



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° :026

Incidence et qualité du dépistage du diabète cortico-induit dans un service de médecine interne

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/03/2017

PAR

Mlle. Samia ELKARCI

Née Le 29 Septembre 1990 à Azilal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

MSIAI – Corticothérapie systémique – Diabète cortico-induit

Incidence-dépistage.

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mr.	M. ZYANI Professeur agrégé de Médecine Interne	RAPPORTEUR
Mme.	L. BENJILALI Professeur agrégé de Médecine Interne	} JUGES
Mr.	H.QACIF Professeur agrégé de Médecine Interne	
Mr.	R. BOUCHENOUF Professeur agrégé de Pneumo- phtisiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





Serment d'hyppocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADMOU Brahim	Immunologie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
EL HARRECH Youness	Urologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICACES





Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur

Mon immense gratitude...

Ma reconnaissance...

Mon profond respect...

Je dédie cette Thèse





A MA CHÈRE MÈRE:

Mme. Angaoui Fatiha

Que serait ma vie sans toi maman ?

Nourrie par tes qualités et enseignements, je ne peux être qu'heureuse.

Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection.

Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices...j'en suis reconnaissante.

Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé,

pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.

A MON CHÈR PÈRE:

Mrs. EL Karcí Obbad

Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout.

Combien de fois t'ai-je déjà dis je t'aime papa ?

Pas assez de fois vraiment.

Ce travail est une occasion pour t'exprimer

mon profond amour et ma

grande gratitude.




À mes sœurs, Sana et Majda :

*Vous êtes mes meilleures amies ou pour ainsi dire
mes plus vieilles amies, parce que savoir que vous croyez
en moi, et vous avoir près de moi, toujours
prêtes à m'écouter, est le plus beau des cadeaux.*

*A mon petit frère, Khalil,
mes deux neveux, Alaa et Chadi,
et leurs père Redwane:*

*Si vous saviez à quel point je suis fière de vous.
Vous voir est toujours un vrai bonheur...
Vous m'êtes indispensables.*



A ma copine, mon âme-sœur, Hajjar :

*7 ans d'amitié. Les bancs de cette faculté nous ont réunies
Merci d'avoir été là à tous les instants.*

Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie.

*Nous avons marché toutes les deux à travers les étapes les plus
importantes de nos vies, ensemble,*

et c'est une marche qui j'espère ne s'arrêtera jamais.

Je suis honorée de t'avoir dans ma vie

et je te souhaite tout le bonheur

et le succès que tu mérites.

A Ma chère grand-mère :

Lala Rkia

Vous avez bien des valeurs plus précieuses que des perles.

*Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir
vos espoirs et j'espère ne jamais vous décevoir.*



A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS :
Moulay Khlifa, MouHa
et Lala Rahma

*Mes grands-parents... La lumière qui ne s'éteint jamais...
Que dieu les bénisse et les accueille dans son éternel paradis.
Que ce modeste travail leur rende hommage.*

A mes chères tantes et chers oncles

*Aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur mon amour,
ma reconnaissance et ce que vous représentez pour moi.
Vous êtes tout simplement la source de mon bonheur !
Je vous dédie ce travail en témoignage
de mon grand amour.*



A tous les membres de la famille

Angaoui et EL Karcí,

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mes profonds
sentiments, de mon amour et de mon attachement.*

A mes chers amis et collègues : Ghita, Jihane, Asmae, Rania,

Mourad, Nabil, Med Amine, Youssef..... :

*Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des
études médicales.*

Merci pour votre amitié et vos encouragements.

Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection.

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHÈRES ET QUE
J'AI OMIS DE CITER*



REMERCIEMENTS



A NOTRE CHER MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

PR. LAMIAA ESSAADOUNI

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves.

Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Pr. MOHAMMED ZJANI

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et vos qualités de pédagogue, nous avons été très impressionnés par votre grande disponibilité et votre simplicité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.

J'ai pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limite. Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toutefois accepter nos sincères remerciements et surtout notre indéfectible attachement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

PR. LEILA BENJILALI

Mon passage au sein de votre service de médecine interne a été un tournant dans ma formation de médecine. Votre disponibilité, votre engagement, votre œil de clinicien judicieux représentent pour moi un exemple dont j'aimerais un jour pouvoir me rapprocher.

Vous avez en permanence suscité mon admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez accordé à ce travail, et d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

PR. HASSAN QACIF

L'accueil que vous nous avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous sont allés droit au cœur.

Votre rigueur dans le travail, votre disponibilité, votre gentillesse et votre conscience professionnelle font de vous un praticien exemplaire.

Permettez-nous, cher maître de vous adresser ici nos sincères remerciements.

A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

PR. BOUCHENTOUF RACHID

L'amabilité dont vous avez fait preuve en recevant cette thèse m'a particulièrement touchée. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre conscience professionnelle qui font de vous un praticien exemplaire.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ACTH	: Adréno Cortico Tropic Hormone
ADA	: American diabete association
ADN	: acide désoxyribonucléique
AHAI	: Anémie Hémolytique Auto Immune
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
ATCD	: Antécédent
AVK	: anti vitamine K
Ca	: Calcium
CMV	: Cytomégalovirus
CTC	: Corticothérapie
CRH	: corticotropin-releasing hormone
DCI	: Diabète Cortico-Induit
DXM	: Dexaméthasone
F	: Femme
FR	: Facteur de Risque
GAJ	: Glycémie à jeun
GC	: Glucocorticoïde
GCS	: Gluco Cortico stéroïde
GH	: Hormone de croissance
GLUT	: Transporteur du Glucose
GPA	: granulomatose avec poly angéite
H	: Homme
Hb A1C	: Hémoglobine glyquée
HDL	: high density lipoprotein
HHS	: Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
HGPO	: Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale
HNF	: Hepatic Nuclear Factor
HSD	: hydroxystéroïde déshydrogénase
HSP	: Heat shock protein
HTA	: Hypertension Artérielle
Ig	: Immunoglobuline
IG	: Intolérance au Glucose

IL	: Interleukine
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRS	: Insulin Receptor Substrate
IV	: Intra-veineux
K+	: Potassium
LDL	: Low density lipoprotein
LES	: Lupus érythémateux systémique
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
Na+	: Sodium
NDDG	: National Diabete Data Group
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: polymerase chain reaction
PEPCK	: PhosphoEnolPyruvateCarboxyKinase
PH	: Phosphore
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PO	: Per os
POEMS	: Polyneuropathy Organomegaly Endocrinopathy Monoclonal gammopathy Syndrome
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
PTAI	: Purpura Thrombopénique auto-immun
RCH	: Rectocolite Hémorragique
RU486	: Mifépristone
Sd	: Syndrome
SNC	: Système Nerveux Central
TA	: Tension Artérielle
TINU	: Néphropathie Tubulo-Interstitielle et Uvéite
UI	: Unité internationale
VHB	: Virus de l'hépatite B



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODE	4
I. Cadre de l'étude	5
II. Matériel de l'étude	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Etude statistique	7
RÉSULTATS	8
I. Données épidémiologiques	10
1. Age	10
2. Sexe	10
3. Pathologies rencontrées	11
II. Données concernant la corticothérapie	13
1. Durée	13
2. Produits et voie d'administration	13
3. Réponse clinique	14
III. Données concernant le diabète cortico-induit	15
1. Selon le sexe	15
2. Selon l'âge	15
3. Délai d'apparition et posologie au moment du diagnostic	16
4. Evaluation selon les facteurs de risque	17
5. Rythme du dépistage du DCI	18
6. Modalités thérapeutiques des patients DCI	18
7. Réponse au traitement	19
IV. Autres complications	19
DISCUSSION	21
I. Généralités	22
1. Corticothérapie	22
2. Diabète cortico-induit	35
II. Discussion de notre étude	50
III. Proposition d'un protocole standardisé de surveillance	54
CONCLUSION	55
ANNEXES	57
RÉSUMÉS	63
BIBLIOGRAPHIE	67



INTRODUCTION



Les glucocorticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications pour leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils exposent à un risque élevé d'effets secondaires, notamment infectieux et métaboliques.

Le diabète est une des principales complications de la corticothérapie et les mécanismes moléculaires sous-jacents sont mieux appréhendés. L'exposition aux glucocorticoïdes entraîne un tableau d'insulino-résistance avec intolérance au glucose, obésité, et hypertension artérielle. Par ailleurs, les glucocorticoïdes entraînent des dépôts graisseux au niveau viscéral et inhibent l'utilisation des triglycérides.

L'excès de glucocorticoïdes représente donc un facteur de risque important d'athérosclérose et de survenue de maladies cardiovasculaires.

L'importance du diabète cortico-induit (DCI) justifie que depuis 1997, le diabète iatrogène ait pris une place à part dans la nouvelle classification du diabète, publiée sous l'égide de l'American Diabetes Association (ADA).

Malgré l'utilisation fréquente des glucocorticoïdes au cours de nombreuses maladies inflammatoires, tumorales ou infectieuses, la fréquence du diabète cortico-induit et ses facteurs de risque restent mal connus. Selon les populations étudiées au cours de travaux peu nombreux, rétrospectifs et souvent méthodologiquement critiquables, on retrouve une incidence variant entre 10 et 40%.

Peu d'études ont par ailleurs cherché à déterminer les facteurs de risque d'apparition d'un DCI et ont rapporté des résultats souvent contradictoires liés à l'hétérogénéité des populations étudiées et aux limites méthodologiques dues au caractère rétrospectif de ces études.

Il s'agit pourtant d'un sujet important dans la mesure où il est maintenant bien démontré que la survenue d'une athéromatose accélérée est une cause majeure de morbi-mortalité au cours des maladies systémiques, et en particulier du lupus et de la polyarthrite rhumatoïde.

Le dépistage, le traitement et la prévention du DCI devraient donc faire partie intégrante de la prise en charge des patients sous corticothérapie et être une préoccupation importante des équipes prenant en charge ce type de malades.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer rétrospectivement l'incidence du diabète cortico-induit dans une population de patients non diabétiques suivis en médecine interne et chez qui une corticothérapie a été introduite.

L'objectif secondaire est d'évaluer les facteurs de risques de développer un diabète cortico-induit et la qualité du dépistage.



MATÉRIEL
ET
MÉTHODE



I. Cadre de l'étude :

L'étude a été menée dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

II. Matériel de l'étude :

C'est une étude rétrospective incluant tous les dossiers des patients hospitalisés dans le service du 1^{er} Janvier 2013 au 31 Décembre 2016, suivis pour maladies inflammatoires systémiques et auto-immunes, qui prenaient des corticoïdes ou chez qui une corticothérapie avait été instituée.

Les patients sélectionnés devaient avoir eu une détermination d'une glycémie à jeun avant la mise en route du traitement.

1. Critères d'inclusion :

- Une glycémie à jeun inférieure à 7,0 mmol/L (1,26 g/L) datant de moins de six mois avant le début de la corticothérapie.
- Un âge supérieur à 15 ans à la date d'introduction de la corticothérapie.
- Une corticothérapie par voie générale (per os ou intraveineuse).

2. Critères d'exclusion :

- Une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (1,26 g/l) avant la mise en route de la corticothérapie.
- Un antécédent de pathologie pancréatique : pancréatite aiguë ou chronique, néoplasie primitive ou secondaire, pancréatectomie.
- Un antécédent d'hémochromatose.

- Un antécédent de pathologie endocrinienne susceptible d'engendrer un diabète : acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, hyperthyroïdie, hyperaldostérone primaire et tumeurs endocrines.
- L'introduction concomitante d'un autre médicament potentiellement diabétogène : diurétique thiazidique, inhibiteur des canaux calciques, alpha et bêta-bloquant, bêta-agoniste, œstrogène, ciclosporine, tacrolimus, lithium, hormone thyroïdienne, L-Dopa, phénothiazine, interféron alpha et traitement anti-rétroviral.

Pour chaque patient, Les données étaient extraites du dossier du malade, les paramètres recueillis (annexe 1) étaient :

- L'âge et le sexe,
- Les antécédents personnels d'hypertension artérielle, d'anomalie du bilan lipidique, et de diabète gestationnel pour les femmes,
- Les antécédents familiaux de diabète de type 2,
- L'indice de masse corporelle (IMC) (annexe 2),
- La pathologie justifiant la mise en route de la corticothérapie,
- La date d'introduction des glucocorticoïdes, la molécule utilisée, sa voie d'administration et la posologie initiale exprimée en équivalent-Prednisone.

Pour les patients traités par méthylprednisolone, la corrélation était de 4mg pour 5 mg de Prednisone,

- L'intégralité des glycémies réalisées pendant la période de suivi afin d'évaluer la qualité du dépistage.

Le diagnostic de diabète était posé devant l'existence de deux glycémies à jeun supérieures ou égales à 7 mmol/L.

Pour les patients ayant développé un diabète, on notait de plus:

- Le délai d'apparition du diabète,
- La posologie de la corticothérapie à la date du diagnostic,
- Si un traitement était débuté,
- Le type de traitement (régime hygiéno-diététique, antidiabétiques oraux ou insulinothérapie) et le délai entre le diagnostic et sa mise en route.

3. Etude statistique :

Les données statistiques avaient été saisies et analysées par logiciel EXCEL version 2010, et les résultats des variables qualitatives décrites par les moyennes et déviations standards sont sous forme de nombres et de pourcentages.

L'anonymat et la confidentialité des informations ont été respectés lors du recueil des données.



RÉSULTATS



Quatre-vingt-dix dossiers ont été analysés.

Dix-sept patients ont été exclus :

- Sept présentaient une glycémie supérieure ou égale à 7mmol/L avant le début du traitement par glucocorticoïdes,
- Deux avaient une maladie ou un traitement prédisposant au diabète,
- Quatre dossiers étaient inexploitable par imprécision sur le déroulement de la corticothérapie,
- Quatre dossiers ne comportaient aucune glycémie, ni avant de commencer la corticothérapie, ni pendant le suivi.

Soixante-treize patients ont été inclus.

I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

1. Age :

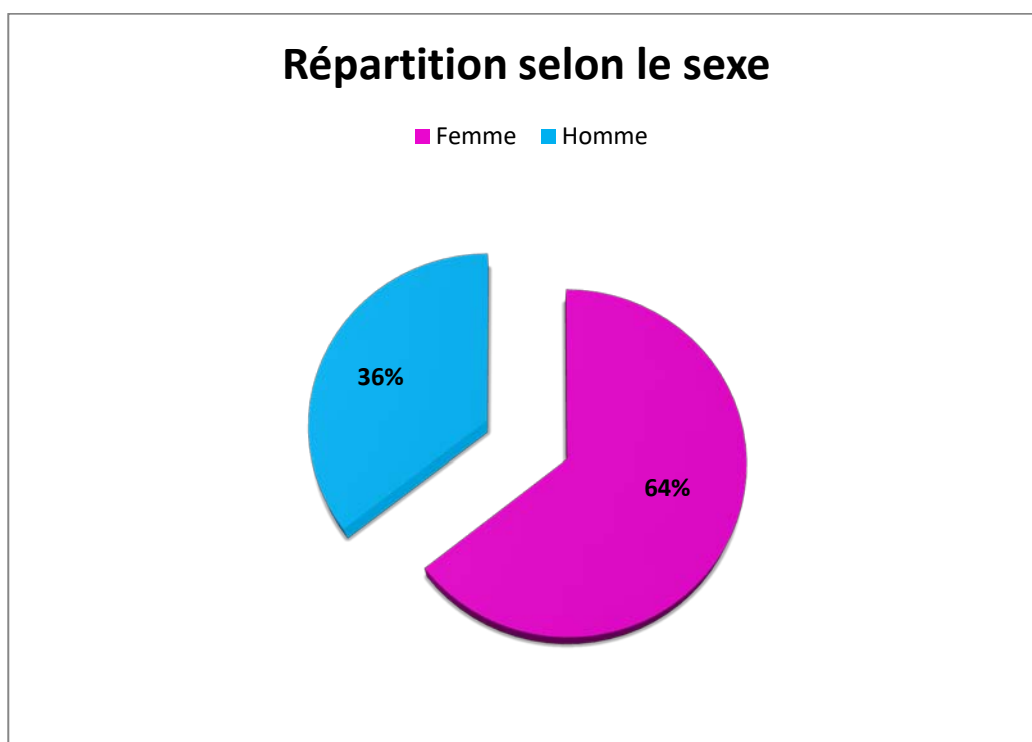
La moyenne d'âge de nos patients était de 42,21 ans, avec des extrêmes allant de 18 ans à 72 ans.

La moyenne d'âge des hommes était de 40,15 ans.

La moyenne d'âge des femmes était de 43,14 ans.

2. sexe :

La répartition selon le sexe : (Graphique 1) était comme suit : 26 hommes soit 36% 47 femmes soit 64%. Soit un sexe Ratio (SR) à 0,56.



Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Pathologies rencontrées :

Les patients cortico-traités suivis au service souffraient de pathologies inflammatoires et dys-immunitaires variables, mais les plus fréquemment rencontrées dans notre étude étaient les maladies auto-immunes systémiques (54,79%), les MICI (15,06%) et les vascularites (15,06%).

3.1. Selon la fréquence :

Tableau 1: pathologies rencontrées selon la fréquence.

	Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage %
Maladies auto-immunes systémiques	PR	19	26%
	LES	9	12,32%
	MYOPATHIE	5	6,84%
	Sd de Sjogren	5	6,84%
	Sclérodemie	1	1,36%
	Sd de Sharp	1	1,36%
MICI	Crohn/RCH	11	15,06%
Vascularites	Behçet	5	6,84%
	Vascularite rétinienne	4	5,47%
	Vascularite à ANCA	1	1,36%
	GPA	1	1,36%
hémopathie	PTAI	4	5,47%
	AHAI	1	1,36%
granulomatose	sarcoïdose	2	2,73%
Autres	Maladie de Still	2	2,73%
	POEMS Sd	1	1,36%
	TINU syndrome	1	1,36%

3.2. Selon le sexe :

Tableau 2: pathologies rencontrées selon le sexe.

	Pathologie	Femme	Homme
Maladies de système	PR	11	8
	LES	7	2
	MYOPATHIE	4	1
	Sd de Sjogren	4	1
	Sclérodemie	1	0
	Sd de Sharp	1	0
MICI	Crohn/RCH	6	5
Vascularites	Behçet	3	2
	Vascularite rétinienne	2	2
	Vascularite à ANCA	1	0
	GPA	0	1
hémopathie	PTAI	3	1
	AHAI	0	1
granulomatose	sarcoïdose	2	0
Autres	Maladie de Still	1	1
	POEMS Sd	0	1
	TINU syndrome	1	0

II. Données concernant la corticothérapie :

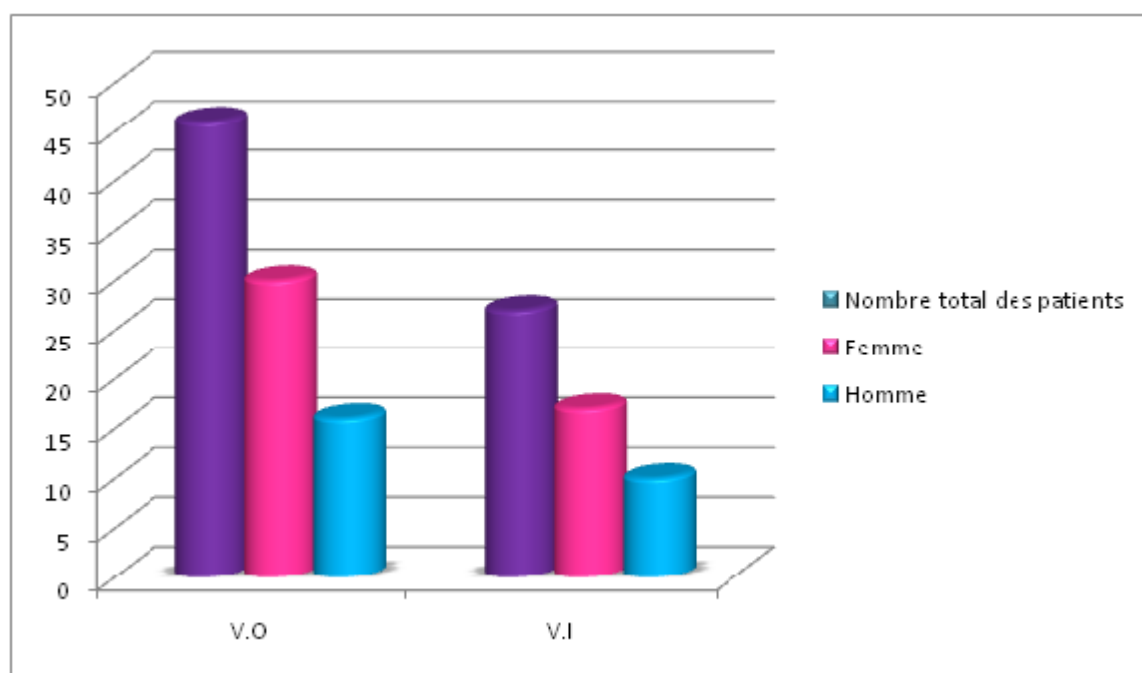
1. Durée :

Tous les patients suivis ont reçu une corticothérapie systémique avec des extrêmes allant de 1 mois à 3 ans.

2. Produits et voie d'administration : (Graphique 2)

Les patients ayant reçu uniquement une corticothérapie orale (Prednisone) : 46 patients (30 femmes et 16 hommes) : soit 63 % des patients.

Les patients ayant reçu une corticothérapie orale précédée par des bolus de Méthylprednisolone en IV : 27 patients (17 femmes et 10 hommes) : soit 37 % des patients.



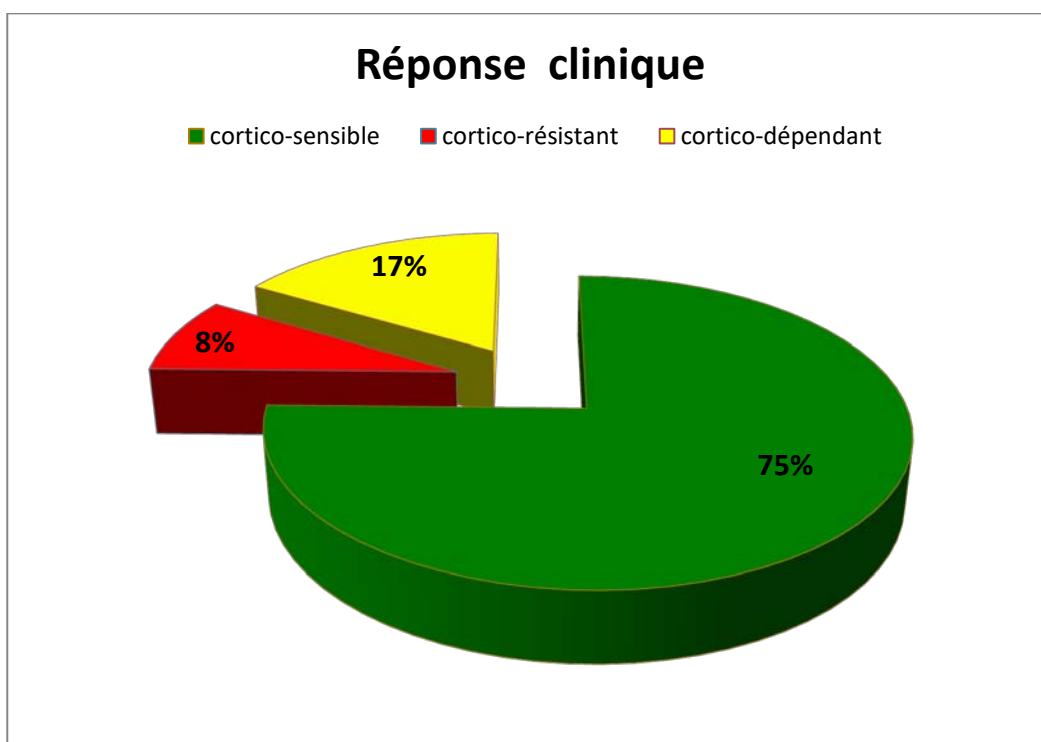
Graphique 2 : Voie d'administration des corticoïdes.

3. Réponse clinique : Graphique 3 :

Le nombre de patients considérés comme cortico-sensibles était de 55 soit 75 % répartis comme suit : 21 hommes et 34 femmes.

Le nombre de patients cortico- dépendants était de 12 soit 16,43 % : 3 hommes et 9 femmes.

Le nombre de patients cortico-résistants était de 6 soit 8,21 % : 2 hommes et 4 femmes.



Graphique 3 : Réponse clinique des patients.

III. Données concernant le diabète cortico-induit :

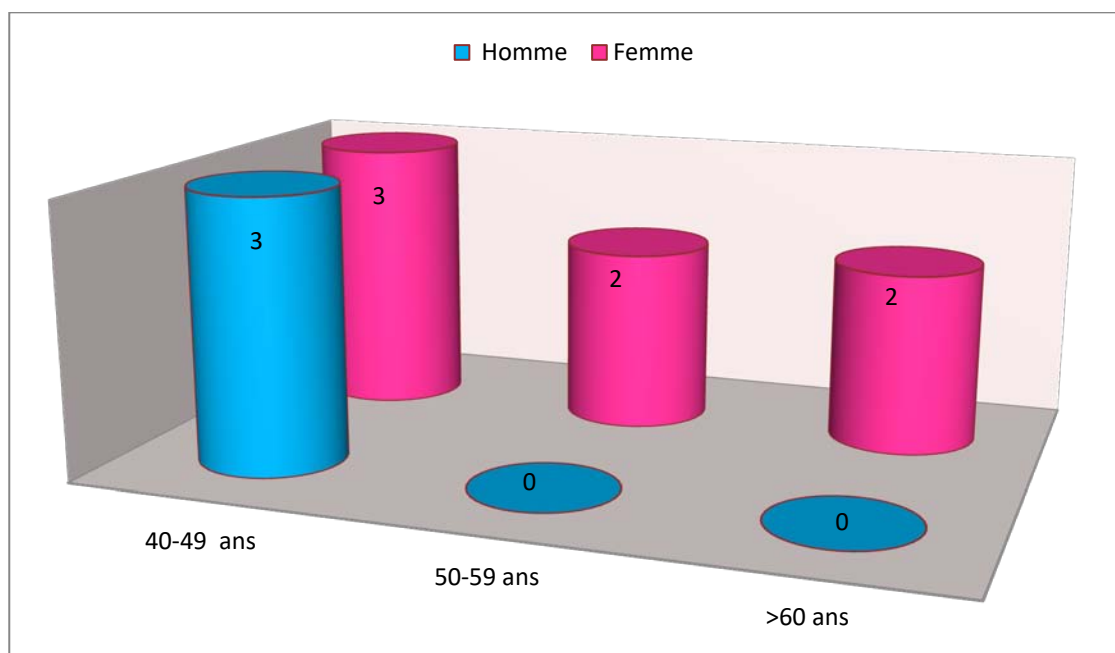
Parmi les 73 malades inclus dans cette étude, dix ont développé un diabète, soit une incidence du DCI de 13,7%.

1. Selon le sexe :

Sept femmes, soit 14,9% des femmes et trois hommes, soit 11,54% des hommes.

2. Selon l'âge :

- ❖ Moyenne d'âge générale : 50,6 ans.
- ❖ Pour les femmes : 52,28 ans.
- ❖ Pour les hommes : 46,66 ans.



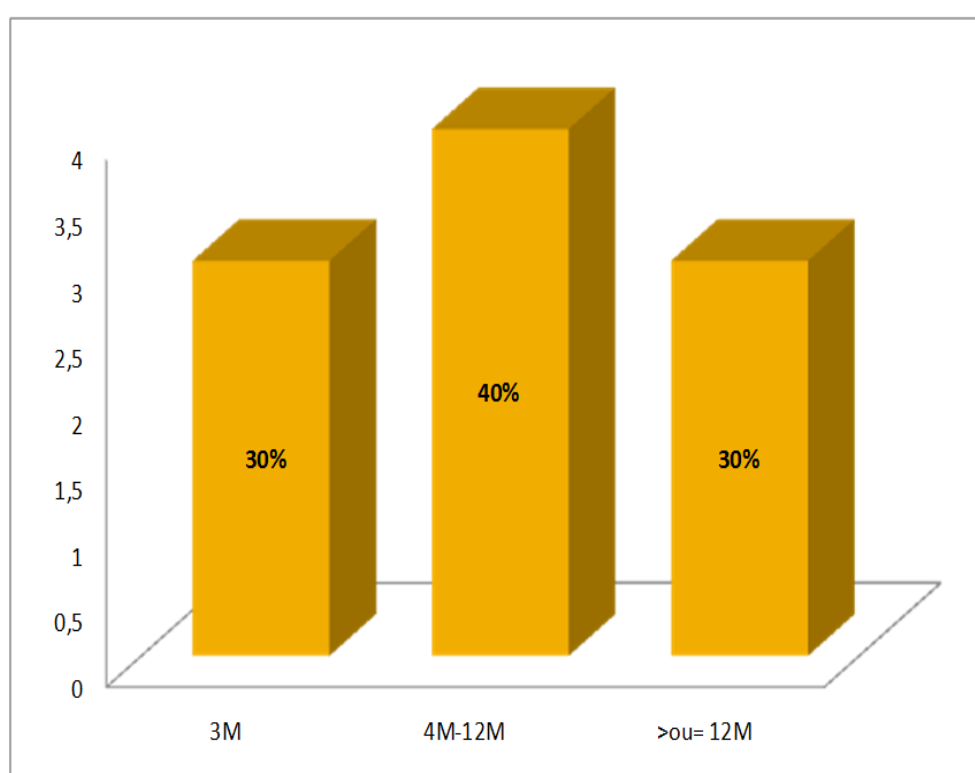
Graphique 4 : Répartition des patients DCI selon la tranche d'âge et le sexe.

3. Délai d'apparition et posologie au moment du diagnostic :

- La médiane du délai d'apparition du DCI était de 6 mois sans grand écart entre les 2 sexes.

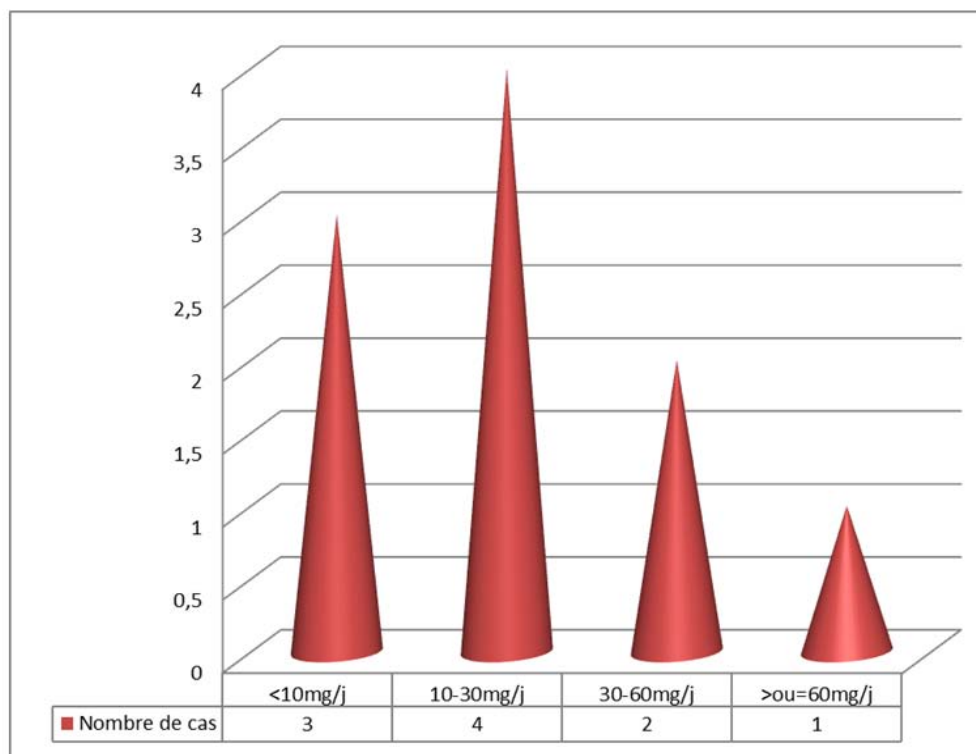
Pour la distribution des patients diabétiques en fonction du délai d'apparition du diabète, sept patients ont développé un diabète avant les douze premiers mois.

Trois patients ont en revanche développé un diabète tardivement (au-delà d'un an après l'institution de la corticothérapie) et alors que la corticothérapie était toujours administrée.



Graphique 5 : Distribution des patients diabétiques en fonction du délai d'apparition du DCI.

- La dose journalière moyenne de Prednisone au diagnostic du DCI était de 21,11 mg/j.



Graphique 6 : Distribution des patients en fonction de la dose de Prednisone au diagnostic du DCI.

4. Evaluation selon les facteurs de risque :

4.1 Au sein du groupe des patients DCI :

Les trois patients ayant développé un DCI après 150 jours de traitement n'avaient pas plus de facteurs de risques de diabète de type 2 que les patients ayant développé un DCI précoce.

Tableau 3- Facteurs de risque de diabète de type 2 en fonction du délai d'apparition du DCI par rapport à la date de début de la corticothérapie.

	Délai d'apparition < 150j	Délai d'apparition >150j
Age>45ans	5 patients	2 patients
IMC>28	3patients	0
ATCD familiale de DT2	0	0
HTA	1 patient	0
dyslipidémie	1 patient	0

La survenue d'un DCI précoce est apparue significativement plus fréquente chez les patients dont la corticothérapie a été initiée à forte dose avec une moyenne de :

- 40mg/j chez les DCI précoce.
- 25,25mg/j chez les DCI tardif.

4.2 Entre groupe patients DCI et groupe patients non DCI :

Une comparaison entre le groupe de patients ayant développé un DCI et ceux restés normo glycémiques a été effectuée montrant que l'âge > 45ans est le principal facteur de risque :

Tableau4 – Facteurs de risque de développement du DCI

	Patients DCI	Patients non DCI
Moyenne d'âge	50,6 ans	40,79 ans
Moyenne de l'IMC	26,64kg/m ²	24,39Kg/m ²
ATCD familial de diabète	0%	3,17%
HTA	10%	3,17%
Dyslipidémie	10%	6,35%

5. Rythme du dépistage du DCI :

La durée moyenne de suivi était de 304 jours.

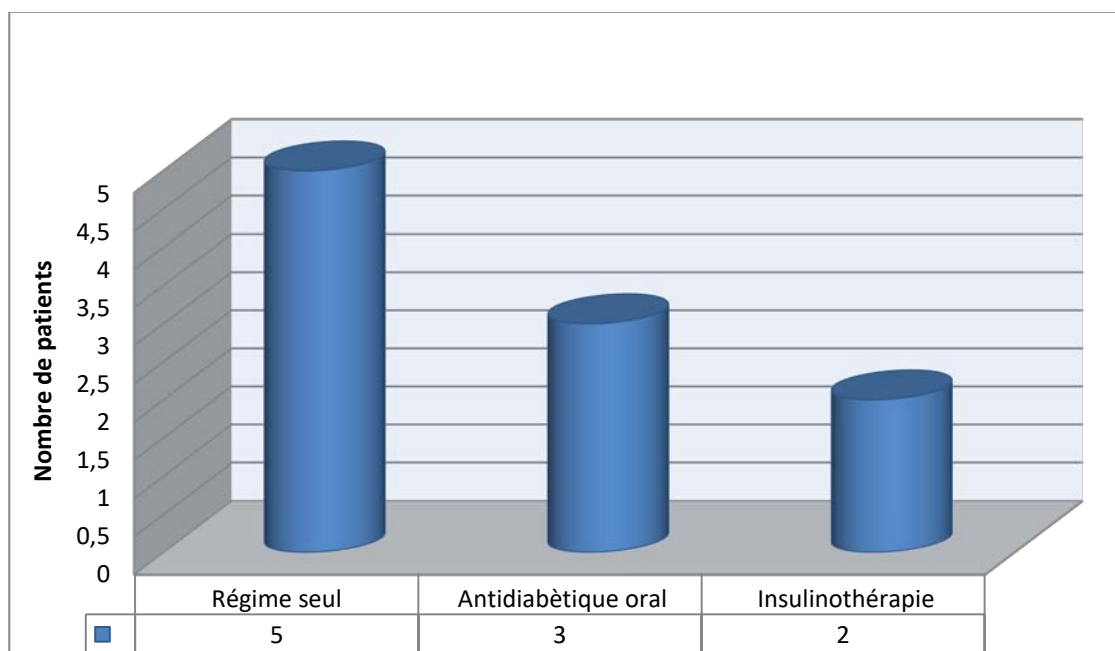
Deux glycémies de contrôle ont été réalisées en moyenne par patient, soit 1 glycémie tous les 5,1 mois, avec néanmoins de grandes disparités.

6. Modalités thérapeutiques des patients DCI :

Parmi les dix patients ayant développé un diabète :

- Deux ont reçu une insulinothérapie,
- Trois ont reçu un traitement par hypoglycémiant oral type Metformine.
- Cinq patients ont été mis uniquement sous régime diabétique.

Tous ces patients avaient bénéficié d'une consultation diététique et reçu une fiche de régime lors de l'institution de la corticothérapie mais l'apparition du diabète a été l'occasion de revoir les bases de ce régime.



Graphique 7 : Modalités thérapeutiques des patients DCI.

7. Réponse au traitement :

Après l'instauration du traitement hypoglycémiant, tous les patients DCI ont normalisé leur GAJ avec une moyenne de 1g/dl et une HbA1c moyenne de 5.45%.

Le délai moyen de la réponse au traitement était d'environ 20 jours.

IV. Autres complications :

Parallèlement à l'objectif de notre étude, la recherche des autres complications secondaires à la corticothérapie systémique a été effectuée.

- **Complications métaboliques :**

→ **Perturbation du bilan lipidique :** 4 patients (3 femmes et 1 homme), soit 5.48% des patients.

- **Complications cardiovasculaires :**

→ **HTA secondaire :** 2 patients (1 femme et 1 homme), soit 2.74% des patients.

- **Complications osseuses :**

→ **Ostéoporose :** 2 patientes femmes, soit 2.74% des patients.

- **Complications psychiatriques :**

→ **Insomnie, anxiété :** 2 patientes femmes, soit 2.74% des patients.



DISCUSSION



I. Généralités :

1. Corticothérapie :

1.1 Données pharmacologiques :

a. Propriétés thérapeutiques :

« Actions anti inflammatoire, immuno-modulatrice, anti allergique et antiproliférative »

Les actions des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité et de l'inflammation sont résumées ci-dessous :

- Cytokines : inhibition de la transcription des cytokines pro-inflammatoires.
- Médiateurs de l'inflammation : Diminution de l'acide arachidonique par la synthèse de lipocortine-1 qui possède une activité anti-phospholipase A2.
- Molécules d'adhésion : Inhibition de leur expression.
- Cellules sanguines de la lignée blanche :
 - Macrophages : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses.
 - Polynucléaires neutrophiles [PNN]: augmentation des PNN circulants, inhibition de l'adhésion, fonctions peu altérées.
 - Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes : circulation, effet anti allergique.
 - Lymphocytes : diminution du taux des lymphocytes circulants.
 - Lymphocytes T+++ : inhibition de la production et de la prolifération et des fonctions des lymphocytes T helper, suppresseurs et cytotoxiques.
- Cellules endothéliales : diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'afflux des leucocytes.
- Fibroblastes : diminution de la prolifération et de la production des protéines (collagène).

a.1. Action anti inflammatoire : [1]

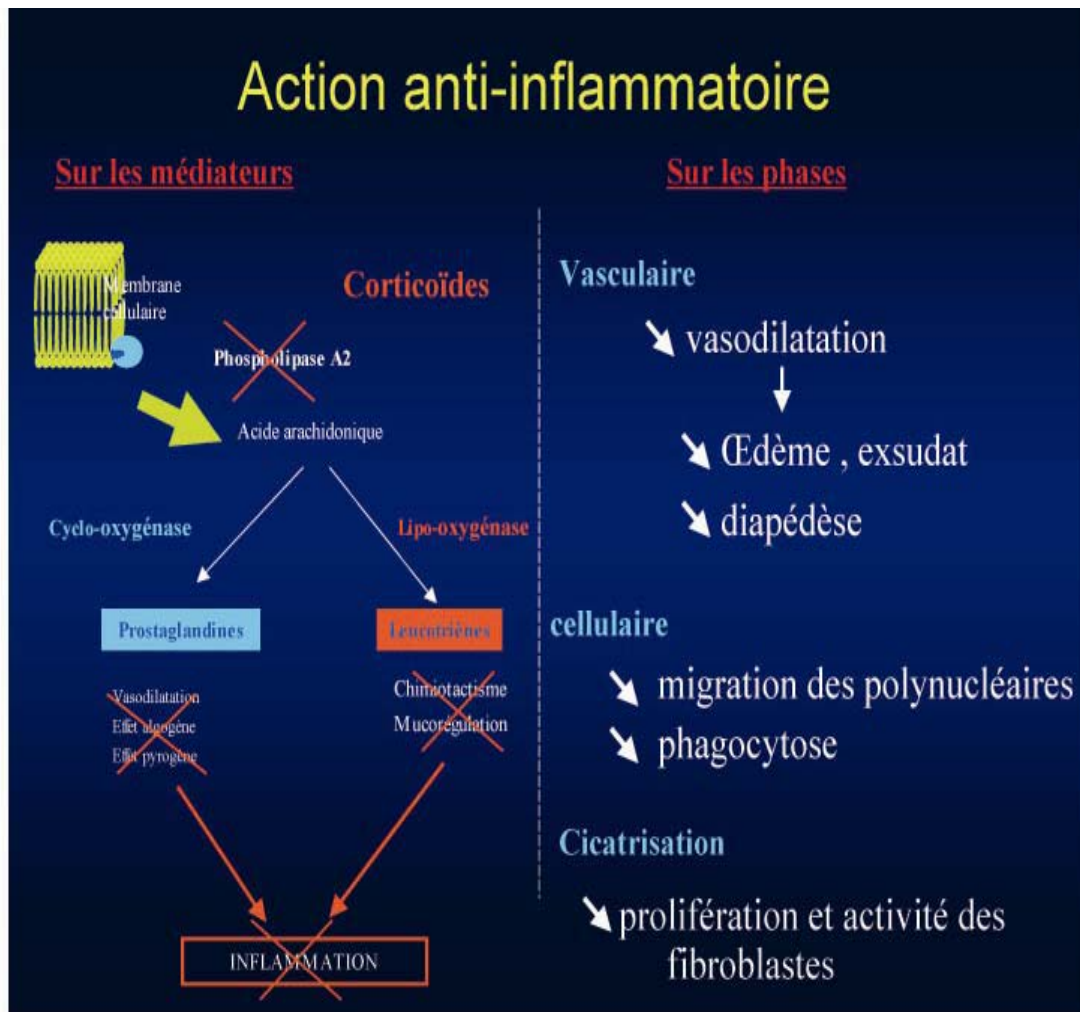


Figure 1 : Action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes.

a.2. Action immunosuppressive :

- Elle découle de :
 - La modification de la circulation et du recrutement des lymphocytes T et des monocytes;
 - L'inhibition de la prolifération lymphocytaire T ;
 - L'inhibition de la cytotoxicité cellulaire ;
 - Des interférences avec la synthèse des cytokines induites par les antigènes.

- Elle est faible par rapport à la puissance de la ciclosporine ou du Tacrolimus :

On considère aujourd'hui les corticoïdes comme des immuno-modulateurs car possédant des actions permissives lors des réponses immunitaires (régulation des récepteurs IL-6, régulation des récepteurs IL-1).

a.3. Effet anti allergique des glucocorticoïdes:

S'explique par le blocage de la synthèse des médiateurs lipidiques de l'allergie (phospholipase A2 ; cyclo-oxygénase ; lipo-oxygénase) : Sous l'effet des corticoïdes l'Ig E activée par l'allergène, quoique fixée sur le basophile et le mastocyte, devient incapable d'activer ces cellules.

Les glucocorticoïdes sont ainsi efficaces dans le traitement de l'asthme, de l'œdème de Quincke (angio-œdème), des laryngites aiguës et de diverses manifestations allergiques cutanées.

a.4. Action anti proliférative :

Résulte de leur action sur les fibroblastes (diminution de leur prolifération et de leur production protéique).

b. Autres propriétés pharmacologiques :

b.1. Action frénatrice sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS):

Deux paramètres influencent cette action frénatrice :

- La demi vie plasmatique : plus elle est longue, plus cette action est renforcée.
- La puissance anti inflammatoire : en augmentant, l'action frénatrice sur l'axe HHS augmente également.

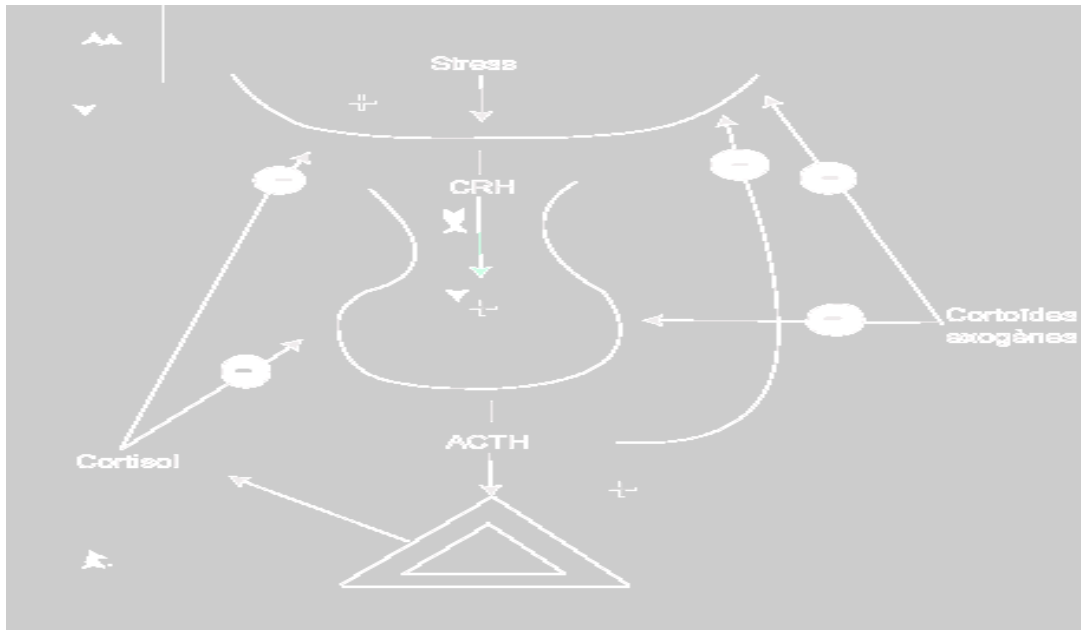


Figure 2 : Action frénatrice des glucocorticoïdes [2].

b.2. Actions métaboliques :

• Métabolisme des nutriments :

→ L'effet hyperglycémiant des glucocorticoïdes s'explique par :

- L'augmentation de la néoglucogenèse hépatique à partir des acides gras libres et des acides aminés.
- La diminution de l'utilisation périphérique du glucose. (Augmentation de la résistance à l'insuline).
- L'augmentation de la sécrétion du glucagon.

→ Les glucocorticoïdes modifient le métabolisme lipidique car ils entraînent :

- Une stimulation de la lipolyse et donc une augmentation des triglycérides, HDL, LDL.
- Une redistribution facio-tronculaire de la graisse corporelle par action permissive sur les adipocytes.

→ Les glucocorticoïdes entraînent une hypoprotidémie par diminution de la synthèse des protéines et une stimulation de leur catabolisme d'où un bilan azoté négatif.

- Action sur les électrolytes :

→ L'effet minéralocorticoïde des hormones de synthèse est certes minime mais peut causer parfois : une rétention d'eau et de Na⁺ et une fuite de K⁺.

→ L'effet anti vitamine D des glucocorticoïdes génère une diminution des réserves corporelles en calcium (Ca⁺⁺) et en phosphore (Ph) par:

- Diminution de l'absorption intestinale du Ca⁺⁺.
- Diminution de la fixation calcique au niveau de l'os.
- Augmentation de l'élimination rénale du Ca⁺⁺ et du Ph.

Les corticoïdes peuvent engendrer une freination de :

- L'axe gonadotrope.
- La lactation par diminution de la sécrétion de la prolactine.
- la croissance par diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH).

L'action des glucocorticoïdes sur le SNC est complexe et loin d'être bien cernée ; mais les effets les plus décrits sont :

- un effet orexigène.
- un effet antipyrétique.
- Des troubles de l'humeur (euphorie, dépression).
- Des troubles de comportement.
- Des troubles du sommeil : insomnie.

Les corticoïdes augmenteraient le risque d'ulcère ; ce phénomène résulterait d'une tendance à une hypersécrétion acide et d'une diminution du mucus gastrique.

Les corticoïdes sont responsables d'une modification des lignées sanguines par: Augmentation du nombre des globules rouges, des plaquettes, et des polynucléaires neutrophiles.

Diminution du taux des lymphocytes, éosinophiles, basophiles.

L'action sur le thymus est mal expliquée ; il s'agit en fait d'une involution de ce dernier par action apoptotique.

1.2 Prescription des corticoïdes [3]:

a. Type de corticoïde :

Divers corticoïdes sont donc disponibles sur le marché. Malgré cette diversité, la prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence pour le calcul de la dose et l'appréciation de l'efficacité, notamment dans l'utilisation des termes : corticorésistance et corticodépendance.

L'équivalence dose pour dose usuellement admise entre la Prednisone et la prednisolone (Solupred®) est remise en cause, rejoignant là l'expérience clinique (Tableau 5).

b. Voie d'administration :

La voie orale est la voie la plus simple et la plus adaptée à un traitement de longue durée.

La voie injectable sous la forme de bolus (*pulse therapy*) a une place importante dans le traitement de certaines maladies systémiques [4]. (Tableau 6).

Cette technique consiste à administrer en intraveineux, sur une durée de 1 à 3 heures, une dose massive (1 g ou 15 mg/kg) de méthylprednisolone.

c. Durée de traitement :

La durée du traitement n'est pas définie à priori dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires. Elle va dépendre de la réponse thérapeutique aux corticoïdes, de la survenue d'une corticodépendance ou corticorésistance et de l'efficacité des traitements immunosuppresseurs associés.

Dans la plupart des cas, la prescription de petites doses de corticoïdes sera poursuivie sur plusieurs mois ou années.

d. Posologie :

L'effet désiré ne correspond pas à des taux plasmatiques codifiés, la dose choisie dépend donc essentiellement de la sévérité de la maladie et des habitudes du thérapeute.

On parle de posologie forte (1 mg/kg par jour), de posologie moyenne (0,5 mg/kg/ jour), de posologie faible (0,1 mg/kg par jour).

En pratique, il est préférable de débiter par de fortes posologies (action immunodépressive), puis de réduire les doses lorsque l'inflammation est contrôlée.

Tableau 5 : Tableau des équivalences de doses, d'activités inflammatoires et frénatrices ainsi que des demi-vies des différentes formes orales de corticoïdes.

Nom du corticoïde	Équivalence de dose (mg)	Activité inflammatoire	Activité frénatrice	Demi-vie(h)
Hydrocortisone (p.o./i.v.)	20	1	1	8à12H
Prednisone (p.o.)	5	4	4	12à36H
Prednisolone (p.o.)	5 (variable selon le sel)	4	4	12à36H
Méthylprednisolone (p.o./i.v.)	4	5	5	12à36H
Dexaméthasone (p.o.)	4	5	5	12à36H
Bétaméthasone (p.o/ i.v)	0,75	25	50	36à54H

Tableau 6 : Modalités pratiques de réalisation des bolus de hautes doses de corticoïdes (*pulse therapy*).

1 g de méthylprednisolone (Solumédrol®) dans 250 ml de sérum physiologique ou de sérum glucosé à 5 % perfusion lente : 30 minutes à 3 heures.

1 bolus par jour pendant 3 jours de suite, puis relais par Prednisone à fortes doses 0,5 à 1 mg/kg par jour.

Mesures associées :

- Surveillance des désordres ioniques (kaliémie).
- Surveillance des anomalies électrocardiographiques.
- Surveillance de la pression artérielle et de la glycémie.

Traitement préventif de l'anguillulose maligne si le sujet a résidé en zone endémique : traitement par Ivermectine dose unique 200 µg/kg.

e. Observance thérapeutique :

Les corticoïdes ont certains effets biologiques systématiques, non considérés comme des effets secondaires ou des complications à proprement parler. Ces effets permettent d'apprécier l'observance thérapeutique du traitement.

La polynucléose neutrophile par démargination des polynucléaires ainsi que l'éosinopénie et la basopénie sont de bons arguments en faveur d'une prise effective des corticoïdes.

f. Débuter le traitement :

Prescrire un corticoïde pour traiter une maladie chronique est une « décision ». Il est indispensable qu'elle soit réfléchie et expliquée au patient.

En attendant l'utilisation de produits d'action plus sélective ou aux effets secondaires moindres, la maîtrise des complications dépend d'une bonne compréhension de la politique de prescription.

g. Réponse thérapeutique :

g.1. Résistance :

L'efficacité du traitement d'attaque est quasi constante. On ne parle donc de résistance à la corticothérapie que si la dose d'attaque a été suffisante, si l'observance thérapeutique est parfaite et si aucune erreur n'est commise (pas d'interaction médicamenteuse, pas de changement intempestif du corticoïde prescrit, etc.).

L'inefficacité vraie est inhabituelle et doit, de principe, faire rediscuter du diagnostic porté sur la pathologie de fond.

g.2. Rebond :

Le rebond est lié à la réduction rapide de la corticothérapie. Comme son nom l'indique, il s'agit de la reprise du syndrome inflammatoire biologique et clinique, éventuellement d'intensité supérieure à la symptomatologie initiale. On en voit, le danger potentiel est le risque pris par le patient d'un défaut d'observance ou d'un arrêt intempestif du traitement.

g.3. Rechute :

Il s'agit de la reprise de la maladie sous-jacente soit après arrêt plus ou moins prolongé de tout traitement, soit de la réapparition le plus souvent insidieuse des symptômes malgré la prolongation de durée des paliers ou la remontée d'un ou deux paliers de la corticothérapie.

Lorsque cette rechute survient sous corticoïdes, on parle de corticodépendance.

g.4. Sevrage :

Le sevrage n'est pas le terme obligatoire de la prescription d'une corticothérapie prolongée.

C'est une nouvelle étape décisionnelle qui n'est à envisager que si l'on espère la guérison du processus sous-jacent, que celle-ci soit escomptée par l'histoire naturelle de la maladie ou par l'adjonction d'autres thérapeutiques.

1.3 Complications et mesures de prévention :

La prescription adaptée des corticoïdes ainsi que la connaissance, la surveillance, la prévention et le traitement de leurs effets secondaires est un enjeu majeur de la prise en charge des patients atteints de maladies systémiques. (Tableau 7)[5-9].

Ainsi, les complications sont diverses et variées, et peuvent être d'ordre :

a. Métaboliques :

Les corticoïdes sont de puissants orexigènes, ils sont diabétogènes, ils induisent des anomalies du métabolisme glucidique, lipidique, protéique et ils ont une activité minéralocorticoïde faible exposant à une rétention hydro sodée et à une hypokaliémie.

L'ensemble de ces constatations justifie la mise en place de mesures diététiques dès le début du traitement.

Une consultation de diététique est indispensable. Elle permet une éducation personnalisée et adaptée aux habitudes de vie du patient. Elle permet également de repérer et de corriger les erreurs diététiques préexistantes.

Il faut mettre en place un régime normo calorique ou légèrement hypocalorique (1800-2000 kcal/j) avec des apports protidiques importants (2-3 mg/kg par jour pour les doses importantes de corticoïdes).

Une diminution des apports en sucres d'absorption rapide (les aliments aux goûts sucrés, les fruits) et en sucres d'absorption lente (pain, pomme de terre, pâte, riz et semoule) permet de prévenir la prise pondérale sévère et l'apparition de l'aspect cushingoïde souvent associé à l'initiation du traitement.

b. Cardio-vasculaires :

L'athérosclérose accélérée peut être expliquée comme suit :

Les GC entraînent de façon systématique une hyperglycémie, dont le mécanisme est une diminution de l'utilisation du glucose ainsi qu'une augmentation de la production hépatique de glucose.

L'altération du métabolisme glucidique est proportionnelle au niveau de tolérance au glucose préexistant. La diminution des doses de corticoïdes ou l'arrêt du traitement est associée le plus souvent à une normalisation de l'équilibre glycémique.

L'impact de la corticothérapie sur le métabolisme lipidique est plus discuté.

Les corticoïdes, via leur effet inducteur d'hypertension [10-13], hyperglycémiant et la prise pondérale qu'ils peuvent engendrer, sont responsables d'une augmentation du risque cardiovasculaire globale sous la forme d'un athérome accéléré, avec une relation dose-effet.

L'athérome est également favorisé par la maladie inflammatoire sous-jacente.

L'expérience clinique montre que le pronostic à long terme des patients, recevant dans le cadre de maladie systémique des corticoïdes au long cours, est souvent dominé par les événements cardiovasculaires.

c. Ostéoporose :

L'ostéoporose cortico-induite est la cause secondaire d'ostéoporose la plus fréquente [14].

Elle est responsable de fractures chez 30 à 50% des patients recevant une corticothérapie au long cours [15]. Elle affecte principalement les régions riches en os trabéculaire (rachis lombaire et col fémoral) [16].

d. Ulcération digestive :

Depuis le début de son utilisation, la corticothérapie a pendant longtemps été considérée comme un médicament pro-ulcérogène. [17-18].

Aux vues des données de la littérature, [19-20] il ne semble pas justifié d'associer systématiquement un protecteur gastrique en cas de prescription de corticoïdes, mais il semble raisonnable de le faire en cas de co-prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes, ou chez des patients aux antécédents d'ulcère gastroduodénaux.

Le dépistage de l'HP est également recommandé si prescription d'AINS/ Aspirine + corticoïde.

e. Infection :

Le risque infectieux associé aux corticoïdes est connu de longue date et largement documenté au sein de différentes populations de patients [21] (maladies systémiques, greffes d'organes solides, hémopathies malignes, etc.).

Cet effet, lié aux propriétés immunosuppressives des corticoïdes, sensibilise le patient à de nombreux agents infectieux qu'ils soient bactériens (germes classiques et mycobactéries dont la tuberculose), viraux (primo-infection ou réactivation virale notamment du virus de l'hépatite B), fongiques [22] et parasitaires (anguillulose).

Le risque est proportionné à l'immunodépression et donc à la dose du traitement.

f. Troubles trophiques :

La myopathie cortisonique [23] est la plus fréquente des myopathies médicamenteuses. L'origine du trouble est l'induction par les corticoïdes d'une diminution de synthèse et d'une augmentation du catabolisme protéique.

La lipodystrophie cortico-induite [24] est l'ensemble des modifications de répartition des tissus graisseux secondaires au traitement par corticoïdes. Ces modifications, plus souvent regroupées sous l'appellation « aspect cushingoïde ».

Certaines complications sont bien connues: acné et folliculite bactérienne, vergetures, érythrose, purpura, ecchymose, pseudo cicatrices spontanées stellaires, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique ou hypodermique.

g. Troubles oculaires :

La cataracte sous-capsulaire est souvent bilatérale [25-27]. Elle survient pour des doses élevées et prolongées de corticoïdes. Elle régresse exceptionnellement, mais est accessible à un traitement spécifique.

Le glaucome à angle ouvert est rare, mais potentiellement grave, il justifie une surveillance ophtalmologique régulière sous traitement. Il semble favorisé par l'existence d'un diabète, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une myopie.

D'autres complications plus rares ont été rapportées: atteinte infectieuse (kératite herpétique, endophtalmie purulente), œdème papillaire, ptosis, choréïdite....

h. Troubles psychiatriques :

Les signes d'imprégnation cortisonique sont les plus fréquents (75 % des patients), à type de : excitation, logorrhée, sensation de facilitation intellectuelle, insomnie. Ceux-ci sont banals, ils ne posent guère de problèmes.

D'autres troubles psychiatriques, notamment des troubles de l'humeur (sous la forme de manie/hypomanie ou d'épisode dépressif), des troubles cognitifs, du rythme circadien, et de véritables psychoses ont été rapportés au cours d'un traitement par corticoïdes. [28].

i. Anaphylaxie :

L'existence de réactions allergiques après administration de corticoïdes (par voie générale ou locale) paraît aujourd'hui bien démontrée. En effet ont été décrits : rash, urticaire, hyperéosinophilie et surtout choc anaphylactique (plus de 30 cas publiés).

Tableau 7 : Complications de la CTC en fonction de l'organe cible et mesures préventives.

Organe cible	complications	Mesures préventives
Atteinte osseuse	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique	Supplémentation en vitamine D et en calcium, biphosphonate Stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte digestive	Épigastralgies	Discuter un inhibiteur de la pompe à proton
Atteinte cutanée	Fragilité cutanée, purpura, ecchymose, lipodystrophie cortisonique	Stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte neurologique	Insomnie Tremblement Décompensation pathologie psychiatrique sous-jacente Psychose cortico-induite	Prise unique le matin des corticoïdes et réduction des doses Avis psychiatrique spécialisé pré thérapeutique et réduction des doses
Atteinte musculo-tendineuse	Myopathie, rupture tendineuse	Corticoïdes non fluorés, stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte métabolique	Prise de poids « Diabète cortico-induit » Hypokaliémie Rétention hydrosodée Hypertension artérielle	Consultation diététique, régime hyperprotidique, pauvre en graisse, en sucre (lent et rapide) Antidiabétique oraux ou insuline, stratégies d'épargne cortisonique Supplémentation potassique Restriction salé adaptée au terrain Restriction salé, antihypertenseurs, stratégies d'épargne cortisonique
Atteinte endocrinologique	Insuffisance surrénale	Pas d'arrêt brutal du ttt, procédure de sevrage des corticoïdes
Atteinte oculaire	Cataracte, glaucome	Prise en charge spécifique, stratégies d'épargne cortisonique
Risque infectieux	Anguillulose maligne Pneumocystose VHB	Traitement antiparasitaire d'épreuve(1). Traitement prophylactique(2). Prévention de la réactivation : traitement préventif du VHB (3)
Interactions médicamenteuses	Rifampicine AVK	Majoration des doses de corticoïdes Risque de surdosage en AVK si forte dose de corticoïdes

(1)→Sujet ayant résidé en zone endémique, traitement par ivermectine dose unique 200 µg/kg.

(2)→Chez les sujets fortement immunodéprimés surtout dans les contextes d'onco-hématologie.

(3)→ antigène Hbs positif ou PCR pour le virus de l'hépatite B positive, avis spécialisé conseillé.

2. Le diabète cortico-induit:

2.1. Généralités sur le diabète :

Les critères diagnostiques et la classification du diabète sucré développés et publiés en 1979 par le NDDG (National Diabetes Data Group) et validés par l'OMS en 1980, ont été révisés par un comité d'expert international en 1997[29], sous l'égide de l'ADA (American Diabetes Association).

Trois situations permettent de poser le diagnostic de diabète :

- L'existence de deux glycémies à jeun supérieures ou égales à 1,26 g/L (7,0 mmol/L). Le jeûne est défini par l'absence d'apport calorique depuis au moins huit heures.
- La présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie et amaigrissement) associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L). Cette glycémie est réalisée indépendamment de l'heure du dernier repas.
- Le test d'HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale) : il pose le diagnostic lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) deux heures après une prise de 75 grammes de glucose anhydre dissout dans l'eau. Cette dernière technique n'est pas recommandée en pratique courante.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'a pas sa place au niveau du dépistage.

Il existe un groupe intermédiaire, dont les niveaux de glycémie ne correspondent pas au diagnostic de diabète, mais qui restent au-dessus de la normale.

On parle alors d'intolérance au glucose (IG) : elle est définie par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et inférieure à 1,26g/L (7 mmol/L) ou encore par une glycémie après HGPO supérieure ou égale à 1,40 g/L (7,8 mmol/L) et inférieure à 2 g/L (11,1 mmol/L).

Il existe différents types de diabète, qui diffèrent tant au niveau de leur présentation clinique que de leur physiopathologie.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune où l'hyperglycémie est le résultat de la destruction des cellules bêta pancréatiques.

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente. Il résulte de l'association de l'insulino-résistance périphérique à une insulino-pénie relative.

Les facteurs de risque sont l'âge, l'obésité, les antécédents familiaux de diabète de type 2 et la sédentarité.

La classification de l'ADA 1997 regroupe dans une troisième classe tous les autres types de diabètes : le diabète secondaire à une pathologie du pancréas, à une endocrinopathie, à un déficit génétique ou à une infection (CMV, rubéole) ainsi que le diabète induit par les médicaments et notamment les GC.

2.2. Diabète cortico-induit :

a. Epidémiologie :

L'effet diabétogène des GC a été décrit pour la première fois en 1940[30], mais son incidence est mal connue, évaluée entre 10 et 40% des patients traités selon les études [31, 32, 33].

Dans la majorité des cas, les populations étudiées sont des patients transplantés, chez qui l'utilisation concomitante de ciclosporine ou de tacrolimus modifie la glycorégulation.

La fréquence du diabète chez les transplantés varie entre 8 et 20% en fonction des critères diagnostiques retenus [34, 35, 36].

Les publications concernant des patients uniquement sous corticothérapie sont rares.

b. Diagnostic positif :

Les critères diagnostiques du DCI (glycémie à jeun >7mmol/l ou post prandiale > 11,1 mmol/l) sont les mêmes que ceux utilisés pour le diabète en général, à la différence qu'ils comprennent une exposition aux GC avec une hémoglobine glyquée normale <6,5% au préalable. [37]

c. Mécanismes d'apparition du diabète cortico-induit :

La susceptibilité à développer un diabète cortico-induit peut s'expliquer par de multiples mécanismes: une néoglucogenèse hépatique augmentée, une protéolyse et une lipolyse, une insulino-résistance périphérique, une atteinte de la cellule β du pancréas et des effets synergiques des corticoïdes avec les hormones de stress (glucagon et adrénaline). (Figure 3)

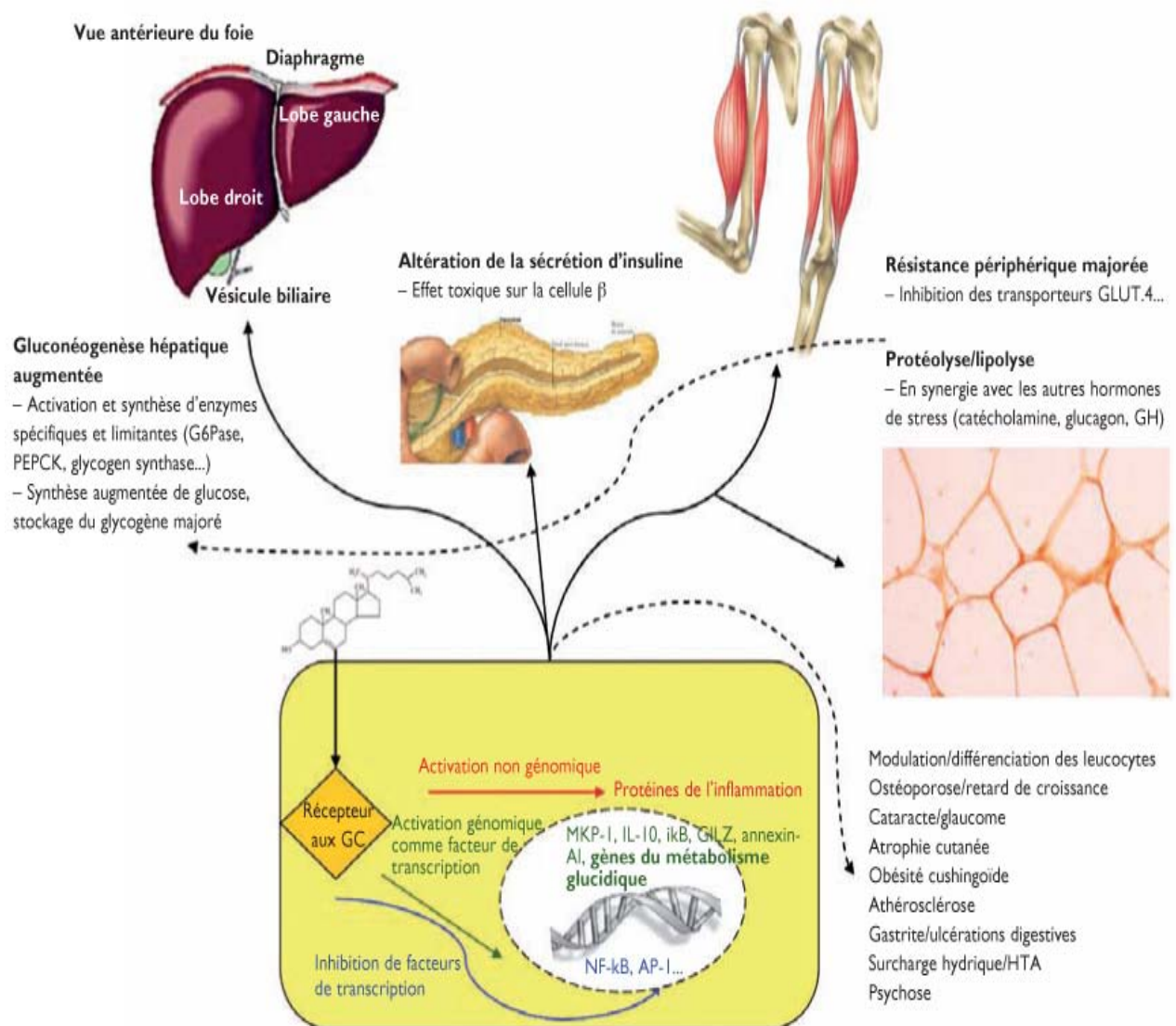


Figure 3 : Signalisation intracellulaire et systémique des corticoïdes, axée sur le métabolisme glucidique [38].

c.1. Dysfonctionnement latent des cellules β de Langerhans :

Plusieurs études cliniques suggèrent fortement qu'il existe un effet délétère direct des corticoïdes sur la capacité insulinosécrétoire de la cellule β , qui exprime des récepteurs aux glucocorticoïdes.

En effet, la dexaméthasone inhibe in vitro la sécrétion insulinique des ilots pancréatiques de souris de manière réversible, en diminuant l'efficacité du signal calcium sur le processus sécrétoire [39].

De plus, chez des souris transgéniques surexprimant le récepteur aux glucocorticoïdes à la surface de la cellule β , la réponse insulinique à un bolus intraveineux de glucose est diminuée [40].

Par ailleurs, le rôle de la fonction des cellules β et la sensibilité à l'insuline d'autres tissus, peuvent être différents selon que l'effet glucocorticoïde est aigu ou chronique.

Dans une étude, en double aveugle, contre placebo, randomisée, Van Raalte DH et coll. [41] ont montré que l'effet aigu et à court terme de la prednisolone altèrent différents aspects de la cellule β concourant à ses effets diabétogènes.

En effet, ils ont comparé chez 6 et 23 patients prenant respectivement une dose unique de 75 mg de prednisolone et 30 mg/j pendant 15 jours, contre placebo, les différents paramètres fonctionnels de la cellule β et ont ainsi mis en évidence les dysfonctionnements cellulaires suivants: la prednisolone à dose unique a entraîné de façon significative une augmentation de l'aire sous la courbe de la production de glucose, associée à une inhibition de la production de peptide C, de l'indice insulino-génique et de la sensibilité au glucose alors que la prise sur court terme a entraîné également une augmentation de la glycémie malgré une récupération de la production de peptide C en altérant d'autres fonctions de la cellule β notamment la sécrétion d'insuline à jeun.

En outre, il a été observé chez les hommes normoglycémiques recevant un bolus de cortisol ou de CRH (ce qui provoque une augmentation du taux de cortisol endogène) une élévation du cortisol plasmatique, mais ce bolus a également provoqué immédiatement une

inhibition de la sécrétion d'insuline avant même qu'il n'y ait un changement dans la concentration de glucose.

En plus de la durée de corticothérapie, la «puissance du glucocorticoïde» est un facteur de la gravité d'hyperglycémie post-glucocorticoïdes.

Yadusa et coll. Ont démontré que l'hydrocortisone, la dexaméthasone et la prednisone entraînent à des degrés variables une résistance à l'insuline basée sur une diminution de l'affinité de liaison de l'insuline plutôt que d'une diminution du nombre de récepteurs [42].

La résistance à l'insuline, mesurée par le taux de sécrétion d'insuline, s'est développée 4 à 6 h après l'élévation de cortisol et a persisté pendant plus de 16h [43].

Des études in vitro sur des cellules d'insulinome de rate (cellules INS+1) ont permis d'apporter une autre preuve pour un effet direct des glucocorticoïdes sur la fonction des cellules β .

La mesure du défaut de libération d'insuline en réponse à une épreuve de glucose a été observée dans les cellules INDE traitées par prednisone. L'inhibition a été inversée en présence de prednisone avec antagoniste de récepteur aux glucocorticoïdes, RU486 [44].

Les auteurs ont suggéré que le défaut pouvait être dû à un défaut d'homéostasie du réticulum endoplasmique, qui à son tour pouvait conduire à la mort des cellules β [45].

c.2. Action sur la glycéronéogenèse :

Un des mécanismes du diabète cortico-induit est basé sur l'effet profond des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse à la fois dans le foie et dans le tissu adipeux [46].

Dans le tissu adipeux, la glycéronéogenèse contrôle le taux d'acides gras plasmatique circulant alors que dans le foie, celle-ci est responsable de la synthèse de triglycérides à partir des acides gras et du glycerol-3-phosphate.

Ce processus est régulé dans ces deux tissus par une seule et même enzyme, la PEPCK ou phosphoenylpurvate carboxykinase.

Dans le tissu adipeux, en présence de corticoïdes, l'expression du gène de cette enzyme est inhibée entraînant une régulation négative de la glycéronéogenèse et donc une libération plus importante du taux d'acides gras dans le sang.

Par ailleurs, l'expression de ce même gène dans le foie est stimulée favorisant la production de glycérol et la concentration d'acides gras dans le sang augmente par l'action de la lipoprotéine lipase. Cette production de glycérol favorise la néoglucogenèse puisque celui-ci est un des précurseurs de cette voie métabolique.

Ainsi des souris transgéniques surexprimant le gène de la PEPCCK ont un diabète en raison de l'augmentation de la libération hépatique du glucose [47].

Ainsi, le résultat net de l'action des glucocorticoïdes est d'augmenter le taux d'acides gras plasmatiques circulants. Or, les acides gras interfèrent avec l'utilisation du glucose et surtout constituent le principal facteur connu du mécanisme d'insulinorésistance.

En effet, au niveau hépatique, le flux portal des acides gras libres favorise la néoglucogenèse hépatique : l'acétyl CoA résultant de l'oxydation des acides gras stimule la production d'oxaloacétate, précurseur de la néoglucogenèse ;

Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé: les acides gras libres étant oxydés en priorité, deviennent la source principale d'énergie musculaire via l'acétyl CoA, ce qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse et le stock de glycogène musculaire restant intact, la glycogène synthase est également réprimée.

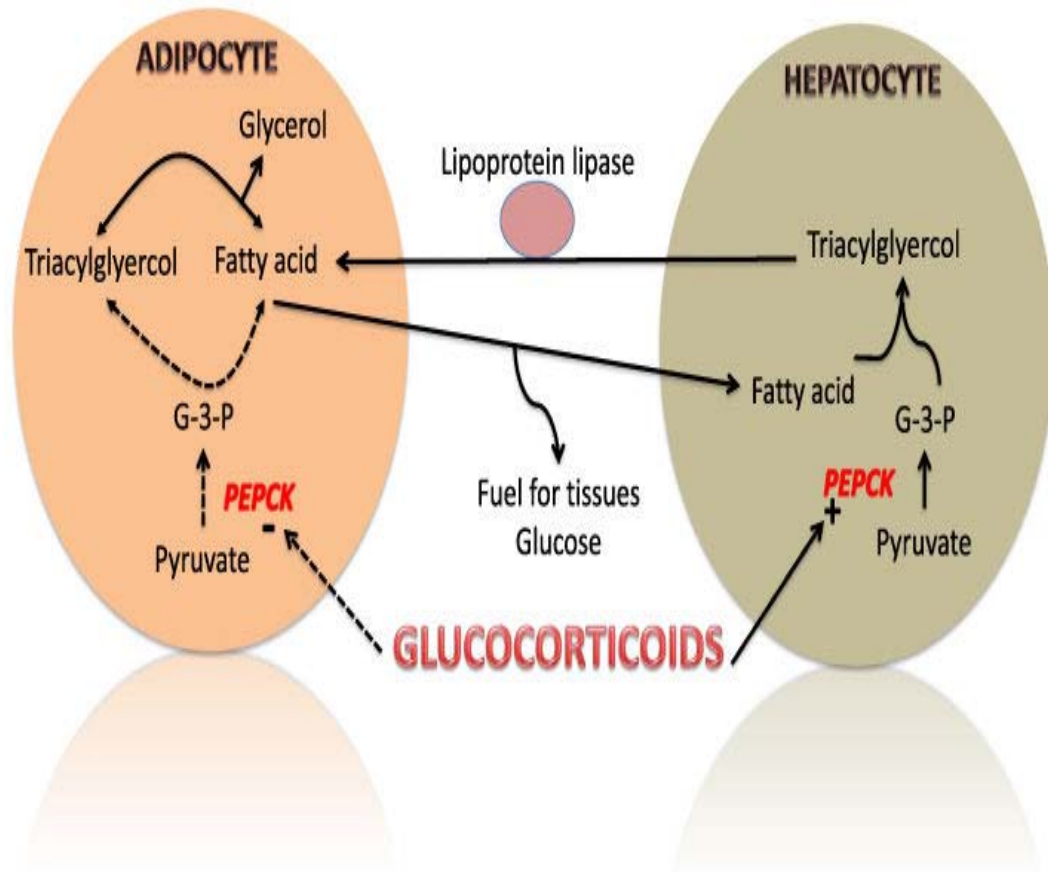


Figure 4: L'effet des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse dans le tissu adipeux et le foie.

La PEPCK est régulée de façon négative dans le tissu adipeux et positive dans le foie. Ceci résulte en une accumulation d'acides gras libres dans le sang entraînant une insulino-résistance et donc une augmentation de la néoglucogenèse [46].

c.3. Action sur le transport intracellulaire du glucose :

Les différentes modalités d'action de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur les synthèse-dégradation des protéines sont directement influencées par les glucocorticoïdes.

Le muscle squelettique est responsable de la majorité de l'absorption de glucose médiée par l'insuline. L'insuline recrute les transporteurs GLUT4 à la surface des cellules permettant l'entrée cellulaire du glucose.

Les glucocorticoïdes empêchent directement l'action de l'insuline sur l'absorption du glucose en jouant sur des composants de la cascade de signalisation de l'insuline comme la glycogène synthase kinase 3, la glycogène synthase et la translocation de GLUT4 (Fig.5) [44].

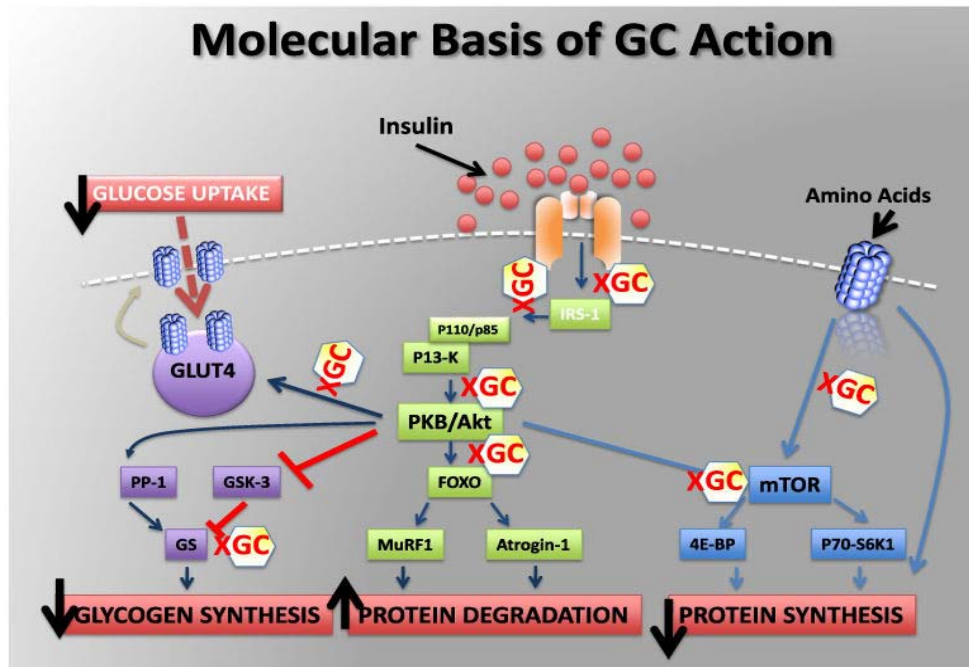


Figure 5: bases moléculaires de l'action des glucocorticoïdes [46].

A l'instar de la cellule musculaire, la dexaméthasone entrainerait également une diminution de l'expression pancréatique des transporteurs de glucose GLUT2 au niveau des cellules β de Langerhans [48].

c.4. Effet sur le métabolisme hépatique du glucose :

Cet effet repose sur l'activation de la glycogène synthétase, enzyme qui entraîne la synthèse du glycogène au niveau hépatique et musculaire.

Ces observations sont très anciennes et remontent au modèle d'adrénalectomie chez le chien développé par Bierry et Maloizel en 1908 puis Porges en 1909.

L'action anabolique des glucocorticoïdes sur la synthèse de glycogène est synergique de celle de l'insuline mais s'accompagne à fortes doses d'une inhibition de l'action hépatique de l'insuline.

En effet, chez des sujets sains, et chez les patients atteints de maladie de Cushing et intolérants aux hydrates de carbone [49], après une perfusion de cortisol pendant 24 h [50], on note, à l'occasion d'un clamp euglycémique hyper-insulinémique, que la production hépatique de glucose est significativement moins freinée chez les sujets hypercortisolémiques, à insulinémie comparable.

Cet effet serait lié à une modulation de la transduction du signal et non à une augmentation du nombre de récepteurs ; comme cela a pu être montré dans un modèle de rats traités par dexaméthasone, où était observée une diminution de l'autophosphorylation du récepteur insulinaire (IRS+1) et une diminution de l'activation de la PI3-kinase en présence d'insuline [51].

c.5. Hypersensibilité aux glucocorticoïdes :

Une hypersensibilité aux glucocorticoïdes pourrait également favoriser l'apparition d'un diabète cortico-induit. [52].

Les polymorphismes du gène du récepteur aux glucocorticoïdes seraient impliqués et en particulier le polymorphisme N363S, qui serait associé à une hypersensibilité aux glucocorticoïdes [53].

En effet, chez les sujets hétérozygotes pour ce polymorphisme, une dose faible de dexaméthasone entraîne un freinage plus efficace de la sécrétion de cortisol ainsi qu'une réponse insulinaire plus forte avec une glycémie comparable.

Inversement, d'autres polymorphismes entraîneraient une résistance aux glucocorticoïdes. Cependant, cette dernière explication n'est pas encore totalement établie.

c.6. Facteurs de risque du diabète cortico-induit :

Le risque de diabète cortico-induit a été évalué dans une étude cas-témoin portant sur 11 855 patients de plus de 34 ans traités par GCS et 11 855 sujets témoins non traités par GCS [54].

L'initiation d'une corticothérapie est associée à un risque relatif de 1,93 de recevoir un traitement pour diabète dans les deux mois, comparativement aux témoins.

En outre, le risque augmente parallèlement à l'augmentation de la dose de GCS.

Dans une autre étude, transversale de cohorte, chez des sujets âgés de plus de 64 ans, le risque de développer un diabète est multiplié par 2,3 sous GCS comparativement aux sujets sains [55].

Les facteurs de risque de diabète cortico-induit sont superposables à ceux du diabète de type 2 (âge, ATCD familiaux, ATCD de macrosomie chez les descendants, obésité abdominale). L'âge est le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé, car l'âge s'accompagne d'une diminution de la capacité insulinosécrétoire et d'une accentuation de l'insulinorésistance [56].

Les autres facteurs de risque (non systématiquement retrouvés) sont le surpoids et la présence d'un antécédent familial de diabète qui majorerait le risque d'un facteur 4 ou 5 [34,56].

Toutefois, ces données ont été obtenues dans des situations de transplantation d'organe et leur analyse doit prendre en compte les effets diabétogènes de certains médicaments anti-rejet comme les inhibiteurs des calcineurines [57].

Enfin, le risque de diabète cortico-induit semble être corrélé à la dose de GCS quotidienne et à la dose cumulée [54].

d. Circonstances de découverte du diabète cortico-induit :

Différentes situations cliniques peuvent conduire à une élévation de la glycémie voire à un diabète cortico-induit ou au déséquilibre d'un diabète pré-existant.

→Une corticothérapie locale peut conduire à une hyperglycémie latente : infiltrations à base de GCS à visée rhumatologique (affections rachidiennes, syndrome du canal carpien, gonarthrose, capsulite rétractile [58]), infiltrations sous-conjonctivales et péri bulbaires pour des affections ophtalmologiques [59].

→Toutefois, ce sont les corticothérapies systémiques et en particulier celles sous forme de bolus intraveineux qui sont les principales pourvoyeuses d'un déséquilibre glycémique.

Dans une première étude, Feldmann-Billard et al [60] ont montré que tous les patients non diabétiques traités par des bolus de méthylprednisolone (entre 250 et 1000 mg/j trois jours de suite) avaient une élévation moyenne de la glycémie de 50 % après le premier bolus et seulement d'environ 25 % lors des bolus suivants, ce qui peut correspondre à un mécanisme adaptatif.

Plus l'âge de l'individu était élevé, plus l'élévation de la glycémie était importante et le retour à la glycémie de base était prolongé, ce qui traduit probablement une insulino-résistance plus marquée. Chez les patients diabétiques de l'étude, l'effet hyperglycémiant des GCS semble s'additionner et s'accompagner d'une augmentation progressive de la glycémie.

Dans une autre étude portant sur 80 diabétiques de type 2 traités par GCS en bolus, Feldmann-Billard et al. [61] ont montré que la glycémie à jeun initiale et le taux d'HbA1c étaient prédictifs d'un traitement par insuline (prescrite ici pour une glycémie > 14 mmol/L).

En particulier, lorsque le taux d'HbA1c était supérieur à 8 %, une insulinothérapie était prescrite dans tous les cas. Lorsque le taux d'HbA1c était inférieur à 8 %, l'âge intervenait comme facteur prédictif d'une insulinothérapie.

→La dernière situation clinique est celle de la corticothérapie orale, notamment prolongée. Habituellement, le dépistage du diabète repose sur la mesure de la glycémie à jeun. Mais sous corticothérapie chronique par voie orale, la glycémie à jeun est souvent quasiment normale, alors qu'elle s'élève en période post-prandiale.

En effet, la sécrétion d'insuline résiduelle est capable de contrôler la production hépatique de fin de nuit malgré la présence des GCS, mais elle s'avère insuffisante pour lutter contre l'insulino-résistance post-prandiale à la fois hépatique et musculaire.

Le déficit de l'axe corticotrope entraîné par les GCS exogènes participe à la normalité des glycémies à jeun de fin de nuit. Les GCS au long cours augmentent en plus la disponibilité des acides gras libres pour le muscle et favorisent surtout une perte de la masse musculaire.

De plus, les patients traités par corticoïdes ont le plus souvent une activité physique réduite, du fait de la maladie qui constitue l'indication de ce traitement.

Enfin, les GCS sont le plus souvent donnés le matin au réveil, ce qui laisse le temps à son effet de s'épuiser durant la nuit. Chez les patients recevant un traitement GCS alterné un jour sur deux, les glycémies à jeun sont normales et comparables les jours « avec » et les jours « sans », mais les glycémies prandiales augmentent les jours « avec » [62].

Ces études de corticothérapie alternée illustrent également le déficit de l'axe corticotrope induit par les GCS exogènes, déficit qui participe à la normalité des glycémies à jeun comme nous venons de le mentionner.

Ainsi, il paraît essentiel d'interpréter les résultats de la glycémie à jeun sous GCS en fonction du déficit corticotrope.

L'autre hypothèse est que le traitement par GCS accroît la différence physiologique d'insulinorésistance entre le muscle et le foie.

La sécrétion d'insuline reste capable de freiner la production hépatique de glucose à jeun, mais elle s'avère incapable de vaincre l'insulinorésistance post-prandiale, en raison de l'augmentation du taux des acides gras libres, et au long cours du développement d'une amyotrophie.

Des alternatives ont été proposées [63] :

- Glycémie effectuée 1 h 30 après un repas, qui permet d'affirmer le diagnostic si elle dépasse 2 g/L
- -glycosurie, qui si elle est positive permet d'affirmer que la glycémie a dépassé 1,80 g/L depuis la miction précédente [64].
- -dosage d'HbA1c qui reflète la moyenne glycémique des trois derniers mois, et prend donc en compte les hyperglycémies post-prandiales prolongées.

Ces examens de dépistage permettraient, s'ils étaient positifs, de réaliser les dosages de glycémie à jeun voire post-prandiale permettant de porter le diagnostic de diabète.

e. Thérapeutique :

Le traitement du diabète cortico-induit a pour objectifs de diminuer les valeurs de la glycémie mais aussi, comme dans le diabète de type 2, de corriger les facteurs de risque vasculaires associés.

Le traitement repose sur des mesures diététiques, l'activité physique et les traitements médicamenteux. Le plus souvent, l'insuline est nécessaire, au moins de façon temporaire [65].

e.1. Objectifs :

L'objectif thérapeutique diffère selon l'âge du patient, le pronostic vital et la durée de la corticothérapie envisagée. Par exemple, le traitement d'un diabète secondaire à une corticothérapie courte chez un sujet très âgé doit permettre d'éviter la survenue d'une décompensation hyper-osmolaire, tout en évitant les hypoglycémies.

L'objectif thérapeutique est alors de maintenir la glycémie, qu'elle soit à jeun ou en période postprandiale, entre 1,50 et 2,5 g/L.

En revanche, chez un sujet ayant une espérance de vie longue, la survenue d'un diabète dans le cadre d'une corticothérapie au long cours impose de prévenir l'apparition des complications de la micro- et de la macro-angiopathie.

Il est donc le même que celui d'un patient traité pour le diabète de type 2. En outre, une prise en charge optimale de tous les facteurs de risque cardiovasculaires doit être effectuée en parallèle.

e.2. Traitements pharmacologiques :

Des molécules comme les inhibiteurs d'alpha glucosidases [64], ou les glinides [66], sont souvent insuffisants pour contrôler un diabète cortico-induit et peuvent seulement représenter une indication devant des glycémies post-prandiales élevées.

La metformine a été pendant longtemps l'objet de restrictions devenues historiques (insuffisance rénale, hypoxie chronique) ; en particulier, l'hypoxémie chronique n'est plus une

contre-indication et la metformine aurait même un effet protecteur au cours de l'insuffisance cardiaque [67].

La proximité entre le diabète cortico-induit et le diabète de type II fait même de la metformine un traitement de choix du diabète sous GCS. En outre, la metformine peut être employée en association avec les traitements ci-dessus, voire avec les sulfamides hypoglycémisants.

Ces derniers doivent cependant être prescrits en prenant garde aux différentes interactions médicamenteuses et à certaines co-morbidités comme l'insuffisance rénale.

L'insulinothérapie est souvent nécessaire dans le diabète cortico-induit [65] et le schéma d'administration comprend généralement une injection d'insuline rapide avant chaque repas, car l'hyperglycémie induite par les GCS est principalement post-prandiale.

Les agonistes GLP1 pourraient être intéressants dans cette indication, il n'y a pas de données actuellement publiées sur le sujet.

Le niveau d'insulinorésistance impose souvent de recourir à des doses élevées d'insuline. S'il existe de plus une hyperglycémie au réveil, on doit associer une insuline intermédiaire ou un analogue d'insuline lente le soir.

La surveillance des glycémies capillaires et l'adaptation des doses sont des éléments capitaux de la prise en charge du diabète cortico-induit, comme de tout autre diabète, et peuvent rendre nécessaire le passage d'une infirmière à domicile.

e.3. Prise en charge non pharmacologique :

❖ Mesures diététiques :

Les mesures diététiques sont celles qui s'appliquent au diabète de type 2 [65].

La restriction calorique doit dépendre des résultats de l'enquête alimentaire.

La prescription diététique doit être normo glucidique (les glucides devant représenter 50 % des apports caloriques) et modérément hypocalorique grâce à une réduction des boissons alcoolisées et des graisses saturées.

En revanche, les boissons sucrées et les apports d'aliments à index glycémique élevé en dehors des repas sont à proscrire.

❖ Exercice physique :

Il s'agit d'une mesure importante, comme dans le diabète de type 2, l'exercice physique est une prescription en soi. Celle-ci doit être adaptée au contexte pathologique, aux capacités et à la motivation du patient.

❖ Éducation et observance :

L'éducation du patient [68] est essentielle, en particulier pour prévenir les complications comme la décompensation hyperosmolaire et l'artérite des membres inférieurs.

La surveillance de la glycémie capillaire est un point éducatif essentiel, et le passage d'une infirmière à domicile peut être nécessaire dans certaines circonstances.

Pour les patients greffés, une éducation à la prévention podologique et dans le choix du type de chaussage est utile. L'éducation thérapeutique est un apprentissage pratique et une aide au comportement de soins, d'autant plus importante que les symptômes peuvent être absents ou mineurs [69].

L'éducation de l'entourage constitue également une aide importante [70].

L'observance est en effet essentielle dans la prise en charge du diabète cortico-induit, comme dans tout diabète. Ici, la prise en charge médicale se trouve confrontée à deux maladies distinctes (la maladie ayant motivé la prescription de GCS et le diabète cortico-induit) et impose de plus une restriction sodée et des mesures hygiéno-diététiques adaptées.

Il est donc essentiel de définir avec le patient, dans le cadre du dialogue, des objectifs réalistes acceptables.

II. Discussion de notre étude :

L'analyse rétrospective des observations de près de 73 patients adultes soumis à une corticothérapie dans le cadre du traitement d'une maladie inflammatoire et/ou auto-immune nous a permis de montrer que 13,7% des patients ont développé un diabète.

Dans plus de la moitié des cas, le diabète cortico-induit est survenu dans les 12 mois suivant l'introduction de la corticothérapie. Une survenue beaucoup plus tardive est également possible.

L'incidence du DCI retrouvée dans notre étude est majoritairement proche de celle rapportée dans la littérature puisque Panthakalam et al [71] ont retrouvé 8,8 % de DCI chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

L'expérience du service d'Endocrinologie de Casablanca [72] a trouvé une incidence de 10% et celle du service de médecine interne de Marrakech [73] a trouvé 11.1%.

Dans deux études rétrospectives en France [74,84], 20% des patients ont développé un DCI.

Dans une étude également rétrospective menée sur 95 malades concernant l'incidence du diabète cortico-induit au cours des maladies systémiques [75] a révélé que 24 % des patients qui avaient une glycémie normale au début du traitement ont développé un diabète cortico induit.

Une autre étude concernant des patients atteints de maladie de Crohn, Akerbar et al [76] ont retrouvé une incidence de 17%. Une valeur de 20% a été observée chez les transplantés rénaux [77].

Il est possible que l'incidence relativement élevée de DCI observée dans notre étude soit liée aux critères diagnostiques de l'ADA 1997 que nous avons utilisés. Ces critères retiennent le diagnostic de DCI même lorsque l'hyperglycémie est transitoire.

Malgré ces réserves liées aux hyperglycémies transitoires, il faut souligner que le caractère rétrospectif de notre étude et les biais inévitables inhérents à cette méthodologie entraînent un risque de sous-estimation.

En effet, de nombreuses données étaient manquantes et il faut souligner qu'un quart des patients ayant eu un contrôle glycémique normal dans les 3 mois qui ont suivi l'instauration du traitement par corticoïdes n'ont pas eu de contrôle ultérieur. On ne peut donc pas éliminer l'apparition d'une hyperglycémie plus tardive.

La médiane du délai d'apparition du DCI était de 6 mois dans notre étude. Ce résultat n'est pas très concordant avec les données de la littérature où la majorité des patients ont développé un DCI 3 à 4 mois après le début de la corticothérapie [35, 54,71].

Nos résultats montrent cependant que le DCI peut occasionnellement apparaître beaucoup plus tardivement ce qui plaide en faveur d'une surveillance prolongée des valeurs de la glycémie chez les patients soumis à une corticothérapie au long cours.

Il est néanmoins difficile d'affirmer que la corticothérapie est réellement responsable des diabètes apparus chez certains patients plus de 24 mois après l'instauration du traitement. Il pourrait en effet s'agir d'un diabète de type 2, qui aurait pu apparaître même en l'absence de corticothérapie.

Il faut souligner qu'il n'existait pas plus de facteurs de risque de diabète de type 2 chez les patients qui ont présenté un DCI tardif que chez ceux chez qui le DCI est apparu plus précocement, ce qui suggère un rôle des corticoïdes.

Cette étude rétrospective n'a pas permis de déterminer avec certitude les facteurs de risque d'apparition d'un DCI.

La population hétérogène, l'échantillon réduit, et l'absence de standardisation du traitement corticoïde limitent en effet l'interprétation des tests statistiques.

L'apparition du diabète semble indépendante de l'IMC. En revanche, l'âge supérieur à 45 ans apparaît comme un facteur de risque important.

Ceci est en accord avec l'étude de PIGNE D [75], France Créteil [74] et celle de Marrakech où l'âge semble être le seul facteur de risque.

Une autre étude de GARCIA C, BANAL F [82] a montré que le déséquilibre glycémique post corticothérapie est surtout visible lorsque :

- ❖ L'HbA1C > 8% avant le début du traitement ;
- ❖ L'IMC est élevée ;
- ❖ L'âge est élevé.

La survenue d'un DCI précoce est apparue significativement plus fréquente chez les patients dont la corticothérapie a été initiée à forte dose. Ceci est en accord avec l'étude de Gurwitz et al [54] qui retrouvait un risque de DCI dose-dépendant.

La qualité du dépistage du DCI a été appréciée par le nombre de glycémies. Deux glycémies ont été réalisées en moyenne pendant une durée moyenne de traitement de 304 jours, ce qui représente environ une glycémie tous les 5.1 mois. Ce résultat est satisfaisant et concorde avec de nombreuses études, telle celle de l'Université RENE DESCARTES – Faculté de Médecine Paris [83].

En pratique, la surveillance glycémique est apparue en fait très variable d'un patient à l'autre et le fait que 10% des malades analysés n'ont eu aucune détermination de la glycémie témoigne qu'il faut encore plus de sensibilisation des cliniciens à cette problématique pourtant connue de longue date.

D'autre part et en marge de cette étude, nous n'avons retrouvé que très peu de données sur le bilan lipidique avant la mise en route du traitement par glucocorticoïdes, puisque ce dernier n'a été réalisé que dans un quart des cas (résultat non détaillé).

Le dépistage des autres facteurs de risque vasculaires apparaît donc clairement insuffisant chez ces patients alors qu'il est maintenant bien démontré que les complications cardiovasculaires sont l'une des principales causes de morbi-mortalité au cours des maladies systémiques.

Le risque coronarien est en effet multiplié par 50 chez les femmes lupiques de moins de 45 ans par rapport à la population générale [78].

Des calcifications des artères coronaires, témoins de l'athérosclérose, apparaissent plus fréquemment chez les patients lupiques et à un âge plus jeune que chez les sujets contrôles [79]. De même, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont un risque d'évènement cardiovasculaire doublé par rapport à celui observé dans la population générale [80].

Les mécanismes qui conduisent à l'athérosclérose accélérée au cours des maladies systémiques sont encore mal compris et la part respective des facteurs propres à la maladie (ancienneté du lupus, activité de la maladie, néphropathie et ostéoporose), et des facteurs de risque cardiovasculaires « traditionnels », dont fait partie l'hyperglycémie, reste discutée [81].

Il n'en demeure pas moins que le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires apparaît comme un élément important du traitement des maladies auto-immunes.

La fréquence du DCI observée dans notre étude n'est pas forcément applicable à d'autres pathologies. Les patients inclus dans notre étude étaient quasi exclusivement atteints de maladies systémiques et auto-immunes. Il n'est pas certain que des résultats similaires soient obtenus lorsque la corticothérapie est administrée dans d'autres contextes pathologiques.

III. Proposition d'un protocole standardisé de surveillance :

Aucune modalité de dépistage ni aucun rythme de surveillance ne sont à ce jour établis de manière consensuelle.

Ainsi, il nous a paru intéressant de proposer un protocole de surveillance permettant de dépister au mieux cette pathologie afin d'optimiser sa prise en charge.

Des recommandations internationales ont publié en 2003, sur la base d'études réalisées chez des patients transplantés rénaux, que pour des traitements d'une durée supérieure à 4-6 semaines, un rythme de surveillance des glycémies à jeun d'abord hebdomadaire pour les 4 premières semaines puis à 3 mois, 6 mois puis annuel paraissait adapté [84].

Cependant ce rythme de surveillance a été établi sur des patients transplantés rénaux donc sur un terrain déjà débilite.

L'acceptabilité de ce type de protocole dans une population générale de patients traités par corticoïdes est à évaluer, car une surveillance hebdomadaire initiale pourrait être considérée comme excessive.

Nous avons vu que plus de 50% des diabètes cortico-induits survenaient dans les 3 à 6 premiers mois et près de 70 % à 24mois. Ainsi, si nous prenons en compte l'ensemble de ces éléments ajoutés aux résultats de notre étude, nous pouvons proposer un protocole de surveillance qui pourrait ressembler à celui-ci :

- **Après la 1ère semaine :** mesure d'une glycémie post-prandiale notamment celle du déjeuner ; si celle-ci est supérieure à 2g/l à plus de 2 reprises, le diagnostic peut être posé ; ceci permettrait de dépister les patients les plus à risque de développer un diabète cortico-induit.
- **A partir de la 4ème semaine :** surveillance mensuelle de la glycémie à jeun pendant un an.
- **Après 1 an :** les délais de survenue étant très variables, il serait préférable d'adapter le rythme de surveillance en fonction du nombre de facteurs de risque de développer un diabète cortico-induit: Trimestriel, semestriel voire annuel.



CONCLUSION



Les corticoïdes ont constitué sans aucun doute l'une des avancées majeures de la thérapeutique médicale du siècle dernier. Grâce à eux, plusieurs vies ont été et continuent d'être sauvées tous les jours depuis plus de 60 ans. Leurs effets rapides et spectaculaires sur l'inflammation ont bouleversé le pronostic de nombreuses maladies dysimmunitaires et inflammatoires souvent invalidantes. Le revers de la médaille est que ce « traitement miracle » a une longue liste d'effets secondaires et qui ne cesse de s'allonger encore plus ; au fil du temps.

Cette étude, en focalisant sur le diabète cortico-induit, a eu pour objectif de mieux le connaître afin de mieux le faire face.

La survenue d'une athéromatose accélérée représente une source importante de morbi-mortalité au cours des maladies systémiques inflammatoires. La prise en compte des facteurs de risque vasculaire apparaît donc comme un élément important de la prise en charge de ces patients.

À ce titre, le dépistage, le traitement et la prévention du diabète cortico-induit sont essentiels.

Notre étude montre que près de la moitié d'un quart des patients ont développé un diabète cortico-induit selon les critères diagnostiques de l'American Diabetes Association.

Ce pourcentage est plus ou moins proche à celui observé dans nombreuses études publiées dans la littérature portant sur cette thématique.

Ce résultat met néanmoins en lumière l'importance de ce problème qui est insuffisamment pris en compte par les cliniciens, comme en témoigne le fait que près de 10% des malades inclus dans notre étude n'ont pas pu être analysés en raison de données manquantes liées à l'absence de surveillance des chiffres glycémiques.

Il n'a pas été possible de dégager des facteurs de risque de survenue clairs d'un diabète cortico-induit dans notre travail. Seul l'âge supérieur à 45 ans est associé à la survenue d'un DCI et une forte dose initiale de corticoïdes majore le risque de survenue d'un DCI précoce.

Une étude prospective sur une population de malades plus homogène et soumis à une corticothérapie standardisée permettrait de mieux analyser cette donnée.

À la vue de la fréquence du DCI et de ses enjeux thérapeutiques, la réalisation d'une telle étude apparaît pleinement justifiée.



Annexe I :

Fiche d'exploitation

- Nom et prénom :
- Age du patient :
- Sexe :
- N° du dossier :N° d'ordre :
- Mutuelle : FAR CNOPS Autres

- Antécédents familiaux de diabète sucré :
Oui Non

- Antécédents personnels de diabète gestationnel :
Oui Non

- HTA : Oui Non TA :mm hg

- Antécédent de pathologie pancréatique : pancréatite, néoplasie, pancréatectomie :
Oui Non

- Antécédent de pathologie endocrinienne susceptible d'engendrer un diabète :
 - ✓ Syndrome de Cushing
 - ✓ Hyperthyroïdie
 - ✓ Acromégalie
 - ✓ Phéochromocytome
 - ✓ Hyperaldostéronisme primaire
 - ✓ Tumeur endocrine

- introduction concomitante d'un autre médicament potentiellement diabétoène :
Oui Non

- Paramètres et bilan avant l'introduction des corticoïdes :

- ✓ Poids : kg
- ✓ Taille : cm
- ✓ IMC :
- ✓ Glycémie à jeun : mmol/l (g/l)
- ✓ Cholesterol total : mmol/l (g/l)
- ✓ HDL : mmol/l (g/l)
- ✓ LDL : mmol/l (g/l)
- ✓ Triglycerides: mmol/l(g/l)

- Pathologie de fond nécessitant la corticothérapie:

- Maladies de systèmes :

- LES
- PR
- Myopathie inflammatoire
- Sd de Sjogren
- Autres

- Vascularites :

- Behçet
- PAN
- Autres

- Granulomatoses : sarcoïdose

- hémopathie :

- Bénigne : AHAI PTAI
- Maligne :Sd lymphoprolifératif

- Autres :

- Type de corticoïdes :

- ✓ Méthylprednisone Dose :
- ✓ Prednisone/prednisolone Dose :
- ✓ Autres : à type de : Dose :

- Protocole de la corticothérapie et réponse clinique du patient :
 - ✓ Date d'introduction du corticoïde :
 - ✓ Voie d'administration: / _____ /
[1=orale, 2=injection]
 - ✓ Posologie du départ :
 - ✓ Durée du Traitement :
 - ✓ Malade est-il : / _____ /
[1=cortico sensible, 2=cortico résistant, 3=cortico dépendant]

- Modalités du traitement et glycémies correspondantes :

date					
Dose					
Glycémie (mmol/l)					

- Si diabète : traitement hypoglycémiant :
Oui : Non :
- Délai d'introduction du traitement : jours
- Si traitement hypoglycémiant, Type/dose :
 - ✓ Régime seul
 - ✓ Metformine :
 - ✓ Sulfamide :
 - ✓ Inhibiteur de l'alpha glucosidase :
 - ✓ Inhibiteur de la DPP-4
 - ✓ Insuline : Humaines/Analogues → Protocole :
 - ✓ Autre :
- Réponse au traitement :
 - ✓ GAJ :
 - ✓ Hb A1C :
 - ✓ Délai :
- Autres complications que présente le patient :

Annexe II :

Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants

Pour le calculer :

$$IMC (kg/m^2) = \frac{Poids (kg)}{Taille \times Taille (m^2)}$$

L'[Organisation mondiale de la santé](#) a défini en [1997](#) cet indice de [masse corporelle](#) comme le standard pour évaluer les risques liés au surpoids chez l'adulte. Il a également défini des intervalles standards (maigreur, indice normal, surpoids, obésité) en se basant sur la relation constatée statistiquement entre l'IMC et le taux de mortalité.

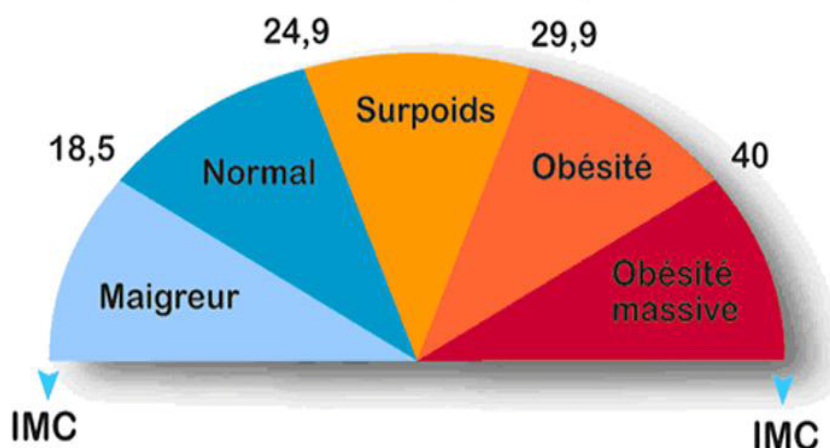


Tableau donnant l'IMC à partir de la taille et de la masse

		Masse (kg)																																		
		30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	99	102	105	108	111	114	117	120	123	126	129	
taille (m)	2.1	7	7	8	9	10	10	11	12	12	13	14	14	15	16	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	
	2.08	7	8	8	9	10	10	11	12	12	13	14	15	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	
	2.06	7	8	8	9	10	11	11	12	13	13	14	15	16	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	
	2.04	7	8	8	9	10	11	12	12	13	14	14	15	16	16	17	18	19	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	27	28	29	30	30	31	
	2.02	7	8	9	10	10	11	12	13	13	14	15	15	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	26	27	28	29	29	30	31	32	
	2	8	8	9	10	11	11	12	13	14	14	15	16	16	17	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	29	29	30	31	32	32	
	1.98	8	8	9	10	11	11	12	13	14	15	15	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	28	28	29	30	31	31	32	33	
	1.96	8	8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	16	17	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	
	1.94	8	9	10	10	11	12	13	14	14	15	16	17	18	18	19	20	21	22	22	23	24	25	26	26	27	28	29	29	30	31	32	33	33	34	
	1.92	8	9	10	11	11	12	13	14	15	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	33	34	35		
	1.9	8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36			
	1.88	8	9	10	11	12	13	14	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36				
	1.86	8	10	10	11	12	13	14	15	16	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	37			
	1.84	9	10	11	12	12	13	14	15	16	17	18	19	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38		
	1.82	9	10	11	12	13	14	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39		
	1.8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
	1.78	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	
	1.76	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42		
	1.74	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	
	1.72	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	37	38	39	40	41	42	43	44	
	1.7	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
	1.68	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
	1.66	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	44	45	46	47
	1.64	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21	22	23	25	26	27	28	29	30	31	32	33	35	36	37	38	39	40	41	42	44	45	46	47	48	
	1.62	11	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23	24	25	26	27	29	30	31	32	33	34	35	37	38	39	40	41	42	43	45	46	47	48	49	
	1.6	12	13	14	15	16	18	19	20	21	22	23	25	26	27	28	29	30	32	33	34	35	36	38	39	40	41	42	43	45	46	47	48	49	50	
	1.58	12	13	14	16	17	18	19	20	22	23	24	25	26	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	40	41	42	43	44	46	47	48	49	50	52	
	1.56	12	14	15	16	17	18	20	21	22	23	25	26	27	28	30	31	32	33	35	36	37	38	39	41	42	43	44	46	47	48	49	51	52	53	
1.54	13	14	15	16	18	19	20	22	23	24	25	27	28	29	30	32	33	34	35	37	38	39	40	42	43	44	46	47	48	49	51	52	53	54		
1.52	13	14	16	17	18	19	21	22	23	25	26	27	29	30	31	32	34	35	36	38	39	40	42	43	44	45	47	48	49	51	52	53	55	56		
1.5	13	15	16	17	19	20	21	23	24	25	27	28	29	31	32	33	35	36	37	39	40	41	43	44	45	47	48	49	51	52	53	55	56	57		
1.48	14	15	16	18	19	21	22	23	25	26	27	29	30	32	33	34	36	37	38	40	41	42	44	45	47	48	49	51	52	53	55	56	58	59		
1.46	14	15	17	18	20	21	23	24	25	27	28	30	31	32	34	35	37	38	39	41	42	44	45	46	48	49	51	52	53	55	56	58	59	61		

Dénutrition
 Maigreur

Corpulence normale
 Surpoids

Obésité modérée
 Obésité sévère

Obésité morbide



RÉSUMÉS



Résumé

Introduction : Les glucocorticoïdes (GC) restent le principal traitement des maladies systémiques inflammatoires et auto-immunes (MSIAI). En dépit de leur efficacité thérapeutique, ces médicaments ont de nombreux effets secondaires dont le diabète cortico-induit. Objectif : Evaluer l'incidence et la qualité du dépistage du diabète cortico-induit au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 73 patients adultes atteints de MSIAI, non-diabétiques, chez qui une corticothérapie a été instituée entre 2013 et 2016. Résultats et discussion : Les 73 malades étudiés (47F, 26H), d'âge moyen de 50,6 ans (18 à 72 ans), souffraient principalement de maladies auto-immunes systémiques (54.79 %), de MICI (15,06 %) et de vascularites (15.06 %). L'IMC moyen était de 25,53 kg/m². Les GC ont été administrés initialement per os chez 46 patients (63 %) et par voie veineuse chez 27 patients (37%). L'incidence du DCI était de 13.7 %. La médiane du délai d'apparition était de 6 mois. La durée médiane de suivi était de 304 jours avec un rythme de dépistage de 1 glycémie tous les 5,1 mois. La survenue d'un DCI était plus fréquente chez les sujets âgés de plus de 45 ans (principal facteur de risque). Sur le plan thérapeutique, 2 patients ont nécessité un traitement par insuline, 5 patients de simples règles hygiéno-diététiques et 3 patients des hypoglycémiant oraux. L'incidence du DCI dans notre étude est proche de celle retrouvée dans d'autres travaux portant sur des populations similaires. Le délai de survenue du DCI est précoce, en rapport avec les fortes doses de GC utilisées. Une survenue plus tardive est possible, indiquant la nécessité de maintenir la surveillance. Conclusion : Cette étude permet d'attirer l'attention sur la fréquence élevée du DCI et montre que ce problème est imparfaitement pris en compte. Le dépistage simple doit être renforcé et poursuivi tout au long du traitement. Seule une étude prospective permettrait de mieux analyser les facteurs de risque du DCI.

Abstract

Introduction: the glucocorticoids (GC) remain the main treatment of systemic diseases inflammatory and auto-immune (MSIAI). In spite of their therapeutic efficacy, these drugs have many side effects including diabetes cortico-induced (DCI). **Objective:** To evaluate the incidence and the quality of diabetes cortico-induced screening in the Internal Medicine Department of the Military Hospital in Marrakech. **Patients and Methods:** It is a retrospective study including 73 adult patients with MSIAI, non-diabetics, and among which a corticotherapy has been established between 2013 and 2016. **Results and Discussion:** The 73 patients studied (47W, 26M), average age of 50.6 years (18 to 72 years), were suffering mainly of autoimmune diseases systemic (54.79%), IBD (15.06%) and vasculitis (15.06%). The average BMI was 25, 53 kg/m². The GC has been administered per os to 46 patients (63%) and intravenously to 27 patients (37%). The incidence of DCI was 13.7%. The median time to onset was 6 months. The median follow-up time was 304 days with a screening rate of 1 blood glucose every 5.1 months. The occurrence of the DCI was more frequent among patients aged more than 45 years (main risk factor). The early onset was significantly dose-dependent and more frequent in patients with more Cardiovascular risk factors. Therapeutically, 2 patients (20%) have needed a treatment by insulin, 5 patients by simple rules hygiene-dietetics and 3 patients treated by oral hypoglycemic. The incidence of DCI in our study is close to those found in others works on similar populations. The time of occurrence of the DCI was early, in relation with the high doses of GC used. A later onset is possible, indicating the need to maintain the monitoring. **Conclusion:** This study allows drawing attention to the high frequency of the DCI and shows that this issue is imperfectly taken into account. The simple screening must be strengthened and continued throughout the treatment. Only a prospective study would help to better analyze the risk factors of the DCI.

ملخص

مقدمة: تشكل مادة الكورتيكوييد العلاج الرئيسي للأمراض الالتهابية وذاتية المناعة. على الرغم من فعاليتها العلاجية، هذه الأدوية لها العديد من الآثار الجانبية بما فيها مرض السكري. الهدف: تقييم نسبة الإصابة بمرض السكري الناجم عن الكورتيكوييد و نجاعة الفحص المبكر في قسم الطب الباطني بالمستشفى العسكري بمراكش. المرضى والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي تضم 73 مريضا بالغا، غير مصابين بالسكري، و الذين بدؤوا العلاج الكورتيكوستيرويدي بين عامي 2013 و 2016. النتائج والمناقشة: إن ال 73 مريضا (47)، (26ذ)، بمتوسط عمر 50.6 سنة (18-72 سنة)، يعانون أساسا من أمراض المناعة الذاتية (% 54.79)، أمراض التهاب الأمعاء (% 15.06) و أمراض التهاب الأوعية الدموية (% 15.06). وكان متوسط مؤشر كتلة الجسم 25.53 كجم /م². بالنسبة لطريقة استعمال الدواء، أخذت مادة الكورتيكوييد عن طريق الفم عند 46 مريضا (%63) و وريديا عند 27 مريضا (%37). معدل الإصابة بمرض السكري الناجم عن الكورتيكوييد قدر ب% 13.7. وكان متوسط الوقت اللازم لظهور المرض 6 أشهر، أما متوسط المتابعة فبلغ 304 يوما بمعدل فحص واحد للجلوكوز كل 5.1 أشهر. ظهور المرض بدا أكثر شيوعا عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 45 (عامل خطر رئيسي) و الظهور المبكر توقف إلى حد كبير على قوة الجرعة و هم خاصة المرضى الذين يعانون أكثر من عوامل الخطر القلبية الوعائية. في ما يخص العلاج، مريضان تطلبا علاجا بالأنسولين، 5 مرضى قواعد غذائية، و 3 مرضى تطلبا خافضا لسكر الدم عن طريق الفم. نسبة الإصابة بالمرض في دراستنا مقارنة لتلك التي وجدت في دراسات أخرى. ظهور المرض مبكرا مرتبط بالجرعات العالية المستخدمة من الكورتيكوييد. الظهور المتأخر ممكن، مؤكدا على ضرورة استمرارية المراقبة. الخلاصة: هذه الدراسة مكنت من لفت الانتباه إلى النسبة المرتفعة لمرض السكري الناجم عن الكورتيكوييد وتظهر بأن هذه المسألة لا تؤخذ بشكل كاف في عين الاعتبار. ينبغي تعزيز الفحص المبكر و ضمان استمراريته طوال فترة العلاج. دراسة استطلاعية فقط ستمكن من تحليل أفضل لعوامل الخطر لهذا المرض.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Richard D, Senon J.L, Roblot P. :**
Corticoides et corticothérapie : chimie, pharmacologie et thérapeutique. Science et pratique médicales. Editions Hermann ; 1997.
2. **Hachulla E, Flipo R.M.**
Corticothérapie en pratique de ville : médecine interne et rhumatologie. Editions Esten ; 1999.
3. **Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Saadoun D.**
Corticothérapie. EMC – Traité de Médecine Akos 2013;8(1):1–7 [Article 7–1200].
4. **S, Feldman–Billard S, Rossignol I, Kassaei R, Mihoubi–Mantout F, Heron E.**
Short-term tolerance of three days pulse methyprednisolone therapy: a prospective study in 146 patients. Rev Med Interne 2005;26:20–6
5. **Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Genereau T, Toledano C, et al. :**
Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. Br J Dermatol 2007;157:142–8.
6. **Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A.:**
Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. Drug Saf 2007;30:861–81.
7. **Huscher D, Thiele K, Gromnica–Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al.:**
Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis 2009;68:1119–24.
8. **Moghadam–Kia S, Werth VP. :**
Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. Int J Dermatol 2010;49:239–48.
9. **Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al.:**
Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 2006;65:285–93.
10. **Kelly JJ, Mangos G, Williamson PM, Whitworth JA.:**
Cortisol and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 1998;25:S51–6.
11. **Jackson SH, Beevers DG, Myers K.:**
Does long-term low-dose corticosteroid therapy cause hypertension? Clin Sci 1981;61(Suppl. 7):381–3.

12. **Sato A, Funder JW, Okubo M, Kubota E, Saruta T.:**
Glucocorticoid-induced hypertension in the elderly. Relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:823-8.
13. **Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Mangos GJ, Kelly JJ:**
Glucocorticoid-induced hypertension: from mouse to man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:993-6.
14. **Weinstein RS. Clinical practice:**
Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
15. **van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.:**
The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
16. **Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. :**
A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
17. **Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith Jr H, Chalmers TC. :**
Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.
18. **Conn HO, Poynard T.:**
Corticosteroids and peptic ulcer : meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619-32.
19. **Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA.:**
Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001;153:1089-93.
20. **Wolfe F, Hawley DJ. :**
The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a prospective 13 year study of 2131 patients. *J Rheumatol* 2000;27:1668-73.
21. **Winthrop KL. :**
Serious infections with antirheumatic therapy : are biologicals worse? *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. 3):iii54-7.

22. **Lionakis MS, Kontoyiannis DP. :**
Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362:1828-38.
23. **PereiraRM, Freire deCarvalho J.:**
Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;78:41-4.
24. **Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbe C, Flahault A. :**
Corticosteroid induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology* 2007;46:1102-6.
25. **Urban JrRC,CotlierE. :**
Corticosteroid-induced cataracts. *SurvOphthalmol* 1986;31:102-10.
26. **DelcourtC,CristolJP, Tessier F, LegerCL, Michel F, Papoz L. :**
Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies oculaires liées à l'âge. Am J Epidemiol* 2000;151:497-504.
27. **Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. :**
Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.
28. **HallRC, PopkinMK, Stickney SK, GardnerER. :**
Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167:229-36
29. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. :**
Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
30. **Long CN and al. :**
The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology.* 1940; 26: 309-44
31. **Ariza-Andraca CR, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, and al. :**
Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res .* 1998; 29 (3):259-62.
32. **Hoogwerf B, Danese RD. :**
Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25 (3):489-505.
33. **Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, and al. :**
Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1997 Mar;92(3):461-4.

34. **Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, and al. :**
Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997 Oct 15;64(7):979-83.
35. **Rao M, Jacob CK, Shastry JC. :**
Post-renal transplant diabetes mellitus : a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(10):1039-42.
36. **Ladowski JS, Kormos RL, Uretsky BF and al. :**
Posttransplantation diabetes mellitus in heart transplant recipients. *J Heart Transplant*. 1989 Mar-Apr;8(2):181-3.
37. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.**
Diabetes Care. 2011 Jan; 34(Suppl 1): S62-9.
38. **<http://www.revmed.ch/rms/2012/RMS-336/Diabète-cortico-induit-une-Entité-fréquente-sans-prise-en-charge-standardisée>.**
39. **Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC.**
Direct glucocorticoid inhibition of Insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest*. 1997 Feb 1; 99(3):414-23.
40. **Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, et al.**
Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997 Oct 15; 100(8):2094-8.
41. **Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nassander UK, et al.**
Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010 Apr; 162(4):729-35.
42. **Yasuda K, Hines E, Kitabchi AE. Hypercortisolism and insulin resistance:**
comparative effects of prednisone, hydrocortisone, and dexamethasone on insulin binding of human erythrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Nov; 55(5):910-5.
43. **Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Fery F, et al.**
Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose Regulation in humans. *Am J Physiol*. 1996 Jan;270(1 Pt 1):E36-42.
44. **Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A, Cushman SW.**
Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 1998 Jan; 47(1):3-6.

45. **Linssen MML, van Raalte DH, Toonen EJM, Alkema W, van der Zon GC, Dokter WH, et al.**
Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal*. 2011 Nov;23(11):1708-15.
46. **Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes:**
a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):96-102.
47. **Friedman JE, Sun Y, Ishizuka T, Farrell CJ, McCormack SE, Herron LM, et al.**
Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription and hyperglycemia are regulated by glucocorticoids in genetically obese db/db transgenic mice. *J Biol Chem*. 1997 Dec 12;272(50):31475-81.
48. **Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M, McAllister CT, Inman L, Alam T, et al.**
Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest*. 1992 Aug; 90(2):497-504.
49. **Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A, Valerio A, Muggeo M, Opocher G, et al.**
Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Sep; 57(3):529-36.
50. **Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man:**
impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Jan; 54(1):131-8.
51. **Folli F, Saad MJ, Kahn CR.**
Insulin receptor/IRS-1/PI 3-kinase signaling system in corticosteroid-induced insulin resistance. *Acta Diabetol*. 1996 Sep ;33(3):185-92.
52. **Gagliardi L, Le Jeune C.**
Corticothérapie et diabète. *Presse Médicale*. 2012 Apr; 41(4):393-9.
53. **Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, et al.**
A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jan; 83(1):144-51.
54. **Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. :**
Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 10;154(1):97-101.

55. **Blackburn D, Hux J, Mamdani M.:**
Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:717–20.
56. **Hathaway DK, Tolley EA, Blakely ML, Winsett RP, Gaber AO. :**
Development of an index to predict posttransplant diabetes mellitus. *Clin Transplant* 1993;7:330–8.
57. **Penfornis A, Kury–Paulin S. :**
Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006;32:539–46.
58. **Younes M, Neffati F, Touzi M, Hassen–Zrour S, Fendri Y, Bejia I et al. :**
Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine* 2007;74: 472–6.
59. **Feldman–Billard S, Du Pasquier–Fediaevsky L, Heron E. :**
Hyperglycemia after repeated periocular dexamethasone injections in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2006;113:1720–3.
60. **Feldman–Billard S, Lissak B, Benrabah R, Kassaei R, Heron E. :**
Intravenous pulse methylprednisolone therapy in eye disease: effect on glucose tolerance. *Ophthalmology* 2003;110:2369–71.
61. **Feldman–Billard S, Lissak B, Kassaei R, Benrabah R, Heron E. :**
Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2005;112:511–5.
62. **Greenstone MA, Shaw AB. :**
Alternate day corticosteroid causes alternate day hyperglycaemia. *Postgrad Med J* 1987;63: 761–4.
63. **Hartemann–Heurtier A.**
Diabète corticoinduit. *Traité de diabétologie coordonné par André Grimaldi. Flammarion Sciences; 2009. P. 635–40.*
64. **Jannot–Lamotte MF, Raccah D. :**
Prise en charge du diabète lors d'une corticothérapie. *Presse Med* 2000;29:263–6.
65. **Halimi S. Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 :**
nouvelles propositions. In: Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie. Flammarion Médecine–Sciences; 2005. p. 434–9.*

66. **Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I. :**
Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 2002;25:2359–60.
67. **Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SCJr, Goto S et al. :**
Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:1892–9.
68. **American Diabetes Association. :**
Self-monitoring of blood glucose (consensus statement). *Diabetes Care* 1997;19(Suppl. 1):562–6.
69. **Grimaldi A, Simon D, Sachon C. :**
Réflexion sur l'éducation thérapeutique : l'expérience du diabète. *Presse Med* 2009;38: 1774–9.
70. **Lapostolle F, Hamdi N, Capette JD, Avenel A, Darricau S, Desmaizieres M. :**
Éducation de l'entourage des patients diabétiques : étude EDUCATED. *Presse Med* 2010;39: 1096–7.
71. **Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. :**
The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J.* 2004 Nov;49(4):139–41.
72. **Le diabète cortico-induit :**
Expérience du service d'Endocrinologie de Casablanca à propos de 91 patients O. El Mouttaqui, S. El Aziz, A. Chadli. 2014.
73. **Les complications de la corticothérapie systémique prolongée en médecine interne :**
2010, Mme. Zineb BENNIS KANAR, Pr. L. ESSAADOUNI.
74. **Incidence et facteurs de risque du DCI au cours des MSIAI :**
Médecine interne et diabétologie–endocrinologie, hôpital Henri Mondor, Créteil, France 2014.
75. **PIGNE D, MOHAMMED K, MOUCHET B, KHELLAF M et al :**
Incidence du diabète cortico-induit au cours des maladies systémiques Résultats d'une étude portant sur 95 malades *Rev Med Int* 2006 ; 27: 324–325.

76. **Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, and al. :**
Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1997 Mar;92(3):461-4.
77. **Legendre C, Fary KE, Karras A, and al. :**
Diabètes secondaires aux traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale. *Encycl Med Chir.* 2003 ; 10-366-D30 :4p.
78. **Piette JC. Antiphospholipides, lupus systémique et athérosclérose :**
aspects cliniques. *Rev. méd. Interne.*2004 ;25 :S12-S13.
79. **Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK and al. :**
Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2407-15.
80. **Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation:**
a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006 May;5(5):331-7.
81. **Bevra HH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis.**
N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2479-80.
82. **GARCIA C, BANAL F :**
Diabète et corticothérapie *Médecine et maladies métaboliques* 2005, 2 (6): 587-592.
83. **Université RENE DESCARTES – Faculté de Médecine Paris :**
Incidence et dépistage du diabète cortico-induit 2006.
84. **Université Paris Diderot-Paris 7 :**
Identification des facteurs prédictifs du diabète cortico-induit. Proposition d'un protocole de surveillance pour les médecins généralistes. 28 sept 2016.
85. **Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. :**
New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003 May 27;75(10 Suppl):SS3-24.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية
لل قريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل
في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما
يُشِينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

نسبة الإصابة بمرض السكري
الناجم عن الكورتيكويد ونجاعة الفحص المبكر
في قسم الطب الباطني

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/03/24

من طرف

الآنسة : سامية القرسي

المزودة في 29 شتنبر 1990 بأزيلال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأمراض الالتهابية وذاتية المناعة – العلاج الكورتيكوستيرويدي – مرض السكري الناجم عن الكورتيكويد – نسبة الإصابة – الفحص المبكر.

اللجنة

الرئيس	ل. السعدوني	السيدة
المشرف	أستاذة في الطب الباطني	السيد
الحكام	م. زياني	السيدة
	أستاذ مبرز في الطب الباطني	السيد
	ل. بن جيلالي	السيدة
	أستاذة مبرزة في الطب الباطني	السيد
	ح. قاصف	السيد
	أستاذ مبرز في الطب الباطني	السيد
	ر. بوشنتوف	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض الجهاز التنفسي	

