de risque du diabète, il est d'abord important devant toute prescription d'un médicament hyperglycémiant de repérer les sujets à risque. (48)

La présente enquête a permis également d'évaluer les connaissances des pharmaciens vis-à-vis des stratégies de prise en charge du diabète iatrogène, et de mettre en évidence le degré de leur implication dans la réalisation de ces stratégies. Nous traitons dans un premier temps les résultats qui sont en relation avec la prévention du diabète iatrogène, puis dans un second temps nous analysons les résultats qui concernent la gestion de cette maladie induite.

La majorité des pharmaciens connaissent bien les trois principales stratégies de prévention du diabète iatrogène, à savoir l'éducation thérapeutique du patient, la surveillance des personnes à risque et la sensibilisation du patient en cas de suspicion d'un mésusage lié à la prise d'un médicament diabétogène. Les autres stratégies qui portent sur la proposition d'alternatives médicamenteuses au prescripteur et la détection des interactions médicamenteuses ne sont pas bien assimilées par les pharmaciens et représentent 31.5% et 16.4% respectivement.

Assurément, l'éducation thérapeutique du patient est primordiale dans la prévention du diabète iatrogène. Elle concerne principalement les mesures hygiéno-diététiques et les modifications du mode de vie à savoir une alimentation saine et équilibrée limitée en produits avec sucres ajoutés et en matières grasses saturées, et riche en fibres et en antioxydants, la pratique d'une activité physique régulière, un contrôle du poids, une gestion de stress et l'arrêt du tabac et de l'alcool et cela le plus précocement possible. (47,147) En effet, l'ensemble de ces règles hygiéno-diététiques est bien assimilé par la majorité des pharmaciens. L'éducation thérapeutique consiste également à sensibiliser le patient sur le dépistage en lui impliquant dans la surveillance glycémique rendant le patient autonome vis-à-vis de sa maladie.

La surveillance de ces patients doit être également encouragée afin d'éviter la survenue de toute perturbation métabolique. En principe, cette surveillance doit se faire en collaboration avec le médecin traitant et l'endocrinologue, ainsi que l'entourage du patient tout en restant centré sur ce dernier.

En outre, avec l'augmentation de la problématique de mésusages médicamenteux dans la population marocaine, et vu que les médicaments les plus impliqués (glucocorticoïdes et psychotropes) sont diabétogènes, une sensibilisation du patient est le remède pour lutter d'abord contre ce mésusage et pour prévenir cet effet indésirable médicamenteux.

Etant donné que le pharmacien est un professionnel de santé, spécialiste du médicament dans sa globalité, il doit posséder des connaissances parfaites au sujet des compositions, des effets indésirables de chaque composition et d'interactions médicamenteuses et intervenir dès que cela s'avère nécessaire. Devant toute prescription médicamenteuse à potentiel hyperglycémiant élevé, il convient de proposer des molécules moins ou non diabétogènes au prescripteur. Cette stratégie a démontré son efficacité pour les antipsychotiques, par exemple. (128)

Ainsi, la détection des interactions médicamenteuses joue également un rôle important dans la prévention du diabète iatrogène. Selon le thésaurus de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'association de certains médicaments diabétogènes tels que les immunosuppresseurs, avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (la plupart des macrolides, les antifongiques azolés, le jus de pamplemousse...) peut provoquer un surdosage et donc une augmentation de leur effet diabétogène. En cas de présence d'interactions, il faudra informer le patient et le médecin traitant de ce risque. (79)

Bien que la majorité des pharmaciens connaissent déjà les principales mesures qui permettent d'éviter cet effet indésirable médicamenteux, seulement 36.9% d'entre eux s'impliquent dans ces pratiques professionnelles, tandis que le reste n'a jamais participé d'une façon ou d'une autre à ces actes. En fait, en leur demandant ainsi s'ils ont déjà suspecté un diabète iatrogène, on a remarqué ici également que seulement 30.9% ont déjà soupçonné un diabète iatrogène, alors que la majorité qui représente 69% ne l'ont jamais soupçonné.

Alors que les différentes mesures citées auparavant montrent leur efficacité dans la prévention de tout type de diabète, les professionnels de santé doivent être particulièrement attentifs à cet effet indésirable surtout chez les patients à haut risque, et un diabète lié à un traitement avec l'un des agents impliqués peut survenir. Le pharmacien a un rôle à jouer pour l'amélioration de la qualité de vie du diabétique par son implication dans l'éducation thérapeutique et le suivi régulier du patient.

Dans notre enquête, il a été constaté que seulement 33.9% ont déclaré avoir déjà participé à l'ETP pour gérer la maladie, et ils ont cité les thèmes abordés lors de l'éducation du patient. La plupart de ces thèmes portent sur l'importance des règles hygiéno-diététiques,

sur les modalités d'autosurveillance de la maladie, sur l'intérêt d'une bonne observance thérapeutique et sur la conduite à tenir devant toute perturbation survenue telle qu'une hypoglycémie ou hyperglycémie. La moitié des pharmaciens participants à l'ETP insistent sur les modalités d'administration des médicaments antidiabétiques et sensibilisent les patients sur les risques de toute automédication. Enfin, parmi les thèmes qui sont moins souvent abordés, on trouve le soutien psychosocial du patient et les mesures de prévention des complications du diabète comme l'hygiène des pieds, le contrôle de la pression artérielle et du cholestérol... En réalité, comme pour tout type de diabète, l'hyperglycémie d'origine médicamenteuse peut également être à l'origine de complications microvasculaires et macrovasculaires graves, d'infections, d'acidocétose diabétique, de coma métabolique qui peuvent aller jusqu'au décès du patient. (48)

Dans la même enquête, il est déduit que seulement 22.4% des pharmaciens interrogés assurent un suivi régulier avec leurs patients après la survenue du diabète induit. Pourtant, il n'en sera que plus bénéfique aux patients de leur entreprendre un suivi étroit et de leur rappeler les principales modalités de gestion de la maladie.

L'enquête a révélé que la majorité des pharmaciens qui représente 61.2% ont un niveau de connaissance moyennement satisfaisant sur le diabète iatrogène et sur les différentes modalités de sa prise en charge. Aussi, la majorité d'entre eux trouve que la place du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène est peu développée.

Enfin, dans le but d'améliorer le rôle du pharmacien dans la PEC du diabète iatrogène, on avait demandé aux enquêtés leur avis sur les actions à mettre en place. Les principales réponses ont porté sur la participation à l'éducation thérapeutique du patient diabétique ou à risque de développer un diabète, sur l'importance d'assister à des formations sur le diabète iatrogène, ainsi que l'importance d'organiser des campagnes de sensibilisation sur les médicaments diabéto-gènes. Un pourcentage de 23% a été attribué à la sensibilisation du médecin sur le rôle et l'apport du pharmacien quant à l'ETP. Ainsi, 96.9% des pharmaciens se trouvent motivés pour participer à des formations sur ce type de diabète.

D'après les résultats de la présente enquête, il paraît primordial de sensibiliser et informer les professionnels de santé en général, et les pharmaciens en particulier sur les différents aspects du diabète iatrogène, d'envoyer des alertes via des logiciels pharmaceutiques aux pharmaciens, d'intégrer ces notions dans la formation continue. En sus, se former et s'informer personnellement d'une manière régulière est également nécessaire via des articles et des revues spécialisées ou sur les sites internet des sociétés médicales.

Il convient également de privilégier une approche globale dans laquelle l'amélioration du style de vie des patients et la correction des facteurs de risque modifiables doivent occuper une place de choix, dans les diabètes iatrogènes comme pour le diabète de type 2. (128)

Conclusion

Les patients atteints d'affections de longue durée, notamment les maladies cardiovasculaires, les affections inflammatoires, les problèmes de santé mentale et l'immunodéficience humaine, présentent souvent des anomalies métaboliques et des facteurs liés au mode de vie qui les exposent à un risque élevé de développer un diabète de type 2.

Certains médicaments utilisés chez ces patients pour la prévention secondaire, la modification de la maladie et le contrôle des symptômes peuvent interférer avec le métabolisme du glucose, perturbant le contrôle de la glycémie chez les sujets diabétiques ou pouvant entraîner une hyperglycémie voire un diabète chez les sujets non diabétiques. La tête de file des médicaments diabétoènes est représentée par les glucocorticoïdes qui constituent une thérapeutique parmi les plus utilisées en médecine.

Il ne faut pas éluder pour autant cet effet indésirable, surtout si les doses sont élevées, si le traitement est prolongé et/ou s'accompagne d'une prise de poids marquée, car l'hyperglycémie d'origine médicamenteuse peut également être à l'origine de complications aiguës et chroniques graves allant jusqu'au décès du patient.

Des efforts doivent être faits pour identifier et surveiller les patients recevant un traitement avec l'un des agents impliqués dans le but de prévenir le diabète induit et les complications associées. Ainsi l'ETP est primordiale permettant de promouvoir la surveillance glycémique et de mettre en œuvre des mesures hygiéno-diététiques préventives, dont l'efficacité a été démontrée dans la population générale dans la prévention du diabète de type 2.

Une fois avéré, la gestion du diabète iatrogène doit impliquer une coopération entre les différents médecins qui se chargent du patient. Le pharmacien de son côté, devra se montrer compréhensif, rassurant et encourageant quant à la prise en charge et au suivi du diabète iatrogène. Il devra s'assurer régulièrement de la bonne observance du traitement antidiabétique, de la réalisation régulière de l'autosurveillance glycémique et de l'absence d'interactions médicamenteuses entre les différents ADO et/ou l'insuline et le traitement diabétoène.



Résumé

Titre : Le diabète iatrogène ; Enquête auprès de 165 pharmaciens.

Auteur : EL HILA Israe.

Directeur de la thèse : Pr. TELLAL Saida.

Mots clés : Diabète iatrogène, Prévention, Gestion, Enquête, Pharmacien.

Le diabète iatrogène est un effet indésirable métabolique dont la gravité est sous-estimée. Il survient principalement chez les patients présentant des facteurs de risque du diabète et lorsque les médicaments incriminés sont utilisés à fortes doses ou pendant une longue durée. S'il n'est pas diagnostiqué à temps, ou s'il n'est pas pris en charge correctement, le patient sera confronté à diverses complications médicales.

Etant donné que le pharmacien est un professionnel de santé, spécialiste du médicament dans sa globalité, il doit d'abord posséder des connaissances sur les médicaments diabéto-gènes et sur les différents aspects du diabète iatrogène. Ainsi, le pharmacien devra se montrer encourageant quant à la prévention, à la gestion et au suivi du diabète iatrogène notamment par l'éducation thérapeutique du patient.

L'objectif de notre étude menée auprès de 165 pharmaciens, réside dans l'évaluation de leurs connaissances sur le diabète iatrogène, ainsi que pour apprécier le degré de leur implication dans la prévention et la gestion de cet effet indésirable.

Sur la base des réponses requises, la plupart des pharmaciens ont un niveau de connaissance moyennement satisfaisant sur le diabète iatrogène, avec une maîtrise insuffisante des principales classes hyperglycémiantes et de certaines pratiques professionnelles préventives. En outre, la majorité d'entre eux ne s'impliquent pas dans la prise en charge de la maladie. Des efforts de formation des pharmaciens sont nécessaires afin d'améliorer leurs connaissances sur le diabète iatrogène, en perspective de renforcer leur rôle dans sa prise en charge.

Abstract

Title : Iatrogenic diabetes ; A survey of 165 pharmacists.

Author : EL HILA Israe.

Director of the thesis : Pr. TELLAL Saida.

Keywords : Iatrogenic diabetes, Prevention, Management, Survey, Pharmacist.

Iatrogenic diabetes is a metabolic adverse event whose severity is underestimated. It occurs mainly in patients with risk factors for diabetes and when the incriminating drugs are used in high doses or for a long time. If not diagnosed in time, or if not managed properly, the patient will face various medical complications.

Since the pharmacist is a health care professional, specializing in the whole drug system, he/she must first have knowledge about diabetogenic drugs and the different aspects of iatrogenic diabetes. Thus, the pharmacist must be encouraging in the prevention, management and monitoring of iatrogenic diabetes, particularly through therapeutic patient education.

The objective of our study, conducted among 165 pharmacists, is to evaluate their knowledge of iatrogenic diabetes, as well as to assess the degree of their involvement in the prevention and management of this adverse effect.

Based on the required responses, most pharmacists have a moderately satisfactory level of knowledge about iatrogenic diabetes, with insufficient mastery of the main hyperglycemic classes and of certain preventive professional practices. In addition, the majority of them are not involved in the management of the disease. Training efforts for pharmacists are needed to improve their knowledge of iatrogenic diabetes, with a view to strengthening their role in its management.

ملخص

العنوان : مرض السكري علاجي المنشأ دراسة بمشاركة 165 صيدلاني.

المؤلف : الحيلة اسراء.

الأستاذ المشرف : البروفيسور طلال سعيدة.

الكلمات الأساسية : مرض السكري علاجي المنشأ، الوقاية، التدبير، تحقيق، صيدلاني.

مرض السكري علاجي المنشأ هو تأثير جانبي أیضي عادة ما يتم التقليل من خطورته. يحدث هذا الأخير بشكل أساسي عند المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر المسببة لمرض السكري، ويستخدمون الأدوية المسببة لارتفاع تركيز السكر في الدم بجرعات عالية أو لفترة زمنية طويلة. وعليه فإن تأخر تشخيص هذا الخل، أو عدم تدبيره بشكل صحيح، سيعرض المريض لمضاعفات طبية مختلفة.

باعتبار أن الصيدلي مهني الصحة المتخصص في الدواء ككل، وجب أن يمتلك معرفة صلبة بالعقاقير المسببة لمرض السكري وأن يكون محيطاً وملماً بالجوانب المختلفة لمرض السكري علاجي المنشأ. وذلك من أجل أن يكون له دور فعال في الوقاية من هذا الداء وكذا إدارته ومراقبته، لا سيما من خلال التثقيف العلاجي للمريض.

تم إجراء دراسة بمشاركة 165 صيدلي وصيدلانية تهدف إلى تقييم معرفتهم بمرض السكري علاجي المنشأ، وكذا تقييم درجة مشاركتهم في الوقاية من هذا التأثير الجانبي وإدارته.

وبناءً على الإجابات المحصل عليها، فقد تبين أن معظم الصيادلة لديهم معرفة مُرضية إلى حد ما بمرض السكري علاجي المنشأ، إلا أن إتقانهم للفئات الدوائية الرئيسية المسببة لارتفاع تركيز السكر في الدم وكذا بعض الممارسات المهنية الوقائية يعد غير كافٍ. علاوة على ذلك، فإن الغالبية العظمى منهم لا يشاركون في التدبير العلاجي للمرض.

تجدر الإشارة إلى أنه ينبغي العمل على تعزيز دور الصيادلة في التدبير العلاجي لهذا الداء، وذلك من خلال تكوين وتدريب مستمر يهدف إلى تحسين معرفتهم بمرض السكري علاجي المنشأ.





Enquête menée auprès des pharmaciens sur le diabète iatrogène et sa prise en charge

Cette enquête est réalisée via un questionnaire dans le cadre d'un travail de recherche de fin d'études pour l'obtention de doctorat en pharmacie, dans le but d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur le diabète iatrogène, sur les différentes stratégies de prise en charge de cet effet indésirable et pour apprécier le degré de leur implication dans la réalisation de ces stratégies. Nous portons à votre connaissance que ce questionnaire est anonyme et que les informations collectées seront utilisées pour des fins académiques.
Merci pour votre coopération.

1-Ville :

.....

2-Sexe :

- Homme
- Femme

☐
☐

3-Vous êtes ?

- Pharmacien(ne) d'officine
- Pharmacien(ne) clinicien(ne)
- Pharmacien(ne) interne
- Pharmacie(ne) résident(e)

☐
☐
☐
☐

4-Comment jugez-vous votre niveau de connaissance sur le diabète iatrogène ?

- Satisfaisant
- Moyennement satisfaisant
- Non satisfaisant

☐
☐
☐

5-D'une manière générale, quelles sont vos sources d'informations relatives aux médicaments diabéto-gènes ?

- Formation initiale (facultés)
- Formation continue (livres, revues, sites professionnels...)
- Rencontres avec d'autres professionnels de santé
- Stages officinaux et cliniques

☐
☐
☐
☐

Autres :

6-Selon vous, la survenue d'un diabète iatrogène constitue une situation ?

- Fréquente ☐
- Peu fréquente ☐
- Rare ☐

7-Selon vous, quels sont les médicaments diabétogènes ?

- Glucocorticoïdes ☐
- Neuroleptiques (atypiques) ☐
- Antidépresseurs ☐
- Diurétiques (thiazidiques) ☐
- Bêta-bloquants ☐
- Antirétroviraux (inhibiteurs de protéases et nucléosidiques de la transcriptase inverse) ☐
- Immunosuppresseurs ☐
- Gestroprogestatifs ☐
- Anticancéreux ☐
- Statines ☐
- Antiépileptiques (phénytoïne, acide valproïque) ☐

Autres :

8-Selon vous, quelle est la classe pharmacologique la plus fréquemment observée dans les hyperglycémies iatrogènes ?

- Les glucocorticoïdes ☐
- Les antirétroviraux ☐
- Les neuroleptiques (atypiques) ☐
- Les immunosuppresseurs ☐

9-Selon vous, quels sont les facteurs de risque du diabète iatrogène ?

- Age/ Sexe ☐
- ATCD familiaux ou personnels de diabète ☐
- IMC élevé/ Sédentarité ☐
- Dose et/ou durée de traitement ☐
- Association de médicaments diabétogènes ☐
- Présence de comorbidités ☐

10- Quelles sont selon vous, les pratiques professionnelles qui contribuent à la prévention du diabète iatrogène ?

- ETP sur la maladie initiale/traitement diabétogène (RHD, surveillance glycémique...) ☐
- Surveillance des patients à risque ☐
- Sensibilisation du patient si suspicion d'un mésusage (glucocorticoïdes, psychotropes...) ☐
- Proposition de molécules non/moins diabétogènes au prescripteur ☐
- Détection des interactions médicamenteuses (patient polymédiqué) ☐

Autres :

11-Quelles sont les règles hygiéno-diététiques qui peuvent être conseillées pour prévenir le diabète iatrogène ?

- Alimentation saine et équilibrée ☐
- Importance de l'activité physique ☐
- Lutte contre le stress ☐
- Arrêt du tabac/alcool ☐
- Réduction pondérale si surpoids ou obésité ☐

Autres :

12- Vous arrive-t-il de participer d'une façon ou d'une autre à la prévention du diabète iatrogène ?

- Oui ☐
- Non ☐

13-Avez-vous déjà soupçonné un diabète iatrogène ?

- Oui ☐
- Non ☐

14-Si oui, est ce que vous avez orienté le patient vers un endocrinologue pour sa prise en charge ?

- Oui ☐
- Non ☐

15-Avez-vous déjà participé à l'éducation thérapeutique du patient après la survenue d'un diabète iatrogène ?

- Oui ☐
- Non ☐

16-Si oui, sur quels thèmes ?

- Importance des mesures hygiéno-diététiques ☐
- Optimisation des modalités d'administration des médicaments ☐
- Optimisation des modalités de surveillance glycémique ☐
- Conduite à tenir en cas d'un problème au quotidien (hypoglycémie, hyperglycémie...) ☐
- Accompagnement psychosocial ☐
- Mesures de prévention des complications (hygiène des pieds, contrôle de la PA, du cholestérol) ☐
- Intérêt d'une bonne observance thérapeutique ☐
- Evitement de toute automédication ☐

Autres :

17-Faites-vous régulièrement le suivi des patients après la survenue du diabète iatrogène ?

- Oui ☐
- Non ☐

18-Pensez-vous que la place du pharmacien dans la prise en charge du diabète iatrogène est ?

- Inexistante ☐
- Peu développée ☐
- Bien développée ☐

19-Selon vous, comment peut-on améliorer le rôle du pharmacien dans la prise en charge du diabète iatrogène ?

- Participer aux programmes d'éducation thérapeutique du patient
- Assister à des formations sur le diabète iatrogène
- Organiser des campagnes de sensibilisation à propos des médicaments diabétogènes
- Sensibiliser le médecin sur le rôle et l'apport du pharmacien quant à l'ETP

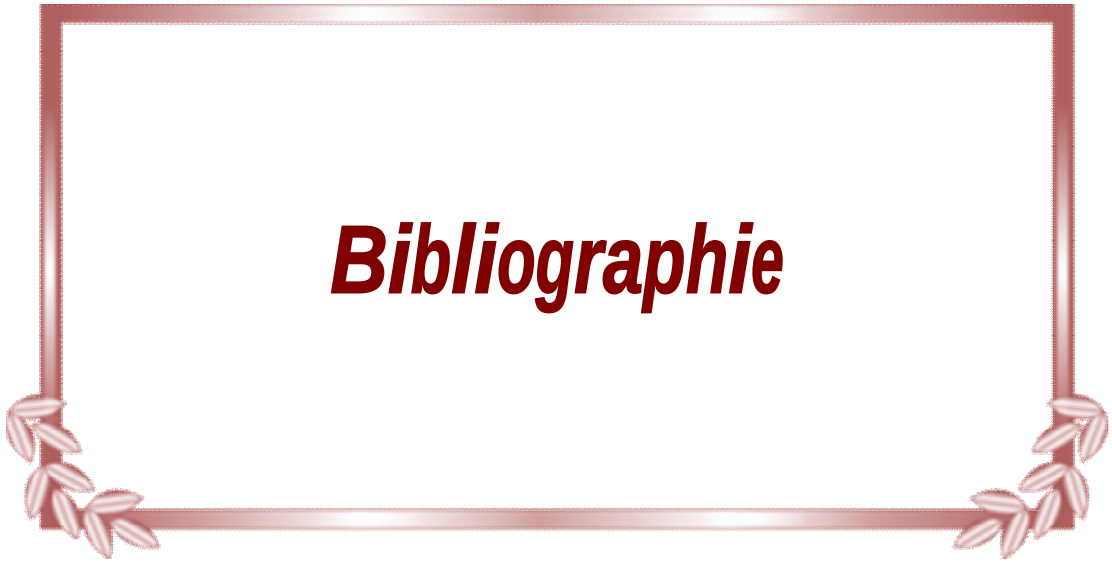
☐
☐
☐
☐

Autres :

20-Seriez-vous motivés pour participer à une formation sur la prise en charge du diabète iatrogène ?

- Oui
- Non

☐
☐



Bibliographie

- [1] Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 1 avr 2020;162:108078.
- [2] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 1 nov 2019;157:107843.
- [3] Prévalence et incidence du diabète. 2021 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
- [4] Belhadj M, Lhassani H, Khochtali I. Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb : état des lieux. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 nov 2019;13:eS4-7.
- [5] Fédération Internationale du Diabète. Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l’Afrique sub-saharienne. Zanzibar-Tanzanie: Fédération Internationale du Diabète-Région Afrique. 2005;1-47.
- [6] Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018.
- [7] Grimaldi A. Diagnostic du diabète. EMC - Traité de médecine AKOS. juill 2012;7(3):1-5.
- [8] Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mai 2018;2018(502):26-32.
- [9] Wemeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition: pour le praticien. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. (Collection Pour le praticien).

- [10] Philips JC, Radermecker RP. de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. Rev Med Liège. 2012;319-25.
- [11] Bouhours-Nouet N, Coutant R. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. EMC - Pédiatrie. 1 août 2005;2(3):220-42.
- [12] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. janv 2020;43(Suppl 1):S14-31.
- [13] Organisation mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 24 déc 2021]. 86 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>
- [14] Fery F, Paquot N. Etiopathogenie et physiopathologie du diabete de type 2. Revue Médicale de Liège. 2005;60(5-6).
- [15] Spinass GA, Lehmann R. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse. C U R R I C U L U M. 2001;(20):7.
- [16] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM). Diabète sucré de type 2 de l'enfant et de l'adulte. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233b/site/html/2_1.html
- [17] Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 Diabetes – A Clinical Perspective. Point Care. mars 2017;16(1):37-40.
- [18] Liempt CV. Diabète de type II. SSMG. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ssmg.be/avada_portfolio/diabete/
- [19] Schlienger JL. Chapitre3 - Complications aiguës et chroniques du diabète sucré. In: Monnier L, Sc, hlienger JL, éditeurs. Manuel de Nutrition pour le Patient Diabetique. Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 21-8.

- [20] Lermusiaux P, Ferreira N, Maillot F, Guilmot J-L. Angiopathies diabétiques. Groupement de médecine interne-diabétologie. 2006;13 (1-10).
- [21] Comprendre le diabète - Diabète 66. [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete66.fr/le-diabete/comprendre-le-diabete/>
- [22] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. juill 2020;16(7):377-90.
- [23] Gueutin V, Gauthier M, Cazenave M, Izzedine H. Néphropathie diabétique : traitements émergents. Néphrologie & Thérapeutique. 1 juill 2014;10(4):210-5.
- [24] Fougere É. La néphropathie diabétique. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2020;59(594):55-6.
- [25] Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther. nov 2008;88(11):1254-64.
- [26] Leutenegger M, Bertin E. Diabète sucré et athérosclérose. Physiopathologie de la macroangiopathie diabétique. La Revue de Médecine Interne. 1 janv 1995;16(1):31-42.
- [27] Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A. 22 - La macroangiopathie diabétique. In: Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A, éditeurs. Guide pratique du diabète (Quatrième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 196-213.
- [28] Grimaldi A. Les lésions vasculaires des diabétiques. In: Journal des maladies vasculaires. 2002. p. 260-320.
- [29] Schlienger JL. Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale. 1 mai 2013;42(5):839-48.

- [30] Schlienger JL. Chapitre 12 - Diabète. In: Schlienger JL, éditeur. Dietetique en Pratique Medicale Courante (Troisième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2020. p. 143-59.
- [31] Chevallier L. 65 ordonnances alimentaires: avec 50 ordonnances de plantes médicinales. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021.
- [32] AS Glover-Blondeau. Diabète et tabac - Arrêter de fumer - Stop-tabac.ch. 2019 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.stop-tabac.ch/fr/risques-et-maladies/les-effets-du-tabagisme-sur-la-sante/diabete-et-tabac>
- [33] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Dorosz Guide pratique des médicaments 2015. 34e édition, Éditions Maloine (2014), 1906 pp., ISBN: 978-2-224-03389-7. | Elsevier Enhanced Reader.
- [34] Faure S. La metformine, antidiabétique de référence. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2017;56(571, Supplement):1-5.
- [35] Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 janv 2009;3(1):48-54.
- [36] Halimi S. Les sulfamides hypoglycémians gardent toujours une place dans le traitement du diabète de type 2 en 2021. Les points forts du dossier des sulfamides hypoglycémians. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 févr 2021;15(1):53-61.
- [37] Faure S. Une nouvelle cible pour les sulfamides hypoglycémians. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2009;48(491):10.
- [38] Archambeaud F. Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières. 1 mai 2008;4(14):13-7.
- [39] Faure S. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2017;56(571, Supplement):7-11.

- [40] Émile C. Traitement médicamenteux du diabète de type 2, actualités et nouveautés. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2008;47(470):29-30.
- [41] Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2015;9(2):186-97.
- [42] Faure S. Les incrétines. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2017;56(571, Supplement):13-7.
- [43] Bonnet F, Sauvanet JP. Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) : une nouvelle approche thérapeutique pour le diabète de type 2 ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 sept 2009;3(4):422-9.
- [44] Monnier L, Colette C. Impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sur la glycémie post-prandiale. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 janv 2015;9(1, Supplement 1):S17-25.
- [45] Barau C, Pons S, Ghaleh B, Atkinson C. Chapitre 22 - Médicaments antidiabétiques. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs. *Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2020. p. 189-97.
- [46] Couic-Marinier F, Pillon F. Instauration d'une insulinothérapie en présence d'un diabète de type 2 déséquilibré. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 juin 2016;55(557):14-7.
- [47] Schlienger JL. Chapitre31 - Traitement du diabète induit par des médicaments diabétoènes: Le diabète cortico-induit. In: Monnier L, Schlienger JL, éditeurs. *Manuel de Nutrition pour le Patient Diabetique*. Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 335-40.
- [48] Vanya VU. Drug Induced Diabetes. *Journal of Clinical and Pharmaceutical Research*. 26 juill 2021;57-60.

- [49] Fève B, Scheen AJ. When therapeutic drugs lead to diabetes. *Diabetologia*. 1 mai 2022;65(5):751-62.
- [50] Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. déc 2015;38(12):1153-68.
- [51] Liu MZ, He HY, Luo JQ, He FZ, Chen ZR, Liu YP, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes: pharmacogenomics perspectives. *Arch Pharm Res*. juill 2018;41(7):725-36.
- [52] Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2020;41(9):607-16.
- [53] Schlienger JL. Chapitre 25 - Diabètes secondaires. In: Monnier L, éditeur. *Diabetologie (Troisième Édition)*. Paris: Elsevier; 2019. p. 475-98.
- [54] Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. janv 2014;6 (1): 9-20.
- [55] Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 25 juill 2015;6(8):1073-81.
- [56] Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab*. 29 mai 2017;32(2):180-9.
- [57] Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. févr 2014;30(2):96-102.
- [58] Schlienger JL. Corticothérapie prolongée chez une personne âgée et diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 nov 2018;12(7):599-604.

- [59] Ardigo S, Genevay S, Vischer U. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée ? *Revue Médicale Suisse*. 2008;7.
- [60] Garcia C, Banal F, Bordier L, Leberre JP, Mayaudon H, Dupuy O, et al. Diabète et corticothérapie. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):587-92.
- [61] Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète. *La Presse Médicale*. 1 avr 2012;41(4):393-9.
- [62] Kappe C, Fransson L, Wolbert P, Ortsäter H. Glucocorticoids suppress GLP-1 secretion: Possible contribution to their diabetogenic effects. *Clinical Science*. 2015;129(5):405-14.
- [63] Shao J, Qiao L, Friedman JE. Prolactin, progesterone, and dexamethasone coordinately and adversely regulate glucokinase and cAMP/PDE cascades in MIN6 β -cells. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2004;286(2 49-2):E304-10.
- [64] Andreelli F, Amouyal C. From insulin resistance to insulinopenia. *Revue du Praticien*. 2010;60(4):474-6.
- [65] Schlienger JL, Monnier L. Le syndrome métabolique a déjà une histoire. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2016;10(1):75-80.
- [66] Chebane L, Tavassoli N, Bagheri H, Montastruc JL. Hyperglycémies d'origine médicamenteuse : étude dans la Base Nationale Française de Pharmacovigilance (BNPV). *Thérapie*. 1 sept 2010;65(5):447-58.
- [67] Vieillard MH, Flipo RM. Place de la corticothérapie par voie générale en pratique rhumatologique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*. 2008;1-7.

- [68] Schlienger JL. Chapitre 37 - Corticothérapie au long cours. In: Schlienger JL, éditeur. *Dietetique en Pratique Medicale Courante* (Troisième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2020. p. 345-9.
- [69] Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Polyarthrite rhumatoïde, insulino-résistance et diabète. *Revue du Rhumatisme*. 1 janv 2017;84(1):17-22.
- [70] Capraro J, Wiesli P. Diabète induit par les stéroïdes. *Forum Med Suisse*. 4 juill 2012;12(2728).
- [71] Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid therapy. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-09/JBDS%20management%20of%20hyperglycaemia%20and%20steroid%20therapy_0.pdf
- [72] Olivier S, Mohammedi K, Roussel R. Diabète chez les transplantés d'organe. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):579-86.
- [73] Palepu S, Prasad GVR. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*. 15 avr 2015;6(3):445-55.
- [74] Farouk N, Gheith O, Al-Otaibi T, Saied T. New Onset Diabetes after Transplantation [NODAT] Risks Factors Outcome and Possible Role of Diabetes Educators. *J Nephrol Ther*. 2014;s1(01).
- [75] Mazali FC, Lalli CA, Alves-Filho G, Mazzali M. Posttransplant diabetes mellitus: incidence and risk factors. *Transplant Proc*. avr 2008;40(3):764-6.
- [76] Djoudad E, Bendifallah B, Meknassi D, Boudani S, Meddahi M, Zerdoumi F. Diabète post transplantation rénale (étude rétrospective). *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 sept 2021;17(5):393.
- [77] Dubois-Laforgue D. Diabètes post-transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 avr 2017;13:S137-46.

- [78] Biddle K, Ahmed SH. Tacrolimus. *Practical Diabetes*. 2019;36(1):33-5.
- [79] Skalli S, Nouvel M, Faudel A, Fougère S, Parat S, Pouteil-Noble C, et al. La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique. 2013;32(4):201-18.
- [80] Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). 2020;257.
- [81] Nguewa JL, Lontchi-Yimagou E, Riveline JP, Choukem SP, Baldé N, Mbanya JC, et al. Infections virales et diabète en Afrique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2015;9(2):151-7.
- [82] Leclercq P. Inhibiteurs de la protéase du VIH : relations avec la lipodystrophie et les troubles métaboliques. *Virologie*. 30 déc 2001;5(6):42-50.
- [83] Chapeau J. Médicaments antirétroviraux de l'infection par le virus VIH et diabète. *Correspondances en MHDN*. avr 2017;21(3-4):58-61.
- [84] VIGOUROUX C, GHARAKHANIAN S, SALHI Y, NGUYEN T, ADDA N, ROZENBAUM W, et al. Les anomalies métaboliques secondaires aux traitements antiviraux de l'infection par le VIH. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 1999;34(3):173-80.
- [85] Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 14 janv 2011;3(1):2.
- [86] Faure S. Antirétroviraux. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 juin 2009;48(486):47-52.
- [87] Ghosn J, Katlama C. 6 - Principes et Gestion des Traitements Antirétroviraux. In: Katlama C, Ghosn J, éditeurs. *VIH et sida (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 74-93.

- [88] Vigouroux C, Caron M, Bastard JP, Boccara F, Capeau J. Les lipodystrophies et les troubles métaboliques associés à l'infection par le VIH et à son traitement : données actuelles. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):573-8.
- [89] Tebas P. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus Associated With Antiretroviral Use in HIV-Infected Patients: Pathogenesis, Prevention, and Treatment Options. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 sept 2008;49:S86.
- [90] Caron M, Bastard JP, Vigouroux C, Jan V, Maachi M, Auclair M, et al. Les inhibiteurs de la protéase virale du VIH affectent le facteur de transcription SREBP-1. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2002;18(6-7):657-9.
- [91] Echeopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca DM, Ugarte-Gil C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. avr 2018;29(5):443-52.
- [92] Paengsai N, Jourdain G, Salvadori N, Tantraworasin A, Mary JY, Cressey TR, et al. Recommended First-Line Antiretroviral Therapy Regimens and Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Infected Adults in Resource-Limited Settings. *Open Forum Infect Dis*. 30 sept 2019;6(10):ofz298.
- [93] Kalra S, Agrawal N. Diabetes and HIV: current understanding and future perspectives. *Curr Diab Rep*. juin 2013;13(3):419-27.
- [94] Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep*. 8 oct 2018;18(11):125.
- [95] Murphy CS, McKay GA. HIV and diabetes. *Diabetes Management*. nov 2013;3(6):495-503.

- [96] Gauthé M, Goldberger C, Olié JP, Lôo H, Gury C, Poirier MF. Évaluation des troubles du métabolisme induits par les antipsychotiques atypiques chez les patients schizophrènes. *L'Encéphale*. 1 févr 2005;31(1):18-23.
- [97] Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, et al. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone*; 2003.
- [98] Biotteau M, Receveur-Doucet C, Suzanne I, Gaillard P, Camus V. Troubles métaboliques induits par les neuroleptiques atypiques : revue de littérature. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 mars 2008;166(2):93-101.
- [99] Scheen AJ, van Winkel R, De Hert MA. Traitements neuroleptiques et troubles métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):593-9.
- [100] Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ? *L'Encéphale*. 1 sept 2011;37(4, Supplement 4):H15-7.
- [101] Fève B. Mécanismes des effets diabétoogènes des médicaments antipsychotiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2015;9(3):249-54.
- [102] Chabroux S, Haffen E, Penfornis A. Diabète et antipsychotiques de seconde génération. *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2009;70(4):202-10.
- [103] Magnan C. Insuline et fonction pancréatique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2:S130-6.
- [104] Ward M, Druss B. The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *The Lancet Psychiatry*. 1 mai 2015;2(5):431-51.
- [105] Hansel B, Giral P. Effets diabétoogènes des statines et des diurétiques thiazidiques : quelle pertinence en pratique ? sept 2015;12-6.
- [106] Vergès B. Les médicaments cardiovasculaires qui favorisent le diabète. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 1 janv 2019;2019(274):20-3.

- [107] Djerada Z, Andréjak M, Monassier L. Chapitre 4 - Diurétiques. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs. Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2020. p. 35-47.
- [108] Anyanwagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-Induced Diabetes Mellitus: Evidence for Statins and Other Drugs Affecting Glucose Metabolism. Clin Pharmacol Ther. avr 2016;99(4):390-400.
- [109] SINGUIM AN, BLACHER J. Induction du diabète: tous les bêtabloquants sont-ils égaux? 23 janv 2010;22-8.
- [110] Cariou B. Statines et risque de diabète : quelles évidences ? Médecine des Maladies Métaboliques. 1 mai 2015;9(3):273-8.
- [111] Vergès B. Diabète secondaire aux inhibiteurs mTOR. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 mai 2015;9(3):255-9.
- [112] Vergès B. Effets métaboliques et endocriniens des thérapies ciblées en oncologie. MISE AU POINT. 2015;74:12-6.
- [113] F. Bosquet, A. Heurtier, F. Tournant. Effets endocriniens et métaboliques iatrogènes des médicaments. Traité de Médecine Akos. 2008;1-11.
- [114] Peroz-Froz J, Boccara F, Viard JP, Blacher J. Complications cardiovasculaires des traitements antirétroviraux: Cardiovascular complications of antiretroviral therapies. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 févr 2012;6(1):25-30.
- [115] Henry C, Pavese P, Blanc M, Labarère J, Leclercq P, Brion JP. « Infection par le virus de l'immunodéficience humaine et diabète : vécu et qualité de vie des patients confrontés à deux maladies chroniques » [Presse Med 2011;40;e463-70]. La Presse Médicale. 1 nov 2011;40(11):e506.

- [116] Duval F. Affections métaboliques et psychiatrie. *Psychiatrie*. avr 2013;10(2):1-17.
- [117] Alduaiji NM. Steroid Induced Diabetes. *EOIJ*. 2017 [cité 6 mars 2022];2(4). Disponible sur: <http://medwinpublishers.com/DOIJ/DOIJ16000165.pdf>
- [118] Scheen AJ, Hert MD. DIABÈTE SUCRÉ IATROGÈNE : L'exemple des antipsychotiques atypiques. *Rev Med Liege*. :6.
- [119] Bloch MJ, Basile J. Correction of thiazide-induced hypokalemia prevents hyperglycemia and incident diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. oct 2006;8(10):751-3.
- [120] Roberts A, James J, Dhatariya K, Care the JBDS (JBDS) for I. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Medicine*. 2021;35(8):1011-7.
- [121] DeNayer A, DeHert M, Scheen A, VanGaal L, Peuskens J. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques : consensus belge sur la conduite à tenir. *L'Encéphale*. 1 avr 2007;33(2):197-202.
- [122] Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*. juin 2014;15(1):1-15.
- [123] Renard É, Wojtuszczyński A, Raingeard I, Bringer J. Innovations dans la thérapeutique du diabète et applications à la gestion du malade sous corticothérapie. *La Lettre du pneumologue*. 2006;9(3).
- [124] De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J, On Behalf Of The Consensus Group null, et al. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2005;9(2):130-7.

- [125] Chevallier L. 20 - Corticoïdes – Traitement de longue durée. In: Chevallier L, éditeur. 65 Ordonnances Alimentaires (Troisième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2021. p. 117-21.
- [126] Thomas D. Tabagisme et diabète : une association à très haut risque. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. 1 oct 2012;2012(211):27-9.
- [127] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf. nov 2005;4(6):1097-109.
- [128] Scheen AJ. Diabètes iatrogènes : Importance d’une analyse critique du rapport bénéfices/risques des traitements en cause. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 mai 2015;9(3):241-3.
- [129] MASSON C. Quelle dose de corticothérapie initiale dans la PPR et la maladie de Horton et quel schéma de réduction à long terme? Revues générales Thérapeutique. juin 2012;1-5.
- [130] Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Polyarthrite rhumatoïde, insulino-résistance et diabète. Revue du Rhumatisme. 1 janv 2017;84(1):17-22.
- [131] Holdaas H, Chadban S, Fijter F, Rostaing L, Mancilla U, Lopez P, et al. Effect of Everolimus-Based Immunosuppressive Regimen on New Onset of Diabetes After Kidney Transplantation – A 24 Month Subanalysis from the ELEVATE Study. 2017;17(3).
- [132] Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. J Am Soc Nephrol. déc 2006;17(12 Suppl 3):S291-295.
- [133] Carbone A, Bigoloni A, Galli L, Spagnuolo V, Gianotti N, Lazzarin A, et al. Glucose tolerance in HIV-1 treated patients who switched from boosted-protease inhibitors to etravirine. AIDS. 2013;27(16):2661-3.

- [134] van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MML, Ouwens DM, Diamant M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Prevents Glucocorticoid-Induced Glucose Intolerance and Islet-Cell Dysfunction in Humans. *Diabetes Care*. 20 janv 2011;34(2):412-7.
- [135] Dubois-Laforgue D, Boutboul D, Lévy DJ, Joly D, Timsit J. Severe acute renal failure in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 mars 2014;103(3):e53-5.
- [136] Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of Liraglutide With Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Diabetes Care*. 14 sept 2013;36(10):e171-2.
- [137] Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(2):185-93.
- [138] Vergès B. Diabète induit par les somatostatinerigues. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2016;10(8):707-11.
- [139] Education thérapeutique du patient (ETP). Haute Autorité de Santé. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
- [140] Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf
- [141] Vergès B. Avant-propos: Diabètes iatrogènes. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2015;9(3):247.
- [142] Kherabi Y, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Peiffer-smadja N. COVID-19 : les thérapeutiques. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*. 1 janv 2022;1(1):13-23.

- [143] Ben Hmida S, Bougharriou I, Ben Hmida M, Ourida S, Ben Jemaa T, Rekik K, et al. Troubles du diabète précipités par la corticothérapie dans le COVID-19 : expérience du service des maladies infectieuses. *Annales d'Endocrinologie*. 1 oct 2021;82(5):332.
- [144] Diabète (de type 2), COVID 19 et corticothérapie : au sujet d'une proposition. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: https://www.unifr.ch/med/imf/fr/assets/public/images/COVID-19/Bases_th%C3%A9oriques_%20diab%C3%A8te_de_type_2_et_corticoth%C3%A9rapie.pdf
- [145] Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens Francophones - Fiches des pays - Maroc. Disponible sur: <http://www.ciopf.org/Fiches-des-pays/Maroc>
- [146] Hezraf FE. MEDICAMENTS : MESUSAGE, ABUS, DETOURNEMENT ENQUETE AUPRES DES PHARMACIES D'OFFICINE. 2021. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/19058>
- [147] Jacob R& C. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian Journal of Medical Sciences*. 62(1):23-31.



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- **D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**
- **D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- **De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.**
- **Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.**



قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

قسم الصيدلي العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيًا لتعاليمهم.

- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 80

سنة : 2022

مرض السكري علاجي المنشأ دراسة بمشاركة 165 صيدلاني

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة إسراء الحيلة

المزودة في 13 يناير 1997 بوجدة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مرض السكري علاجي المنشأ؛ الوقاية؛ التدبير؛ تحقيق؛ صيدلاني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد كاوي

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية