

C. Garcia¹, F. Banal²,
L. Bordier¹, J.-P. Leberre¹,
H. Mayaudon¹, O. Dupuy¹,
G. Defuentes³, B. Bauduceau¹

¹ Service d'endocrinologie, Hôpital
d'Instruction des Armées Bégin,
Saint-Mandé.

² Service de rhumatologie, Hôpital
d'Instruction des Armées Bégin,
Saint-Mandé.

³ Service de médecine interne,
Hôpital d'Instruction des Armées
Percy, Clamart.

Diabète et corticothérapie

Résumé

Les effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme des hydrates de carbone sont bien connus, mais les conséquences de leur utilisation chez les sujets diabétiques demeurent incomplètement étudiées. Les corticoïdes induisent une insulino-résistance. Ils réduisent l'action de l'insuline en accroissant la néoglucogenèse et en diminuant les possibilités de captation et d'utilisation du glucose par les tissus périphériques (muscle surtout). De plus, ils inhibent la sécrétion de l'insuline. Les études cliniques, parfois discordantes, tendent à montrer que la probabilité d'observer des glycémies élevées chez un diabétique traité par corticoïdes est plus faible si le diabète est bien équilibré, avec un taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %. À l'inverse, le déséquilibre observé est plus important si le taux d'HbA1c dépasse 8 %, et lorsque l'âge et l'indice de masse corporelle sont élevés. La revue des quelques études cliniques rapportant les effets des corticoïdes chez les diabétiques amène à proposer une attitude pratique pour contrôler l'équilibre glycémique des patients traités par ces molécules.

étudiés en clinique, si bien qu'il est difficile de prévoir quels malades vont être concernés et quelle sera l'intensité de ce déséquilibre.

Physiopathologie

Le cortisol active à la fois les récepteurs glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. Cependant, cette hormone possède une affinité supérieure pour les récepteurs minéralocorticoïdes, qui sont toutefois moins nombreux et situés dans des zones plus restreintes [1]. Les corticoïdes de synthèse disposent d'une activité minéralocorticoïde variable, ce qui induit une grande hétérogénéité de cette classe médicamenteuse. Aucun travail n'a été réalisé pour définir les différents effets de chaque molécule chez les sujets diabétiques. L'étude des récepteurs des glucocorticoïdes est en outre difficile chez l'homme [1]. Enfin, la dexaméthasone est le corticoïde le plus fréquemment étudié *in vitro* en raison de sa simplicité d'utilisation et de son absence d'effet minéralocorticoïde. Ainsi, les conclusions de ces études sont-elles habituellement déterminées par les résultats obtenus avec cette molécule.

Le rôle diabétogène des glucocorticoïdes s'exerce en agissant à différents niveaux [2]. Ils s'opposent aux effets de l'insuline en induisant une insulino-résistance par une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et une diminution de la captation de glucose au niveau des tissus périphériques. Enfin, les glucocorticoïdes

Mots-clés

- Corticoïdes
- Diabète
- Insulino-résistance

Introduction

Les effets des corticoïdes sur le métabolisme des hydrates de carbone sont bien connus et ont contribué à l'appellation même de ce type de stéroïdes : les glucocorticoïdes. Pour autant, les réactions enzymatiques et les mécanismes moléculaires impliqués sont incomplètement compris, en dépit des très nombreuses études menées *in vitro*, en particulier avec la dexaméthasone. En outre, les corticoïdes utilisés en thérapeutique sont nombreux, répartis en plusieurs classes et prescrits dans toutes les spécialités. Ainsi, le diabétologue est souvent sollicité pour rééquilibrer un diabète chez un patient récemment traité par une de ces molécules. Cependant, leurs effets sur l'équilibre glycémique ont été très peu

Correspondance :

Bernard Bauduceau
Service d'endocrinologie
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin
69, avenue de Paris
94160 Saint-Mandé
bernard.bauduceau@wanadoo.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Diabètes secondaires

inhibent la sécrétion d'insuline et pourraient s'opposer à ses effets au niveau du système nerveux central [1].

Stimulation de la néoglucogenèse hépatique

Les corticoïdes ont un effet direct et permissif sur la néoglucogenèse. Le site d'action principal serait la voie du passage du pyruvate au phosphoénolpyruvate (PEP), impliquant l'activation de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzyme clé de la néoglucogenèse [3]. Les corticoïdes favorisent également la transcription de la glucose-6-phosphatase [2]. Ainsi, la souris transgénique qui surexprime la PEPCK acquiert un phénotype diabétique en raison d'une augmentation de la libération hépatique de glucose et d'une diminution de la sensibilité hépatique à l'insuline [4]. Chez le rat, l'activation de la PEPCK par les corticoïdes est un des mécanismes de formation de PEP. Il semblerait cependant que ce mécanisme ne soit pas concerné dans les effets précoces des corticoïdes sur la néoglucogenèse. Ces derniers seraient liés à des effets combinés : élévation des concentrations intra-mitochondriales d'acétyl-coA, de magnésium et d'ATP avec augmentation du ratio ATP/ADP, diminution de la concentration de glutamate dans la matrice et amplification du taux de transport de ces substrats à travers la membrane interne mitochondriale [2]. Il est en revanche difficile de déterminer si, *in vivo*, il existe ou non chez l'homme une action des glucocorticoïdes sur la PEPCK [1].

Au niveau d'autres tissus cibles

L'action des corticoïdes varie au niveau des tissus cibles. Ils pourraient s'opposer à l'effet vasodilatateur médié par l'insuline et entraîner une réduction de la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 à la surface des cellules. Des données suggèrent la possibilité d'une altération fonctionnelle des récepteurs de l'insuline et une perturbation de la signalisation de l'insuline. À partir d'une étude menée *in vivo* sur du tissu musculaire de rat, Giorgino *et al.* suggèrent la co-existence de deux types de récepteurs à l'insuline selon qu'ils soient dotés ou non d'une capacité

d'auto-phosphorylation [5]. L'utilisation d'acétate de cortisone pendant 5 jours pourrait conduire à une diminution de l'expression des récepteurs à l'insuline capables d'une auto-phosphorylation et à une augmentation de la proportion des récepteurs « non-fonctionnels ». Les voies de la signalisation de l'insuline seraient également susceptibles d'être altérées, du fait par exemple d'une phosphorylation d'IRS-1 (*Insulin receptor substrate-1*) [5].

Dans le tissu adipeux, les corticoïdes stimulent la lipolyse par différents mécanismes tel que l'inhibition de la lipoprotéine lipase. Les acides gras libres entrent en compétition avec le pyruvate, substrat intervenant dans le métabolisme oxydatif mitochondrial [1]. Ces acides gras influencent la liaison des glucocorticoïdes avec leurs récepteurs, si bien que les causes et les conséquences sont difficiles à distinguer. Enfin, les effets sur la lipolyse pourraient être médiés par une « up-régulation » des récepteurs PPAR γ (*Peroxisome proliferator activated receptor gamma*) [1].

Au niveau du myocarde

La dexaméthasone induirait une diminution de l'oxydation du glucose au niveau cardiaque en rapport avec une insulino-résistance et un doublement du contenu des myocytes en glycogène, comme cela a été démontré après l'injection de dexaméthasone chez le rat [6]. La diminution de la glycolyse pourrait être en rapport avec l'activation de la pyruvate déshydrogénase de type 4 (PDK4). La dexaméthasone induit donc au niveau du myocarde une insulino-résistance et orienterait le métabolisme du glucose vers le stockage plutôt que vers son oxydation et la production d'énergie [6]. En outre, la dexaméthasone entraîne une augmentation de l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du myocarde et la présence de vacuoles lipidiques au sein des myocytes. Cette constatation reste cohérente avec le fait qu'une hypoinsulinémie induite chez des rats traités par la streptozotocine s'accompagne également d'une augmentation d'activité de la LPL. Mais à l'inverse de ce dernier cas, l'injection d'insuline chez des rats traités par la dexaméthasone n'entraîne pas de diminution d'activité de la LPL.

Au niveau pancréatique

Les effets diabétogènes de la dexaméthasone varient considérablement selon le profil génétique de deux populations de rats : le rat Wistar, mince et non-insulinorésistant et le rat obèse *fa/fa* Zucker [7]. Chez ce dernier, des injections intrapéritonéales de dexaméthasone pendant 5 jours à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg induisent rapidement un diabète. En revanche, après l'administration de 5 mg/kg de dexaméthasone chez des rats minces Wistar, seuls quatre sur 25 deviennent diabétiques. La poursuite de l'administration de la molécule pendant 3 semaines n'a pas entraîné de diabète chez les 21 rats restés normoglycémiques. En dépit de réponses glycémiques variables, tous les rats ont été rendus insulinorésistants. Après analyse histologique des pancréas de ces rats, l'effet de la dexaméthasone se traduit par une augmentation du volume des îlots de Langerhans chez les rats Wistar. En revanche, chez les rats obèses *fa/fa* Zucker, il n'est pas observé de majoration supplémentaire du volume des îlots dont la taille est initialement trois fois supérieure à celle des rats minces Wistar. Enfin, l'injection de dexaméthasone induit également une diminution de l'expression des transporteurs GLUT2 des cellules bêta-pancréatiques [7].

Cortisol endogène, syndrome métabolique et obésité

Le cortisol plasmatique est plus élevé chez les sujets intolérants au glucose ou présentant une hyperglycémie à jeun [1]. Des données suggèrent que la sensibilité des récepteurs des glucocorticoïdes puisse être augmentée au sein des tissus périphériques au cours du syndrome métabolique. Enfin, chez l'obèse, comme chez l'hypertendu, un ratio plus élevé des métabolites du cortisol est retrouvé par rapport à ceux de la cortisone, traduisant une altération de la transformation du cortisol en cortisone. Une altération de la voie métabolique médiée par la 11 bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase (11 bêta-HSD) chez l'insulinorésistant pourrait être à l'origine de ce phénomène puisque l'insuline est un inhibiteur majeur de l'expression de la 11 bêta-HSD [1]. Les liens étroits entre insulino-résistance et corticoïdes ont conduit à étudier les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3275294>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3275294>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)