

Œdèmes généralisés suite à la modification d'insulinothérapie chez une adolescente avec un diabète de type 1

Generalized edema following insulin modification in a teenage girl with type 1 diabetes

LOMBART J., WEBER V. et MESSAAOUI A.

Service de Pédiatrie générale et Diabétologie, H.U.B - Hôpital universitaire Des Enfants Reine Fabiola, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : L'insulinothérapie est une cause rare d'œdèmes généralisés. L'apparition d'œdèmes suite à la modification de l'insulinothérapie est décrite dans la littérature adulte mais peu en pédiatrie.

Cas clinique : Une patiente de 14 ans, suivie pour un diabète de type 1 est hospitalisée pour une acido-cétose. Son insulinothérapie par injections multiples quotidiennes est modifiée pour un schéma à 2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines. Un mois plus tard, elle se présente pour l'apparition d'œdèmes généralisés. Le bilan sanguin, urinaire et radiologique revient normal. Un traitement par restriction hydrique et diurétique permet une diminution des œdèmes et une perte de poids. Au vu de la suspicion d'œdèmes liés à l'insulinothérapie, celle-ci est modifiée.

Discussion : L'introduction ou l'intensification d'une insulinothérapie peuvent être responsables d'œdèmes, par rétention hydro-sodée ou par augmentation de la perméabilité capillaire. Le diagnostic d'œdèmes liés à l'insuline ne peut être retenu qu'après avoir exclu une autre cause (cardiaque, rénale, hépatique ou auto-immune). Le traitement est conservateur par restriction hydro-sodée, mais dans certains cas un diurétique peut être nécessaire. Il est également recommandé de modifier le type d'insuline.

Conclusion : Les œdèmes liés à l'insulinothérapie sont plus rares en pédiatrie mais ils existent néanmoins. C'est un diagnostic d'exclusion dont le traitement est conservateur et dont la durée des symptômes varie entre 10 jours et 4 semaines.

Rev Med Brux 2023; 44 : 491-493

Doi : 10.30637/2023.22-005

Mots-clés : œdème, insuline, pédiatrie, diabète de type I

ABSTRACT

Introduction: Insulin therapy is a rare cause of generalized edema. The occurrence of edema following insulin regimen modification is described in the adult literature but few in pediatry. Clinical case: A 14-year-old patient followed for type 1 diabetes is hospitalized for ketoacidosis. Her multiple daily injections insulin therapy was changed to a 2-injection regimen of mixed individualized insulines. A month later she presents with generalized edema. The blood, urine, and radiology work-up is normal. Treatment with water restriction and diuretics reduced edema. Because of suspected insulin-related edema, insulin therapy is modified.

Discussion: Introduction or change in insulin therapy can be responsible of edema, by water-sodium retention or by increased capillary permeability. This diagnosis of insulin-related edema can only be made after ruling out another cause (cardiac, renal, hepatic, or autoimmune). The treatment is conservative with fluid restriction, but in some cases diuretics may also be necessary.

Conclusion: Insulin-related edema is rare in pediatrics, but it does exist. It remains a exclusion diagnosis which treatment is conservative with symptoms duration between 10 days and 4 weeks.

Rev Med Brux 2023; 44: 491-493

Doi: 10.30637/2023.22-005

Key words: edema, insulin, pediatry, type I diabetes

INTRODUCTION

L'insulinothérapie est une cause rare d'œdèmes généralisés. La majorité des cas décrits en pédiatrie concerne l'introduction d'une insulinothérapie¹⁻⁵. Dans cet article, nous présentons un cas d'œdèmes liés à l'insuline, apparus chez une jeune fille diabétique lors de l'intensification de l'insulinothérapie. Cette étiologie a déjà été décrite dans la littérature adulte mais très peu dans la littérature pédiatrique⁴⁻⁵.

PRÉSENTATION DU CAS

Une patiente de 14 ans, suivie pour un diabète de type 1 diagnostiqué à l'âge de 13 ans, est hospitalisée pour une acidocétose modérée. Elle rapporte ne pas suivre correctement son schéma d'insulinothérapie ni son régime alimentaire. Son hémoglobine glyquée est à 12,4 % (112 mmol/mol), l'objectif du traitement étant de la maintenir inférieure à 6%. Après réhydratation et normalisation rapide de la glycémie, pour améliorer la compliance thérapeutique, le schéma d'insuline basal prandial en 4 injections par glulisine avant chaque repas et glargine au coucher est modifié en 2 injections d'un mélange individualisé d'insulines (insuline humaine synthétique et insuline isophane). Le poids de sortie est de 71,9 kg et l'indice de masse corporelle de 30 kg/m².

Un mois plus tard, la patiente se présente aux urgences pour l'apparition d'œdèmes généralisés évoluant depuis une semaine, associés à une prise pondérale de 21 kg. À l'anamnèse, elle rapporte une orthopnée ainsi qu'une dyspnée au moindre effort de grade III selon la classification *New York Heart Association* (NYHA). Elle se plaint également d'une oligurie (moins de 500 ml/24 h) malgré un apport hydrique normal (1,5 litres d'eau par jour). L'examen clinique met en évidence des œdèmes prenant le godet aux membres inférieurs ainsi qu'au visage. Le reste de l'examen clinique est sans particularité, y compris l'auscultation cardiaque et pulmonaire. Elle garde de bons paramètres respiratoires (fréquence respiratoire à 24 par minute) et hémodynamiques (fréquence cardiaque à 92 battements par minute et tension artérielle à 120/67 mmHg). À la prise de sang, l'héogramme est normal, il n'y a pas de syndrome inflammatoire ni d'hypoalbuminémie (44 g/L). Les sédiments urinaires sont normaux et il n'y a pas de protéinurie. La radiographie du thorax ne montre ni épanchement pleural, condensation pulmonaire ou cardiomégalie, et l'électrocardiogramme est normal. L'orthopnée s'explique uniquement par la prise de poids rapide chez une patiente en surpoids.

La patiente est hospitalisée. La prise en charge thérapeutique initiale des œdèmes consiste en une restriction hydro-sodée et un traitement diurétique (furosémide 40 mg/jour), lui permettant de perdre 13 kg en quelques jours. Un bilan extensif est réalisé durant le séjour; l'échographie cardiaque montre une bonne fraction d'éjection sans épanchement péricardique et l'IRM abdominale réalisée pour exclure une compression ou un effet de masse revient normale.

La prise de sang permet d'exclure une atteinte rénale (créatinine à 0,48 mg/dl, urée 23 mg/dl) ou hépatique (aspartate aminotransférase 15 UI/L, alanine aminotransférase 16 UI/L, gamma-glutamyltranspeptidase 26 UI/L, bilirubine totale 0,4 mg/dL, lactate déshydrogénase 203 UI/L, temps de Quick 1,11, temps de céphaline active 25,9 secondes). L'angioœdème est également exclu (C3 1,53 g/L, C4 0,25 g/L, inhibiteur C1 estérase 437 mg/L). Le dosage des facteurs antinucléaires (FAN), les anticorps anticytoplasme (ANCA) sont négatifs permettant d'exclure un lupus.

La patiente se présente 10 jours après sa sortie pour une récurrence des œdèmes et une prise pondérale de 5 kg, malgré le respect du régime alimentaire et de l'insulinothérapie et le maintien de glycémies entre 70 et 120 mg/dL. En vue de différencier une atteinte lymphatique d'une atteinte vasculaire, une lymphoscintigraphie des membres supérieurs et inférieurs ne met pas d'anomalie en évidence. La reprise du furosémide et de la restriction hydro-sodée permettent une perte de poids de 7 kg.

Dans l'hypothèse d'un œdème lié au type d'insuline, celle-ci est modifiée: les insulines Novo Nordisk® sont remplacées par les équivalents Eli Lilly®. Un traitement par metformine est également débuté. Depuis, la patiente a un poids stable à 75 kg et n'a plus présenté d'œdèmes.

DISCUSSION

L'introduction ou l'intensification d'une insulinothérapie peuvent être responsables de l'apparition d'œdèmes. Dans la population pédiatrique, la majorité des cas décrits apparaît suite à l'introduction d'une insulinothérapie dans un diabète inaugural¹⁻³. Dans les articles de Adamo *et al.*⁴ et Greco⁵, c'est la majoration des doses d'insuline qui est responsable de l'apparition des œdèmes. Dans notre cas, le changement d'un schéma basal prandial pour un schéma à 2 injections induisant une meilleure compliance thérapeutique et donc une augmentation des doses d'insuline reçues par la patiente semble être à l'origine de l'apparition des œdèmes.

Il existe plusieurs mécanismes pouvant expliquer l'apparition d'œdèmes liés à l'insuline. La première hypothèse est la rétention hydro-sodée. L'étude de De Fronzo *et al.*⁷ met en évidence la relation entre l'insulinothérapie et la diminution de la clairance du sodium entraînant une rétention hydro-sodée, indépendamment de la glycémie sanguine.

La deuxième hypothèse est l'augmentation de la perméabilité capillaire. Dans l'article de Mamoulakis *et al.*¹, l'apparition d'œdèmes est expliquée par le fait que l'insuline augmente la perméabilité capillaire. De plus, l'extravasation capillaire peut être exacerbée par un état d'hyperglycémie chronique, avec microangiopathies⁸. Tous les cas décrits dans la littérature avaient, comme chez notre patiente, un diabète mal équilibré avec une hémoglobine glyquée entre 13 et 18 %¹⁻⁵.

Le diagnostic d'œdèmes liés à l'insulinothérapie doit rester un diagnostic d'exclusion. Les diagnostics différentiels à évoquer préalablement sont une atteinte cardiaque, rénale, hépatique ou auto-immune¹⁻⁵. Notre patiente avait une échographie cardiaque normale, une fonction rénale et un ionogramme sanguin et urinaire normal. Il n'y avait pas d'hypoalbuminémie ou de protéinurie et le dosage des FAN et des ANCA était normal.

Le traitement des œdèmes est conservateur et consiste en une restriction hydro-sodée¹⁻⁵. Cependant, s'il n'y a pas d'amélioration après plusieurs jours^{1,2,5} ou en cas de récurrence des œdèmes⁴, un traitement

par diurétiques peut être débuté, le furosémide étant le plus recommandé.

Dans l'article de Soudet *et al.*⁶, la metformine interagit avec une série de composants de l'endothélium, notamment l'oxyde nitrique, ce qui implique une diminution de la perméabilité capillaire, raison pour laquelle nous avons débuté un traitement par metformine. De plus, les doses d'insulines ont pu être diminuées et depuis, notre patiente n'a plus présenté d'œdèmes. La durée des œdèmes est variable en fonction des cas décrits, entre 10 jours et 4 semaines^{1,4,5}. Chez notre patiente, il a fallu environ 4 semaines afin d'avoir une régression des œdèmes.

CONCLUSION

Le diagnostic d'œdèmes lié à l'insulinothérapie est rare et reste un diagnostic d'exclusion. Les œdèmes peuvent apparaître lors de l'introduction du traitement mais également lors de son intensification chez un patient déséquilibré au décours d'une acidocétose. Le traitement conservateur peut suffire, mais il est parfois nécessaire d'ajouter un diurétique. L'intérêt d'une modification de l'insulinothérapie doit encore être étudié.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(10):655-7.
2. Baş VN, Çetinkaya S, Ağladıoğlu SY, Kendirici HN, Bilgili H, Yıldırım N *et al.* Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(1):46-8.
3. Aravamudhan A, Gardner C, Smith C, Senniappan S. Insulin oedema in a child with newly diagnosed diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*. 2014;173(5):685-7.
4. Adamo L, Thelke M. Generalised insulin oedema after intensification of treatment with insulin analogues. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012007037.
5. Greco D. Severe weight gain and generalized insulin edema after the starting of an insulin pump. *Can J Diabetes*. 39(1):21-3.
6. Soudet S, Lambert M, Lefèvre G, Maillard H, Huglo D, Hatron PY. Long term use of metformin in idiopathic cyclic edema, report of thirteen cases and review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;119:237-239.
7. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1975;55(4):845-55.
8. O'Hare JA, Ferriss JB, Twomey B, O'Sullivan DJ. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia*. 1983;25(3):260-3.

Travail reçu le 6 janvier 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 novembre 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

J. LOMBART

Rue Gatti de Gamond, 30 / bte 7 - 1180 Bruxelles

Email : Julie.Lombart@ulb.be