



HAL
open science

Hyperglycémies et diabète d'origine médicamenteuse

Marie-Anne Heurtebize

► **To cite this version:**

Marie-Anne Heurtebize. Hyperglycémies et diabète d'origine médicamenteuse. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04560435

HAL Id: dumas-04560435

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04560435>

Submitted on 26 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 11 septembre 2023

Par **Marie-Anne HEURTEBIZE**

Interne en Pharmacie hospitalière

**HYPERGLYCÉMIES ET DIABÈTE D'ORIGINE
MÉDICAMENTEUSE**

Membres du jury :

Présidente :

Madame le Professeur Hélène Peyrière – Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Assesseurs :

Madame le Docteur Oriane Villard – Chef de clinique, Assistant Hospitalier

Madame le Docteur Sarah Tournayre – Assistant spécialiste

Madame le Docteur Sabine Boix – Praticien Hospitalier

Madame le Docteur Géraldine Leguelinel-Blache – Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Luc Faillie – Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Remerciements

A Madame le Professeur Hélène Peyrière,

Je tiens sincèrement à te remercier de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Faillie,

J'aimerais t'exprimer mes plus profonds remerciements pour ton accompagnement et ta disponibilité tout au long de cette thèse. Ton expertise et tes conseils ont été déterminants pour l'accomplissement de ce projet.

A Madame le Docteur Orianne Villard, Madame le Docteur Sarah Tournayre, Madame le Docteur Sabine Boix et Madame le Docteur Leguelinel-Blache,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre acceptation à siéger dans le jury de cette thèse. Merci pour votre réactivité et pour le temps que vous y avez accordé.

A toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de travailler, pour avoir contribué à mon apprentissage et à mon évolution.

A Justine et Sabine, pour avoir été si douces et si pédagogiques lors de mes premiers pas en tant qu'interne **et à toute l'équipe du CH de Narbonne.**

A Christelle, pour avoir été un rayon de soleil pendant ces 4 petits mois passés en tête à tête.

A Cosette, merci pour ta gentillesse et pour ta franchise. J'ai pu passer un de mes meilleurs semestres grâce à ta présence.

A toute l'équipe du CRPV, à Jean-Luc, Véronique, Marie-André, Virginie, Christelle, Cosette et Pascale, pour m'avoir si bien accueillie et pour m'avoir transmis la passion de votre métier. Je ne vous remercierais jamais assez pour votre bienveillance.

A mes cointernes qui ont eu l'immense joie de travailler à mes côtés, à Elena, Océane, Catleya, Marilou, Victorine, Marianne, Juliette, Kévin, Mélodie (au temps où tu étais encore jeune padawan), Claire, Anaïs, Bérengère, Houda, Cécile, Jean-Joseph, Maria, Alexia et Arnaud, pour votre soutien. Ces années d'internat auraient été bien différentes sans vous. Je vous souhaite le meilleur à tous, chers futurs collègues.

A Océane, pour avoir été à mes côtés depuis le début. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Nos différences ont réussi à renforcer notre lien qui m'est si précieux.

A Claire, Anaïs et Bérengère, pour avoir égayer mes journées en si peu de temps. Merci pour tous les moments passés ensemble et je l'espère, toutes nos aventures à venir.

A tous mes autres cointernes qui vivent la même aventure que moi, merci pour votre solidarité.

A ma famille,

A toi Papa, pour ton accompagnement pendant toute ma scolarité qui m'a permis d'être là où je suis aujourd'hui.

A toi Maman, pour ta force, ton courage et ta présence.

A ma sœur, popodu44, pour cette complicité qui nous unit de plus en plus chaque jour.

A mon frère, pour ta fiabilité et ta disponibilité.

A François, mon petit cousin, pour renforcer le sens du mot « famille ».

A Carbone, ma fille, pour tout l'amour que tu me donnes chaque jour. Tu es mon réconfort le plus précieux.

Et surtout à toi, Romain, pour tout. Merci de partager ma vie au quotidien. Tu m'es d'un soutien inestimable.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
METHODES.....	12
RESULTATS.....	14
PRINCIPAUX MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE D’HYPERGLYCÉMIE OU DE DIABETE	14
1. SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	14
1.1 HYPOLIPIDEMIANTS	14
1.1.1 Inhibiteurs de l’hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statines)	14
1.1.2 Autres agents hypolipidémiants.....	17
1.2 DIURÉTIQUES	18
1.2.1 Diurétiques thiazidiques.....	18
1.2.2 Autres diurétiques.....	20
1.3 β-BLOQUANTS.....	20
1.4 AUTRES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS	21
1.4.1 Inhibiteurs de l’Enzyme de Conversion	21
1.4.2 Inhibiteurs calciques.....	21
1.4.3 Diazoxide	21
1.4.4 Clonidine.....	22
1.5 ANTI-ARYTHMIQUES	23
2. SYSTEME NERVEUX.....	23
2.1 ANTIPSYCHOTIQUES.....	23
2.2 ANTIDEPRESSEURS	26
2.3 ANTI-EPILEPTIQUES.....	27
3. ANTI-INFECTIEUX.....	28
3.1 ANTIBACTERIENS.....	28
3.1.1 Fluoroquinolones	28
3.1.2 Antimycobactériens	28
3.2 ANTIVIRAUX	29
3.2.1 Antirétroviraux	29
3.2.2 Autres antiviraux	31
3.3 ANTIPARASITAIRES.....	31
3.3.1 Antiprotozoaires.....	31
4. ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	32
4.1 ANTINEOPLASIQUES.....	32

4.1.1 Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire	32
4.1.2 Inhibiteurs de tyrosine-kinase	34
4.1.3 Autres agents antinéoplasiques	34
4.2 IMMUNOSUPPESSEURS	37
4.2.1 Inhibiteurs de la calcineurine	37
4.2.2 Inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR).....	38
4.2.3 Basiliximab.....	40
4.2.4 Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF alpha).....	40
4.2.5 Autres médicaments immunosuppresseurs.....	41
4.3 IMMUNOSTIMULANTS.....	42
5. SYSTEME RESPIRATOIRE	42
5.1 AGONISTES β -ADRENERGIQUES.....	42
5.2 THEOPHYLLINE	42
6. SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME	43
6.1 INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS.....	43
7. ANTI-INFLAMMATOIRES	44
7.1 GLUCOCORTICOÏDES	44
7.2 AUTRES ANTI-INFLAMMATOIRES	46
8. SYSTEME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	46
8.1 HORMONES SEXUELLES.....	46
8.2 INHIBITEURS DE LA 5 α -REDUCTASE	48
9. HORMONES SYSTEMIQUES À L'EXCLUSION DES HORMONES SEXUELLES ET INSULINES	48
9.1 HORMONES HYPOPHYSAIRES ET HYPOTHALAMIQUES.....	48
10. AUTRES MEDICAMENTS.....	50
ANALYSES DE DISPROPORTIONNALITE	51
ANALYSES DISPROPORTIONNALITE POUR LES MEDICAMENTS IDENTIFIES COMME A RISQUE.....	51
DETECTION DE NOUVEAUX SIGNAUX	54
CONCLUSIONS.....	56
BIBLIOGRAPHIE	58

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALLHAT : Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ARIC : Atherosclerosis Risk In Communities

ARNm : acide ribonucléique messenger

ASG : antipsychotique de deuxième génération

ATC : antidépresseur tricyclique

ATP : adénosine triphosphate

COX2 : cyclo-oxygénase 2

CTLA-4 : récepteur de l'antigène 4 des lymphocytes T

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

FAERS : FDA Adverse Event Reporting System

FDA : Food and Drug Administration

GC : glucocorticoïde

GCK : glucokinase

GH : hormone de croissance

GLP : glucagon like peptide

GLUT-1 : transporteur de glucose-1

GLUT-2 : transporteur de glucose-2

GLUT-4 : transporteur de glucose-4

HbA1c : hémoglobine glyquée

HLA : antigène des leucocytes humains

HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A

HNF4un : facteur nucléaire hépatocytaire 4-alpha

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

ICI : inhibiteurs du point de contrôle immunitaire

ICN : inhibiteur de la calcineurine

ICSR : individual case safety report

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFN : interféron

IGF-1 : facteur de croissance analogue à l'insuline

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : inhibiteur de la protéase

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

INSTI : inhibiteur du transfert de brins d'intégrase

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

KATP : canaux potassium/adénosine triphosphate

MedRA : Medical dictionary of regulatory activities

mTOR : cible de la rapamycine chez les mammifères

mTORC1 : cible du complexe 1 de la ramapycine chez les mammifères

mTORC2 : cible du complexe 2 de la ramapycine chez les mammifères

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

PDE5 : phosphodiesterase du type 5

PDL-1 : ligand de mort programmée 1

PD-1 : récepteur de la mort programmé 1

PXR : récepteur du prénage X

RCP : résumé des caractéristiques produit

ROR : reporting odd ratio

RR : risque relatif

SHEP : Systolic Hypertension in the Elderly Program

TNF : facteur de nécrose tumoroale

UKPDS : UK Prospective Diabetes Study

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

WOSCOPS : West of Scotland Coronary Prevention study

(ZMP)-STE24 : enzyme métallopeptidase de zinc

5-FU : 5-fluorouracile

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets potentiels des statines sur la régulation du glucose basés sur des études expérimentales et cellulaires

Tableau 2 : Anomalies métaboliques associées aux antipsychotiques atypiques

Tableau 3 : Analyses de disproportionnalité des cas de diabète ou d'hyperglycémie rapportés dans VigiBase pour les médicaments identifiés comme à risque dans la littérature ou les documents officiels

Tableau 4 : Analyses de disproportionnalité des cas de diabète ou d'hyperglycémie rapportés dans la base de données internationale VigiBase pour les médicaments non identifiés comme à risque dans la littérature ou les documents officiels mais pour lesquels un signal est retrouvé dans VigiBase

INTRODUCTION

L'hyperglycémie est définie comme une élévation du taux de sucre dans le sang (supérieur à 1,10 g/l soit 6,1 mmol/l), mesurée à jeun. Lorsqu'elle est modérée, elle est le plus souvent asymptomatique. Le diagnostic de diabète est posé lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) sur deux prélèvements effectués à deux jours différents, ou lorsque la glycémie est supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) sur un seul prélèvement, à n'importe quel moment de la journée, en présence de symptômes cliniques. Une hyperglycémie majeure se manifeste par une soif avec polyurie. Elle peut entraîner à court terme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une déshydratation et un coma parfois fatal. Lorsque l'hyperglycémie devient chronique, elle peut entraîner, comme la maladie diabétique, de nombreuses complications à long terme, notamment cardiovasculaires.

De nombreux médicaments peuvent entraîner une augmentation des niveaux glycémiques. L'hyperglycémie médicamenteuse est ainsi un effet indésirable potentiellement grave mais pouvant passer inaperçu. La plupart des médicaments ayant des effets indésirables sur le métabolisme du glucose sont utilisés au long cours dans la prise en charge de maladies chroniques [1] et peuvent provoquer une intolérance au glucose, une hyperglycémie, un diabète sucré de novo ou encore aggraver l'équilibre glycémique chez les personnes diabétiques [2].

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans l'hyperglycémie induite par les médicaments [3] :

- La destruction des cellules β pancréatiques, pouvant provenir de la cytotoxicité directe sur les cellules β ou de l'inflammation ou l'auto-immunité des îlots de Langerhans.
- La diminution de la sécrétion d'insuline.
- La diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline, soit par réduction du nombre de récepteurs, soit par diminution de leur affinité à l'insuline, ou par diminution de la

sensibilité à l'insuline dans les tissus cibles par des mécanismes indirects tels que la prise de poids.

- La libération excessive de glucose dans le sang par augmentation de la glycogénolyse, par augmentation de la gluconéogenèse hépatique ou par diminution de la synthèse du glycogène.

Le délai d'apparition de l'hyperglycémie d'origine médicamenteuse est variable et dépend du médicament en cause. Elle peut apparaître quelques heures, plusieurs semaines, des mois ou encore des années après le début du traitement [2].

L'hyperglycémie ne survient pas chez tous les individus exposés à des médicaments diabétogènes. Elle est plus fréquente chez les personnes ayant une prédisposition génétique [4] ou lorsque sont impliqués des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress ou le manque d'activité physique [3]. En effet, les patients présentant des facteurs prédisposant au diabète sucré tels qu'une sédentarité, un indice de masse corporelle (IMC) supérieure à 27 kg/m², une glycémie à jeun altérée, une intolérance au glucose, des antécédents familiaux de diabète, des antécédents de maladie vasculaire ou présentant au moins un facteur de risque de syndrome métabolique sont particulièrement à risque car ils peuvent aggraver une résistance à l'insuline pré-existante ou un dysfonctionnement pancréatique [2]. Chez les patients diabétiques, l'absence de signes cliniques distinctifs par rapport à la maladie d'origine rend parfois même l'imputabilité de ces médicaments difficile [2].

L'objectif de cette étude est de faire le point sur les médicaments susceptibles de provoquer une hyperglycémie et d'évaluer les mécanismes potentiellement responsables.

METHODES

Nous avons examiné la littérature en recherchant dans la base de données Medline des articles traitant de l'hyperglycémie et du diabète d'origine médicamenteuse avec le terme « drug-induced hyperglycemia » jusqu'au 31 janvier 2023. Les articles concernant des agents antidiabétiques ont été exclus. Nous avons également analysé les publications citées par les articles sélectionnés afin d'identifier celles qui n'auraient pas été retenue par la requête. La pertinence des articles pour la sélection a été jugé à la lecture de l'abstract. La sélection a également été complétée par une liste exhaustive de médicaments identifiés comme pouvant induire une hyperglycémie et/ou un diabète dans les documents officiels à partir de la base de données d'information sur les médicaments Micromedex® et de la banque de données française des médicaments Thériaque®.

Les principaux médicaments et classes médicamenteuses susceptibles d'induire une hyperglycémie sont présentés selon un classement par grand système-organe. Une discussion sur les aspects relatifs aux mécanismes d'action potentiellement impliqués dans l'effet indésirable complète la présentation de chaque classe.

Pour chaque classe impliquée, une analyse de disproportionnalité selon la méthode de type cas – non-cas a été réalisée en utilisant les données de pharmacovigilance de la base de données internationale VigiBase. VigiBase est la plus grande base de données de pharmacovigilance dans le monde avec la participation de plus de 130 centres nationaux de pharmacovigilance. En mai 2023, elle inclut plus de 34,7 millions de rapports de cas individuels (ICSRs) [5]. L'analyse cas/non cas permet de mettre en évidence des signaux de pharmacovigilance témoignant d'un nombre de cas déclarés supérieur à ce qui est attendu [6]. Les cas d'hyperglycémie médicamenteuse étaient définis par les termes HLT « troubles hyperglycémiques » ou « diabète sucré » de la classification Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [7] et les non-cas étaient tous les autres effets indésirables notifiés. La disproportionnalité est estimée en calculant le Reporting Odd Ratio (ROR) avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Si la borne inférieure de l'IC 95% du ROR est supérieure à 1 alors le signal de disproportionnalité est statistiquement significatif. Cela signifie que les cas sont plus notifiés avec le médicament d'intérêt qu'avec les autres médicaments.

De plus, une même analyse de disproportionnalité selon la méthode de type cas – non-cas à partir des données de Vigibase a également été réalisée pour les classes médicamenteuses qui présentaient le plus grand nombre de cas déclarés (supérieur à 100 cas déclarés) mais qui n'étaient pas retrouvées dans la littérature ou dans les documents officiels.

RESULTATS

PRINCIPAUX MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE D'HYPERGLYCÉMIE OU DE DIABETE

1. SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

1.1 HYPOLIPIDEMIANTS

1.1.1 Inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statines)

Les statines ont été approuvées pour la première fois par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 1987. Ce sont des médicaments de première ligne pour leurs puissants effets hypocholestérolémiants sur les lipoprotéines de basse densité [1].

Le premier lien entre le traitement par statines et le métabolisme du glucose a été signalé en 2001 dans une analyse post hoc de l'étude « West of Scotland Coronary Prevention study » (WOSCOPS) [8]. WOSCOPS était un essai de prévention primaire contrôlé par placebo de la pravastatine dans une population présentant un risque cardiovasculaire élevé. Cet essai a rapporté une incidence 30% plus faible de diabète de novo chez les personnes traitées par la pravastatine par rapport au placebo [8]. A noter que les participants à l'essai WOSCOPS présentaient généralement un faible risque de développer un diabète de type 2 (DT2). Ces résultats ont initialement suscité des spéculations selon lesquelles les statines pourraient protéger contre l'apparition du DT2. Par la suite, un essai chez des sujets plus âgés et plus résistants à l'insuline a rapporté un risque accru de 32% de diabète de novo chez les patients traités par pravastatine, en particulier ceux présentant des signes de résistance à l'insuline [9].

Des effets diabétoènes similaires ont été rapportés avec d'autres statines [10,11] et, dans une méta-analyse groupée de 13 essais randomisés impliquant plus de 91 000 patients, le traitement par statines était associé à un risque accru statistiquement significatif (9%) de diabète de novo [12]. En mars 2012, la FDA a décidé qu'il y avait suffisamment de preuves pour justifier l'ajout d'un avertissement sur l'augmentation du risque de diabète avec toutes les statines [1]. Cependant, des incohérences significatives persistent entre les différentes études sur les statines. Les résultats les plus marquants ont été observés dans un essai évaluant la

rosuvastatine. Bien que le nombre d'événements cardiaques ait été réduit de 44% après seulement deux ans, le groupe traité par statines a montré un risque accru de diabète de 26% [13].

Les études de population portant sur l'utilisation de statines dans la pratique clinique réelle ont donné des résultats contradictoires mais certaines ont signalé des associations avec un risque accru de diabète de novo allant de 10 à 22% [14,15] avec des preuves que les effets métaboliques indésirables peuvent dépendre de l'âge et de la dose [12,16,17]. Chez les patients diabétiques avec diagnostic établi, il a été démontré que les statines aggravent le contrôle glycémique, quel que soit le médicament antidiabétique. A titre d'exemple, dans une étude de cohorte américaine, chez les personnes atteintes de diabète préexistant, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) était 21% plus élevée chez les utilisateurs de statines que chez les non-utilisateurs [18]. Une synthèse de 14 méta-analyses suggèrent même un risque 9 à 33% plus élevé de diabète de novo avec l'utilisation de statines. Cependant, ces altérations de l'équilibre glycémique sont généralement légères, y compris celles survenant chez les patients diabétiques [19].

A ce jour, il n'existe pas de preuve concluante, prouvée par des essais randomisés, que le risque de diabète de novo varie entre les différentes statines. En revanche, une méta-analyse de 17 essais (113 394 participants) a montré un risque plus faible avec la pravastatine 40 mg (7%) et des risques plus élevés avec l'atorvastatine (15%) et la rosuvastatine (25%) mais ces différences n'étaient pas significatives [20].

Mécanisme(s)

Des études mécanistiques ont montré que les statines peuvent affecter à la fois la sécrétion et l'action de l'insuline (*Tableau 1*).

Trois mécanismes principaux ont été identifiés :

- L'altération de la sécrétion pancréatique de l'insuline par effets directs ou indirects sur les canaux calciques au niveau des cellules β pancréatiques.

- La réduction de l'absorption du glucose médiée par l'insuline par altération de l'expression et/ou de la translocation des transporteurs de glucose-4 (GLUT-4) du cytosol à la membrane plasmique [21].
- L'exacerbation de la résistance à l'insuline dans les muscles, le foie et les tissus adipeux par de multiples effets sur la transduction du signal de l'insuline (ex : épuisement de la coenzyme Q10, inhibition des événements de phosphorylation en aval du récepteur de l'insuline, inhibition de la différenciation des adipocytes) [22].

Tableau 1 : Effets potentiels des statines sur la régulation du glucose basés sur des études expérimentales et cellulaires [1]

Mécanisme d'action	Atorvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine	Lovastatine	Pitavastatine
Lipophilie	+	-	+	+	+	+
Hydrophilie	-	+	+	-	-	-
Sécrétion d'insuline	↓/↔	↑	↓	↓	×	↑
Translocation de GLUT-4	↓	↔	Inconnu	Inconnu	↓	↔
Signalisation de l'insuline	↓/↔	↑	↓	↓	↓	Inconnu
Niveau d'adiponectine	↑ ou ↔ ↓	↑ ou ↔ ↓	↑	↓	↔	↑

Augmentation (↑) ; Diminution (↓) ; Pas de changement (↔) ; Inhibition (×)

Les statines ont différents degrés de lipophilie. Les statines lipophiles diffusent passivement à travers la membrane hépatocellulaire et dans les tissus extrahépatiques tandis que les statines hydrophiles nécessitent un transport pour pénétrer dans les cellules. Cela peut expliquer l'incidence plus élevée d'effets indésirables avec les statines lipophiles qui semblent aggraver la sensibilité périphérique à l'insuline liée à leur forte affinité pour la membrane cellulaire [1].

La puissance pourrait également jouer un rôle. A titre d'exemple, la rosuvastatine est beaucoup plus puissante que les autres statines. Elle est transportée plus efficacement dans les cellules et réduit également la sensibilité à l'insuline [23]. Malheureusement, selon les différents essais

sur les statines, les différences de lipophilie et de puissance n'expliquent pas pleinement les différences observées [22].

Physiologiquement, la sécrétion d'insuline induite par l'hyperglycémie dans les cellules β pancréatiques est déclenchée par une augmentation de calcium intracellulaire et l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. Certaines statines, comme la simvastatine, peuvent bloquer le canal calcique de type L [24]. De plus, il a été suggéré qu'une production accrue de lipoprotéines de basse densité dérivées du plasma, due à une réponse compensatoire à l'inhibition de la synthèse du cholestérol, entraînerait une oxydation, des changements inflammatoires et l'apoptose des cellules β pancréatiques [14]. Des études animales ont montré que les statines activent également l'inflammasome NLRP3/caspase-1, un complexe multiprotéique qui favorise l'inflammation des cellules β pancréatiques et la résistance à l'insuline [25]. D'autres mécanismes plus complexes ont également été décrits. En effet, en inhibant la HMG-CoA réductase, les statines bloquent également d'autres produits de la voie biosynthétique du cholestérol comme le dolichol, les isoprénoïdes, le pyrophosphate de farnésyle et la coenzyme Q10 (également connue sous le nom d'ubiquinone). L'inhibition des isoprénoïdes affecte les transporteurs GLUT-4 nécessaires à l'absorption du glucose dans les adipocytes et les cellules musculaires squelettiques. De plus, l'atorvastatine et la lovastatine réduisent la translocation de GLUT-4 entraînant une diminution de l'absorption de glucose [26].

Les statines peuvent également affecter une ou plusieurs étapes des voies de signalisation complexes en aval du récepteur de l'insuline. Par exemple, l'atorvastatine diminue la phosphorylation du substrat 1 du récepteur de l'insuline de manière dose-dépendante et la lovastatine inhibe la phosphorylation des récepteurs de l'insuline [21,26,27]. Enfin, il a été rapporté que l'atorvastatine inhibait de manière dose-dépendante le métabolisme du glucose et l'absorption du glucose par diminution de l'expression protéique de la glucokinase (GCK) et du transporteur de glucose 2 (GLUT-2) [28]. Ces diminutions d'expression de la GCK et du GLUT-2 sont issues de l'inhibition du facteur nucléaire hépatocytaire 4-alpha (HNF4 α), elle-même induite par l'activation du récepteur du prégnage X (PXR) [29].

A noter que la simvastatine est également un activateur du PXR [29].

1.1.2 Autres agents hypolipidémiants

Acide nicotinique

L'acide nicotinique, aussi appelé niacine, est une vitamine B recommandée dans le traitement de la dyslipidémie. Plusieurs cas d'hyperglycémie sévère secondaire au traitement par l'acide nicotinique ont été rapportés [30,31]. Dans une étude examinant les effets de l'acide nicotinique et d'une seule séance d'exercice aérobie sur les taux plasmatiques de glucose, d'insuline et de peptide C chez des femmes ménopausées non diabétiques sédentaires, une augmentation significative des valeurs moyennes de glucose après un traitement à la niacine a été observée [32]. De plus, il a été rapporté que même une thérapie à court terme par acide nicotinique pouvait augmenter la glycémie à jeun [31].

Mécanisme(s)

Le mécanisme de l'hyperglycémie induite par l'acide nicotinique semble complexe. Le premier mécanisme suggéré est une augmentation de la gluconéogenèse hépatique due à de plus petites quantités d'acides gras dans le foie [33]. La seconde hypothèse serait une résistance accrue à l'insuline sans compensation des cellules β pancréatiques [33].

1.2 DIURÉTIQUES

1.2.1 Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques font partie des antihypertenseurs les plus couramment utilisés en pratique. Les troubles glycémiques sont des événements indésirables liés aux diurétiques thiazidiques rapportés depuis plus de 50 ans [34]. Les premières études rapportant des augmentations des taux plasmatiques de glucose évaluaient des doses de diurétiques thiazidiques plus élevées que celles actuellement utilisées en pratique courante [35,36] mais des effets indésirables sur l'homéostasie du glucose ont été décrits même à faibles doses [37,38]. Une revue systématique avec méta-analyse en réseau de 22 essais cliniques portant sur 143 153 sujets non diabétiques a rapporté que les diurétiques thiazidiques étaient associés à un risque de diabète plus élevé par rapport au placebo et, avec les agents β -bloquants, ils présentaient le risque le plus élevé parmi toutes les principales classes d'antihypertenseurs [39].

Plusieurs essais ont rapporté des augmentations modérées des taux de glucose plasmatique avec les diurétiques thiazidiques [40]. Dans l'essai « Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial » (ALLHAT), après une période de suivi de quatre ans, les taux de nouveaux cas de diabète étaient de 11,6%, 9,8% et 8,1% dans les groupes traités par chlorthalidone (un diurétique thiazidique), amlodipine et lisinopril, respectivement. En revanche, huit ans après, le risque accru lié aux diurétiques thiazidiques était réduit par rapport aux autres traitements [38]. Dans l'essai « Systolic Hypertension in the Elderly Program » (SHEP), 3790 sujets non diabétiques ont été randomisés entre la chlorthalidone et le placebo. On a relevé 459 cas incidents de diabète au cours de la première année de suivi (taux de 6,1 et 3,0 pour 100 personnes-années dans les groupes chlorthalidone et placebo respectivement ; HR ajusté = 1,54 ; IC à 95 % = 1,09-2,17). En revanche, au-delà de la première année, la chlorthalidone n'a pas été associée à un risque accru de diabète nouveau [41]. Cependant, les diurétiques thiazidiques ne semblent pas augmenter le risque de maladies cardiovasculaires secondaire à l'hyperglycémie. Cela peut être dû, au moins en partie, à la réduction efficace de la pression artérielle obtenue par un traitement diurétique [42].

Mécanisme(s)

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents des diurétiques thiazidiques. En effet, la kaliémie diminue de manière dose-dépendante après un traitement par diurétiques thiazidiques [43,44]. Cette hypokaliémie semble être en partie liée à une diminution de la sécrétion d'insuline, responsable de l'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques [38,45]. On suppose que l'hypokaliémie peut être responsable, au moins en partie, de ces hyperglycémies par le biais de différents mécanismes : hyperpolarisation de la membrane cellulaire entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline, diminution de la perfusion sanguine dans le muscle entraînant une diminution de l'absorption du glucose et augmentation de la résistance à l'insuline [43].

Nous pouvons constater dans une méta-analyse de 59 essais que l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques était associée à une augmentation des concentrations de glucose dans le sang [46]. D'autres mécanismes tels qu'une diminution de la sécrétion d'insuline due à des taux élevés d'acides gras libres [47], une inhibition des phosphodiésterases, une stimulation du

glucagon, une augmentation de la production hépatique de glucose et/ou une augmentation de la sécrétion et de la sensibilité des catécholamines ont également été décrits [46,48].

1.2.2 Autres diurétiques

Selon les données officielles, d'autres diurétiques comme les diurétiques de l'anse, font partie des classes médicamenteuses susceptibles d'induire une hyperglycémie et/ou un diabète. Il est ainsi indiqué dans le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) du furosémide qu'une diminution de la tolérance au glucose est possible étant donné que le furosémide peut atténuer l'effet des hypoglycémisants.

1.3 β -BLOQUANTS

Plusieurs études concordent pour signaler un risque accru de diabète nouveau après un traitement par β -bloquants [48,49], risque aggravé lorsqu'il est associé à un diurétique thiazidique [50]. Dans l'étude « Atherosclerosis Risk In Communities » (ARIC), plus de 12 000 sujets non diabétiques ont été identifiés et suivis de manière prospective. Chez les sujets hypertendus, les β -bloquants étaient associés à un risque accru de diabète [51]. De plus, dans l'essai SHEP mentionné précédemment, l'ajout d'aténolol à la chlorthalidone a augmenté le taux de diabète de novo de 40% [52].

Les β -bloquants non sélectifs les plus anciens aggravent le contrôle glycémique chez les patients âgés atteints de DT2 par rapport aux médicaments plus cardio-sélectifs. Dans l'étude « UK Prospective Diabetes Study » (UKPDS), les patients atteints de DT2 ont été randomisés pour recevoir soit un β -bloquant (aténolol), soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril). Le taux moyen d'HbA1c sur quatre ans était significativement différent entre les deux groupes (7,5% et 7,0%, respectivement) mais les deux traitements étaient aussi efficaces l'un que l'autre pour réduire le risque de complications macrovasculaires [53]. En revanche, dans un essai en cross-over versus placebo chez des patients souffrant d'hypertension artérielle, le nébivolol n'a eu aucun effet négatif sur la tolérance au glucose [50].

Une revue systématique avec méta-analyse de 12 essais a également comparé le risque de diabète nouveau chez 94 492 patients randomisés pour recevoir soit un β -bloquant, soit un antihypertenseur non diurétique. Il a été rapporté un risque accru de 22% de diabète chez les

patients traités par β -bloquant [54]. A noter que le risque était plus élevé chez les patients dont l'IMC et la glycémie à jeun étaient plus élevés, chez les personnes âgées prenant de l'aténolol, et augmentait avec la durée du traitement par β -bloquant.

Les différences de survenue d'effets indésirables glycémiques entre les agents β -bloquants cardiosélectifs et non cardiosélectifs n'ont pas été totalement élucidées [55], malgré le fait que le nébivolol ne semble pas être associé à une hyperglycémie ou à un diabète de novo [56].

Mécanisme(s)

Les mécanismes de l'hyperglycémie induite par les β -bloquants sont complexes et suggèrent une diminution de la production d'insuline et une augmentation de la résistance à l'insuline [57]. De plus, les β -bloquants peuvent également augmenter la production hépatique de glucose, réduire la lipolyse et réduire le flux sanguin microvasculaire dans les muscles squelettiques, diminuant l'absorption du glucose [48,53].

1.4 AUTRES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

1.4.1 Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

Les essais sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont contradictoires allant d'un effet protecteur à aucun effet significatif sur le risque de développer un diabète [1].

1.4.2 Inhibiteurs calciques

L'implication du métabolisme intracellulaire du calcium dans la régulation de la sécrétion d'insuline est un mécanisme bien connu [58]. Théoriquement, les inhibiteurs calciques peuvent donc réduire la sécrétion d'insuline et induire une hyperglycémie. Pourtant, l'utilisation clinique ne s'accompagne généralement pas d'hyperglycémie sévère et les inhibiteurs calciques sont généralement considérés comme ayant un profil métabolique globalement neutre [59].

1.4.3 Diazoxide

Le diazoxide est un dérivé non diurétique de la benzothiadiazine initialement utilisé dans le traitement de l'hypertension pour son activité vasodilatatrice. De nombreux cas

d'hyperglycémie ont été rapportés avec le diazoxide, y compris une acidocétose et un coma hyperosmolaire non cétosique. Par conséquent, l'utilisation du diazoxide comme antihypertenseur a été restreinte et, de nos jours, le diazoxide est plutôt utilisé pour contrôler l'hypoglycémie chez les patients atteints d'insulinome que dans l'hypertension [60].

Mécanisme(s)

Le diazoxide augmente la concentration plasmatique de glucose en diminuant la sécrétion d'insuline par l'ouverture des canaux potassium ATP-dépendants des cellules β pancréatiques et en augmentant la production hépatique de glucose [64]. En effet, lorsque la glycémie est élevée, le glucose entre dans les cellules bêta pancréatiques pour être métabolisé et produire de l'adénosine triphosphate (ATP). L'augmentation de la concentration en ATP conduit à la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une dépolarisation de la membrane cellulaire et l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, permettant au calcium d'entrer dans les cellules et de déclencher l'exocytose de l'insuline. Le diazoxide entraîne l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants, même en présence de concentrations élevées d'ATP, empêchant ainsi l'ouverture des canaux calciques et donc la libération d'insuline. D'après les données officielles, le diazoxide possède une activité hyperglycémiant également par activation des catécholamines d'origine médullo-surrénalienne.

1.4.4 Clonidine

La clonidine est un antihypertenseur central réduisant le tonus sympathique par agonisme partiel α -2 adrénergique. Elle est indiquée pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant. La clonidine est également utilisée en dehors des indications pour le traitement du trouble oppositionnel avec provocation et du syndrome de Gilles de la Tourette [3].

Mécanisme(s)

L'hyperglycémie induite par la clonidine est probablement due à la stimulation des récepteurs α -adrénergiques dans les cellules β pancréatiques conduisant à l'inhibition de la sécrétion d'insuline par le pancréas [62]. Cliniquement, la clonidine peut provoquer deux effets opposés

: l'aggravation de l'hyperglycémie, probablement secondaire à l'inhibition de la sécrétion d'insuline et l'atténuation de l'hyperglycémie, probablement en raison de l'inhibition du cortisol et des catécholamines [62,63].

1.5 ANTI-ARYTHMIQUES

Une hyperglycémie a déjà été rapportée avec certains médicaments anti-arythmiques comme l'éncaïnide, un anti-arythmique de classe Ic [64], et l'amiodarone, un anti-arythmique de classe III [65]. Des cas d'hyperglycémie associés à l'amiodarone sont rapportés dans la littérature généralement après une utilisation à long terme chez l'adulte mais aussi chez l'enfant et comme une complication précoce de la perfusion d'amiodarone chez le nourrisson [65–67].

Mécanisme(s)

Le mécanisme de l'hyperglycémie induite par les anti-arythmiques, et plus particulièrement par l'amiodarone, serait une augmentation du taux plasmatique de glucagon sans que le mécanisme ne soit totalement élucidé [64]. Une hyperglycémie persistante pourrait également être liée à une insulino-pénie retardée et à une résistance à l'insuline [68].

2. SYSTEME NERVEUX

2.1 ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont classiquement divisés en deux grandes catégories : les antipsychotiques de première génération ou typiques (phénothiazines, butyrophénones) et les antipsychotiques de seconde génération (ASG) ou atypiques (ex : olanzapine, clozapine, rispéridone, quétiapine). Ces derniers ont été développés pour minimiser les effets indésirables des antipsychotiques de première génération comme les troubles extrapyramidaux [69]. L'utilisation des médicaments antipsychotiques a considérablement augmenté au cours des dernières décennies et, à mesure que l'utilisation des ASG augmentait, des rapports de prise de poids, d'apparition ou d'aggravation de diabète et de dyslipidémie ont commencé à émerger [70]. En effet, chez les personnes atteintes de troubles de la santé mentale, les antipsychotiques peuvent entraîner un risque presque deux fois plus élevé de prise de poids cliniquement pertinent ($\geq 7\%$) [71]. Concernant la prévalence du diabète chez les personnes traitées par antipsychotiques, elle serait deux à trois fois plus élevée que dans une population

générale appariée selon l'âge [69]. En outre, le risque pourrait être plus élevé pour les antipsychotiques atypiques par rapport à l'halopéridol [72]. L'interprétation clinique reste malgré tout complexe car les troubles de la santé mentale sont le plus souvent associés à des modifications du mode de vie, du comportement, de l'activité physique et des habitudes alimentaires, susceptibles d'augmenter le risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires [73]. En effet, les choix alimentaires malsains et l'inactivité physique, en plus des mécanismes associés possibles spécifiques à la maladie, peuvent contribuer à l'obésité chez les personnes souffrant de graves problèmes de santé mentale. Néanmoins, l'utilisation d'antipsychotiques, en particulier atypiques, semble être le facteur le plus important lié à la prise de poids [69].

La possibilité de l'impact de ces médicaments sur le métabolisme du glucose et sur le risque de DT2 a été identifiée pour la première fois dans des études animales en 1955 [1]. Par la suite, deux méta-analyses ont rapporté que la prévalence globale du diabète chez les patients souffrant de psychose à épisodes multiples était de 13% [74] et 10% [75], contre 3 à 5% dans la population générale. Ces deux études ont également montré que les anomalies métaboliques surviennent souvent assez rapidement après le début du traitement antipsychotique. Une autre méta-analyse portant sur 438 245 personnes souffrant de graves problèmes de santé mentale a montré que la prévalence du diabète avant le traitement antipsychotique était en moyenne de 2,9%, augmentant à 11,3% chez les personnes recevant un traitement antipsychotique. Une prévalence plus élevée du diabète a été observée pour tous les antipsychotiques (première et deuxième générations) à l'exception de l'aripiprazole et de l'amisulpride [76].

Des essais contrôlés randomisés et des études observationnelles de population ont tout de même montré que le risque de développer un diabète diffère nettement entre les différents composés : le risque serait plus élevé avec la clozapine et l'olanzapine, intermédiaire pour la rispéridone et la quétiapine et le plus faible pour l'aripiprazole, qui a un mode d'action différent [76,77] (*Tableau 2*). L'olanzapine et la clozapine seraient associées à une hyperglycémie, soit secondairement à une prise de poids et à une dyslipidémie, soit indépendamment de toute perturbation du poids [78–80].

Une autre méta-analyse a comparé le risque de diabète nouveau chez les patients schizophrènes sous médicaments antipsychotiques de première ou de deuxième génération. Le risque était alors 32% plus élevé chez les patients prenant des médicaments de deuxième génération. Des analyses de sensibilité ont montré que le risque accru de diabète nouveau pour ces médicaments de deuxième génération était le suivant : rispéridone RR=1,16, quétiapine RR=1,28, olanzapine RR=1,28 et clozapine RR=1,39 [81].

Tableau 2 : Anomalies métaboliques associées aux antipsychotiques atypiques [1]

Médicament	Prise de poids	Aggravation profil lipidique	Risque de DT2
Olanzapine	+++	+++	+++
Clozapine	+++	+++	+++
Quétiapine	++	++	++
Risperidone	++	++	++
Zotépine	++	NR	NR
Sertindole	++	+	+
Paliperidone	++	+	+
Liperidone	++	+	+
Asenapine	±	+	+
Ziprasidone	±	+	+
Aripiprazole	±	+	+
Amisulpride	±	+	+
Lurasidone	±	+	+

Effet substantiel (+++); Effet intermédiaire (++) ; Petit effet (+) ; Résultats discordants (±) ; Non renseigné (NR)

En revanche, une étude observationnelle n'a signalé aucune association entre le traitement par un médicament antipsychotique et un risque accru de DT2 après ajustement des données démographiques, économiques et d'autres facteurs de risque liés au mode de vie [82]. De même, un certain nombre de grandes études ont fait preuve d'incohérence [82,83].

Mécanisme(s)

Les antipsychotiques agissent principalement en inhibant les récepteurs dopaminergiques mais ils peuvent également antagoniser les récepteurs 5-HT_{2C}. La sérotonine agit sur les récepteurs 5-HT_{2C} pour stimuler les neurones anorexigènes et diminuer l'appétit. Les antipsychotiques

peuvent alors induire une prise de poids par augmentation de l'appétit [84,85], expliquée par le blocage de ces récepteurs sérotoninergiques. De plus, l'inhibition des récepteurs à l'histamine H1 ainsi que la réduction de la dépense énergétique via un effet sédatif qui réduit les mouvements volontaires [85] pourraient également contribuer à la prise de poids [84]. Les antipsychotiques peuvent également affecter la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline, indépendamment de la prise de poids [86]. Les perturbations induites par les antipsychotiques dans l'homéostasie du glucose peuvent impliquer la signalisation cellulaire de l'insuline, la production de glucose endogène, l'absorption de glucose et la sécrétion d'insuline, impliquant ainsi différents organes clés (foie, muscle squelettique et pancréas) [87,88]. Comme l'acidocétose diabétique ne survient que dans des situations de déficit profond en insuline, le taux plus élevé d'acidocétose diabétique chez les personnes traitées par ASG implique que ces médicaments réduisent considérablement la sécrétion d'insuline, du moins chez certaines personnes. Cela peut se produire par perturbation de la sécrétion normale d'insuline induite par le glucose ou peut résulter d'un effet toxique direct sur les cellules β pancréatiques [84]. La dysrégulation de l'insuline induite par les ASG pourrait également être en partie due au blocage des récepteurs muscariniques centraux et périphériques [89]. En effet, l'olanzapine et la clozapine ont une grande affinité de liaison aux récepteurs muscariniques M3 et le blocage de ces récepteurs affecte la sécrétion d'insuline [82].

De plus, ces médicaments s'accumulent dans les tissus adipeux, les muscles et les graisses affectant la sensibilité périphérique à l'insuline, probablement par le biais d'effets sur les transporteurs GLUT [83,90].

Fait intéressant, la quétiapine est également un activateur du PXR [91] et l'activation de ce récepteur est fortement associée à un risque accru d'hyperglycémie, voire de diabète [92]. Toutefois, les véritables mécanismes par lesquels les activateurs PXR altèrent le métabolisme du glucose ne sont pas entièrement compris [29].

2.2 ANTIDEPRESSEURS

Les données concernant le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et le diabète sont contradictoires. De nombreuses études ont rapporté que l'hyperglycémie et le diabète sucré pourraient être induits par les antidépresseurs, notamment les antidépresseurs tricycliques

[93–95]. En revanche, il n'a pas été démontré que de faibles doses augmentaient le risque de troubles glycémiques [94] et d'autres études suggèrent que ces traitements ne seraient pas à risque de diabète sucré à court terme [96]. En effet, les modifications de l'équilibre glycémique après le début d'un traitement antidépresseur peuvent également être dues à des changements d'humeur et des changements de mode de vie [97].

A titre d'exemple, nous pouvons citer un cas d'hyperglycémie induite par la desvenlafaxine qui a été rapporté chez une femme de 59 ans atteinte de DT2 dont la glycémie moyenne a augmenté 1 mois après le passage de la venlafaxine à la desvenlafaxine [98].

Mécanisme(s)

L'effet des antidépresseurs sur l'équilibre glycémique semble différent selon la classe d'antidépresseurs.

Les antidépresseurs tricycliques (ATC) ont été associés à une hyperglycémie par résistance à l'insuline [99] tandis que certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et le bupropion, utilisés à court terme, ont entraîné une amélioration de l'équilibre glycémique [100,101]. En revanche, l'utilisation au long cours de certains ISRS, et particulièrement la paroxétine, peut induire une hyperglycémie par l'intermédiaire d'une prise de poids, entraînant une résistance à l'insuline [102].

2.3 ANTI-EPILEPTIQUES

La phénytoïne, largement utilisée dans le traitement de l'épilepsie, est connue pour provoquer une hyperglycémie à doses supra-thérapeutiques [103,104]. L'acide valproïque est également connu pour induire une prise de poids et une hyperglycémie chez les adultes et les enfants. A titre d'exemple, dans une étude clinique, une altération de l'équilibre glycémique a été identifiée chez 18% des patients épileptiques traités par l'acide valproïque [105].

Mécanisme(s)

Les deux mécanismes suggérés de l'hyperglycémie induite par la phénytoïne sont l'inhibition de la libération d'insuline et l'augmentation de la résistance à l'insuline [106,107]. La

phénytoïne est aussi un activateur de PXR pouvant être à risque accru d'hyperglycémie, voire de diabète [29].

Concernant l'acide valproïque, le mécanisme de l'hyperglycémie est supposé être associé à une résistance à l'insuline due à une prise de poids. Cette prise de poids serait liée à l'effet modulateur de l'acide valproïque sur de multiples neurotransmetteurs impliqués dans l'appétit et la satiété, notamment la leptine, le neuropeptide Y, la ghréline et l'adiponectine [3].

3. ANTI-INFECTIEUX

3.1 ANTIBACTERIENS

3.1.1 Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones semblent être la classe d'antibiotiques la plus susceptible d'induire une hyperglycémie [108]. En effet, dans une étude de cohorte rétrospective sur des patients ambulatoires avec une nouvelle prescription de fluoroquinolones, les rapports de cotes pour l'hyperglycémie étaient de 4,5 pour la gatifloxacine, 1,8 pour la lévofloxacine et 1,0 pour la ciprofloxacine [109]. Le risque d'hyperglycémie semble donc être plus important avec la gatifloxacine, une quinolone de 4^{ème} génération, qu'avec les autres fluoroquinolones [110].

Mécanisme(s)

Le mécanisme de l'hyperglycémie induite par les fluoroquinolones est mal compris mais implique probablement une diminution de la sécrétion d'insuline [111]. Ce trouble de l'équilibre glycémique serait également médié par l'action des fluoroquinolones sur le transporteur de glucose GLUT-1, responsable du transport du glucose dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques. De plus, des études chez l'animal suggèrent que la gatifloxacine peut favoriser la libération d'insuline et l'hypoglycémie en bloquant les canaux potassiques ATP-dépendants mais également déclencher la vacuolisation des cellules bêta-pancréatiques, entraînant une réduction des taux d'insuline et donc une hyperglycémie [112].

3.1.2 Antimycobactériens

L'isoniazide semble être l'antimycobactérien le plus fréquemment impliqué dans l'hyperglycémie et le diabète d'origine médicamenteuse [113]. A titre d'exemple, citons le cas

d'un enfant de 6 ans atteint de diabète induit par l'isoniazide, initialement diagnostiqué à tort comme un cas de diabète de type 1 (DT1) [113]. L'hyperglycémie induite par la rifampicine a également déjà été rapportée [114].

Mécanisme(s)

L'hyperglycémie induite par l'isoniazide serait due à sa capacité à stimuler la sécrétion de glucagon et à bloquer les étapes spécifiques du cycle de Krebs [115].

L'hyperglycémie induite par la rifampicine semble, elle, principalement due à une augmentation de l'absorption intestinale du glucose [114]. Il a également été rapporté que la rifampicine, au même titre que l'atorvastatine, inhibait de manière dose-dépendante le métabolisme et l'absorption du glucose par diminution de l'expression protéique de la GCK et du GLUT-2 [28], issue de l'inhibition du HNF4 α , elle-même induite par l'activation du PXR [29].

3.2 ANTIVIRAUX

3.2.1 Antirétroviraux

Quatre classes d'antirétroviraux peuvent être utilisées pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP) et les inhibiteurs du transfert de brins d'intégrase (INSTI) [116,117]. Le diabète de novo a été fortement associé à la thérapie antirétrovirale combinée, en particulier après une exposition de courte durée à la stavudine, à l'indinavir et à la didanosine [118]. En effet, les INTI et les IP ont été rapportés comme pouvant induire des altérations du métabolisme du glucose [119]. La didanosine, un INTI, est connue pour induire une hyperglycémie, un diabète sucré et même une hyperglycémie hyperosmolaire non cétosique. Cette hyperglycémie serait en partie liée à la toxicité pancréatique de la didanosine [120]. L'abacavir est un autre INTI dont on a rapporté un lien avec le diabète [121]. Concernant les IP, une étude de cohorte incluant 113 patients recevant un IP et 45 patients infectés par le VIH sans traitement par un IP, met en évidence une altération de la tolérance au glucose chez 16% des patients receveurs d'IP et un diabète sucré chez 7% d'entre eux [122]. Dans une autre étude chez des patients adultes séropositifs recevant des IP, l'incidence de l'intolérance au glucose a été rapportée à 46% et

l'incidence du diabète à 13% [123]. Ces résultats sont également observés chez les enfants, comme nous le montre une étude de cohorte pédiatrique sur le VIH où l'utilisation de l'amprénavir a été associée de manière indépendante à un risque quatre fois plus élevé de résistance à l'insuline, sans qu'aucun cas de diabète n'ait été rapporté chez 402 enfants [124].

La prévalence du diabète induit par le traitement antirétroviral a considérablement évolué au cours des dernières décennies, principalement en raison de changements dans l'utilisation des antirétroviraux. Par exemple, en France [118] et au Danemark [125], le risque de diabète induit par les antirétroviraux a nettement diminué après 2005, parallèlement au remplacement de la stavudine, de la didanosine et de l'indinavir par des antirétroviraux plus récents et présentant moins d'effets indésirables.

Les principaux facteurs de risque de diabète induit par les antirétroviraux sont l'âge avancé, l'origine noire ou hispanique, les antécédents familiaux de diabète, le surpoids ou l'obésité, l'adiposité abdominale, la dyslipidémie, le syndrome métabolique, les perturbations de la répartition des graisses (lipoatrophie et/ou lipohypertrophie) et le type de traitement antirétroviral [126].

Mécanisme(s)

La lipoatrophie et les perturbations de la distribution des graisses sont probablement des facteurs majeurs de résistance à l'insuline chez les personnes infectées par le VIH [116,117]. Les INTI de première génération (stavudine et zidovudine) jouent un rôle majeur dans l'apparition de la lipoatrophie et de l'hypertrophie de la graisse du tronc. Ils sont associés à une infiltration et à une inflammation des macrophages du tissu adipeux, à une toxicité mitochondriale et à une dysfonction des cellules adipeuses comprenant une résistance à l'insuline adipocytaire [127].

Le rôle des IP dans l'émergence de l'hypertrophie de la graisse du tronc est moins évident [128]. L'augmentation de la glycémie suite à un traitement par IP pourrait s'expliquer par une combinaison de résistance à l'insuline sans augmentation compensatoire de la libération d'insuline par les cellules β pancréatiques [129]. En effet, il a été démontré que les IP modifient la fonction des cellules β . Les médicaments comme le lopinavir, l'atazanavir et le ritonavir

peuvent réduire les propriétés sécrétrices d'insuline des cellules des îlots pancréatiques humains et peuvent augmenter leur apoptose [130]. Des études *in vitro* ont également montré que certains IP inhibent l'enzyme métallopeptidase de zinc (ZMP)-STE24, enzyme essentielle pour la maturation de la protéine de la matrice nucléaire prélamine-A en lamine-A. En conséquence, l'accumulation de prélamine-A induit une altération de la fonction adipocytaire et de la résistance à l'insuline, et favorise la redistribution centrale des graisses [131]. De plus, il a été démontré *in vitro* que le ritonavir est un puissant inhibiteur sélectif de GLUT-4 contribuant à l'hyperglycémie et à la résistance à l'insuline [132]. L'atazanavir lui, est le premier IP sans propriété d'inhibition du GLUT-4. Une étude rétrospective comparant le darunavir et l'atazanavir a rapporté que les patients traités par l'atazanavir avaient significativement moins d'effets indésirables métaboliques que les patients traités par le darunavir [133].

Concernant les INSTI, les mécanismes par lesquels ils provoquent une augmentation de l'adiposité sont mal compris. Cependant, il a été montré que les tissus adipeux sous-cutanés et viscéraux des macaques traités par INSTI présentaient une fibrose, une taille adipocytaire et une expression de marqueurs adipogènes accrues par rapport aux animaux non traités [134].

Ainsi, certains composés antirétroviraux (principalement les INTI et les IP de première génération) favorisent la résistance à l'insuline adipocytaire entraînant une lipotoxicité avec résistance ultérieure à l'insuline dans le foie, les muscles squelettiques et l'endothélium et une altération de la sécrétion d'insuline dans le pancréas [69]. A noter que le ritonavir fait également partie des médicaments activateur de PXR [135] associés à un risque d'hyperglycémie voire de diabète, malgré un mécanisme encore peu compris [29].

3.2.2 Autres antiviraux

L'oseltamivir, utilisé dans le traitement de la grippe A et la grippe B, a déjà été signalé comme pouvant induire une hyperglycémie [136].

3.3 ANTIPARASITAIRES

3.3.1 Antiprotozoaires

La pentamidine est un agent antiprotozoaire utilisé pour la prophylaxie et le traitement de l'infection à *Pneumocystis jirovecii* et connu pour provoquer de graves perturbations de

l'équilibre glycémique, autant hypoglycémique qu'hyperglycémique [137]. Plusieurs cas de diabète insulino-dépendant après un traitement à la pentamidine ont été rapportés [138,139].

Dans une étude portant sur 128 patients adultes sous pentamidine, 48 (38%) d'entre eux ont développé une dysglycémie : 7 hypoglycémies, 18 hypoglycémies suivies d'un diabète et 23 diabètes seuls [140].

Mécanisme(s)

Plus de la moitié des patients qui ont développé une hyperglycémie ont eu besoin d'insuline et présentaient de faibles taux de peptide C, ce qui plaide en faveur d'une insulino-pénie [140]. Le mécanisme exact de l'hyperglycémie induite par la pentamidine reste incertain mais il semble être lié à un dysfonctionnement direct des cellules β pancréatiques [141].

4. ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS

4.1 ANTINEOPLASIQUES

4.1.1 Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire

Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI), tels que le nivolumab et le pembrolizumab, des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de la mort programmée 1 (PD-1), et l'ipilimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'antigène 4 des lymphocytes T (CTLA-4), permettent l'activation du système immunitaire pour surmonter l'immunosuppression induite par la tumeur [142].

Ces ICI sont associés à l'apparition d'endocrinopathies potentiellement mortelles, y compris le diabète de novo [143–146]. Nous pouvons citer, à titre d'exemple, le cas d'un homme de 66 ans ayant présenté une hyperglycémie de novo probablement due à un DT1 à médiation immunitaire, secondaire à la destruction des cellules β pancréatiques, après un traitement par ipilimumab et nivolumab pour un mélanome métastatique [142].

La physiopathologie et la manifestation clinique du diabète associé aux ICI ressemble souvent à celles du DT1 [143,145]. Cependant, certaines personnes peuvent présenter un DT2 ou une

hyperglycémie qui s'aggrave dans le contexte d'une dysglycémie ou d'un diabète préexistant [147].

Les présentations cliniques restent diverses, allant de l'hyperglycémie asymptomatique ou des symptômes classiques du diabète comme la polyurie et la polydipsie à l'acidocétose diabétique potentiellement mortelle [148]. Le délai entre l'initiation de l'ICI et le diagnostic de diabète varie aussi grandement, allant de quelques jours à plusieurs mois [149].

Selon une méta-analyse de 40 essais portant sur 24 596 personnes, les événements spécifiques liés aux ICI en rapport avec le diabète sont rares. Cependant, par rapport au placebo ou à d'autres stratégies thérapeutiques, les ICI augmenteraient significativement le risque d'hyperglycémie grave, de DT1 de tous grades et de DT1 grave [150].

Une étude rétrospective des données du système de déclaration des événements indésirables de la FDA des États-Unis, « FDA Adverse Event Reporting System » (FAERS), a identifié 735 cas de diabète de novo associés à des ICI entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2019, avec une incidence globale estimée à 1,27% [151]. Parmi ces 735 cas, 183 (24,90%) avaient un DT1 fulminant, 338 (45,99%) se sont présentés avec une acidocétose diabétique, 183 (24,90%) ont eu des effets potentiellement mortels et 41 (5,58%) sont décédés [151].

A noter que comparativement à la thérapie anti-PD-1 ou anti-ligand de mort programmée 1 (PDL-1), les personnes traitées avec des agents anti-CTLA-4 étaient significativement moins susceptibles de développer un diabète [149].

Mécanisme(s)

Le mécanisme suspecté est une destruction aiguë des cellules β pancréatiques, confirmée par une diminution marquée des concentrations de peptide C [146]. En effet, l'immunoréactivité médiée par les ICI peut également être déclenchée contre les tissus normaux tels que les cellules β pancréatiques, expliquant la possible apparition de DT1. En revanche, la pathogenèse précise de cet événement indésirable reste peu comprise [69].

Il a été suggéré que la présence d'anticorps anticellulaires des îlots pancréatiques ou de génotypes avec antigène des leucocytes humains (HLA) sensibles (ex. : DR4-DQ4) pourrait

indiquer un risque plus élevé d'hyperglycémie [149,152]. Cependant, seulement environ la moitié des personnes atteintes de diabète lié à un ICI était positive pour au moins un anticorps anti-îlots, l'anticorps anti-TAG étant le plus courant [143,149].

Concernant les anti-CTLA-4, ils ciblent un récepteur de surface cellulaire, régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T. Cependant, CTLA-4 n'est pas exprimé dans les cellules β pancréatiques, ce qui expliquerait le plus faible risque de diabète avec les anti-CTLA-4 en l'absence de pancréatite [69].

4.1.2 Inhibiteurs de tyrosine-kinase

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) comme l'alectinib, l'axitinib, le céritinib, le dabrafenib, le rocilétinib et le trametinib ont été signalés comme pouvant entraîner une hyperglycémie [153]. Les informations officielles pour le ceritinib, le dabrafenib et le trametinib comportent d'ailleurs des avertissements et des précautions spécifiques à cet égard. De plus, une analyse de la base de données de pharmacovigilance japonaise a montré que le céritinib, pourrait être également associé de manière significative à l'hyperglycémie dans des contextes cliniques [154].

Mécanisme(s)

La compréhension des mécanismes moléculaires des changements induits par les ITK dans l'homéostasie du glucose est compliquée par le fait que les ITK d'une même classe thérapeutique ou chimique peuvent être associés à une hypoglycémie ou à une hyperglycémie [153]. L'hypothèse actuelle est que les structures des sites de liaison à l'adénosine triphosphate des inhibiteurs de tyrosine kinase seraient similaires à ceux du récepteur à l'insuline entraînant son blocage [154]. A noter que le céritinib bloquerait le récepteur à l'insuline avec une plus grande puissance que le crizotinib et l'alectinib, expliquant un risque d'hyperglycémie plus élevé avec le céritinib [154].

4.1.3 Autres agents antinéoplasiques

Autres anticorps monoclonaux

L'hyperglycémie est un des événements indésirables les plus couramment observés lors des essais cliniques des anticorps monoclonaux inhibant le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1R) [153]. A titre d'exemple, une analyse de 15 études portant sur divers anticorps monoclonaux, soit en tant qu'agents seuls, soit en association avec d'autres agents, a révélé que l'hyperglycémie était le cinquième événement indésirable le plus fréquent. Les trois anticorps les plus suspects étaient le teprotumumab, le figitumumab et le cixutumumab [155].

Le dalotuzumab, un autre anticorps monoclonal spécifique de l'IGF-1R, a induit une hyperglycémie chez 19% à 35% des patients des études de phase I [156] [157].

Le brentuximab est également un anticorps monoclonal pouvant induire une hyperglycémie, en particulier lors d'un traitement à forte dose [158]. Cette hyperglycémie peut être grave et aboutir à une acidocétose diabétique, comme il a déjà été rapporté chez un homme de 23 ans [159].

L-asparaginase

La L-asparaginase est un agent antinéoplasique associé à une hyperglycémie chez environ 10% des patients traités. Cette hyperglycémie pouvait se présenter sous la forme d'une légère intolérance au glucose comme d'une hyperglycémie sévère, y compris avec des complications métaboliques [160]. L'acidocétose diabétique est une complication rare mais grave de ce traitement et une acidocétose fatale suite à un traitement par L-asparaginase a déjà été observée [161].

Mécanisme(s)

L'hyperglycémie induite par la L-asparaginase est probablement due à un défaut de sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques [162]. Il existe d'autres mécanismes impliqués dans l'hyperglycémie induite par la L-asparaginase comme le dysfonctionnement des cellules β secondaire à la pancréatite, l'altération de la fonction des récepteurs de l'insuline et l'hyperglucagonémie [3].

Acétate de mégésterol

L'acétate de mégestrol, un médicament semblable à la progestérone, a montré une augmentation significative des taux d'insuline chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein [163]. Pourtant, un cas de diabète sucré induit par l'acétate de mégestrol chez un patient atteint du syndrome d'immunodéficience acquise a déjà été rapporté dans la littérature [164].

Mécanisme(s)

Le mécanisme impliqué dans l'hyperglycémie induite par l'acétate de mégestrol serait alors une résistance à l'insuline [164].

Autres chimiothérapies

Les chimiothérapies classiques comprenant les antibiotiques cytotoxiques, les agents alkylants, les agents antimicrotubules, les antimétabolites et les inhibiteurs de la topoisomérase, sont des piliers de nombreux schémas thérapeutiques contre le cancer [165].

Bien que ces traitements n'interagissent pas directement avec le métabolisme cellulaire du glucose, certains agents chimiothérapeutiques comportent un risque plus élevé d'hyperglycémie [166].

A titre d'exemple, le docétaxel, seul ou en association, peut favoriser l'hyperglycémie, ainsi que les thérapies de suppression androgénique [167]. La décitabine, analogue du désoxynucléotide cytidine, le bortézomib, inhibiteur de protéasome, le temzolomibe, agent alkylant, et le vorinostat, inhibiteur d'histone désactétylase, sont également des médicaments antinéoplasiques connus pour induire une hyperglycémie [168–171].

L'étude des effets sur le métabolisme reste compliquée par le fait que ces médicaments chimiothérapeutiques sont souvent administrés en association avec les glucocorticoïdes (GC), qui induisent eux-mêmes une résistance à l'insuline [172].

Dans une étude rétrospective chez les patients atteints d'un cancer colorectal traités au 5-fluorouracile (5-FU), un traitement adjuvant et palliatif, 23% ont développé une hyperglycémie (11% d'altération de la glycémie à jeun, 12% de diabète) ; 75% des patients qui ont développé

un diabète l'ont fait pendant le traitement chimiothérapeutique et les 25% restants environ un an après le traitement par le 5-FU [173].

Dans une étude animale réalisée sur des rats, le traitement par doxorubicine augmentait la résistance à l'insuline et provoquait une augmentation massive des niveaux de glucose dans le sang [174].

Nous pouvons également citer un cas d'hyperglycémie associée à l'épirubicine, une anthracycline, et au cyclophosphamide, un agent alkylant, rapporté dans la littérature [175].

Mécanisme(s)

Les traitements anticancéreux tels que les chimiothérapies, les thérapies hormonales et les médicaments ciblés peuvent induire une hyperglycémie par résistance à l'insuline [165].

Pour le cyclophosphamide, il a été rapporté que ce médicament induisait une hyperglycémie et un DT1 secondairement à la présence d'anticorps dirigés contre les cellules des îlots pancréatiques [176]. Le cyclophosphamide et l'épirubicine seraient même capables d'altérer la réponse immunitaire en agissant synergiquement pour causer des dommages immunologiques aux îlots du pancréas [175].

Pour la doxorubicine, la diminution de la sensibilité au glucose dans le muscle squelettique serait liée à la diminution de l'activité de la protéine AMPk (protéine kinase activée par l'AMP), impliquée dans la translocation du récepteur GLUT-4 au niveau de la membrane plasmique [174].

4.2 IMMUNOSUPPRESSEURS

4.2.1 Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN), comme le tacrolimus et la ciclosporine, sont des immunosuppresseurs largement utilisés à la suite d'une transplantation. Ces médicaments bloquent la réponse immunitaire médiée par les cellules T en inhibant l'activité de la calcineurine phosphatase. Cependant, la calcineurine est largement distribuée dans d'autres tissus, y compris le pancréas, et son utilisation a été associée à l'hyperglycémie [3]. Parmi tous

les ICN, le tacrolimus est celui qui est associé à une plus grande incidence de diabète post-transplantation [2]. En effet, comparé à la ciclosporine, le tacrolimus a été associé à des taux plus élevés d'hyperglycémie, probablement en raison de la concentration tissulaire différentielle de leurs protéines de liaison : la protéine de liaison du tacrolimus est fortement concentrée dans les cellules β pancréatiques tandis que la protéine de liaison de la ciclosporine est préférentiellement localisée dans le cœur, le foie et les reins [177].

A titre d'exemple, dans une étude portant sur 229 enfants atteints de diabète sucré post-transplantation, le taux de diabète associé à l'utilisation du tacrolimus était multiplié par 9,1 par rapport à l'utilisation de la ciclosporine [178].

Mécanisme(s)

Le mécanisme de l'hyperglycémie induite par les ICN est multifactoriel mais s'explique par une diminution de la sécrétion d'insuline favorisée par la calcineurine [179], affectée depuis la transcription de l'acide ribonucléique messager (ARNm) jusqu'à la modification post-translationnelle [180]. Les résultats d'études cliniques rapportant les effets du tacrolimus sur la sécrétion d'insuline suggèrent que le tacrolimus diminue la sécrétion d'insuline, quelle que soit la tolérance initiale au glucose, sans modification de la sensibilité à l'insuline [181].

4.2.2 Inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR)

En clinique, le traitement par inhibiteurs de mTOR augmente la glycémie chez les patients transplantés diabétiques et non diabétiques ainsi que chez les patients cancéreux [182–184]. L'hyperglycémie induite par les inhibiteurs de mTOR a été signalée avec une incidence allant de 13% à 50% dans les essais cliniques dans lesquels ils étaient utilisés comme médicaments anticancéreux [185].

Le sirolimus, également connu sous le nom de rapamycine, est utilisé comme immunosuppresseur puissant après une transplantation. Une étude sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la réponse des cellules β pancréatiques suite à l'arrêt d'un ICN et au passage au sirolimus chez 41 patients transplantés rénaux suggère que le passage au sirolimus a été associé à une augmentation de 30% de l'incidence de l'intolérance au glucose et de la survenue de diabète [186]. Le risque d'apparition d'un nouveau diabète était de 60%

plus élevé chez les adultes ayant subi une transplantation rénale et recevant du sirolimus en association avec la ciclosporine que chez ceux traités par la ciclosporine associée à d'autres agents immunosuppresseurs (comme le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine) [187]. Cependant, l'effet hyperglycémiant du sirolimus semble être nettement inférieur à celui du tacrolimus car une amélioration de l'hyperglycémie a été observée chez les patients qui sont passés du tacrolimus au sirolimus [188]. Une autre étude ne retrouvait pas de différence dans l'incidence du diabète chez les transplantés rénaux traités par tacrolimus, qu'ils aient reçu du sirolimus ou du mycophénolate mofétil en association [189].

Dans une analyse de la base de données de pharmacovigilance du Japon, l'évérolimus était le troisième médicament le plus fréquemment associé à l'hyperglycémie ou au diabète après la prednisolone et le tacrolimus [185].

Le lien entre évérolimus et hyperglycémie a été confirmé dans une méta-analyse d'essais cliniques randomisés [190].

Une hyperglycémie a aussi été mise en évidence chez des patients traités par temsirolimus dans un essai randomisé de phase III [191,192] et chez des patients traités par ridaforolimus dans un essai randomisé de phase II [193].

Mécanisme(s)

La voie mTOR est une voie importante pour la sécrétion et la sensibilité à l'insuline [194]. Des études fondamentales et cliniques suggèrent que les inhibiteurs de mTOR peuvent provoquer une hyperglycémie en induisant la combinaison d'une altération de la sécrétion d'insuline et d'une résistance à l'insuline [194–198].

Des études sur des rongeurs ont montré que le traitement chronique par sirolimus induit une intolérance au glucose, réduit les taux plasmatiques d'insuline et augmente la résistance à l'insuline [199]. De plus, il réduit la masse des cellules β pancréatiques et les niveaux d'insuline chez la souris [200].

Les inhibiteurs de mTOR agissent principalement sur la cible du complexe 1 de la rapamycine chez les mammifères (mTORC1). Cependant, à des concentrations plus élevées et lors d'une

utilisation à long terme, la cible du complexe 2 de la ramapycine chez les mammifères (mTORC2) peut être inhibée. L'inhibition de mTORC2 entraîne alors une diminution de la phosphorylation de l'AKT, protéine kinase essentielle dans la régulation du métabolisme du glucose, aboutissant à une résistance à l'insuline [201,202]. Toujours dans des modèles de souris, il a été démontré que la perturbation de mTORC2 entraîne une altération de la tolérance au glucose et une augmentation de la résistance à l'insuline, contrairement à l'inhibition de mTORC1 [203].

Il a également été démontré que l'inhibition de mTOR par AZD8055, un inhibiteur sélectif de la kinase mTOR, réduit l'absorption du glucose stimulée par l'insuline dans les muscles [195] tandis que l'inhibition de mTOR par le sirolimus s'est avérée associée à une réduction de la sécrétion d'insuline induite par le glucose à partir des cellules β pancréatiques *in vivo* [197].

4.2.3 Basiliximab

Le basiliximab, un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre le récepteur de l'interleukine (IL) 2, est utilisé pour prévenir le rejet aigu chez les patients ayant subi une transplantation rénale. Étant donné que l'IL-2 est également nécessaire au maintien de l'autotolérance immunologique par les cellules T régulatrices naturelles, le basiliximab peut augmenter le risque de maladies auto-immunes, y compris le DT1 [204]. Une augmentation du taux de diabète de novo après une transplantation rénale a d'ailleurs été constatée chez les patients adultes qui avaient reçu un traitement d'induction comprenant du basiliximab avec un risque relatif de 2,3 (IC 95% 1,4-3,9) par rapport à celui des patients sans induction [205].

Toutefois, étant donné que le basiliximab est généralement utilisé pendant une courte période et en association avec d'autres agents diabéto-gènes, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer sa signification clinique [3].

Mécanisme(s)

Le mécanisme associé à ce diabète de novo post-transplantation serait une altération directe des cellules bêta pancréatiques [205].

4.2.4 Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF alpha)

Thalidomide

Le thalidomide a lui aussi déjà été associé à une hyperglycémie, comme cela a été rapporté dans la littérature chez un patient de 70 ans ayant développé un diabète peu après l'instauration d'un traitement par thalidomide [206].

Les auteurs d'une étude randomisée de phase II, portant sur le cancer de la prostate, ont également observé que la diminution de la dose de thalidomide améliorait l'hyperglycémie [207].

Mécanisme(s)

Les mécanismes suspectés seraient une augmentation de la résistance à l'insuline et donc une diminution de l'utilisation périphérique du glucose ainsi qu'une diminution de la synthèse du glycogène à partir du glucose [208].

Autres anti-TNF alpha

D'autres thérapies par anticorps monoclonaux, comme l'adalimumab, ont également été rapportées comme pouvant induire une hyperglycémie [209]. De plus, selon les documents officiels, un risque accru de DT1 a été observé lors d'essais cliniques avec l'étanercept.

Pourtant, des études animales ont montré que l'adalimumab réduisait le taux de glucose dans le sang chez des rats diabétiques [210] et une étude de cohorte rétrospective a suggéré un risque réduit de diabète sucré chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de psoriasis recevant un traitement par inhibiteurs du TNF par rapport à ceux recevant d'autres médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie [211]. Dans cette logique, le TNF- α induisant une résistance à l'insuline dans les adipocytes et les tissus périphériques, les traitements anti-TNF- α devraient réduire l'incidence de cette résistance et donc réduire le risque de développer un DT2 [212].

4.2.5 Autres médicaments immunosuppresseurs

L'effet des autres médicaments immunosuppresseurs sur l'équilibre glycémique est moins bien documenté et les résultats sont contradictoires [2].

4.3 IMMUNOSTIMULANTS

Interféron

Concernant le traitement par interféron (IFN), l'altération de la tolérance au glucose peut faire partie des effets indésirables. La fréquence de l'intolérance au glucose est d'environ 0,1 à 0,6% [213,214] et le diabète, qu'il soit insulino-dépendant ou non, est un effet indésirable rapporté [215,216].

Mécanisme(s)

La seule notion d'hyperglycémie induite par l'IFN-gamma que l'on retrouve serait liée à une résistance à l'insuline [217].

5. SYSTEME RESPIRATOIRE

5.1 AGONISTES β -ADRENERGIQUES

Les agonistes β -adrénergiques sont couramment utilisés dans l'asthme, la mucoviscidose et les maladies pulmonaires chroniques. Ils peuvent provoquer une hyperglycémie chez les patients non diabétiques, en particulier en cas de doses élevées, d'intoxication ou de traitement prolongé [218,219]. En revanche, l'effet hyperglycémique des agonistes β -2 inhalés est moins clair. Toutefois, une étude portant sur 12 enfants souffrant d'une exacerbation aiguë de l'asthme a montré qu'à forte dose, le salbutamol nébulisé entraînait une augmentation significative de la glycémie [220]. Une autre étude portant sur 10 adolescents et jeunes adultes atteints de DT1 et 9 atteints de diabète lié à la mucoviscidose, a montré que l'albutérol inhalé n'entraînait pas d'augmentation significative de la glycémie dans l'un ou l'autre groupe par rapport à un placebo [221].

Mécanisme(s)

L'hyperglycémie induite par ces agonistes adrénergiques serait liée à l'augmentation de la glycolyse et de la néogluconéogenèse musculaire et hépatique, résultant de la stimulation des récepteurs β 2 adrénergiques [222].

5.2 THEOPHYLLINE

La théophylline est un inhibiteur de la phosphodiesterase, avec une activité β adrénergique, utilisé dans le traitement des maladies pulmonaires chroniques et des exacerbations sévères de l'asthme. Elle augmente les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et son surdosage est connu pour induire une hyperglycémie [223]. A titre d'exemple, dans une série de cas pédiatriques de 125 jeunes patients intoxiqués à la théophylline, 89% présentaient une hyperglycémie [224]. Des modifications du glucose plasmatique, des acides gras libres et de l'insuline après un traitement par théophylline ont été rapportées, même à des doses thérapeutiques [225].

Mécanisme(s)

On suppose que l'hyperglycémie est causée par une augmentation des catécholamines, de l'adrénaline et de la noradrénaline dans la circulation sanguine entraînant une activité adrénergique accrue pouvant être responsable de perturbations métaboliques [226].

6. SYSTEME DIGESTIF ET METABOLISME

6.1 INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Les données cliniques sur un lien éventuel entre prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et survenue de diabète sont peu nombreuses et avec des résultats divergents. En avril 2022, à partir des données de la base nationale de santé italienne, une étude cas-témoin nichée a été réalisée dans une cohorte d'utilisateurs d'IPP entre 2010 et 2015. Les cas avaient développé un diabète pendant le suivi et des témoins étaient appariés sur le sexe, l'âge et l'état clinique. L'exposition aux IPP était mesurée en 4 groupes selon la durée du traitement : moins de 8 semaines ; entre 8 semaines et 6 mois ; entre 6 mois et 2 ans ; supérieure à 2 ans. L'étude montrait que l'utilisation prolongée d'IPP était associée à un risque accru de diabète, particulièrement chez les sujets âgés de 40 à 65 ans et ayant des antécédents médicaux plus complexes. En comparant par rapport au groupe ayant pris le traitement moins de 8 semaines, le risque était ainsi accru de 19% chez les patients prenant un IPP pour une durée comprise entre 8 semaines et 6 mois, 43% lorsque la durée de traitement était comprise entre 6 mois et 2 ans et 56% lorsqu'elle était supérieure à 2 ans [227].

Mécanisme(s)

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer le lien entre un traitement par IPP et la survenue d'un diabète. Ce dernier pourrait être induit par l'hypomagnésémie engendrée par les IPP pouvant provoquer une inflammation de bas grade et une insulino-résistance, par une diminution du taux d'IGF-1, par des modifications du microbiote intestinal pouvant être à l'origine de modification de la sécrétion de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ou encore par l'activation du récepteur au prégnane X.

7. ANTI-INFLAMMATOIRES

7.1 GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes (GC) sont fréquemment utilisés dans la prise en charge des affections inflammatoires et des maladies auto-immunes et l'hyperglycémie et le diabète font partie de leurs effets indésirables courants et bien décrits [2]. Le diabète induit par les GC est reconnu depuis plus de 60 ans [228] et est également connu sous le nom de diabète stéroïdien [2]. Lorsque le diabète est préexistant, l'exposition aux GC aggrave l'homéostasie du glucose. En l'absence de diabète préexistant, la prévalence du diabète induit par les GC varie de 2% en médecine générale ambulatoire à 32% chez les personnes ayant subi une greffe d'organe ou une polyarthrite rhumatoïde [228].

Cependant, certaines personnes traitées par GC ne développent pas de diabète. Cela suggère que le diabète induit par les GC survient préférentiellement chez les personnes vulnérables, la durée du traitement et la dose quotidienne de GC étant des déterminants clés du risque de diabète [229]. De plus, les caractéristiques individuelles tels qu'un IMC élevé, un âge avancé, une origine afro-américaine ou des antécédents familiaux de diabète peuvent prédisposer à l'hyperglycémie [228] ou au diabète induit par les GC [230].

La surveillance continue du taux de glucose sanguin a montré que l'hyperglycémie survient l'après-midi et le soir [231], en particulier avec les GC à action intermédiaire (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone), administrés en dose unique le matin, schéma posologique le plus fréquemment prescrit [69].

Les GC injectés localement sont également associés à des troubles glycémiques, bien qu'à un taux relativement plus faible, chez les personnes sans diabète antérieur et chez les personnes

diabétiques [232,233]. Cependant, la réponse glycémique aux injections intra-articulaires varie considérablement selon le nombre d'articulations injectées et selon le type et la dose de GC [233].

Un coma hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique secondaire à l'utilisation de GC a également été rapporté [234,235] et une méta-analyse en 2014 a indiqué que les taux d'hyperglycémie ou de diabète induits par les GC chez les patients non diabétiques étaient respectivement de 32,3 et 18,6% [236].

Mécanisme(s)

Les principaux mécanismes de l'hyperglycémie induite par les GC sont la diminution de la sécrétion d'insuline par des effets délétères des GC sur les cellules β pancréatiques [237], la diminution de la sensibilité à l'insuline, l'augmentation de la production hépatique de glucose par induction de la gluconéogenèse ainsi que le dysfonctionnement du tissu adipeux avec la prise de poids [69].

En effet, les GC activent des enzymes et des gènes impliqués dans le métabolisme du glucose, potentialisent d'autres hormones qui régulent l'homéostasie du glucose telles que le glucagon et antagonisent l'action métabolique de l'insuline [238,239]. Dans le muscle squelettique, les GC réduisent la sensibilité à l'insuline, diminuant l'absorption du glucose, et inhibent la synthèse du glycogène [230]. De plus, ils modifient l'expression et/ou la phosphorylation des principaux effecteurs de la voie de signalisation de l'insuline, entraînant une diminution de l'expression de GLUT-4 au niveau de la membrane plasmique [240].

Les GC favorisent également une expansion viscérale exagérée du tissu adipeux, associée à un risque plus élevé de diabète. Cet effet pourrait impliquer des mécanismes complexes et complémentaires comme une densité plus élevée de récepteurs aux GC dans le tissu adipeux viscéral ou encore une activité plus élevée de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 11, qui régénère le cortisol de la cortisone (ou la prednisolone de la prednisone), amplifiant l'action locale des GC [241].

De plus, ils favorisent l'hypertrophie adipocytaire en augmentant la différenciation des adipocytes et le stockage des lipides et ils stimulent également la lipolyse par l'activation de la lipase et des catécholamines hormonosensibles [230]. Ces effets sur la lipolyse peuvent altérer la sensibilité et la sécrétion d'insuline. Il a d'ailleurs récemment été montré que le récepteur adipocytaire aux GC joue un rôle primordial dans la modulation de l'expansion du tissu adipeux et de l'homéostasie du glucose dans tout l'organisme [242].

A noter que les GC modulent également l'expression et la sécrétion d'adipokines, telles que l'adiponectine, la leptine et la résistine [243].

De plus, dans les cellules β pancréatiques, l'exposition chronique à de fortes doses de GC inhibe la production et la sécrétion d'insuline [237]. Cependant, même si le diabète induit par les GC reflète l'incapacité des cellules β à surmonter la résistance à l'insuline, certaines données récentes suggèrent que les GC peuvent favoriser la synthèse et la sécrétion d'un facteur circulant qui induit le développement des cellules β et la synthèse de l'insuline [244].

Enfin, il est intéressant de souligner que la dexaméthasone est également un médicament activateur du PXR qui, comme expliqué précédemment, peut être associé à un risque d'hyperglycémie voire de diabète sans mécanisme véritablement décrit [29].

7.2 AUTRES ANTI-INFLAMMATOIRES

D'autres classes d'anti-inflammatoires telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), avec particulièrement les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), sont retrouvées parmi les classes médicamenteuses susceptibles d'induire une hyperglycémie et/ou un diabète dans les données officielles. Ainsi, le risque d'hyperglycémie est mentionné dans le RCP du parécoxib.

8. SYSTEME GENITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES

8.1 HORMONES SEXUELLES

Le récepteur alpha des œstrogènes joue un rôle important dans la régulation de la biosynthèse de l'insuline, de la sécrétion d'insuline et de la survie des cellules β pancréatiques. On peut donc s'attendre à ce que l'inhibition pharmacologique de la signalisation des œstrogènes influence

la sensibilité à l'insuline [245]. Pourtant, les contraceptifs oraux contenant de fortes doses d'œstrogène peuvent induire une hyperglycémie. Cette hyperglycémie n'est pas observée avec les contraceptifs oraux combinés qui contiennent des doses plus faibles d'œstrogène [246]. Les formes à progestatif seul ont le profil métabolique le plus favorable et l'effet varie en fonction de la voie d'administration, l'effet étant moindre avec les voies transdermiques qu'avec la voie orale [3]. Cependant, dans une revue évaluant l'effet des contraceptifs hormonaux sur le métabolisme des glucides chez les femmes en bonne santé et celles à risque de diabète, aucune différence majeure dans le métabolisme du glucose n'a été trouvée entre les différents contraceptifs hormonaux [247]. Globalement, les données sur les thérapies hormonales restent limitées et montrent des résultats contradictoires qui peuvent être influencés par des différences dans les populations de patients et les méthodes de détermination de la sensibilité à l'insuline [165].

A l'inverse, le raloxifène et le tamoxifène sont des anti-estrogènes inhibant les récepteurs aux oestrogènes. Les données concernant le raloxifène sont hétérogènes : des études ne montraient aucun effet indésirable sur la sensibilité à l'insuline après trois mois de traitement chez les femmes ménopausées diabétiques ou non diabétiques [248,249] ; un autre essai randomisé contrôlé par placebo suggérait que trois mois de traitement par raloxifène avait permis d'améliorer la sensibilité à l'insuline chez les femmes post-ménopausées résistantes à l'insuline [250]. Un seul essai portait sur le traitement à plus long terme, avec un traitement au tamoxifène à faible dose pendant 2 ans. Ce traitement a diminué la sensibilité à l'insuline chez les femmes préménopausées par rapport au traitement par placebo [251].

Les œstrogènes circulants peuvent également être indirectement abaissés à l'aide d'antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines et/ou en inhibant l'enzyme aromatasase, qui convertit les androgènes en œstrogènes. En revanche, un traitement de trois mois avec l'anastrozole, un inhibiteur de l'aromatase, n'a pas influencé la sensibilité à l'insuline chez les hommes âgés ayant un faible taux de testostérone [252].

A noter que les androgènes sont également retrouvés parmi les classes médicamenteuses susceptibles d'induire une hyperglycémie et/ou un diabète dans les données officielles. Ainsi

une diminution de la tolérance aux glucides est indiquée dans le RCP de l'androgène noréthandrolone.

Mécanisme(s)

L'hyperglycémie induite par les thérapies hormonales pourrait provenir d'une diminution de la tolérance au glucose et d'une augmentation de la résistance à l'insuline [253]. Les œstrogènes sont plus fortement associés à la résistance à l'insuline mais les progestatifs peuvent également provoquer une résistance à l'insuline [254].

8.2 INHIBITEURS DE LA 5 α -REDUCTASE

Le finastéride et le dutastéride sont des inhibiteurs de la 5 α -réductase utilisés dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et dans l'alopecie androgénétique. Ils agissent en bloquant la transformation de la testostérone en 5 α -dihydrotestostérone et leur impact négatif sur la fonction métabolique a déjà été décrit [255].

Mécanisme(s)

L'inhibition de la formation de la 5 α -dihydrotestostérone entrainerait une accumulation de graisse dans le foie, une augmentation de la synthèse du glucose et une réduction de l'élimination du glucose, contribuant potentiellement à l'hyperglycémie [255].

9. HORMONES SYSTEMIQUES À L'EXCLUSION DES HORMONES SEXUELLES ET INSULINES

9.1 HORMONES HYPOPHYSAIRES ET HYPOTHALAMIQUES

Hormone de croissance

L'hormone de croissance (GH) recombinante est largement utilisée pour le traitement du déficit en GH ainsi que pour d'autres étiologies de la petite taille. Il a été démontré qu'un traitement au long cours par la GH pouvait provoquer une hyperglycémie [256]. Une étude portant sur plus de 23 000 enfants a montré que le traitement par la GH multipliait par 6 le risque de développement d'un DT2 mais n'avait aucun effet sur le risque de DT1. Dans la majorité des cas, il s'agissait de patients post-pubères qui présentaient d'autres facteurs de risque de

diabète. La résolution du diabète après l'arrêt du traitement n'a d'ailleurs pas toujours été observée [257]. Chez les enfants atteints de DT1, le traitement par la GH entraînerait une augmentation de la dose quotidienne totale d'insuline, ce qui confirme un effet sur le métabolisme du glucose indépendant de la sécrétion d'insuline [258].

Mécanisme(s)

L'hyperglycémie induite par la GH proviendrait d'une résistance à l'insuline et d'une inhibition de l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques [256]. Ainsi, la GH antagonise les effets de l'insuline sur le métabolisme des lipides et du glucose [259]. De nombreuses études chez des sujets sains ont suggéré qu'un niveau élevé d'acides gras libres serait impliqué dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline. Cette implication confirmerait le lien de causalité entre les effets lipolytiques et les effets antagonistes de l'insuline de la GH [260].

Analogues de la somatostatine

L'octréotide et le pasiréotide sont des analogues de la somatostatine utilisés pour le traitement de l'acromégalie, des tumeurs neuroendocrines et des hémorragies gastro-intestinales. En pédiatrie, ils sont également utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le chylothorax, l'hyperinsulinémie persistante et la diarrhée rebelle [3]. L'incidence de l'hyperglycémie varie considérablement d'une étude à l'autre. Une étude a montré une hyperglycémie chez 1/1000 jours-nourrissons chez 428 nourrissons recevant de l'octréotide [261]. Cependant, deux autres études ont montré des taux d'hyperglycémie significativement plus élevés : 45% dans une série de 29 enfants ayant reçu de l'octréotide pour un chylothorax et 76% dans une série de 34 enfants ayant reçu de l'octréotide pour une diarrhée induite par la chimiothérapie [262,263]. Une hyperglycémie sévère a également été rapportée avec l'utilisation d'octréotide sous-cutané préopératoire chez un nourrisson subissant une pancréatectomie subtotale pour hyperinsulinisme congénital [264].

Dans les essais cliniques, la plupart des patients ont présenté une hyperglycémie nouvelle ou aggravée avec un traitement par pasiréotide et le risque semble être plus élevé chez les patients diabétiques et prédiabétiques [265]. En revanche, il n'y a pas de données disponibles sur l'effet hyperglycémiant du pasiréotide dans la population pédiatrique [3].

Mécanisme(s)

Les analogues de la somatostatine agissent principalement en inhibant la libération de l'hormone de croissance mais ils inhibent également la sécrétion d'insuline et, dans une moindre mesure, la sécrétion de glucagon. Par conséquent, la dysglycémie est un effet indésirable connu, l'hyperglycémie étant plus fréquente que l'hypoglycémie [3].

10. AUTRES MEDICAMENTS

D'autres classes thérapeutiques comme les antalgiques morphinomimétiques, les anticholinergiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou encore les rétinoïques ont été retrouvées dans les données officielles comme susceptibles d'induire une hyperglycémie et/ou un diabète.

En effet, certains médicaments de ces classes thérapeutiques ont été rapportés dans des cas isolés comme causes potentielles d'hyperglycémie d'origine médicamenteuse. Nous pouvons citer, entre autres, l'acétazolamide et la morphine [266–268]. Dans presque tous les cas, les mécanismes n'ont pas été formellement prouvés [2].

ANALYSES DE DISPROPORTIONNALITE

ANALYSES DISPROPORTIONNALITE POUR LES MEDICAMENTS IDENTIFIES COMME A RISQUE

Les analyses disproportionnalité à partir des données de pharmacovigilance de la base de données internationale VigiBase concernant les cas de diabète ou d'hyperglycémie rapportés avec les médicaments identifiés comme à risque dans la littérature ou les documents officiels sont présentées dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 : Analyses de disproportionnalité des cas de diabète ou d'hyperglycémie rapportés dans VigiBase pour les médicaments identifiés comme à risque dans la littérature ou les documents officiels

Médicament ou classe pharmacologique	Cas	Non-cas	ROR	IC 95%	
Inhibiteurs HMG-CoA réductase	14 278	334 472	8,7	8,55	8,85
Acide nicotinique	288	45 994	1,19	1,06	1,33
Diurétiques thiazidiques	329	35 441	1,76	1,58	1,96
Diurétiques de l'anse	607	87 436	1,32	1,22	1,43
Acétazolamide	43	5778	1,41	1,05	1,91
Bêta-bloquants	1566	210 004	1,42	1,35	1,49
Bêta-bloquants sélectifs	1147	129 092	1,69	1,59	1,79
Bêta-bloquants non sélectifs	180	54 717	0,62	0,54	0,72
Diazoxide	50	815	11,64	8,75	15,49
Clonidine	82	17 500	0,89	0,72	1,1
Anti-arythmiques	272	131 086	0,39	0,35	0,44
Antipsychotiques	24 365	914 755	5,68	5,60	5,76
Antidépresseurs	2932	802 304	0,69	0,66	0,71
Antidépresseurs tricycliques	286	87 079	0,62	0,55	0,70
ISRS	1252	323 565	0,73	0,69	0,77
Anti-épileptiques	3338	832 367	0,76	0,73	0,78
Phénytoïne	165	63 203	0,49	0,42	0,58
Acide valproïque	434	90 674	0,91	0,83	1,00
Fluoroquinolones	901	439 719	0,39	0,36	0,41
Gatifloxacine	434	90,674	0,91	0,83	1,00
Antimycobactériens	194	189 247	0,19	0,17	0,22
Isoniazide	64	57 188	0,21	0,17	0,27
Rifampicine	47	64574	0,14	0,10	0,18
Antirétroviraux	2004	220 006	1,74	1,66	1,81
INTI	692	101 867	1,29	1,20	1,39
INNTI	278	58 917	0,89	0,80	1,01
IP	975	75 020	2,47	2,32	2,63
INSTI	509	19 190	5,04	4,62	5,51
Ritonavir	310	16819	3,51	3,13	3,92
Antiprotozoaires	351	235 946	0,28	0,25	0,31
Pentamidine	83	1948	8,09	6,49	10,07
Agents antinéoplasiques	15 975	3 270 266	0,92	0,90	0,93
Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire	2496	154 907	3,09	2,97	3,21
Anti-PD1/PDL-1	2422	143 625	3,23	3,10	3,37

Médicament ou classe pharmacologique	Cas	Non-cas	ROR	IC 95%	
Ipilimumab	508	28 877	3,35	3,07	3,65
Anticorps monoclonaux	4248	557 782	1,46	1,41	1,50
Inhibiteurs de protéine kinase	6334	814 344	1,49	1,46	1,53
Antibiotiques cytotoxiques	672	168 687	0,75	0,70	0,81
Anthracyclines	646	155 519	0,79	0,73	0,85
Epirubicine	50	28 135	0,34	0,26	0,45
Doxorubicine	437	98 168	0,85	0,77	0,93
Antimétabolites	1913	591 204	0,61	0,58	0,64
Agents alkylants	915	208 826	0,83	0,78	0,89
Cyclophosphamide	604	132 902	0,86	0,80	0,93
Taxanes	697	313 582	0,42	0,39	0,45
Inhibiteurs de protéasome	331	68 831	0,91	0,82	1,02
Bortezomib**	162	41,651	1,85	1,58	2,16
Inhibiteurs d'histone désacétylase	57	5438	1,99	1,53	2,58
Vorinostat	35	1574	4,22	3,02	5,91
Inhibiteurs de topoisomérase 1	160	56 327	0,54	0,46	0,63
L-asparaginase	289	10 756	5,10	4,54	5,74
Mégestrol	83	3703	4,25	3,42	5,29
Immunosuppresseurs	18 639	3 845 805	0,91	0,90	0,92
Inhibiteurs de calcineurine	2540	136 375	3,57	3,43	3,71
Tacrolimus	2083	74 067	5,38	5,15	5,63
Ciclosporine	518	6 2073	1,58	1,45	1,73
Immunosuppresseurs sélectifs	6071	1 04 3418	1,11	1,08	1,14
Sirolimus	202	11 655	3,29	2,86	3,78
Everolimus	1266	46 298	5,22	4,93	5,52
Basiliximab	64	3480	3,49	2,72	4,47
Adalimumab	3057	709 299	0,81	0,79	0,84
Etanercept*	2021	570491	1,08	1,03	1,12
Thalidomide	284	39 068	1,38	1,23	1,55
Interféron	15	1600	1,78	1,07	2,96
Agonistes adrénergiques systémiques	720	153 259	0,89	0,83	0,96
Agonistes adrénergiques inhalés	1869	323 761	1,10	1,05	1,15
Salbutamol	460	90,936	0,96	0,88	1,05
Théophylline	56	13 366	0,79	0,61	1,03
IPP	2394	298 704	1,53	1,47	1,59
Corticostéroïdes	13 790	351 799	7,96	7,82	8,10
Glucocorticoïdes systémiques	13 778	350 615	7,98	7,84	8,12
Glucocorticoïdes inhalés	4527	230 313	3,80	3,69	3,91
AINS	3579	1 037 188	0,65	0,63	0,67
Coxibs	2596	182 578	2,72	2,62	2,83
Parécoxib	0	2798	0,00	NA	NA
Rofécoxib	2018	62 950	6,14	5,88	6,42
Hormones sexuelles	1553	825 419	0,35	0,33	0,37
Contraceptifs hormonaux	700	579 860	0,23	0,21	0,24
Estrogènes	286	107 548	0,50	0,45	0,57
Progestérone	545	353 701	0,29	0,27	0,32
Androgènes	168	41 377	0,77	0,66	0,90
Anti-androgènes	291	64 674	0,85	0,76	0,96
Anti-estrogènes	263	34 865	1,43	1,27	1,62
Tamoxifène	116	23 548	0,93	0,78	1,12
Raloxifène	80	14 354	1,06	0,85	1,32
Inhibiteurs de la 5 alpha réductase	204	27 938	1,39	1,21	1,59
Finastéride	176	19 084	1,75	1,51	2,03
Dutastéride	28	8905	0,60	0,41	0,86
Somatropine	868	62 877	2,63	2,46	2,81

Médicament ou classe pharmacologique	Cas	Non-cas	ROR	IC 95%	
Analogues de la somatostatine	1516	40 121	7,22	6,86	7,60
Octréotide	693	25 567	5,16	4,78	5,56
Pasiréotide	556	1461	72,41	65,66	79,84
Opioides	1401	1 060 693	0,24	0,23	0,26
Morphine	237	156 421	0,29	0,25	0,33

* Analyse avec terme MedDRA HLT « Diabète sucré » uniquement

** Analyse avec terme MedDRA HLT « Troubles hyperglycémiques » uniquement

Interprétation

Nous pouvons constater qu'un signal de pharmacovigilance statistiquement significatif apparaît pour plus de la moitié des médicaments ou classes pharmacologiques identifiés comme à risque de diabète ou d'hyperglycémie dans la littérature. Certains médicaments se distinguent nettement avec un ROR élevé : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (ROR 8,7), le diazoxide (ROR 11,64), les antipsychotiques (ROR 5,68), les INSTI (ROR 5,04), la pentamidine (ROR 8,09), la L-asparaginase (ROR 5,10), le tacrolimus (ROR 5,38), l'évérolimus (ROR 5,22), les corticostéroïdes (ROR 7,96), le rofécoxib (ROR 6,14) ou encore les analogues de la somatostatine (ROR 7,22). Nous pouvons également remarquer un très fort signal avec le pasiréotide (ROR 72,41). Il est logique de retrouver un signal de pharmacovigilance pour des médicaments identifiés par ailleurs comme à risque de diabète ou d'hyperglycémie, ce signal peut être d'ailleurs amplifié par un effet de notoriété [269]. En revanche, pour les médicaments décrits comme à risque et pour lesquels nous ne retrouvons pas de signal de pharmacovigilance, il peut s'agir de faux négatifs générés par une plus grande sous-notification [270], une moindre notoriété ou un biais de compétition [271] avec les médicaments notoirement associés au risque d'hyperglycémie, d'autant que les analyses de disproportionnalité ont été réalisées sur l'ensemble de la base de données et non selon une indication ou par domaine thérapeutique. Il est à noter qu'aucun cas d'hyperglycémie ou de diabète n'a été rapporté dans la base de données Vigibase avec le parécoxib, malgré le fait que ces effets indésirables soient cités dans le RCP de ce médicament.

DETECTION DE NOUVEAUX SIGNAUX

Les analyses de disproportionnalité qui ont permis de mettre en évidence un signal de pharmacovigilance sur le risque de diabète ou d'hyperglycémie pour les médicaments qui n'étaient pas connus comme à risque sont présentées dans le *Tableau 4*.

Tableau 4 : Analyses de disproportionnalité des cas de diabète ou d'hyperglycémie rapportés dans la base de données internationale VigiBase pour les médicaments non identifiés comme à risque dans la littérature ou les documents officiels mais pour lesquels un signal est retrouvé dans VigiBase

Médicament ou classe pharmacologique	Cas	Non-cas	ROR	IC 95%	
Sildénafil	476	60904	1,49	1,36	1,63
Tadalafil	419	32219	2,47	2,25	2,72
Ambrisentan*	226	91,105	1,34	1,17	1,52
Bosentan*	97	40,399	1,29	1,06	1,58
Oxybate de sodium	621	53830	2,19	2,03	2,38
Biphosphonates	1559	159409	1,86	1,77	1,96
Acide alendronique	1048	53265	3,75	3,53	3,99
Digoxine	432	31796	2,58	2,35	2,84
Sacubitril/Valsartan	1117	101893	2,09	1,97	2,22
Sartans	1058	134852	1,49	1,40	1,59
Valsartan	490	31092	3,00	2,74	3,28
Candésartan	151	20021	1,43	1,22	1,68
Losartan	199	31330	1,21	1,05	1,39
Linopril	774	61,554	2,39	2,23	2,57
Diltiazem	196	28,313	1,32	1,14	1,51
Verapamil**	96	23,219	1,96	1,61	2,40
Darbepoetine alpha*	133	26,022	1,55	1,31	1,84

* Analyse avec terme MedDRA HLT « Diabète sucré » uniquement

** Analyse avec terme MedDRA HLT « Troubles hyperglycémiques » uniquement

Interprétation

Nous constatons la détection d'un signal avec les médicaments suivants : les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) (sildénafil, tadalafil), les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ambrisentan, bosentan), l'oxybate de sodium, les biphosphonates dont l'acide alendronique, la digoxine, le sacubitril/valsartan, certains sartans (valsartan, candésartan et losartan), le linopril, certains inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil) et la darbepoetine alpha. Il faut noter que ces signaux de disproportionnalité peuvent être dus à une augmentation réelle de l'incidence avec un potentiel lien fort entre l'hyperglycémie et/ou le diabète et le médicament d'intérêt mais peuvent également être des faux positifs. Les faux positifs peuvent s'observer si l'augmentation des notifications est artificielle et ne traduit pas une augmentation réelle de l'incidence de l'effet. Cela peut être dû à un effet de confusion par exemple par une

comédication diabétogène (les sartans pourraient être fréquemment associés à un autre antihypertenseur comme les thiazidiques connus comme diabétogènes), ou par un biais d'indication dans lequel l'effet indésirable est relié à l'indication du traitement plutôt qu'au médicament lui-même. En effet, les groupes de référence utilisés dans ces analyses de disproportionnalité systématiques n'étaient pas optimaux car non constitués des médicaments de même classe pharmacologique ou de même indication. On peut aussi évoquer un biais protopathique lorsque qu'un médicament est initié en réponse à une manifestation précoce de l'effet suspecté : cela peut poser question pour les inhibiteurs de la PDE5, utilisés chez des personnes à risque de troubles cardiovasculaires souvent liés au diabète. Ces résultats soulignent donc l'importance d'effectuer des études complémentaires pour confirmer ou infirmer les signaux retrouvés pour ces classes médicamenteuses.

CONCLUSIONS

L'hyperglycémie et le diabète sont des effets indésirables associés à de nombreux médicaments et classes pharmacothérapeutiques. Cependant il n'est pas systématique que l'hyperglycémie résulte directement de l'action du médicament, dans certains cas, le médicament démasque simplement un diabète préexistant chez les personnes à haut risque [69]. Les patients atteints de maladie cardiovasculaire, de problème de santé mentale, du virus de l'immunodéficience humaine ou encore de cancer, présentent souvent des anomalies métaboliques et des facteurs liés au mode de vie qui les exposent à un risque élevé de développer un DT2. Certains des médicaments utilisés chez ces patients peuvent être associés à des effets métaboliques indésirables entraînant une augmentation du risque de nouveau diabète et il est dans ce cas difficile de juger le biais d'indication.

Les mécanismes impliqués semblent être multiples, hétérogènes selon les classes pharmacologiques et potentiellement complexes [69]. Les preuves varient d'un médicament à l'autre et certains mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement explicités. Il est à noter que des variations génétiques individuelles peuvent influencer la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie des médicaments, ainsi que la pathogenèse du diabète, contribuant à l'hétérogénéité populationnelle dans l'altération du glucose induite par les médicaments [4].

L'apparition d'un diabète ou d'une hyperglycémie d'origine médicamenteuse entraîne des effets négatifs sur la santé à long terme [1] mais il est tout de même important de souligner que, dans la plupart des cas, les bénéfices d'un traitement prescrit de manière appropriée l'emportent le plus souvent sur les risques métaboliques potentiels de l'arrêt du traitement [69]. Néanmoins, les facteurs de risque de développer un DT2 doivent être pris en compte avant toute initiation de médicament susceptible de perturber l'équilibre glycémique et des efforts doivent être faits pour identifier et surveiller étroitement les patients recevant des médicaments connus pour induire une hyperglycémie [2].

Malgré tout, les modifications du mode de vie restent une étape cruciale pour prévenir ou traiter les perturbations induites par les médicaments dans l'homéostasie du glucose [69].

Notre travail a également permis de signaler à partir des bases de pharmacovigilance de nouveaux médicaments potentiellement associés à une hyperglycémie ou un diabète. Des recherches futures sont nécessaires pour confirmer ces signaux ainsi que pour élucider la pathophysiologie et le traitement ciblé optimal du diabète induit par les médicaments et de ses complications à long terme [272].

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Anyanwagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-Induced Diabetes Mellitus: Evidence for Statins and Other Drugs Affecting Glucose Metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2016;**99**:390–400. doi:10.1002/cpt.274
- 2 Fathallah N, Slim R, Larif S, *et al.* Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf* 2015;**38**:1153–68. doi:10.1007/s40264-015-0339-z
- 3 Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, *et al.* Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;**8**:e000801. doi:10.1136/bmjdr-2019-000801
- 4 Liu M-Z, He H-Y, Luo J-Q, *et al.* Drug-induced hyperglycaemia and diabetes: pharmacogenomics perspectives. *Arch Pharm Res* 2018;**41**:725–36. doi:10.1007/s12272-018-1039-x
- 5 Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J* 2008;**42**:409–19. doi:10.1177/009286150804200501
- 6 Faillie J-L. Case–non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapies* 2019;**74**:225–32. doi:10.1016/j.therap.2019.01.006
- 7 Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): *Drug Saf* 1999;**20**:109–17. doi:10.2165/00002018-199920020-00002
- 8 Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, *et al.* Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;**103**:357–62. doi:10.1161/01.CIR.103.3.357
- 9 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;**360**:1623–30. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-X
- 10 Culver AL. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;**172**:144. doi:10.1001/archinternmed.2011.625
- 11 Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, *et al.* Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1535–45. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.047
- 12 Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet* 2010;**375**:735–42. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6
- 13 GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008;**372**:1231–9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4
- 14 Carter AA, Gomes T, Camacho X, *et al.* Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;**346**:f2610–f2610. doi:10.1136/bmj.f2610
- 15 Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, *et al.* Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1231–8. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.019
- 16 Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:2556. doi:10.1001/jama.2011.860
- 17 Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population: Statins and risk of treated incident diabetes. *Br J Clin*

- Pharmacol* 2013;**75**:1118–24. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x
- 18 Liew SM, Lee PY, Hanafi NS, *et al.* Statins use is associated with poorer glycaemic control in a cohort of hypertensive patients with diabetes and without diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014;**6**:53. doi:10.1186/1758-5996-6-53
 - 19 Guber K, Pemmasani G, Malik A, *et al.* Statins and Higher Diabetes Mellitus Risk: Incidence, Proposed Mechanisms, and Clinical Implications. *Cardiol Rev* 2021;**29**:314–22. doi:10.1097/CRD.0000000000000348
 - 20 Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, *et al.* Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2013;**111**:1123–30. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.037
 - 21 Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, *et al.* Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006;**49**:1881–92. doi:10.1007/s00125-006-0269-5
 - 22 Brault M, Ray J, Gomez Y-H, *et al.* Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. *Metabolism* 2014;**63**:735–45. doi:10.1016/j.metabol.2014.02.014
 - 23 Baker WL, Talati R, White CM, *et al.* Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;**87**:98–107. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.008
 - 24 Yada T, Nakata M, Shiraishi T, *et al.* Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet β -cells: Simvastatin on β -cell [Ca²⁺]_i and insulin release. *Br J Pharmacol* 1999;**126**:1205–13. doi:10.1038/sj.bjp.0702397
 - 25 Henriksbo BD, Lau TC, Cavallari JF, *et al.* Fluvastatin Causes NLRP3 Inflammasome-Mediated Adipose Insulin Resistance. *Diabetes* 2014;**63**:3742–7. doi:10.2337/db13-1398
 - 26 Suazo J, Rigotti A. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas: evidencias y posibles mecanismos. *Rev Médica Chile* 2014;**142**:222–8. doi:10.4067/S0034-98872014000200011
 - 27 Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, *et al.* Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction Related to Glucose Uptake in 3T3L1 Adipocytes. *J Pharmacol Sci* 2008;**107**:80–9. doi:10.1254/jphs.FP0072403
 - 28 Ling Z, Shu N, Xu P, *et al.* Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2016;**100**:98–111. doi:10.1016/j.bcp.2015.11.023
 - 29 Liu P, Jiang L, Kong W, *et al.* PXR activation impairs hepatic glucose metabolism partly via inhibiting the HNF4 α –GLUT2 pathway. *Acta Pharm Sin B* 2022;**12**:2391–405. doi:10.1016/j.apsb.2021.09.031
 - 30 Molnar GD, Berge KG, Rosevear JW, *et al.* The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus. *Metabolism* 1964;**13**:181–90. doi:10.1016/0026-0495(64)90131-3
 - 31 Chang AM, Smith MJ, Galecki AT, *et al.* Impaired β -Cell Function in Human Aging: Response to Nicotinic Acid-Induced Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3303–9. doi:10.1210/jc.2006-0913
 - 32 Koh Y, Bidstrup H, Nichols D. Niacin increased glucose, insulin, and C-peptide levels in sedentary nondiabetic postmenopausal women. *Int J Womens Health* 2014;**9**:913. doi:10.2147/IJWH.S69908
 - 33 Kahn SE, Beard JC, Schwartz MW, *et al.* Increased β -Cell Secretory Capacity as

- Mechanism for Islet Adaptation to Nicotinic Acid-Induced Insulin Resistance. *Diabetes* 1989;**38**:562–8. doi:10.2337/diab.38.5.562
- 34 Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Lancet Lond Engl* 1981;**2**:539–43.
- 35 Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide Diuretics in the Treatment of Hypertension: An Update. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:S25–9. doi:10.1681/ASN.2005121329
- 36 Ellison DH, Loffing J. Thiazide Effects and Adverse Effects: Insights From Molecular Genetics. *Hypertension* 2009;**54**:196–202. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129171
- 37 Savage PJ. Influence of Long-term, Low-Dose, Diuretic-Based, Antihypertensive Therapy on Glucose, Lipid, Uric Acid, and Potassium Levels in Older Men and Women With Isolated Systolic HypertensionThe Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998;**158**:741. doi:10.1001/archinte.158.7.741
- 38 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA J Am Med Assoc* 2002;**288**:2981–97. doi:10.1001/jama.288.23.2981
- 39 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet* 2007;**369**:201–7. doi:10.1016/S0140-6736(07)60108-1
- 40 Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshees AL, *et al*. Impact of Abdominal Obesity on Incidence of Adverse Metabolic Effects Associated With Antihypertensive Medications. *Hypertension* 2010;**55**:61–8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139592
- 41 Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;**265**:3255–64.
- 42 Alderman MH. New Onset Diabetes During Antihypertensive Therapy. *Am J Hypertens* 2008;**21**:493–9. doi:10.1038/ajh.2008.17
- 43 Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;**8**:793–802. doi:10.1586/erc.10.27
- 44 Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-Induced Hypokalaemia. *Curr Drug Saf* 2009;**4**:55–61. doi:10.2174/157488609787354369
- 45 Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, *et al*. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis: Diuretics and β -blockers on glycaemic control in diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2015;**79**:733–43. doi:10.1111/bcp.12543
- 46 Zillich AJ, Garg J, Basu S, *et al*. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006;**48**:219–24. doi:10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
- 47 Ayvaz G, Balos Törüner F, Karakoç A, *et al*. Acute and chronic effects of different concentrations of free fatty acids on the insulin secreting function of islets. *Diabetes Metab* 2002;**28**:3S7-12; discussion 3S108-112.
- 48 Ong KL, Barter PJ, Waters DD. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. *Am Heart J* 2014;**167**:421–8. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.025
- 49 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, *et al*. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes

- in Treated Hypertensive Subjects. *Hypertension* 2004;**43**:963–9.
doi:10.1161/01.HYP.0000125726.92964.ab
- 50 Stears AJ, Woods SH, Watts MM, *et al.* A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial Comparing the Effects of Amiloride and Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 2012;**59**:934–42.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189381
- 51 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, *et al.* Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2000;**342**:905–12.
doi:10.1056/NEJM200003303421301
- 52 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, *et al.* Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;**95**:29–35. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.059
- 53 Lee P, Kengne A-P, Greenfield JR, *et al.* Metabolic sequelae of β -blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *Int J Obes* 2011;**35**:1395–403.
doi:10.1038/ijo.2010.284
- 54 Bangalore S, Parkar S, Grossman E, *et al.* A Meta-Analysis of 94,492 Patients With Hypertension Treated With Beta Blockers to Determine the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1254–62. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.057
- 55 Samuelsson O, Hedner T, Berglund G, *et al.* Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Göteborg, Sweden. *J Hum Hypertens* 1994;**8**:257–63.
- 56 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, *et al.* Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;**292**:2227. doi:10.1001/jama.292.18.2227
- 57 Rizos CV. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014;**6**:517.
doi:10.4330/wjc.v6.i7.517
- 58 Wollheim CB, Kikuchi M, Renold AE, *et al.* The Roles of Intracellular and Extracellular Ca⁺⁺ in Glucose-Stimulated Biphasic Insulin Release by Rat Islets. *J Clin Invest* 1978;**62**:451–8. doi:10.1172/JCI109146
- 59 Amorim S, Dias P, Rocha G, *et al.* Poisoning with calcium channel blockers--a case report and review of the literature. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol* 2001;**20**:1249–57.
- 60 Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997;**73**:640–1. doi:10.1136/pgmj.73.864.640
- 61 Mariot P, Gilon P, Nenquin M, *et al.* Tolbutamide and diazoxide influence insulin secretion by changing the concentration but not the action of cytoplasmic Ca²⁺ in beta-cells. *Diabetes* 1998;**47**:365–73. doi:10.2337/diabetes.47.3.365
- 62 Mimouni-Bloch A, Mimouni M. Clonidine-Induced Hyperglycemia in a Young Diabetic Girl. *Ann Pharmacother* 1993;**27**:980–980. doi:10.1177/106002809302700733
- 63 Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, *et al.* Effects of Oral Clonidine Premedication on Plasma Glucose and Lipid Homeostasis Associated with Exogenous Glucose Infusion in Children. *Anesthesiology* 1998;**88**:922–7. doi:10.1097/00000542-199804000-00011
- 64 Salerno DM, Fifield J, Krejci J, *et al.* Encainide-induced hyperglycemia. *Am J Med* 1988;**84**:39–44. doi:10.1016/0002-9343(88)90006-X
- 65 Yildirim SV, Azak E, Varan B, *et al.* Unusual and Early Hyperglycemia Following Amiodarone Infusion in Two Infants. *Pediatr Cardiol* 2005;**26**:715–6.

- doi:10.1007/s00246-004-0911-2
- 66 Pollak PT, Sami M. Acute necrotizing pneumonitis and hyperglycemia after amiodarone therapy. *Am J Med* 1984;**76**:935–9. doi:10.1016/0002-9343(84)91014-3
- 67 Politi A, Poggio G, Margiotta A. Can amiodarone induce hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia? *BMJ* 1984;**288**:285–285. doi:10.1136/bmj.288.6413.285
- 68 Winter WE, Funahashi M, Koons J. Encainide-induced diabetes: analysis of islet cell function. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992;**76**:259–68.
- 69 Fève B, Scheen AJ. When therapeutic drugs lead to diabetes. *Diabetologia* 2022;**65**:751–62. doi:10.1007/s00125-022-05666-w
- 70 Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;**33**:169–75. doi:10.1016/j.diabet.2007.01.003
- 71 Barton BB, Segger F, Fischer K, *et al.* Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2020;**19**:295–314. doi:10.1080/14740338.2020.1713091
- 72 Rubin DM, Kreider AR, Matone M, *et al.* Risk for Incident Diabetes Mellitus Following Initiation of Second-Generation Antipsychotics Among Medicaid-Enrolled Youths. *JAMA Pediatr* 2015;**169**:e150285. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0285
- 73 Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA. Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 2013;**14**:24–37. doi:10.1038/nrn3409
- 74 Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, *et al.* Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients. *Schizophr Bull* 2013;**39**:295–305. doi:10.1093/schbul/sbs082
- 75 Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, *et al.* A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;**12**:240–50. doi:10.1002/wps.20069
- 76 Vancampfort D, Correll CU, Galling B, *et al.* Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;**15**:166–74. doi:10.1002/wps.20309
- 77 Hirsch L, Yang J, Bresee L, *et al.* Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf* 2017;**40**:771–81. doi:10.1007/s40264-017-0543-0
- 78 Isaac MT, Isaac MB. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:2088–2088. doi:10.2337/diacare.27.8.2088
- 79 Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, *et al.* Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;**65 Suppl 7**:4–18; quiz 19–20.
- 80 Lean MEJ, Pajonk F-G. Patients on Atypical Antipsychotic Drugs. *Diabetes Care* 2003;**26**:1597–605. doi:10.2337/diacare.26.5.1597
- 81 Smith M, Hopkins D, Peveler RC, *et al.* First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;**192**:406–11. doi:10.1192/bjp.bp.107.037184
- 82 Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, *et al.* Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression

- and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;**14**:119–36. doi:10.1002/wps.20204
- 83 Samaras K, Correll CU, Mitchell AJ, *et al.* Diabetes Risk Potentially Underestimated in Youth and Children Receiving Antipsychotics. *JAMA Psychiatry* 2014;**71**:209. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4030
- 84 Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;**19**:96. doi:10.1007/s11892-019-1220-8
- 85 Singh R, Bansal Y, Medhi B, *et al.* Antipsychotics-induced metabolic alterations: Recounting the mechanistic insights, therapeutic targets and pharmacological alternatives. *Eur J Pharmacol* 2019;**844**:231–40. doi:10.1016/j.ejphar.2018.12.003
- 86 Deng C. Effects of Antipsychotic Medications on Appetite, Weight, and Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;**42**:545–63. doi:10.1016/j.ecl.2013.05.006
- 87 Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells* 2019;**8**:1336. doi:10.3390/cells8111336
- 88 Chen J, Huang X-F, Shao R, *et al.* Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes. *Front Neurosci* 2017;**11**:643. doi:10.3389/fnins.2017.00643
- 89 Weston-Green K, Huang X-F, Deng C. Second Generation Antipsychotic-Induced Type 2 Diabetes: A Role for the Muscarinic M3 Receptor. *CNS Drugs* 2013;**27**:1069–80. doi:10.1007/s40263-013-0115-5
- 90 Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;**25**:1–16. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.11.008
- 91 Meng Z, Gwag T, Sui Y, *et al.* The atypical antipsychotic quetiapine induces hyperlipidemia by activating intestinal PXR signaling. *JCI Insight* 2019;**4**:e125657. doi:10.1172/jci.insight.125657
- 92 Hakkola J, Rysä J, Hukkanen J. Regulation of hepatic energy metabolism by the nuclear receptor PXR. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Regul Mech* 2016;**1859**:1072–82. doi:10.1016/j.bbagr.2016.03.012
- 93 Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, *et al.* Elevated Depression Symptoms, Antidepressant Medicine Use, and Risk of Developing Diabetes During the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2008;**31**:420–6. doi:10.2337/dc07-1827
- 94 Andersohn F, Schade R, Suissa S, *et al.* Long-Term Use of Antidepressants for Depressive Disorders and the Risk of Diabetes Mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;**166**:591–8. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08071065
- 95 Derijks HJ, Meyboom RHB, Heerdink ER, *et al.* The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;**64**:531–8. doi:10.1007/s00228-007-0441-y
- 96 Kivimäki M, Batty GD, Jokela M, *et al.* Antidepressant Medication Use and Risk of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus—A Noncausal Association? *Biol Psychiatry* 2011;**70**:978–84. doi:10.1016/j.biopsych.2011.07.008
- 97 Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm* 2011;**33**:484–92. doi:10.1007/s11096-011-9507-0
- 98 Mekonnen AD, Mills AA, Wilhite AL, *et al.* Desvenlafaxine-associated hyperglycemia: A case report and literature review. *Ment Health Clin* 2020;**10**:85–9. doi:10.9740/mhc.2020.05.085

- 99 Aronne LJ, Segal KR. Weight gain in the treatment of mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;**64 Suppl 8**:22–9.
- 100 Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, *et al.* Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;**23**:618–23. doi:10.2337/diacare.23.5.618
- 101 Maheux P, Ducros F, Bourque J, *et al.* Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes* 1997;**21**:97–102. doi:10.1038/sj.ijo.0800372
- 102 Demyttenaere K, Jaspers L. Review: Bupropion and SSRI-induced side effects. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2008;**22**:792–804. doi:10.1177/0269881107083798
- 103 Fariss BL, Lutcher CL. Diphenylhydantoin-induced hyperglycemia and impaired insulin release. Effect of dosage. *Diabetes* 1971;**20**:177–81.
- 104 Al-Rubeaan K, Ryan EA. Phenytoin-induced Insulin Insensitivity. *Diabet Med* 1991;**8**:968–70. doi:10.1111/j.1464-5491.1991.tb01539.x
- 105 Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, *et al.* The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia* 2010;**51**:268–73. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02206.x
- 106 Treasure T, Toseland PA. Hyperglycaemia due to phenytoin toxicity. *Arch Dis Child* 1971;**46**:563–4. doi:10.1136/ad.46.248.563
- 107 Witthayapraphakorn L, Srilanchakon K, Sahakitrungruang T, *et al.* Phenytoin-induced dysglycemia in a child. *Pediatr Int* 2017;**59**:1022–3. doi:10.1111/ped.13333
- 108 Catero M. Dysglycemia and fluoroquinolones: are you putting patients at risk? *J Fam Pract* 2007;**56**:101–7.
- 109 Ovartharnporn M, Jongjaroenprasert W. Advancing age and renal impairment as important predisposing factors of gatifloxacin-induced hyperglycemia in non-diabetes patients. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet* 2007;**90**:569–73.
- 110 Aspinall SL, Good CB, Jiang R, *et al.* Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? *Clin Infect Dis* 2009;**49**:402–8. doi:10.1086/600294
- 111 El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. *Prim Care Diabetes* 2015;**9**:168–71. doi:10.1016/j.pcd.2014.10.006
- 112 Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, *et al.* Outpatient Gatifloxacin Therapy and Dysglycemia in Older Adults. *N Engl J Med* 2006;**354**:1352–61. doi:10.1056/NEJMoa055191
- 113 Manish G, Keshav G, Syed R, *et al.* Isoniazid induced childhood diabetes: A rare phenomenon. *J Basic Clin Pharm* 2015;**6**:74. doi:10.4103/0976-0105.152100
- 114 Takasu N, Yamada T, Miura H, *et al.* Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;**125**:23–7. doi:10.1164/arrd.1982.125.1.23
- 115 Sivakumar V, Sriramaveen P, Sridhar A, *et al.* Fatal poisoning by isoniazid and rifampicin. *Indian J Nephrol* 2012;**22**:385. doi:10.4103/0971-4065.103930
- 116 Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, *et al.* Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2019;**18**:829–40. doi:10.1080/14740338.2019.1644317
- 117 Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, *et al.* HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev Dis Primer* 2020;**6**:48. doi:10.1038/s41572-020-0181-1
- 118 Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, *et al.* Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012;**26**:303–14. doi:10.1097/QAD.0b013e32834e8776

- 119 Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose Disorders Associated with HIV and its Drug Therapy. *Ann Pharmacother* 2001;**35**:343–51. doi:10.1345/aph.10044
- 120 Albrecht H. Didanosine-induced Disorders of Glucose Tolerance. *Ann Intern Med* 1993;**119**:1050. doi:10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00017
- 121 Modest GA, Fuller J. Abacavir and diabetes. *N Engl J Med* 2001;**344**:142–4. doi:10.1056/nejm200101113440216
- 122 Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, *et al.* Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet* 1999;**353**:2093–9. doi:10.1016/S0140-6736(98)08468-2
- 123 Behrens G, Dejam A, Schmidt H, *et al.* Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors: *AIDS* 1999;**13**:F63–70. doi:10.1097/00002030-199907090-00001
- 124 Geffner ME, Patel K, Miller TL, *et al.* Factors Associated with Insulin Resistance among Children and Adolescents Perinatally Infected with HIV-1 in the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *Horm Res Paediatr* 2011;**76**:386–91. doi:10.1159/000332957
- 125 Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, *et al.* Risk of Diabetes Mellitus in Persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 2012;**7**:e44575. doi:10.1371/journal.pone.0044575
- 126 Karamchand S, Leisegang R, Schomaker M, *et al.* Risk Factors for Incident Diabetes in a Cohort Taking First-Line Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e2844. doi:10.1097/MD.0000000000002844
- 127 Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, *et al.* HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med* 2010;**16**:218–29. doi:10.1016/j.molmed.2010.03.002
- 128 Lake JE, Stanley TL, Apovian CM, *et al.* Practical Review of Recognition and Management of Obesity and Lipohypertrophy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2017;**64**:1422–9. doi:10.1093/cid/cix178
- 129 Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, *et al.* Prospective Evaluation of the Effect of Initiating Indinavir-Based Therapy on Insulin Sensitivity and B-Cell Function in HIV-Infected Patients: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;**27**:130–4. doi:10.1097/00126334-200106010-00006
- 130 Zhang S, Carper MJ, Lei X, *et al.* Protease inhibitors used in the treatment of HIV⁺ induce β -cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2009;**296**:E925–35. doi:10.1152/ajpendo.90445.2008
- 131 Vigouroux C, Guénantin A-C, Vatier C, *et al.* Lipodystrophic syndromes due to LMNA mutations: recent developments on biomolecular aspects, pathophysiological hypotheses and therapeutic perspectives. *Nucleus* 2018;**9**:251–64. doi:10.1080/19491034.2018.1456217
- 132 Vyas AK, Koster JC, Tzekov A, *et al.* Effects of the HIV Protease Inhibitor Ritonavir on GLUT4 Knock-out Mice. *J Biol Chem* 2010;**285**:36395–400. doi:10.1074/jbc.M110.176321
- 133 Johnston SS, Juday T, Esker S, *et al.* Comparative Incidence and Health Care Costs of Medically Attended Adverse Effects among U.S. Medicaid HIV Patients on Atazanavir- or Darunavir-Based Antiretroviral Therapy. *Value Health* 2013;**16**:418–25. doi:10.1016/j.jval.2012.10.021

- 134 Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, *et al.* The Integrase Inhibitors Dolutegravir and Raltegravir Exert Proadipogenic and Profibrotic Effects and Induce Insulin Resistance in Human/Simian Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:e549–60. doi:10.1093/cid/ciaa259
- 135 Luo G, Cunningham M, Kim S, *et al.* CYP3A4 Induction by Drugs: Correlation between a Pregnane X Receptor Reporter Gene Assay and CYP3A4 Expression in Human Hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;**30**:795–804. doi:10.1124/dmd.30.7.795
- 136 Kulkarni R, Kinikar A. Transient hyperglycemia in a H1N1 positive child on oseltamivir. *Indian Pediatr* 2010;**47**:812–3.
- 137 Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, *et al.* Drug-Induced Hypoglycaemia: An Update. *Drug Saf* 2011;**34**:21–45. doi:10.2165/11538290-000000000-00000
- 138 Liegl U, Bogner JR, Goebel FD. Insulin-dependent diabetes mellitus following pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Clin Investig* 1994;**72**:1027–9. doi:10.1007/BF00577749
- 139 Shen M, Orwoll ES, Conte JE, *et al.* Pentamidine-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *Am J Med* 1989;**86**:726–8. doi:10.1016/0002-9343(89)90457-9
- 140 Assan R, Perronne C, Assan D, *et al.* Pentamidine-Induced Derangements of Glucose Homeostasis: Determinant roles of renal failure and drug accumulation: A study of 128 patients. *Diabetes Care* 1995;**18**:47–55. doi:10.2337/diacare.18.1.47
- 141 Coyle P, Carr AD, Depczynski BB, *et al.* Diabetes mellitus associated with pentamidine use in HIV-infected patients. *Med J Aust* 1996;**165**:587–8. doi:10.5694/j.1326-5377.1996.tb138654.x
- 142 Villarreal J, Townes D, Vrablik M, *et al.* A Case of Drug-Induced Severe Endocrinopathies: What Providers in the Emergency Department Need to Know. *Adv Emerg Nurs J* 2018;**40**:16–20. doi:10.1097/TME.000000000000173
- 143 de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* 2019;**181**:363–74. doi:10.1530/EJE-19-0291
- 144 de Filette J, Andreescu C, Cools F, *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019;**51**:145–56. doi:10.1055/a-0843-3366
- 145 Perdigoto AL, Quandt Z, Anderson M, *et al.* Checkpoint inhibitor-induced insulin-dependent diabetes: an emerging syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:421–3. doi:10.1016/S2213-8587(19)30072-5
- 146 Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021;**17**:389–99. doi:10.1038/s41574-021-00484-3
- 147 Zagouras A, Patil PD, Yogi-Morren D, *et al.* Cases from the Immune-Related Adverse Event Tumor Board: Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Blockade-Induced Diabetes. *The Oncologist* 2020;**25**:921–4. doi:10.1634/theoncologist.2019-0806
- 148 Youssef N, Noureldein M, Daoud G, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and diabetes: Mechanisms and predictors. *Diabetes Metab* 2021;**47**:101193. doi:10.1016/j.diabet.2020.09.003
- 149 Zheng Z, Liu Y, Yang J, *et al.* Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev* 2021;**37**. doi:10.1002/dmrr.3366
- 150 Lu J, Yang J, Liang Y, *et al.* Incidence of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Front Pharmacol*

- 2019;**10**:1453. doi:10.3389/fphar.2019.01453
- 151 Liu J, Zhou H, Zhang Y, *et al.* Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy–Associated Diabetes, 2015–2019. *Diabetes Care* 2020;**43**:e79–80. doi:10.2337/dc20-0459
- 152 Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol* 2020;**200**:131–40. doi:10.1111/cei.13424
- 153 Shah RR. Hyperglycaemia Induced by Novel Anticancer Agents: An Undesirable Complication or a Potential Therapeutic Opportunity? *Drug Saf* 2017;**40**:211–28. doi:10.1007/s40264-016-0485-y
- 154 Fujita H, Murakami T, Tomoike F, *et al.* Ceritinib-associated hyperglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *J Diabetes Investig* 2020;**11**:726–30. doi:10.1111/jdi.13168
- 155 Ma H, Zhang T, Shen H, *et al.* The adverse events profile of anti-IGF-1R monoclonal antibodies in cancer therapy: Adverse events caused by anti-IGF-1R monoclonal antibodies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;**77**:917–28. doi:10.1111/bcp.12228
- 156 Atzori F, Tabernero J, Cervantes A, *et al.* A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Dalotuzumab (MK-0646), an Anti-Insulin-like Growth Factor-1 Receptor Monoclonal Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2011;**17**:6304–12. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3336
- 157 Doi T, Muro K, Yoshino T, *et al.* Phase 1 pharmacokinetic study of MK-0646 (dalotuzumab), an anti-insulin-like growth factor-1 receptor monoclonal antibody, in combination with cetuximab and irinotecan in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;**72**:643–52. doi:10.1007/s00280-013-2240-8
- 158 Makita S, Maruyama D, Tobinai K. Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Classic Hodgkin Lymphoma. *OncoTargets Ther* 2020;**Volume 13**:5993–6009. doi:10.2147/OTT.S193951
- 159 Köksalan D, Sözen M, Selek A, *et al.* Brentuximab vedotin-associated diabetic ketoacidosis: a case report. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2023;**43**:120–4. doi:10.1007/s13410-022-01116-w
- 160 Mondal R, Nandi M, Tiwari A, *et al.* Diabetic ketoacidosis with L-asparaginase therapy. *Indian Pediatr* 2011;**48**:735–6.
- 161 Hsu Y-J, Chen Y-C, Ho C-L, *et al.* Diabetic ketoacidosis and persistent hyperglycemia as long-term complications of L-asparaginase-induced pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin Med J Free China Ed* 2002;**65**:441–5.
- 162 Roberson JR, Raju S, Shelso J, *et al.* Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**50**:1207–12. doi:10.1002/pbc.21505
- 163 Alexieva-Figusch J, Blankenstein MA, Hop WCJ, *et al.* Treatment of metastatic breast cancer patients with different dosages of megestrol acetate; dose relations, metabolic and endocrine effects. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;**20**:33–40. doi:10.1016/0277-5379(84)90031-2
- 164 Jain P, Girardi LS, Sherman L, *et al.* Insulin resistance and development of diabetes mellitus associated with megestrol acetate therapy. *Postgrad Med J* 1996;**72**:365–7. doi:10.1136/pgmj.72.848.365
- 165 Ariaans G, de Jong S, Gietema JA, *et al.* Cancer-drug induced insulin resistance: Innocent

- bystander or unusual suspect. *Cancer Treat Rev* 2015;**41**:376–84. doi:10.1016/j.ctrv.2015.02.007
- 166 Crouthamel M-C, Kahana JA, Korenchuk S, *et al.* Mechanism and Management of AKT Inhibitor-Induced Hyperglycemia. *Clin Cancer Res* 2009;**15**:217–25. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1253
- 167 Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, *et al.* Hyperglycemic-Inducing Neoadjuvant Agents Used in Treatment of Solid Tumors: A Review of the Literature. *Oncol Nurs Forum* 2014;**41**:E343–54. doi:10.1188/14.ONF.E343-E354
- 168 Derr RL, Ye X, Islas MU, *et al.* Association Between Hyperglycemia and Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1082–6. doi:10.1200/JCO.2008.19.1098
- 169 Haas NB, Quirt I, Hotte S, *et al.* Phase II trial of vorinostat in advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2014;**32**:526–34. doi:10.1007/s10637-014-0066-9
- 170 Benton CB, Thomas DA, Yang H, *et al.* Safety and clinical activity of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) with or without Hyper-CVAD in relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;**167**:356–65. doi:10.1111/bjh.13050
- 171 Ciombor KK, Feng Y, Benson AB, *et al.* Phase II trial of bortezomib plus doxorubicin in hepatocellular carcinoma (E6202): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Invest New Drugs* 2014;**32**:1017–27. doi:10.1007/s10637-014-0111-8
- 172 Ellis ME, Weiss RB, Korzun AH, *et al.* Hyperglycemic Complications Associated with Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Study: *Am J Clin Oncol* 1986;**9**:533–6. doi:10.1097/00000421-198612000-00013
- 173 Feng J-P, Yuan X-L, Li M, *et al.* Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study: Diabetes associated with 5-FU chemotherapy. *Colorectal Dis* 2013;**15**:27–33. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03097.x
- 174 De Lima Junior EA, Yamashita AS, Pimentel GD, *et al.* Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance, mediated by inhibition in AMPk signalling in skeletal muscle: Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;**7**:615–25. doi:10.1002/jcsm.12104
- 175 Sharma PK, Misra AK, Singh V, *et al.* Cyclophosphamide and epirubicin-induced diabetes mellitus in breast cancer: A rare occurrence. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;**7**:146–8. doi:10.4103/0976-500X.189684
- 176 Atlan-Gepner C, Bouabdallah R, Valero R, *et al.* A cyclophosphamide-induced autoimmune diabetes. *The Lancet* 1998;**352**:373–4. doi:10.1016/S0140-6736(05)60474-6
- 177 Heisel O, Heisel R, Balshaw R, *et al.* New Onset Diabetes Mellitus in Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant* 2004;**4**:583–95. doi:10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x
- 178 Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, *et al.* Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2002;**17**:1–5. doi:10.1007/s004670200000
- 179 Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006;**32**:539–46. doi:10.1016/S1262-3636(06)72809-9
- 180 Chakkerla H, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2017;**101**:114–20.

- doi:10.1002/cpt.546
- 181 Boots JMM, van Duijnhoven EM, Christiaans MHL, *et al.* Glucose Metabolism in Renal Transplant Recipients on Tacrolimus: The Effect of Steroid Withdrawal and Tacrolimus Trough Level Reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002;**13**:221–7. doi:10.1681/ASN.V131221
- 182 Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, *et al.* Chronic Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin Signaling Downregulates Insulin Receptor Substrates 1 and 2 and AKT Activation: A Crossroad between Cancer and Diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:2236–44. doi:10.1681/ASN.2006030196
- 183 Araki M, Flechner SM, Ismail HR, *et al.* Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Receiving Calcineurin or mTOR Inhibitor Drugs: *Transplantation* 2006;**81**:335–41. doi:10.1097/01.tp.0000195770.31960.18
- 184 Lashinger LM, Malone LM, Brown GW, *et al.* Rapamycin Partially Mimics the Anticancer Effects of Calorie Restriction in a Murine Model of Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2011;**4**:1041–51. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0023
- 185 Konishi H, Shirakawa J, Arai M, *et al.* Drug-induced hyperglycemia in the Japanese Adverse Drug Event Report database: association of everolimus use with diabetes. *Endocr J* 2019;**66**:571–4. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0553
- 186 Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose Metabolism in Renal Transplant Recipients: Effect of Calcineurin Inhibitor Withdrawal and Conversion to Sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3128–35. doi:10.1681/ASN.2005050487
- 187 Johnston O, Rose CL, Webster AC, *et al.* Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;**19**:1411–8. doi:10.1681/ASN.2007111202
- 188 Rogers J, Ashcraft EE, Baliga PK, *et al.* Long-Term outcome of sirolimus rescue in Kidney–Pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2004;**36**:1058–60. doi:10.1016/j.transproceed.2004.04.044
- 189 Gonwa T, Mendez R, Yang HC, *et al.* Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months1: *Transplantation* 2003;**75**:1213–20. doi:10.1097/01.TP.0000062837.99400.60
- 190 Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of fatigue and hepatic and metabolic toxicities in patients with solid tumors treated with everolimus: a meta-analysis. *Future Oncol* 2015;**11**:79–90. doi:10.2217/fon.14.136
- 191 Abdel-Rahman O, Fouad M. Sorafenib-based combination as a first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;**91**:1–8. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.013
- 192 Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;**14**:751–60. doi:10.1586/14737140.2014.894465
- 193 Oza AM, Pignata S, Poveda A, *et al.* Randomized Phase II Trial of Ridaforolimus in Advanced Endometrial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;**33**:3576–82. doi:10.1200/JCO.2014.58.8871
- 194 Vergès B. mTOR and Cardiovascular Diseases: Diabetes Mellitus. *Transplantation* 2018;**102**:S47–9. doi:10.1097/TP.0000000000001722
- 195 Kleinert M, Sylow L, Fazakerley DJ, *et al.* Acute mTOR inhibition induces insulin resistance and alters substrate utilization in vivo. *Mol Metab* 2014;**3**:630–41. doi:10.1016/j.molmet.2014.06.004
- 196 Chresta CM, Davies BR, Hickson I, *et al.* AZD8055 Is a Potent, Selective, and Orally

- Bioavailable ATP-Competitive Mammalian Target of Rapamycin Kinase Inhibitor with *In vitro* and *In vivo* Antitumor Activity. *Cancer Res* 2010;**70**:288–98. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1751
- 197 Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, *et al.* mTOR Inhibition by Rapamycin Prevents β -Cell Adaptation to Hyperglycemia and Exacerbates the Metabolic State in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008;**57**:945–57. doi:10.2337/db07-0922
- 198 Morviducci L, Rota F, Rizza L, *et al.* Everolimus is a new anti-cancer molecule: Metabolic side effects as lipid disorders and hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;**143**:428–31. doi:10.1016/j.diabres.2018.04.001
- 199 Deblon N, Bourgoin L, Veyrat-Durebex C, *et al.* Chronic mTOR inhibition by rapamycin induces muscle insulin resistance despite weight loss in rats: Rapamycin induces muscle insulin resistance. *Br J Pharmacol* 2012;**165**:2325–40. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01716.x
- 200 Yang S-B, Lee HY, Young DM, *et al.* Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. *J Mol Med* 2012;**90**:575–85. doi:10.1007/s00109-011-0834-3
- 201 Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, *et al.* Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science* 2005;**307**:1098–101. doi:10.1126/science.1106148
- 202 Taha C, Liu Z, Jin J, *et al.* Opposite Translational Control of GLUT1 and GLUT4 Glucose Transporter mRNAs in Response to Insulin. *J Biol Chem* 1999;**274**:33085–91. doi:10.1074/jbc.274.46.33085
- 203 Lamming DW, Ye L, Katajisto P, *et al.* Rapamycin-Induced Insulin Resistance Is Mediated by mTORC2 Loss and Uncoupled from Longevity. *Science* 2012;**335**:1638–43. doi:10.1126/science.1215135
- 204 Bayés B, Pastor MC, Lauzurica R, *et al.* Do Anti-CD25 Monoclonal Antibodies Potentiate Posttransplant Diabetes Mellitus? *Transplant Proc* 2007;**39**:2248–50. doi:10.1016/j.transproceed.2007.06.021
- 205 Prasad N, Gurjer D, Bhadauria D, *et al.* Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients?: NODAT with basiliximab induction. *Nephrology* 2014;**19**:244–50. doi:10.1111/nep.12209
- 206 Pathak RD, Jayaraj K, Blonde L. Thalidomide-Associated Hyperglycemia and Diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:1322–3. doi:10.2337/diacare.26.4.1322-a
- 207 Figg W. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;**28**:62–6. doi:10.1016/S0093-7754(01)90157-5
- 208 Iqbal N, Zayed M, Boden G. Thalidomide impairs insulin action on glucose uptake and glycogen synthesis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1172–6. doi:10.2337/diacare.23.8.1172
- 209 Wu J-J, Tsai T-F. Recurrent Hyperglycemia During Adalimumab Treatment in a Patient With Psoriasis. *Arch Dermatol* 2008;**144**. doi:10.1001/archderm.144.10.1403
- 210 Department of Immunology, Faculty of Medical Laboratory Science, Usmanu Danfodiyo University, Sokoto, Nigeria, Shuwa HA, Dallatu MK, *et al.* Effects of Adalimumab, an Anti-tumour Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Antibody, on Obese Diabetic Rats. *Malays J Med Sci* 2018;**25**:51–62. doi:10.21315/mjms2018.25.4.5
- 211 Solomon DH. Association Between Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Diabetes Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *JAMA* 2011;**305**:2525.

- doi:10.1001/jama.2011.878
- 212 Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem* 2018;**119**:105–10. doi:10.1002/jcb.26174
- 213 Okanou T, Sakamoto S, Itoh Y, *et al.* Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;**25**:283–91. doi:10.1016/S0168-8278(96)80113-9
- 214 Fattovich G, Giustina G, Favarato S, *et al.* A survey of adverse events in 11 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;**24**:38–47. doi:10.1016/S0168-8278(96)80184-X
- 215 Panetta JD, Gilani N. Interferon-induced retinopathy and its risk in patients with diabetes and hypertension undergoing treatment for chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;**30**:597–602. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04071.x
- 216 Fabris P, Floreani A, Tositti G, *et al.* Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy: TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**18**:549–58. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01681.x
- 217 Shiba T, Higashi N, Nishimura Y. Hyperglycaemia due to insulin resistance caused by interferon- γ . *Diabet Med* 1998;**15**:435–6. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199805)15:5<435::AID-DIA566>3.0.CO;2-N
- 218 Danenberg HD. [Salbutamol intoxication]. *Harefuah* 1997;**132**:549–51, 607.
- 219 Thomas DJ, Gill B, Brown P, *et al.* Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1977;**2**:438–438. doi:10.1136/bmj.2.6084.438
- 220 Dawson K, Penna A, Manglick P. Acute asthma, salbutamol and hyperglycaemia. *Acta Paediatr* 1995;**84**:305–7. doi:10.1111/j.1651-2227.1995.tb13633.x
- 221 König P, Goldstein D, Poehlmann M, *et al.* Effect of nebulized albuterol on blood glucose in patients with diabetes mellitus with and without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;**40**:105–8. doi:10.1002/ppul.20263
- 222 Smith AP, Banks J, Buchanan K, *et al.* Mechanisms of abnormal glucose metabolism during the treatment of acute severe asthma. *Q J Med* 1992;**82**:71–80.
- 223 Koh YI, Choi IS. Lactic acidosis associated with the usual theophylline dose in a patient with asthma. *Korean J Intern Med* 2002;**17**:147–9. doi:10.3904/kjim.2002.17.2.147
- 224 Shannon M, Lovejoy FH. Effect of acute versus chronic intoxication on clinical features of theophylline poisoning in children. *J Pediatr* 1992;**121**:125–30. doi:10.1016/S0022-3476(05)82558-2
- 225 Kearney TE. Theophylline Toxicity and the Beta-Adrenergic System. *Ann Intern Med* 1985;**102**:766. doi:10.7326/0003-4819-102-6-766
- 226 Higbee MD, Kumar M, Galant SP. Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline: a proposed additional mechanism of action for theophylline effects. *J Allergy Clin Immunol* 1982;**70**:377–82. doi:10.1016/0091-6749(82)90028-8
- 227 Ciardullo S, Rea F, Savaré L, *et al.* Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;**107**:e2671–9. doi:10.1210/clinem/dgac231
- 228 Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab* 2017;**32**:180. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.180
- 229 Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, *et al.* Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2012;**51**:1112–9. doi:10.1093/rheumatology/kes003

- 230 Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs* 2014;**74**:1731–45. doi:10.1007/s40265-014-0282-9
- 231 Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, *et al.* Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns In Patients Receiving Prednisolone For COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**:1789–96. doi:10.1210/jc.2010-2729
- 232 Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;**80**:372–80. doi:10.1111/bcp.12637
- 233 Stout A, Friedly J, Standaert CJ. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM&R* 2019;**11**:409–19. doi:10.1002/pmrj.12042
- 234 Yang J, Xiao-lin Cui, He X. Non-ketotic hyperosmolar coma complicating steroid treatment in childhood nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1995;**9**:621–2. doi:10.1007/BF00860958
- 235 Jensen K, Steinhorsdottir KJ, Brandt B. [In-hospital cardiac arrest due to unobserved steroid-induced hyperglycaemic hyperosmolar syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2013;**175**:1044–5.
- 236 Liu X, Zhu X, Miao Q, *et al.* Hyperglycemia Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic Patients: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;**65**:324–32. doi:10.1159/000365892
- 237 Delaunay F, Khan A, Cintra A, *et al.* Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;**100**:2094–8. doi:10.1172/JCI119743
- 238 Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI, *et al.* Reduced Glucose Tolerance and Insulin Resistance Induced by Steroid Treatment, Relative Physical Inactivity, and High-Calorie Diet Impairs the Incretin Effect in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**:3309–17. doi:10.1210/jc.2010-0119
- 239 Dirlewanger M, Schneiter PH, Paquot N, *et al.* Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 2000;**19**:29–34. doi:10.1054/clnu.1999.0064
- 240 Saad MJ, Folli F, Kahn JA, *et al.* Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. *J Clin Invest* 1993;**92**:2065–72. doi:10.1172/JCI116803
- 241 Lindroos J, Husa J, Mitterer G, *et al.* Human but Not Mouse Adipogenesis Is Critically Dependent on LMO3. *Cell Metab* 2013;**18**:62–74. doi:10.1016/j.cmet.2013.05.020
- 242 Dalle H, Garcia M, Antoine B, *et al.* Adipocyte Glucocorticoid Receptor Deficiency Promotes Adipose Tissue Expandability and Improves the Metabolic Profile Under Corticosterone Exposure. *Diabetes* 2019;**68**:305–17. doi:10.2337/db17-1577
- 243 Fardet L, Antuna-Puente B, Vazier C, *et al.* Adipokine profile in glucocorticoid-treated patients: baseline plasma leptin level predicts occurrence of lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;**78**:43–51. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04348.x
- 244 Courty E, Besseiche A, Do TTH, *et al.* Adaptive β -Cell Neogenesis in the Adult Mouse in Response to Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Diabetes* 2019;**68**:95–108. doi:10.2337/db17-1314
- 245 Tiano JP, Mauvais-Jarvis F. Importance of oestrogen receptors to preserve functional β -cell mass in diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2012;**8**:342–51. doi:10.1038/nrendo.2011.242
- 246 Crook D, Godsland I. Safety Evaluation of Modern Oral Contraceptives. *Contraception* 1998;**57**:189–201. doi:10.1016/S0010-7824(98)00018-3
- 247 Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate

- metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**2019**. doi:10.1002/14651858.CD006133.pub5
- 248 Andersson B, Johannsson G, Holm G, *et al*. Raloxifene Does Not Affect Insulin Sensitivity or Glycemic Control in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:122–8. doi:10.1210/jcem.87.1.8168
- 249 Nagamani M, Szymajda A, Sepilian V, *et al*. Effects of raloxifene on insulin sensitivity, β -cell function, and hepatic insulin extraction in normal postmenopausal women. *Fertil Steril* 2008;**89**:614–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.083
- 250 Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R. Raloxifene modifies the insulin sensitivity and lipid profile of postmenopausal insulin resistant women. *Gynecol Endocrinol* 2013;**29**:674–7. doi:10.3109/09513590.2013.788628
- 251 Johannsson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, *et al*. Effect of Fenretinide and Low-Dose Tamoxifen on Insulin Sensitivity in Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer. *Cancer Res* 2008;**68**:9512–8. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0553
- 252 Dougherty RH, Rohrer JL, Hayden D, *et al*. Effect of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;**62**:228–35. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02205.x
- 253 Friedrich A, Ludwig AK, Jauch-Chara K, *et al*. Oral contraception enhances growth hormone responsiveness to hyper- and hypoglycaemia: Effects of oral contraceptives on growth hormone response. *Diabet Med* 2012;**29**:345–50. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03430.x
- 254 Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;**12**:63–75. doi:10.1007/s11154-011-9182-4
- 255 Traish AM. Negative Impact of Testosterone Deficiency and 5 α -Reductase Inhibitors Therapy on Metabolic and Sexual Function in Men. In: Mauvais-Jarvis F, ed. *Sex and Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes and Obesity*. Cham: : Springer International Publishing 2017. 473–526. doi:10.1007/978-3-319-70178-3_22
- 256 Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult Growth Hormone Deficiency – Benefits, Side Effects, and Risks of Growth Hormone Replacement. *Front Endocrinol* 2013;**4**. doi:10.3389/fendo.2013.00064
- 257 Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, *et al*. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *The Lancet* 2000;**355**:610–3. doi:10.1016/S0140-6736(99)04055-6
- 258 Bonfig W, Molz K, Woelfle J, *et al*. Metabolic Safety of Growth Hormone in Type 1 Diabetes and Idiopathic Growth Hormone Deficiency. *J Pediatr* 2013;**163**:1095-1098.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.045
- 259 Dominici FP, Turyn D. Growth Hormone-Induced Alterations in the Insulin-Signaling System. *Exp Biol Med* 2002;**227**:149–57. doi:10.1177/153537020222700301
- 260 Garg AK, Frcpi. Hyperglycemia during replacement growth hormone therapy. *J Pediatr* 1994;**125**:329. doi:10.1016/S0022-3476(94)70221-7
- 261 Testoni D, Hornik CP, Neely ML, *et al*. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev* 2015;**91**:387–92. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.04.008
- 262 Aljazairi AS, Bhuiyan TA, Alwadai AH, *et al*. Octreotide use in post-cardiac surgery chylothorax: a 12-year perspective. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2017;**25**:6–12. doi:10.1177/0218492316682670
- 263 Pai V, Porter K, Ranalli M. Octreotide acetate is efficacious and safe in children for

- treating diarrhea due to chemotherapy but not acute graft versus host disease: Octreotide in Chemotherapy Induced Diarrhea. *Pediatr Blood Cancer* 2011;**56**:45–9. doi:10.1002/pbc.22838
- 264 Batra YK, Rajeev S, Samra T, *et al.* Octreotide-induced severe paradoxical hyperglycemia and bradycardia during subtotal pancreatectomy for congenital hyperinsulinism in an infant: CORRESPONDENCE. *Pediatr Anesth* 2007;**17**:1117–9. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02309.x
- 265 Samson S. Long-term Medical Treatment of Cushing’s Disease with Pasireotide: A Review of Current Evidence and Clinical Experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;**122**:445–50. doi:10.1055/s-0034-1376988
- 266 Adams ME. Hype about glucosamine. *The Lancet* 1999;**354**:353–4. doi:10.1016/S0140-6736(99)90040-5
- 267 Kurz M. [Diamox and manifestation of diabetes mellitus]. *Wien Med Wochenschr* 1946 1968;**118**:239–41.
- 268 Ipp E, Schusdziarra V, Harris V, *et al.* Morphine-Induced Hyperglycemia: Role of Insulin and Glucagon*. *Endocrinology* 1980;**107**:461–3. doi:10.1210/endo-107-2-461
- 269 Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, *et al.* Impact of Safety Alerts on Measures of Disproportionality in Spontaneous Reporting Databases: The Notoriety Bias. *Drug Saf* 2007;**30**:891–8. doi:10.2165/00002018-200730100-00007
- 270 Begaud B. Rates of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in France. *JAMA J Am Med Assoc* 2002;**288**:1588–1588. doi:10.1001/jama.288.13.1588
- 271 Pariente A, Didailler M, Avillach P, *et al.* A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:1166–71. doi:10.1002/pds.2022
- 272 Jain V, Patel RK, Kapadia Z, *et al.* Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas* 2017;**104**:80–3. doi:10.1016/j.maturitas.2017.08.006

L'Université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

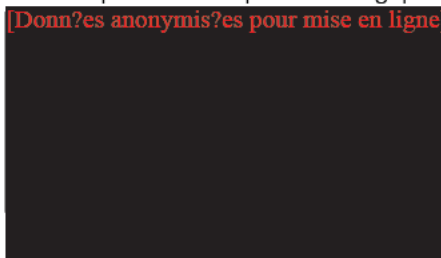
Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/Le Président de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur de l'U.F.R
Des sciences pharmaceutiques et biologiques

[Données anonymisées pour mise en ligne]



HYPERGLYCEMIES ET DIABETE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

DRUG-INDUCED HYPERGLYCEMIA AND DIABETES

Contexte : L'hyperglycémie et le diabète d'origine médicamenteuse peuvent avoir des conséquences graves sur la santé mais ils passent souvent inaperçus.

Méthodes : Nous avons recherché dans la base de données Medline les articles traitant de l'hyperglycémie et du diabète induits par les médicaments jusqu'au 31 janvier 2023. Les bases de données officielles d'information sur les médicaments Thériaque et Micromedex ont également été analysées. Pour chaque classe pharmacothérapeutique retrouvée, les mécanismes d'action potentiellement impliqués ont été étudiés. Des analyses de disproportionnalité ont ensuite été réalisées à partir des données de la base internationale de pharmacovigilance VigiBase. Afin de détecter de nouveaux signaux de pharmacovigilance, des analyses supplémentaires ont été réalisées pour les classes de médicaments ayant plus de 100 cas rapportés dans VigiBase, mais non retrouvés dans la littérature ou les documents officiels.

Résultats : Les principales classes médicamenteuses responsables de l'hyperglycémie sont les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de la HMG-coA réductase, les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les antipsychotiques, les fluoroquinolones, les antirétroviraux, les agents antinéoplasiques et les immunosuppresseurs. Les principaux mécanismes impliqués sont des altérations de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline, des effets cytotoxiques directs sur les cellules pancréatiques et des augmentations de la production de glucose. Des signaux de pharmacovigilance ont été trouvés pour la majorité des médicaments identifiés comme étant à risque de diabète ou d'hyperglycémie. Nous avons également identifié de nouveaux signaux de pharmacovigilance avec des médicaments non connus comme étant à risque : les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, l'oxybate de sodium, les biphosphonates dont l'acide alendronique, la digoxine, les sartans, le linosipril, le diltiazem, le vérapamil et la darbépoétine alpha. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ces signaux.

Conclusion : Les risques d'hyperglycémie induite varient d'un médicament à l'autre, et les mécanismes sous-jacents sont multiples et potentiellement complexes. Les cliniciens doivent être vigilants lors de l'utilisation de médicaments à risque. Toutefois, les avantages des traitements prescrits de manière appropriée l'emportent le plus souvent sur leurs risques métaboliques.

Mots clés : hyperglycémie médicamenteuse, diabète médicamenteux, pharmacovigilance, effets indésirables des médicaments, analyse de disproportionnalité