

## Œdèmes liés à l'insulinothérapie: complication inhabituelle au cours de la réanimation d'une cétose diabétique

### Insulin-induced edema: an unusual complication in a patient with diabetic ketosis

Fatma Chaker, Meriem Yazidi, Mélika Chihaoui, Amel Rached, Hédia Slimane

*Hôpital la Rabta / université Tunis el Manar, Faculté de médecine de Tunis,*

#### RÉSUMÉ

L'œdème lié à l'insuline est une complication rare survenant à la suite de l'introduction ou de l'optimisation d'une insulinothérapie. Les deux mécanismes évoqués sont la rétention hydro-sodée et la production de médiateurs vasoactifs.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 32 ans, diabétique depuis 1 mois sous metformine qui a été hospitalisé pour cétose diabétique et qui a développé dans les heures suivant l'introduction d'insuline, des œdèmes prenant le tiers inférieur des jambes et les 2 bourses. La biologie initiale a montré une hypoprotidémie avec une protéinurie négative. A l'échographie abdominale : foie de stéatose hépatique. La radiographie du thorax n'a pas montré de cardiomégalie ni d'épanchement pleural. L'échographie cardiaque a révélé un épanchement péricardique modéré. Les œdèmes ont commencé à régresser spontanément jusqu'à disparition au bout de 1 mois de l'introduction de l'insuline. L'imputabilité de l'insuline dans l'apparition d'un syndrome œdémateux semble vraisemblable mais doit rester un diagnostic d'élimination.

#### Mots-clés

Diabète- cétose- traitement- insuline- œdèmes

#### SUMMARY

The insulin-induced edema is a rare complication of insulin therapy. Two mechanisms are known, the sodium and water retention and vasoactive mediator's release. We report the case of a 32 years-old patient, with a history of diabetes for one month treated with metformin. He was hospitalized for diabetic ketosis and developed lower legs edema and scrotum edema, few hours after the insulin injections. Biologic tests showed hypoprotidemia without proteinuria and hyponatremia. The abdominal ultrasound showed a liver steatosis. Chest radiography was normal. Transthoracic echocardiography showed a moderate pericardial effusion. Edema resolved spontaneously one month later. Protidemia and natremia were normalized. The natural history of insulin-induced oedema was observed in our patient and the accountability of insulin is likely, but investigations are often needed to eliminate other causes of edemas.

#### Key-words

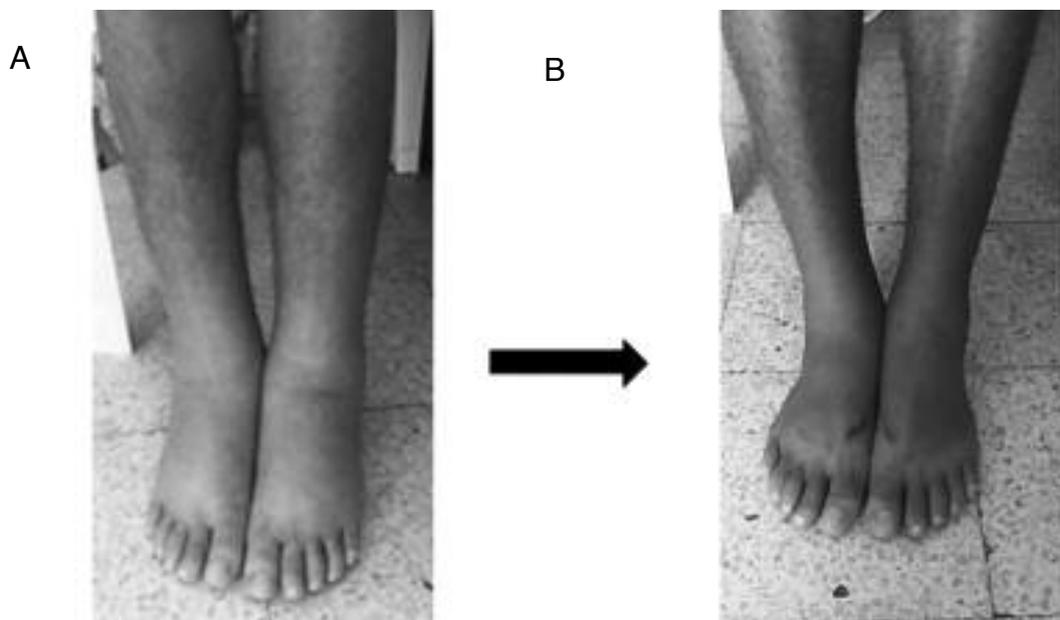
Diabetes-ketosis- insulin therapy-edema.

L'œdème lié à l'insuline est une complication rare survenant à la suite de l'introduction ou de l'optimisation d'une insulinothérapie. Les œdèmes sont souvent limités aux membres inférieurs et sont spontanément résolutifs, la généralisation des œdèmes est cependant possible (1). Deux grands mécanismes sont évoqués: l'action de l'insuline sur le néphron, en particulier sur les canaux épithéliaux sodiques entraînant une rétention hydrosodée, et l'action de l'insuline sur l'endothélium et sur sa production de médiateurs vasoactifs (2). Nous rapportons le cas d'un patient qui a présenté des œdèmes généralisés au cours de la réanimation d'une cétose diabétique.

### OBSERVATION

Il s'agit d'un homme de 33ans, diabétique depuis 1 mois sous metformine, admis pour cétose diabétique : Glycémie capillaire :5g/l Glucosurie 3+, Acétonurie 3+, PH:7,35, HCO3:15meq/l. La cétose a été jugulée par 60 unités d'insuline rapide aux urgences puis le patient a été adressé pour prise en charge. L'examen physique à l'admission a montré un poids à 52kg, un index de masse corporelle à 17,7kg/m<sup>2</sup>, pression artérielle: 100/60 mmHg, fréquence cardiaque : 72b/mn, discrets œdèmes rétromalléolaires gardant le godet, l'auscultation cardiaque et pulmonaire ainsi que l'examen de l'abdomen étaient sans particularités. Au labstix: protéinurie négative. Le relais par insuline en sous cutané a été instauré en schéma basal bolus soit une dose totale journalière de 0.88ui/kg: Insuline humaine semi lente

(16UI le matin-12UI le soir) Insuline humaine rapide (6UI-6UI-6UI). L'évolution était marquée par l'aggravation progressive des œdèmes prenant les pieds, le tiers inférieur des jambes et les 2 bourses avec une prise pondérale chiffrée à 3kg en 7 jours (figure 1a). La Radiographie du thorax n'a pas montré de cardiomégalie ni d'épanchement pleural. L'échographie transthoracique a révélé un épanchement péricardique modéré. Le bilan hépatique était normal (TP : 100%, bilirubine Totale:5mg/l, ALAT:13U/l, ASAT:12U/l). A l'électrophorèse des protides : Protides totaux : 48 g/l ; Albumine : 30 g/l ; la natrémie était à 125 mmol/l. Le bilan thyroïdien était normal. La fonction rénale était normale : (créatinine: 8 mg/l; la micro albuminurie de 24h négative). Il n'y avait pas de syndrome de malabsorption biologique (calcémie : 89 mg/l hémoglobine : 13 g/dl) et la sérologie de la maladie coéliquaie était négative. L'échographie abdominale a objectivé un foie de surcharge métabolique. En l'absence d'autre prise médicamenteuse, l'insuline était mise en cause dans la formation des œdèmes. La conduite à tenir était de rassurer le patient, un régime désodé a été conseillé. Les doses d'insuline étaient maintenues. A J14: nous avons noté une amélioration progressive des œdèmes avec une ascension progressive de la natrémie à 134 mmol/l et des taux de protides totaux et de l'albumine à 56 g/l et 43,9g/l respectivement. . A J 30 de l'insulinothérapie, le tableau œdémateux s'est résolu sans autre intervention thérapeutique (Figure 1b). Le taux des protides totaux s'est normalisé (63 g/l) ainsi que et celui de l'albumine (39,9g/l).



**Figure 1:** Aspect des membres inférieurs : A J7 d'insulinothérapie, œdèmes des pieds et des jambes (figure 1a), A J30 d'insulinothérapie, régression des œdèmes (figure1b)

## DISCUSSION

Notre patient a présenté des œdèmes généralisés, une complication inhabituelle secondaire à l'instauration d'une insulinothérapie. Il s'agit d'une complication rare et probablement sous-estimée. Les OI surviennent plus fréquemment chez les diabétiques de type 1, quelques jours à semaines après l'instauration de l'insulinothérapie ou après l'intensification de celle-ci (3). Leur apparition est favorisée par un équilibre glycémique médiocre ou par un contrôle strict de la glycémie par un traitement insulinique intensif (4). La dénutrition apparaît également comme un facteur de risque (2). Notre patient avait une maigreur qui a probablement favorisé l'apparition des œdèmes. Il ne semble pas exister de prédominance de sexe ou de tranches d'âge dans l'apparition d'œdèmes sous insuline (5). La physiopathologie des OI est expliquée par un effet double de l'insuline sur l'endothélium et sur le rein. Les canaux épithéliaux sodiques situés au niveau du tube contourné distal sont la cible de l'aldostérone, de l'ADH mais aussi de l'insuline (2,6). La liaison de l'insuline à son récepteur au niveau de la membrane basale des cellules tubulaires entraîne l'activation en cascade de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) puis de la Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1 (SGK1) qui va à son tour phosphoryler le NEDD4, un partenaire inhibiteur du canal épithélial sodique. Le NEDD4 activé entraîne sa séparation de ENaC et conduit au maintien du canal à la membrane apicale des cellules rénales et à la réabsorption de sodium du milieu extérieur vers le milieu intérieur (6). Ainsi, en pratique, l'introduction d'une insulinothérapie entraîne un déséquilibre brutal de l'homéostasie hydro-électrolytique et une rétention hydrosodée. L'effet de l'insuline sur l'endothélium passe par 2 principales voies de signalisation intra-cellulaire, la première via la PI3K et l'autre via la mitogen-activated-protein kinase (MAPK). La PI3K régule la production endothéliale du monoxyde d'azote (NO) qui provoque une vaso-relaxation des cellules musculaires lisses de la média. La voie de la MAPK qui régule essentiellement la mitose et la différenciation, stimule la production endothéliale d'endothéline (ET), un peptide à effet vasoconstricteur puissant sur les cellules musculaires lisses (2,6). Ainsi, une altération endothéliale

## Références

- 1-Baş VN, Çetinkaya S, Ağlıadoğlu SY et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(1):46-8.
- 2- Kalambokis GN, Tsaoulis A, Tsianos EV. The edematogenic properties of insulin. *Am. J. Kidney Dis* 2004; 44: 575-590.
- 3- Aravamudhan A, Gardner C, Smith C et al. Insulin oedema in a child with newly diagnosed diabetes mellitus. *Eur J Pediatr.* 2014;173(5):685-7.
- 4- Suzuki Y, Kadowaki H, Taniyama M et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation; case reports. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;29(2):137-42
- 5- Mantadakis E, Thomaidis S, Triantafyllou P. Insulin edema in a girl with newly diagnosed diabetes mellitus type I. *Hippokratia.* 2013;17(4):382

préexistante due à l'hyperglycémie chronique d'une part et l'apport d'insuline exogène d'autre part perturbent brutalement l'homéostasie hémodynamique. D'autres mécanismes ont été incriminés dans la genèse des œdèmes comme l'extravasation du fluide dans le tissu sous cutané secondaire à l'administration de quantité excessive de solutés dans un contexte d'état hypercatabolique du à l'insulinopénie et la production d'espèces réactives d'oxygène au niveau du foie secondaire à la correction rapide de l'hyperglycémie qui peut être à l'origine de lésions endothéliales (2,7). La traduction clinique de cette rétention hydrosodée peut aller d'une simple prise de poids avec des œdèmes localisés au niveau des paupières, du visage, des extrémités des membres inférieurs et/ou supérieurs, à un tableau d'anasarque avec œdèmes généralisés, épanchements pleuraux, péricardiques, ascite et même une insuffisance cardiaque congestive (8,9). Le traitement consiste en une restriction hydrique et sodée, qui est généralement suffisante avec une réduction de la dose journalière d'insuline si possible. Dans les formes sévères, le recours aux diurétiques à type de spironolactone ou furosémide est possible. En cas d'œdème résistant aux diurétiques, l'éphédrine peut être utilisée. Notre patient avait une forme peu sévère qui n'a pas nécessité de traitement, avec une évolution spontanée favorable. En effet, les OI sont transitoires, ils disparaissent en quelques jours à semaines, généralement en moins d'un mois et ne récidivent qu'exceptionnellement (2,7,8).

## CONCLUSION

L'œdème lié à l'insuline reste une complication préoccupante, d'une part pour le praticien, nécessitant un bilan étiologique complet pour ne pas passer à côté d'une affection plus grave, rénale, cardiaque ou hépatique. D'autre part, le vécu de cette situation par le patient peut conduire à une réticence vis-à-vis de l'insuline, nécessaire dans la prise en charge de la cétose diabétique. Sa connaissance est importante afin de rassurer patient et l'aider à accepter l'insulinothérapie.

- 6-Song J, Hu X, Riazi S, Tiwari S, Wade JB, Ecelbarger CA. Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290 (5):1055-64
- 7- Onyiriuka AN, Ehirim FA. Insulin-induced oedema in a patient with diabetes mellitus complicated by ketoacidosis. *Acta Med Indones.* 2014;46(4):325-9
- 8- Rostami P, Sotoudeh A, Nakhaemoghdam M et al. Insulin edema in a child with diabetes mellitus type 1. *Turk J Pediatr.* 2012;54(3):309-11.
- 9- Kawashima S, Kaneto H, Sakamoto K et al. Acute progression of severe insulin edema accompanied by pericardial and pleural effusion in a patient with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(2):18-9.