

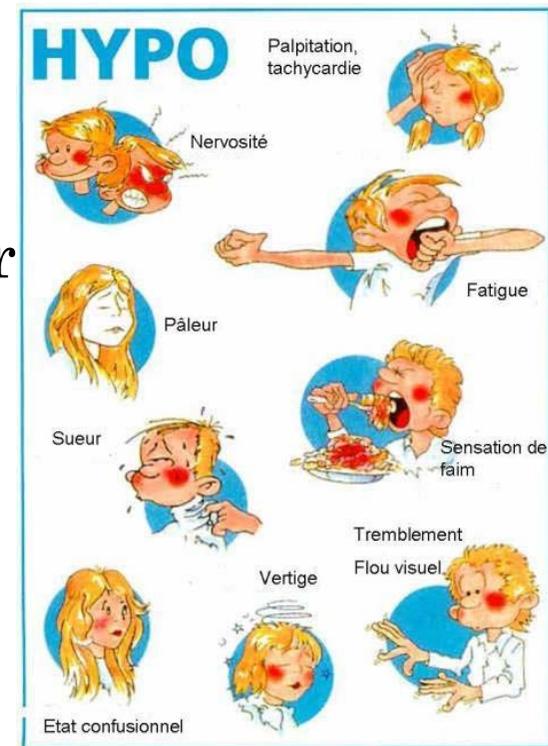
MÉDICAMENTS ET TROUBLES DE LA GLYCÉMIE (HORS ANTIDIABÉTIQUES)

Marie-Sara Agier
Centre Régional de Pharmacovigilance-
Centre Val de Loire

HYPOGLYCÉMIE

○ Diagnostic d'hypoglycémie repose sur l'association:

- Symptômes d'hypoglycémie
- Glycémie basse (<0,5 g/L)
- Correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie



○ Hypoglycémies iatrogènes:

- 1^{ère} cause d'hypoglycémie
- chez patients non diabétiques plus rares qu'avec l'Insuline mais conséquences parfois graves car diagnostic souvent tardif
- Médicaments en cause nombreux et variés



HYPOGLYCÉMIE INDUITE PAR LES AGENTS NON ANTIDIABÉTIQUES

- Nombreux mécanismes impliqués:
 - Mécanisme direct:
 - Hyperinsulinisme: ↑ de la sécrétion / ↓ de la dégradation d'insuline
 - Inhibition de la néoglucogenèse
 - ↑ sensibilité des tissus à l'insuline , ↑ de l'utilisation périphérique du glucose, ↓ sécrétion du glucagon..
 - Mécanisme indirect:
 - Potentialisation des agents antidiabétiques: interaction CYP2C8 et CYP2C9
 - Toxicité hépatique et pancréatique:
 - cytolysse hépatocytaire massive altère les grandes fonctions hépatiques dont la néoglucogenèse
 - Lyse des cellules endocrines du pancréas: libération de l'insuline stockée dans les cellules bêta pancréatiques



Hyperinsulinisme			Inhibition de la néoglucogénèse	↑ sensibilité tissus à l'INS, ↑ capture musculaire du glucose, ...	Indirect: potentialisation agents antidiabétiques
Augmentation de la sécrétion d'insuline	Toxicité directe sur les cellules bêta	Par sécrétion de 5HT			
Acide acétylsalicylique	Fluoroquinolones	Tramadol	Méfloquine	bétabloquants	AINS
Paracétamol	Pentamidine	ISRS	<u>Dextropropoxyphène</u>	IEC	Fibrates
Sulfaméthoxazole/triméthoprime	Quinine				Azolés
Fluoroquinolones	Antiarythmiques				Sulfamides
					Macrolides
					IEC
					Quinolones
					Allopurinol
					antiH2



Hyperinsulinisme			Inhibition de la néoglucogénèse	↑ sensibilité tissus à l'INS, ↑ capture muscu du glucose, ...	Indirect: potentialisation agents antidiabétiques
Augmentation de la sécrétion d'insuline	Toxicité directe sur les cellules béta	Par sécrétion de 5HT			
Acide acétylsalicylique	Fluoroquinolones	Tramadol	Méfloquine	bétabloquants	AINS
Paracétamol	Pentamidine	ISRS	<u>Dextropropoxyphène</u>	IEC	Fibrates
Sulfaméthoxazole / trimethoprim	Quinine				Azolés
	Antiarythmiques				Sulfaméthoxazole / trimethoprim
					Macrolides
					IEC
					Quinolones
					Allopurinol
					antiH2



ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

- Mécanisme: ↑ la sécrétion d'insuline et réduction de la gluconéogenèse hépatique via la ↓ de la production de PG E2
- Rarement hypoglycémie symptomatique

Facteurs de risque:

Dose \Leftrightarrow Intoxication aigue

Pédiatrie : hypoglycémie sévère parfois fatale



PARACÉTAMOL

- A dose thérapeutique en pédiatrie / insulinosécrétion
- En cas d'intoxication aigue / nécrose hépatique

Facteurs de risque:

Dose \Rightarrow Intoxication aigue
Pédiatrie



BACTRIM®

(SULFAMÉTHOXAZOLE/TRIMETHOPRIME)

- Mécanisme:
 - Direct: liaison aux R des cellules pancréatiques: relargage d'insuline
 - Indirect: Potentialise action sulfamides hypoglycémiants / compétition au niveau CYP2C9 et CYP2C8
- Délai de survenue: quelques jours
- Posologie élevée (>1600/320 mg): 50% d'hypoglycémie
- Evolution favorable à l'arrêt ou à la diminution de dose

Facteurs de risque:

Dose

Insuffisance rénale/hépatique

Malnutrition

sujets âgés/ enfants

interaction

- Conduite à tenir: Prescription avec prudence en cas de traitement concomitant par antidiabétiques

Hyperinsulinisme			Inhibition de la néoglucogénèse	↑ sensibilité tissus à l'INS, ↑ capture musculaire du glucose, ...	Indirect: potentialisation agents antidiabétiques
Augmentation de la sécrétion d'insuline	Toxicité directe sur les cellules bêta	Par sécrétion de 5HT			
Acide acétylsalicylique	Fluoroquinolones	Tramadol	Méfloquine	bétabloquants	AINS
Paracétamol	Pentamidine	ISRS	<u>Dextropropoxyphène</u>	IEC	Fibrates
Sulfaméthoxazole/triméthoprime	Quinine				Azolés
	Antiarythmiques				Sulfamides
					Macrolides
					IEC
					Quinolones
					Allopurinol
					antiH2



FLUOROQUINOLONES

- Mécanisme: haute affinité canal potassique ATP-dépendant des cellules béta-pancréatiques \Rightarrow sécrétion d'insuline
- Moxifloxacin > Levofloxacin > Ciprofloxacin
- Délai de survenue: quelques jours
- Cas d'hypoglycémie sévère rapportés chez diabétiques

Facteurs de risque:

Dose cumulée élevée

IR

âge avancé

antidiabétiques hypoglycémisants associés

- Conduite à tenir: surveillance de la glycémie pendant et après le traitement par FQ notamment en cas d'assoc avec antidiabétiques. Préférer les macrolides



PENTAMIDINE

- Mécanisme: toxicité directe sur les cellules bêta pancréatiques \Rightarrow libération de leur contenu en insuline
- EI fréquent: 7 à 38% des patients
- Délai de survenue: 1 semaine mais peut être plus tardif
- Récidivante et parfois fatale
- Néphrotoxicité pouvant prolonger l'action de l'insuline et contribuer à l'hypoglycémie

Facteurs de risque:

Durée du traitement

Dose

IR

Hypoxie

État de choc

- Conduite à tenir: éduquer patients aux symptômes d'hypoglycémie et surveiller fréquemment la glycémie au cours du traitement

QUININE

- Mécanisme: stimulation des canaux calciques voltage dépendants du pancréas ⇒ sécrétion d'insuline
- Hypoglycémies dose dépendantes
- Indication: paludisme >>traitement des crampes
- Surtout lorsque administrée en moins d'une heure
- Chez les femmes enceintes: hypoglycémie sévère de prise en charge difficile

Facteurs de risque:

Dose

Jeune âge

Dénutrition

IR

Grossesse

- Conduite à tenir: ttt du paludisme: respecter le débit de perfusion et surveiller la glycémie capillaire



ANTIARYTHMIQUES

- Cibenzoline (Exacor®)
 - Hypoglycémiant notamment à doses toxiques
- Disopyramide (Rythmodan®)
 - Action quinidine-like : stimule les canaux potassiques ATP-dependants des cellules bêta-pancréatiques: augmentation de la sécrétion d'insuline
 - Hypoglycémies sévères même à dose thérapeutique

Facteurs de risque:

IR

IH

Dénutrition

Association avec certains ATB



Hyperinsulinisme			Inhibition de la néoglucogénèse	↑ sensibilité tissus à l'INS, ↑ capture muscu du glucose, ...	Indirect: potentialisation agents antidiabétiques
Augmentation de la sécrétion d'insuline	Toxicité directe sur les cellules béta	Par sécrétion de 5HT			
Acide acétylsalicylique	Fluoroquinolones	Tramadol	Méfloquine	bétabloquants	AINS
Paracétamol	Pentamidine	ISRS	Dextropropoxyphène	IEC	Fibrates
Sulfaméthoxazole/trimethoprime	Quinine				Azolés
	Antiarythmiques				Sulfamides
					Macrolides
					IEC
					Quinolones
					Allopurinol
					antiH2



TRAMADOL

- Mécanismes hypothétiques, extrapolés des données animales
- Mélange racémique:
 - Forme dextrogyre: activité modérée sur les récepteurs μ aux opioïdes et inhibe la recapture de la sérotonine
 - Forme lévogyre: inhibe la recapture de la noradrénaline
- Hypothèses avancées:
 - Sérotonine: augmente la concentration d'insuline. ISRS exposent aussi à un risque d'hypoglycémie
 - Effet agoniste des récepteurs μ aux opioïdes et inhibition de la néoglucogénèse (dextropropoxyphène)



TRAMADOL

- Délai de survenue: 5 à 30 jours
- Plusieurs études publiées: risque multiplié par 2 ou 3 d'hospitalisation pour hypoglycémie chez patients traités par tramadol vs codéine en particulier dans les 30j suivant l'initiation du traitement

Facteurs de risque:
association inhibiteurs CYP 3A4 ou 2D6
IR, diabète, âge avancé

- Conduite à tenir: chez les patients diabétiques traités par hypoglycémiant qui ont besoin d'un antalgique de palier 2 préférer la codéine.

Fournier JP, Azoulay L, Yin H and al. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with non cancer pain. JAMA Intern Med 2015;175(2):186—93.

ANTIDÉPRESSEURS

- Hypo et Hyper glycémies rapportées
- Hypoglycémie: surtout les ISRS:
 - Sertraline: quelques cas rapportés
 - Fluoxétine: coma hypoglycémique rapporté chez des patients diabétiques
 - Venlafaxine: en surdosage
- Rares cas avec IMAO à forte dose
- Quelques cas avec AD3C chez patients diabétiques et non diabétiques



Hyperinsulinisme			Inhibition de la néoglucogénèse	↑ sensibilité tissus à l'INS, ↑ capture muscu du glucose, ...	Indirect: potentialisation agents antidiabétiques	
Augmentation de la sécrétion d'insuline	Toxicité directe sur les cellules béta	Par sécrétion de 5HT				
Acide acétylsalicylique	Fluoroquinolones	Tramadol	Méfloquine	bétabloquants	AINS	
Paracétamol	Pentamidine	ISRS	Dextropropoxyphène		IEC	Fibrates
Sulfaméthoxazole/trimethoprime	Quinine					Azolés
	Antiarythmiques					Sulfamides
						Macrolides
						IEC
						Quinolones
						Allopurinol
						antiH2



BÉTABLOQUANTS

- Plusieurs mécanismes en cause:
 - Augmentation de la réponse à l'insuline
 - Augmentation de la capture musculaire du glucose
 - Diminution de la production hépatique de glucose
 - Inhibition de la lipolyse
- Ne pas confondre avec manif hypoglycémiques sévères chez sujets diabétiques traités par bêta bloquant car atténuation système adrénergique d'alerte de l'hypoglycémie

Facteurs de risque:

Bétabloquants non cardiosélectifs

IR / IH

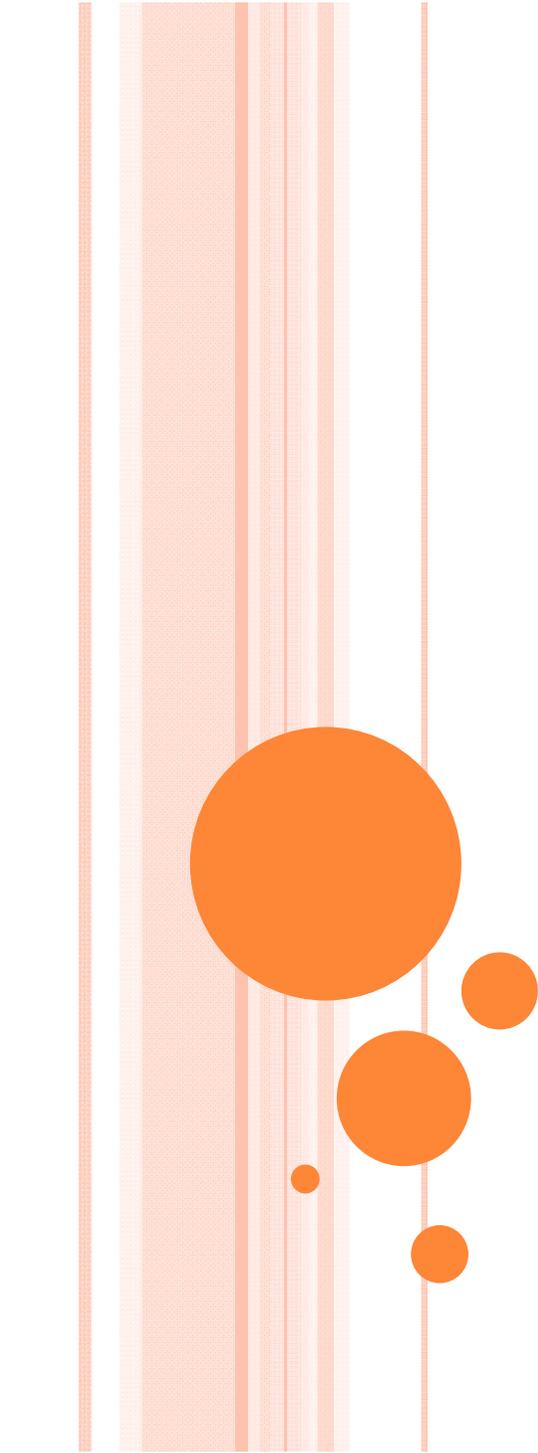
jeûne prolongé / exercice physique intense



RARES CAS

- **IEC** (Captopril, lisinopril et énalapril) : quelques cas chez des patients traités par insuline ou sulfamides hypoglycémiants
- **Fibrates**: + fréquents chez diabétiques traités par sulfamides hypoglycémiants
- **Doxycycline**: quelques rares cas





HYPERGLYCÉMIE

HYPERGLYCÉMIE

- Glycémie à jeun $> 1,1$ g/L (6,1 mmol/L)
 - Hyperglycémie modérée: asymptomatique
 - Hyperglycémie majeure $>1,26$ g/L (7 mmol/L)
 - Soif
 - Urines abondantes
- Complications sévères:
 - Acidocétose
 - Hyperosmolarité hyperglycémique
- Causes:
 - 1^{ère} cause: diabète
 - Autres causes: pancréatite, sevrage alcoolique, alimentation parentérale, dialyse péritonéale, certaines substances (tabac, acétone, chloroforme..)
 - Rarement: un médicament



DIFFÉRENTS MÉCANISMES

↓ sécrétion d'INS	diminution de la sensibilité périphérique à l'INS	↑ production de glucose	Destruction des cellules pancréatiques
Inh calciques	Glucocorticoïdes	Glucocorticoïdes	Glucocorticoïdes
L-asparaginase	Neuroleptiques atypiques	Diurétiques	
Tacrolimus, Ciclosporine	Inhibiteurs de protéases	Bétabloquants*	Didanosine
Diurétiques	Statines	Acide nicotinique	Statines
Anti arythmiques*	Béta2-stimulants	Béta2-stimulants	Interféron
Béta bloquants*	Antidépresseurs*		Pentamidine*
Phénytoïne	Contraceptifs oraux		
Pentamidine*	Interféron		

↓ SÉCRÉTION D'INSULINE

○ Anticancéreux

- L-Asparaginase (10%): pancréatite avec ↓ production d'insuline
- Autres: docétaxel, bortezomib, cabazitaxel, cyclophosphamide..

○ Immunosuppresseurs:

- Tacrolimus (17%), ciclosporine (10%) : risque de diabète
- Everolimus, acide mycophénolique et sirolimus quelques fois

○ Diurétiques:

- Hydrochlorothiazide: effet dose dépendant
- Hypokaliémie ⇒ ↓ sécrétion d'insuline
- Déshydratation et coma hyperosmolaire

○ Nifédipine:

- Hyperglycémie voir diabète
- Surdosage: acidoses métaboliques et comas

○ Pentamidine:

- 9 à 32%
- Délai moyen: 52 jours
- Facteurs de risque: IR, dose



↓ DE LA SENSIBILITE PERIPHERIQUE A L'INSULINE

○ Glucocorticoïdes:

- Hyperglycémie très fréquente (30%) ⇒ diabète (18%)
- Facteurs de risque: dose, durée traitement, voie orale et injectable

○ Neuroleptiques:

- > Atypiques: Amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone, palipéridone, sertindole
- Délai médian de survenue hyperglycémie : 5 mois ≠ risque de diabète augmente avec la durée du traitement
- Acidocétoses et comas hyperosmolaires rapportés avec olanzapine et clozapine

○ Antirétroviraux: inhibiteurs de protéase

- Délai de survenue: 80 j parfois beaucoup plus court (4j)
- Comas et acidocétoses rapportés



↓ DE LA SENSIBILITE PERIPHERIQUE A L'INSULINE

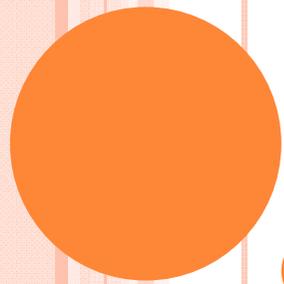
○ Béta2-stimulants:

- Courte (Salbutamol, Terbutaline) et longue durée d'action (formotérol, salmétérol, indacatérol)
- Facteurs de risque: dose et durée de traitement
- Complications: acidocétose, acidose lactique

○ Clonidine:

- en début de traitement à forte dose
- Glycémie se normalise avec poursuite du traitement





CONCLUSION



○ Hypo/hyperglycémie:

- Médicaments variés
- Nombreux mécanismes
-  interactions

○ Hypoglycémie:

- Rechercher rôle d'un médicament:
 - Insuline, sulfamides hypoglycémiants, repaglinide
 - Autres: sulfaméthoxazole/triméthoprime, tramadol, fluoroquinolones, pentamidine, ...

○ Hyperglycémie:

- Rechercher autre étiologie
- Si - : rôle d'un médicament à évoquer:
 - Glucocorticoïdes, neuroleptiques atypiques, pentamidine, diurétique thiazidique, immunosuppresseur..



	Hypoglycémie	Hyperglycémie
Béta bloquants	☒	☒
Fluoroquinolones	☒	☒
Pentamidine	☒	☒
Antiarythmiques	☒	☒
Cotrimoxazole	☒	
Tramadol	☒	
Glucocorticoïdes		☒
Statines		☒
Antipsychotiques atypiques		☒
Inhibiteurs de protéases		☒
Thiazidiques		☒

