



HAL
open science

Œdème lié à l'insuline : étude d'un cas clinique

Stéphanie Bensimon

► **To cite this version:**

Stéphanie Bensimon. Œdème lié à l'insuline : étude d'un cas clinique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00830956

HAL Id: dumas-00830956

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00830956v1>

Submitted on 6 Jun 2013

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.

UNIVERSITE DE ROUEN

T H E S E
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

présentée et soutenue publiquement
par

Stéphanie Chemama épouse Bensimon
Née le 7 novembre 1982 à Champigny sur Marne (94)

Le jeudi 28 mars 2013

Titre :

OEDEME LIE A L'INSULINE :
Etude d'un cas clinique

Directeur de thèse : Madame le Professeur M.L. Raffin-Sanson

Jury:

Président de thèse: Monsieur le Professeur P. Déchelotte

Membres du jury : Monsieur le Professeur H. Lefebvre
Madame le Professeur M.L. Raffin-Sanson

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011-2012
U.F.R DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES :

Professeurs J.BORDE – Ph. LAURET – H.PIGUET – C.THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. M-P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD – J .P FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M.J OUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A.M. ORECCHIONO - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIFF-TESTARD - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON – C. WINCKLER - L.M. WOLF

I.MEDECINE

PROFESSEURS :

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie Pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
M. Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET- BLANQUARD	CRMPR	Médecine physique et réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Alain CRIBIER (surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale et
		Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique / Médecine interne gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie

M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto- Gastro- Entérologie
M. Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique Traumatologie
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie / Chirurgie Orthopédique et traumatologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie / Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURG	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie-obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD (Mis en dispo)	HCN	Réanimation médicale, médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON	UFR	Immunologie

M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésie et Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER- FREBOURG	HCN	Bactériologie- Virologie
M. Jeremy BELLIEU	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	CN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HASS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie- Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean- Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES À MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines – Techniques d'expression

II. PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON
M. Jean-Jacques BONNET
M. Roland CAPRON (PU-PH)
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)
Mme Isabelle DUBUS Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)
M. Michel GUERBET
M. Olivier LAFONT
Mme Isabelle LEROUX
Mme Elisabeth SEGUIN
M. Marc VASSE (PU-PH)
M. Jean-Marie VAUGEUIS (Délégation CNRS)
M. Philippe VERITE

Chimie Thérapeutique
Pharmacologie
Biophysique
Pharmacologie

Parasitologie
Toxicologie
Chimie organique
Physiologie
Pharmacognosie
Hématologie
Pharmacologie
Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT
Mme Dominique BOUCHER
M. Frédéric BOUNOURE
Mme Martine PESTEL-CARON
M. Abdeslam CHAGRAOUI
M. Jean CHASTANG
Mme Marie Catherine CONCE- CHEMTOB
Mme Elizabeth CHOSSON (Délégation)
Mlle Cécile CORBIERE
M. Eric DITTMAR
Mme Nathalie DOURMAP
Mlle Isabelle DUBUC
Mme Roseline DUCLOS
M. Abdelhakim ELOMRI
M. François ESTOUR
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)
Mme Najla GHARBI
Mlle Marie-Laure GROULT
M. Hervé HUE
Mme Hong LU
Mme Sabine MENAGER
Mme Christelle MONTEIL
M. Paul MULDER
M. Mohamed SKIBA
Mme Malika SKIBA
Mme Christine THARASSE
M. Rémi VARIN (MCU-PH)
M. Frédéric ZIEGLER

Chimie Générale et Minérale
Pharmacologie
Pharmacie Galénique
Microbiologie
Physiologie
Biomathématiques
Législation pharmaceutique et économie de la santé
Botanique
Biochimie
Biophysique
Pharmacologie
Pharmacologie
Pharmacie Galénique
Pharmacognosie
Chimie Organique
Parasitologie
Chimie analytique
Botanique
Biophysique et Mathématiques
Biologie
Chimie Organique
Toxicologie
Sciences du médicament
Pharmacie Galénique
Pharmacie Galénique
Chimie thérapeutique
Pharmacie Hospitalière
Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean- Pierre GOULLE

Toxicologie 6

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Berénice COQUEREL

M. Johann PELTIER

Chimie Analytique

Microbiologie

III. MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSLBER UFR Médecine générale
M. Alain MERCIER UFR Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN- hôpital Charles Nicolle

HB- hôpital de BOIS GUILLAUME

CB- Centre HENRI BECQUEREL

CHS- Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR- Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, économie de la santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie Organique
M. Jean- Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

REMERCIEMENTS

Je remercie Madame le Professeur Raffin-Sanson pour m'avoir initié à la diabétologie-endocrinologie et pour m'avoir dirigé et aidé dans ce travail de thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur Déchelotte pour m'avoir permis d'intégrer le D.E.S.C. de nutrition, pour tout ce que j'ai pu apprendre à ses côtés et pour avoir accepté d'être président du jury de ma thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur Lefebvre pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie mes parents pour l'affection et le dévouement dont ils nous font preuves chaque jour.

Je remercie mon frère et ma sœur de leur soutien ainsi que mon mari pour sa patience au cours de ces longues et difficiles années d'internat.

Je remercie toutes mes consœurs et en particulier, Julie, Alice et Laure pour ces semestres d'internat et de post-internat inoubliables.

Je remercie toutes les équipes para-médicales qui m'ont fait confiance....

Je remercie le Docteur Christine Le Beller du centre de pharmacovigilance de l'hôpital Européen Georges Pompidou et Madame Laetitia Raimbault pour leurs aides précieuses dans mon travail de recherche bibliographique.

Je dédie cette thèse à ma petite princesse Eden. Tu es ma joie de vivre. Maman te souhaite tout le bonheur du monde.

SOMMAIRE :

I.INTRODUCTION	14
II. DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE.....	22
III. DISCUSSION	31
III.1. Imputabilité de l'insuline	31
III.1.1. Rappels généraux de pharmacovigilance	31
III.1.1.1. Définition de l'effet indésirable et de l'imputabilité en pharmacologie.....	31
III.1.1.2. L'imputabilité intrinsèque.....	33
III.1.1.3. L'imputabilité extrinsèque	33
III.1.2. Rappels généraux sur les œdèmes.....	34
III.1.2.1. Définition.....	34
III.1.2.2. Signes clinico-biologiques.....	34
III.1.2.3. Physiopathologie	35
III.1.2.4. Etiologies.....	37
III.1.3. Imputabilité de l'insuline dans la survenue du syndrome œdémateux décrit dans le cas clinique rapporté	41
III.1.3.1. Revue des critères intrinsèques.....	41
III.1.3.2. Revue des cas publiés dans la littérature	42
III.1.3.2.1. L'œdème lié à l'insuline et le diabète de type I	36

III.1.3.2.2. L'œdème lié à l'insuline et le diabète de type II.....	49
III.1.3.2.3. L'œdème lié à l'insuline chez des patients d'origine africaine	52
III.1.3.2.4. L'œdème lié à l'insuline chez des patients sous corticothérapie	45
III.1.3.2.5. L'œdème lié à l'insuline dans le cas d'un diabète mitochondrial	57
III.1.3.2.6. L'œdème lié à l'insuline dans le cas d'une mucoviscidose.....	59
III.1.3.2.7. Autres cas divers	60
III.2. Physiopathologie de l'œdème liée à l'insuline.....	63
III.2.1. Action sur le rein.....	63
III.2.1.1. Les canaux ENaCs.....	63
III.2.1.2. Action de l'insuline sur les canaux ENaCs.....	64
III.2.1.3. Voies de signalisation intra-cellulaires impliquant l'insuline.....	65
III.2.1.4. Mécanismes de « up-régulation » de l'activité des ENaCs	67
III.2.1.5. Implication des canaux ENaCs dans l'œdème lié à l'insuline.....	68
III.2.2. Action sur l'endothélium.....	69
III.2.2.1. Médiateurs et endothélium.....	69
III.2.2.2. Action de l'insuline sur la fonction vasculaire.....	72
III.2.2.2.1. Les propriétés vasoactives de l'insuline.....	72
III.2.2.2.2. La pression artérielle et l'insuline.....	73

III.2.2.3. Voie de signalisation intra-cellulaire impliquant l'insuline.....	74
III.2.2.4. Implication de la dysfonction endothéliale dans l'œdème lié à l'insuline.....	76
IV. CONCLUSION	78
V. ANNEXES.....	81
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	83

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

I. INTRODUCTION :

Le diabète

Quelques données épidémiologiques

Le diabète est une maladie métabolique qui se traduit par une hyperglycémie chronique responsable, à terme, de complications micro- et macro-angiopathiques sévères.

La physiopathologie de la maladie est différente selon que l'on parle de diabète de type 1, de diabète de type II, de diabète gestationnel ou d'autres diabètes (diabètes monogéniques, diabètes iatrogènes etc...).

Le diabète est une des pathologies les plus fréquentes. Il s'agit d'une véritable épidémie mondiale sur laquelle l'organisation mondiale de la santé (O.M.S.) alerte depuis 1989. Les principaux chiffres publiés sur le diabète par l'O.M.S., en septembre 2011, révèle que 346 millions de personnes dans le monde en seraient atteintes (diabète de type 1 et 2 confondus). Selon les projections de l'OMS, le nombre de décès par diabète va doubler entre 2005 et 2030.

En France, la maladie est devenue en 2010 la plus importante des maladies chroniques.

Aujourd'hui, elle touche 2,9 millions de personnes dont 92% sont des diabétiques de type II.

Cette épidémie est directement liée à une autre épidémie : celle de l'obésité (1,2).

Physiopathologie des principaux diabètes

Le diabète de type I est d'étiopathologie auto-immune. Il résulte d'une destruction des cellules β du pancréas. Les marqueurs de la destruction des ces cellules comprennent : les auto-anticorps anti-îlots, les auto-anticorps anti-insuline, les auto-anticorps anti-GAD (GAD65) et les auto-anticorps anti-tyrosine phosphatases IA2 et IA2b. En général, ces auto-anticorps sont présents dans 85-90% des patients chez qui le diagnostic de diabète a été fait sur une glycémie à jeun.

Dans ce type de diabète, la proportion de cellules β détruites est très variable ce qui peut rendre la présentation clinique de la 1^{ère} manifestation de la maladie très différente d'un patient à un autre. En

effet, selon la vitesse de destruction des îlots et la fonction endocrine résiduelle du pancréas, certains patients – en particulier les enfants et adolescents – révéleront d'emblée leur diabète lors d'un épisode de décompensation acido-cétosique tandis que d'autres ne présenteront, pendant parfois plusieurs années, qu'une hyperglycémie à jeun. A noter que ces derniers peuvent rapidement décompenser leur diabète au décours d'une infection, d'un stress ou de tout autre pathologie intercurrente.

Il est intéressant de rappeler que le diabète de type I a été également appelé pendant de nombreuses années diabète insulino-dépendant. Cette dénomination n'est plus adaptée aujourd'hui dans la mesure où d'autres types de diabète sans composante auto-immune sont parfois insulino-dépendants ou insulino-requérant chez des patients présentant une insulino-pénie permanente (3).

Le diabète de type II, autrefois appelé diabète non-insulino-dépendant, apparaît chez des individus présentant une insulino-résistance, c'est-à-dire une insulino-pénie relative. Ces patients n'ont, du moins au début, pas besoin d'être traité par insuline. La plupart sont obèses et ceux qui ne le sont pas présentent une répartition de la masse grasse prédominante au niveau abdominal (obésité viscérale). Le risque de développer ce type de diabète augmente avec l'âge, l'obésité et le manque d'activité physique (3).

Définition du diabète

En 1997, le 1^{er} comité d'experts sur le diagnostic et la classification du diabète ont démontré qu'il existait une relation entre la glycémie à jeun et la présence d'une rétinopathie. Cette étude repose en fait sur 3 autres études épidémiologiques transversales pour lesquelles avaient été collectées des données sur la présence d'une rétinopathie observée au rétinographe ou au fond d'œil et sur le dosage des glycémies à jeun, des glycémies 2 heures après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), et sur le dosage des hémoglobines glyquées (HBA1C). Ils ont pu ainsi conclure que lorsque la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO est supérieure ou égale à

2 g/l, il existe un risque de survenue de rétinopathie diabétique 10-15 ans après. Dans la mesure où des études épidémiologiques ont pu corrélérer à une glycémie à la 2^{ème} heure de l'HGPO supérieure ou égale à 2 g/l, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l, le diabète se définit désormais par soucis de simplification du dépistage, par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) dosée à deux reprises (3,4).

L'insuline

Quelques données historiques

L'importance du pancréas dans le métabolisme glucidique fut pour la première fois décrite par Von Mehring et Minkowski en 1889. Ils ont constaté que les chiens chez qui avaient été fait l'expérience d'effectuer des pancréatectomies ont tous développé des signes et des symptômes de diabète sévère. Quelques années plus tard, en 1894, Sharpey-Shäfer met en évidence le rôle central des îlots pancréatiques de Langherans et émet l'hypothèse de la production d'une substance active endogène qui aurait un lien avec les concentrations de sucre dans le sang. C'est ce dernier qui, en 1916, suggéra de nommer cette substance active « Insuline » (nom qui fut déjà proposé en 1909 par De Meyer). La structure, le mode d'action, le métabolisme de cette hormone n'étaient que des hypothèses à cette époque là.

C'est en 1922, grâce aux efforts de F. G. Banting, J.J. R. Macleod, C.H. Best et J. B. Collip, futurs prix Nobel, que l'insuline a pu être extraite de cellules pancréatiques canines et bovines et purifiée afin de permettre d'instaurer un traitement chez de nombreux diabétiques.

L'insuline pure et cristallisée a pu être préparée par J.J. Abel, pharmacologiste et biochimiste américain en 1926 et fut la première protéine à être complètement séquencée en 1955 par Sanger et ses collègues. L'insuline fut également la première à être synthétisée chimiquement en 1958 et à être la première protéine humaine produite par la biotechnologie en 1979 alors que sa séquence nucléotidique n'était même pas encore connue (5, 7, 8, 9).

Physiologie de l'insuline

Au sein du reticulum endoplasmique de la cellule β , la pro-insuline, précurseur de l'insuline est formée à partir de la pré-pro-insuline par clivage du signal peptide après synthèse de la chaîne polypeptidique.

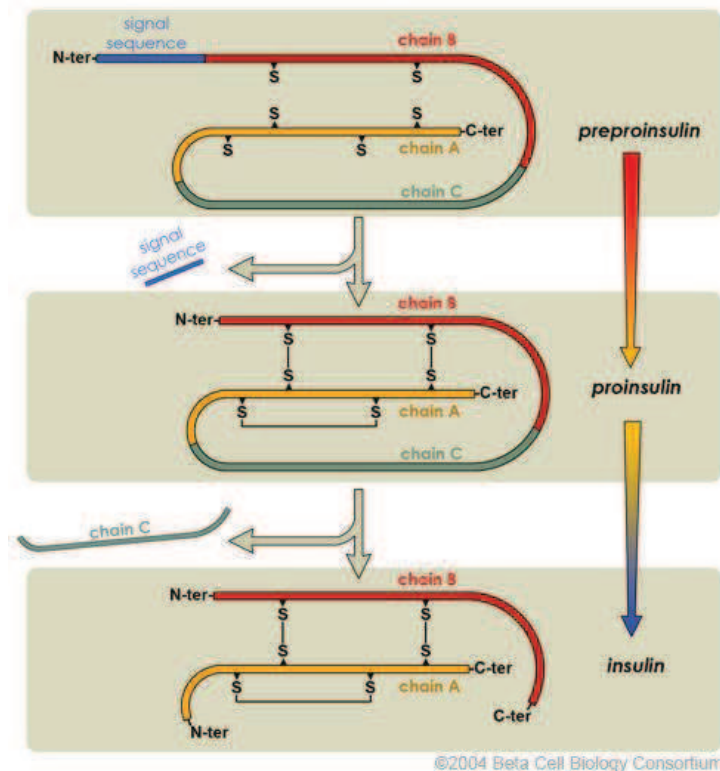


Figure 1. synthèse de l'insuline

http://www.betacell.org/images/CMS/insulin-maturation_01_w500.jpg

La pro-insuline est ensuite transloquée dans l'appareil de Golgi puis les granules de sécrétion. Dans ces deux structures, le clivage protéolytique de la pro-insuline par des endoprotéases (PCSK1/3 et PCSK2) donne naissance à une molécule d'insuline biologiquement active constituée de 51 acides aminés (a.a.) organisés en 2 chaînes, une chaîne A de 21 a.a. et une chaîne B de 30 a.a. . Son poids moléculaire est de 5 808 daltons. Le peptide C, partie centrale de la proinsuline, est constitué de 31 a.a. de poids moléculaire de 3 021 daltons. Il n'a pas d'activité biologique connue à ce jour. Il est cependant utile dans la démarche diagnostic et la recherche de diagnostics différentiels d'un insulinome (6) et dans l'évaluation de la sécrétion endogène d'insuline chez un patient traité.

La glycémie est le paramètre biologique contrôlant la sécrétion d'insuline. L'entrée du glucose dans la cellule beta stimule la sécrétion d'insuline. Dans des conditions physiologiques, l'amplitude de la réponse inulino-sécrétoire est proportionnelle à la concentration extracellulaire du glucose. La courbe dose-réponse n'est pas linéaire mais dessine une sigmoïde témoignant d'une amplification de la réponse probablement par recrutement de cellules β (6).

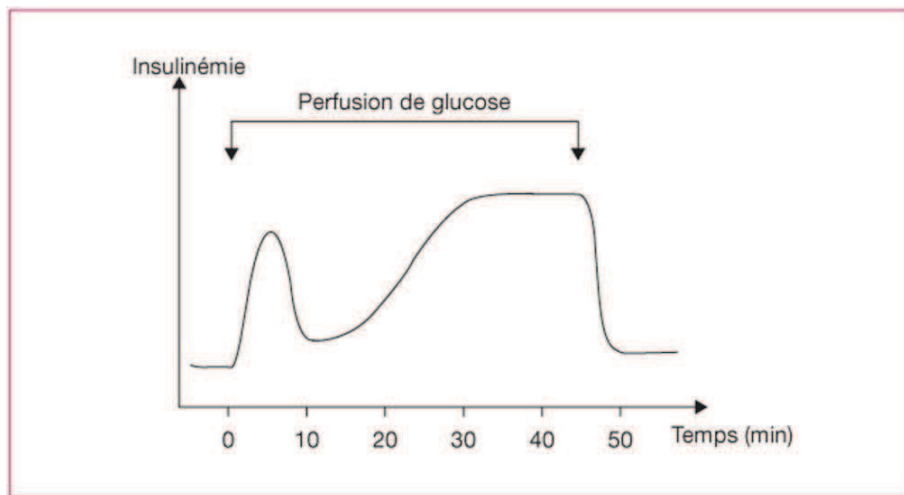


Figure 2. Cinétique de la sécrétion d'insuline.

H. Mosbah, F. Andreelli. Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion. Médecine des Maladies Métaboliques. Volume 6, Issue 3, June 2012, Pages 215–219
http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1957255712703966-art9_fig2.jpg

Après un bolus de glucose, la régulation de l'insulino-sécrétion est instantanée. Cette régulation se décrit en 2 temps :

*un 1^{er} temps qui dépend de la quantité de glucose ingérée et de sa concentration plasmatique. Cette 1^{ère} phase de sécrétion de l'insuline débute rapidement, moins d'1 minute après l'ingestion du glucose : l'insuline sécrétée est celle déjà stockée dans les granules de sécrétion.

*un 2^{ème} temps où l'insuline libérée est celle déjà stockée à laquelle s'ajoute l'insuline nouvellement synthétisée. La quantité d'insuline libérée dépend, à ce moment là, de la glycémie préexistante au bolus de glucose. Cette 2^{ème} phase débute moins de 2 minutes après le bolus mais n'est mis en évidence qu'au bout de 10 minutes et dure environ 60 minutes (6).

Le rôle physiologique du pic précoce est important car il inhibe la gluconéogenèse hépatique et ne peut pas être compensé par la 2^{ème} phase. La sécrétion physiologique d'insuline est une sécrétion pulsatile (6).

L'insulinothérapie

Depuis sa découverte en 1922, l'insuline est d'une importance capitale pour le traitement du diabète de type 1 et pour les diabétiques de type II ne répondant plus aux anti-diabétiques oraux prescrits et observés de manière optimale. Une meilleure compréhension de la physiologie de l'insuline a permis de mettre au point les analogues de l'insuline et de meilleurs schémas d'administration afin d'optimiser le remplacement de l'insuline endogène dans le diabète et de viser idéalement une euglycémie.

Chez les sujets sains, le maintien des concentration plasmatiques de glucose entre 3.5 et 7.0 mmol/l pendant la journée est permis grâce à une insulino-sécrétion de base et des pics de sécrétion après chaque ingestion de glucides (10).

Ces analogues de l'insuline sont une véritable révolution dans le traitement du diabète. Ils ont permis de reproduire le processus physiologique de l'insulino-sécrétion et ainsi, une meilleure prévention des complications macro et micro-angiopathiques dues à l'hyperglycémie chronique. Ces insulines obtenues par génie génétique présentent de rares effets indésirables.

On dénombre, par exemple, pour la Lantus^o et la Novorapid^o (vidal 2013) :

- * L'hypoglycémie liée à l'administration d'une dose excessive d'insuline par rapport aux besoins.
- * Les troubles de la vision inhérents à la normalisation rapide des glycémies. En effet, le retard de la normalisation de la concentration de glucose dans les différents milieux transparents de l'œil entraîne des troubles de la réfraction.
- * L'aggravation d'une rétinopathie proliférante préexistante et nécessitant du laser.
- * L'aggravation de douleurs neuropathiques préexistantes également due à la normalisation trop rapide des glycémies.
- * Les lipodystrophies sont également communes à tous les types d'insuline, si l'injection a

lieu trop souvent au même endroit.

* Les réactions au site d'injection et les réactions allergiques généralisées ont également été montrées avec tous les types d'insuline, même si les allergies ne sont pas toujours croisées entre les différents types.

* Un syndrome œdémateux.

* Une dysgueusie.

* Des myalgies ont également été décrites.

* L'effet stimulant de l'insuline sur la prolifération (l'insuline est un facteur de croissance) a fait discuter un risque accru de cancer, en particulier avec la Lantus^o, qui heureusement ne semble pas se confirmer.

Notre étude a pour sujet un des effets indésirables précédemment cité: le syndrome œdémateux.

Il s'agit d'un effet indésirable rare mais décrit à maintes reprises dans la littérature médicale.

Aaron Leifer en 1928 fut le premier à décrire ce phénomène qu'il nomma « insulin oedema » (11).

Dans la majorité des cas, ce phénomène survient après introduction d'une insulinothérapie chez un patient nouvellement diagnostiqué diabétique ou après intensification de l'insulinothérapie chez des patients qui présentent un diabète mal contrôlé. Les principaux risques dont expose cet œdème sont l'évolution vers une insuffisance cardiaque ou une pleurésie bilatérale.

Dans ce travail, nous décrivons une situation clinique illustrant cet effet secondaire associé à l'insuline. Il s'agit, d'une jeune femme de 32 ans chez qui a été diagnostiqué 8 ans plus tôt un diabète de type I lent et qui était jusque là opposée à tout traitement antidiabétique traditionnel. Seulement 8 jours après l'introduction d'une insulinothérapie mise en place au décours d'une décompensation acido-cétosique, celle-ci présente un œdème périphérique réversible sous traitement adapté.

Malgré la forte imputabilité de l'insuline, l'œdème d'origine iatrogène reste un diagnostic

d'élimination. En effet, l'apparition d'un syndrome œdémateux nécessite toujours de rechercher d'autres étiologies telles qu'une étiologie cardiaque ou rénale. Ainsi, après avoir rappelé quelques généralités sur la pharmacovigilance et sur le syndrome œdémateux, nous tenterons de regrouper les critères cliniques et bibliographiques alimentant le diagnostic d'œdème imputable à l'insulinothérapie dans ce cas clinique-ci.

Pour une meilleure compréhension de ce phénomène, nous tenterons également une explication physiopathologique au travers des propriétés connues de l'insuline sur le rein et sur l'endothélium vasculaire.

II. DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE :

En décembre 2011, Melle C., une jeune femme de 32 ans, est retrouvée en fin d'après-midi, par son compagnon, confuse et somnolente à son domicile.

Sur la demande d'un médecin de SOS-médecin, Melle C. est transférée aux urgences les plus proches de chez elle.

A l'arrivée aux urgences : La patiente est toujours confuse et somnolente avec un score de Glasgow à 13/15, une hypothermie à 35°2 C, une Tension artérielle à 13/90, une tachycardie à 110/ min, une saturation en oxygène à 98% en air ambiant et une glycémie capillaire à 24 mmol/L. Sa respiration est ample, son haleine est cétonique et ses pupilles sont intermédiaires, symétriques et réactives. Elle présente des marbrures diffuses s'effaçant à la vitro-pression sans éruption cutanée, un abdomen sensible dans son ensemble à la palpation et une raideur de nuque en fin de course.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

On apprend que cette jeune fille est connue être diabétique mais qu'elle ne prend aucun traitement et qu'elle n'a aucun suivi régulier.

Depuis 1 semaine, elle présentait un syndrome grippal avec frissons et courbatures.

Le bilan initial révèle :

*à la bandelette urinaire : ++ de glycosurie, ++++ de cétonurie, +++ de sang ;

*aux gaz du sang : un PH à 6,86 [7,35-7,45], une pCO₂ à 12 mmHg [35-48], une pO₂ à 129 mm Hg [85-95], des HCO₃⁻ à 2 meq/l [23-28] ;

*à la NFS : des leucocytes à 17 500/mm³ [4-10], une hémoglobine à 15,1 g/dl [13-17], un VGM à 92 μ³ [80-100] , une hématocrite à 44 % [42-52];

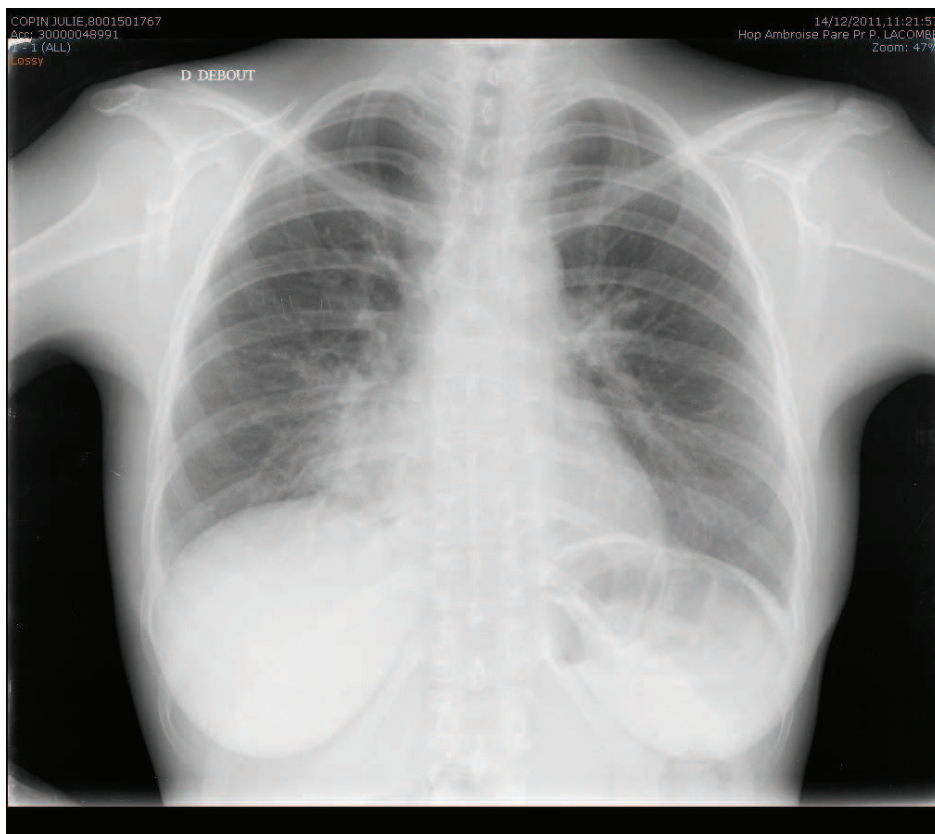
*au ionogramme sanguin : un Na⁺ à 145 [135-145] mmol/l, un K⁺ à 3,5 [3,5-4,8] mmol/l,

une urée à 4,98 [1,70 -8,30] mmol/l, une créatininémie à 88 μ mol/l [<124] soit une clairance de la créatininémie à 69 ml/min au MDRD ;

*une protidémie à 79 [64-82] g/l ;

*un bilan hépatique normal.

*une radiographie du thorax normale.



Le diagnostic d'acido-cétose diabétique est posé et Melle C. est initialement traitée par Novorapid^o à la dose de 10 ui/heure en intra-veineuse directe puis 8 ui/H en intra-veineuse au pousse seringue électrique associé à 2L d'une solution de chlorure de sodium 0,9% à laquelle est ajouté 2g de KCL/l de NaCl.

Afin de poursuivre au mieux la prise en charge, la patiente est transférée, via un transport médicalisé, dans un service de réanimation médico-chirurgical.

En réanimation, le bilan de contrôle montre :

*aux gaz du sang : un PH à 7,32 [7,38-7,42], une pCO₂ à 10 mm Hg [35-45], une pO₂ à 76 mm Hg [>90], des HCO₃⁻ à 5 mmol/l [22-26] ;

*à la NFS : des leucocytes à 10 500/mm³ [4.0-10.0], une hémoglobine à 12,5 g/dl [12,5-15,5], un VGM à 94,8 fl [82-98], une hématocrite à 36,5% [37-47] ;

*au ionogramme sanguin : un Na⁺ à 144 mmol/l [136-145], un K⁺ à 2,8 mmol/l [3,7-5,2], une urée à 4,1 mmol/L [2,5-7,5], une créatininémie à 59 µmol/l [55-100] Soit une clairance de la créatininémie >100 ml/min;

*une protidémie à 56 g/l [65-78] ;

*un bilan hépatique normal ;

*des lactates à 2,60 mmol/L [0,60-2,00]

La persistance de la cétonurie nécessite le maintien de la seringue électrique de Novorapid[°] et l'hypokaliémie est supplémentée. La cétonurie diminue rapidement jusqu'à atteindre des valeurs normales.

Le syndrome infectieux ayant favorisé la décompensation diabétique s'est retrouvé être une pneumopathie d'évolution favorable sous Rocéphine[°] puis Augmentin[°] pendant 10 jours.

L'épisode d'acido-cétose contrôlé, Melle C. est transférée dans un service d'endocrinologie.

A l'interrogatoire, la patiente indique que le diabète a été diagnostiqué en 2004, sur un bilan systématique devant une glycémie à jeun à 1,26 g/l. Celui-ci avait été classé, à l'époque, diabète de type I devant des anticorps anti-GAD et des anticorps anti-îlots de Langerhans positifs.

Etant donné la présentation clinique initiale (absence d'amaigrissement, absence de syndrome cardinal et hyperglycémies peu élevées), son médecin lui avait proposé un traitement par anti-diabétiques oraux (ADO) qu'elle avait refusé.

Les surveillances régulières de l'HbA1C par le médecin traitant retrouvent des taux progressivement croissants entre 6% initialement, s'élevant progressivement jusqu'à 12% depuis quelques années. Tout au long de son suivi, Melle C. refusait d'envisager un traitement par antidiabétiques oraux ou insuline. Elle disait se traiter par phytothérapie avec des feuilles de Yacon, du chrome et du gymnema sylvestris.

Melle C. notait, par ailleurs, un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids de 10 kg évoluant essentiellement depuis ces 2 dernières années.

Elle pèse à l'entrée 47 kg pour 1m61 (soit un IMC à 18 kg/m²).

Aucun diabète n'est retrouvé dans sa famille. Dans ses antécédents, Melle C. a été opérée d'une appendicite à l'âge de 11 ans, d'une hernie inguinale à l'âge de 15 ans et d'un kyste ovarien à l'âge de 20 ans. Un A.V.P. de moto. en 2001 lui impose d'être opérée d'une fracture en L1 et d'une disjonction ilio-pubienne à l'âge de 22 ans. Son dernier fond d'œil date de novembre 2011 et ne retrouvait pas de rétinopathie diabétique mais une cataracte bilatérale.

Elle ne présente aucune allergie.

Le bilan biologique réalisé en endocrinologie montre:

- *une HB1C à 15,3%
- *des anticorps anti-GAD positifs à 3 259 cpm [+ si >90 cpm].
- *des anticorps anti-IA2 négatifs à 34 cpm [+ si >55 cpm].
- *une NFS, un ionogramme sanguin et un bilan hépatique normaux.
- *une CRP élevée à 135 mg/l [<6].
- *une carence martiale avec un fer sérique à 2,2 $\mu\text{mol/l}$ [11-27] et un coefficient de saturation à 7% [20-40] associée à une hyperferritinémie à 498 $\mu\text{g/l}$ [10-110] en rapport avec un syndrome inflammatoire.
- *le bilan lipidique montre des triglycérides à 1g/L, des LDL à 0,6g/l, des HDL à 0,4g/l et un cholestérol total à 1,25g/L.
- *le bilan rénal découvre une micro-albuminurie à 26 mg/24H (N<20) associé à une créatininémie à 61 $\mu\text{mol/l}$, soit une clairance >100 ml/min au MDRD.
- *les sérologies HBV, HCV et syphilis sont négatives.

L'examen clinique est sans particularité et notamment l'examen neurologique qui ne retrouve pas de neuropathie. L'évolution dans le service est favorable. La patiente accepte finalement un traitement par insuline selon un schéma basal/bolus.

La veille de sa sortie, soit 8 jours après l'introduction de l'insulinothérapie, Melle C. présente un œdème du pied droit et de la cheville droite s'étendant au mollet. L'œdème est blanc et indolore mais ne prend pas le godet. La patiente est apyrétique. Les pouls périphériques sont tous bien perçus. Les D-dimères sont initialement augmentés à 2 040 mais l'écho-doppler veineux des membres inférieurs ne retrouve pas de phlébite. Le contrôle des D-dimères 24H après est à 1570 avec une CRP à 12 mg/l.

Melle C. sort le lendemain sous 8ui de Lantus° le soir, 14, 10 et 12 ui de Novorapid° à chaque repas, Augmentin° à poursuivre encore quelques jours et une supplémentation en fer par Tardyféron°.

Seize jours après sa sortie d'hospitalisation en endocrinologie, soit 25 jours après le début du traitement par insuline, la patiente est ré-hospitalisée, en urgence, dans un service de médecine interne, devant un anasarque.

L'aggravation de l'œdème a été progressive avec une prise de poids évaluée à 11 kg en 2 semaines.

A L'examen clinique : le Poids s'élève à 58kg, la TA est à 123/81, la FC à 82/min, la T°C à 36.8°C, la Saturation en O2 en air ambiant à 100% et la glycémie capillaire à 0.62g/l. La patiente est orthopnéïque.

Les bruits du cœur sont bien perçus, réguliers, sans perception d'un souffle ni signe d'insuffisance cardiaque. Il existe des œdèmes mous, prenant le godet aux niveaux des 2 membres inférieurs et remontant jusqu'aux lombes.

A l'auscultation pulmonaire, il existe une diminution des murmures vésiculaires avec des crépitants basithoraciques. Elle se plaint entre autre d'une toux sèche sans expectoration ainsi que d'un trouble du transit intestinal à type de diarrhées attribuées à la prise de l'Augmentin° pour sa pneumopathie infectieuse et des selles noires dues à la prise de Tardyféron°.

Le biologie d'entrée réalisée montre :

*une NFS avec des leucocytes normaux, une anémie à 11.9 g/dl d'hémoglobine [12.5-15.5], un VGM à 95.8 fl [82-98], des plaquettes normales et un TP/TCA normaux.

*un ionogramme sanguin normal

- *une créatininémie à 58 $\mu\text{mol/l}$, soit une clairance > à 100 ml/min.
- *une CRP négative.
- *une calcémie corrigée par l'albumine à 2.53 mmol/L.
- *une albuminémie à 33.7 g/l [38-52], une protidémie à 60 g/L [65-78].
- *un bilan hépatique légèrement perturbé avec des GGT à 108 U/l [<38] et des ALAT à 45 U/L [<34] mais des ASAT/ PAL/ Bilirubinémie totale normales.
- *une lipasémie normale.
- *des LDH à 581 U/L [<626].
- *une créatine kinase à 51 U/L [30-135]
- *des pro-BNP à 199 ng/L contrôlée le lendemain à 165 ng/l. [< 300 ng/L]
- *une TSH normale à 2.77 mUI/L [0,4-3,0 mUI/L].
- *l'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques.
- *une sérologie parvo-virus B19 et une sérologie légionella pneumophila négatives.
- *une sérologie mycoplasma pneumoniae et chlamydioses négatives.

L'ECBU ne montre pas d'infection, la recherche d'antigènes urinaires de streptococcus pneumoniae et de legionella pneumophila est négative.

La recherche de mycoplasma pneumoniae et de chlamydomydia pneumoniae par écouvillonnage nasal est négative.

La coproculture est négative, notamment à Clostridium difficile.

Au ionogramme urinaire : $\text{Na}^+\text{U} = 180 \text{ mmol}/24\text{H}$ [45-200], $\text{K}^+\text{U} = 42 \text{ mmol}/24\text{H}$ [25-125] pour une créatininurie = 3 mmol/24H [5.3-13.3], une urée = 132 mmol/24H [200-400] et une protéinurie = 0.14 g/24H [<0.14].

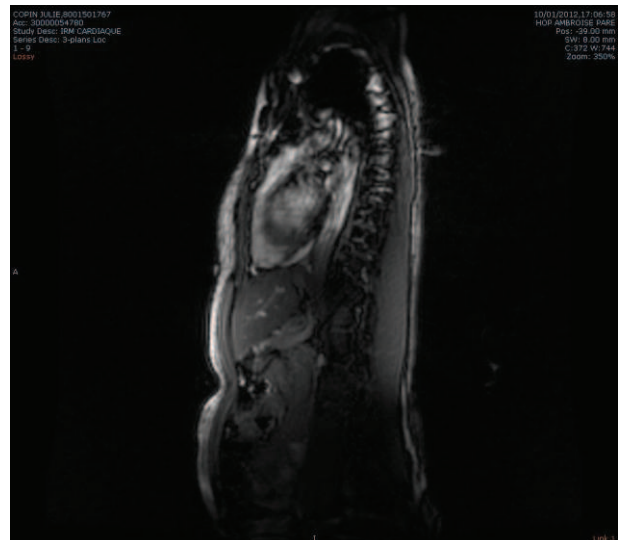
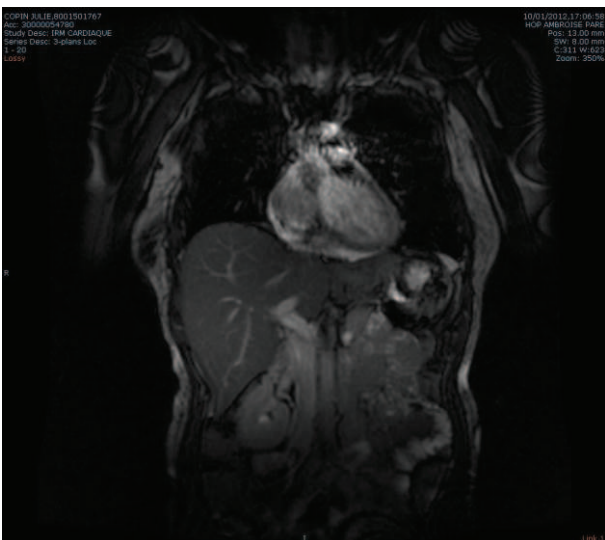
L'ECG n'a pas été fait.

Les examens morphologiques :

* L'échographie cardiaque trans-thoracique : retrouve un ventricule gauche (VG) non dilaté non hypertrophié, une absence de trouble de la cinétique segmentaire, une FEVG à 65%, et une absence de valvulopathie mitrale et aortique. L'oreillette gauche et l'aorte initiale ne sont pas dilatées, les cavités droites non plus, il n'existe pas d'HTAP. La veine cave inférieure se trouve être un peu dilatée mais compressible et il existe une minime lame d'épanchement péricardique (2mm) en regard de la paroi postérieure.

* Le TDM thoraco-abdomino-pelvien : retrouve des foyers pulmonaires lobaires inférieurs droit et gauche et un épanchement pleural bilatéral. Il existe une cholecystite alithiasique associée à un épanchement péri-vésiculaire. Il existe un mauvais remplissage du système veineux en sous-rénal sans adénopathie ni masse comprimant la veine cave inférieure. Petit kyste ovarien droit de 18 mm de diamètre.

* L'IRM cardiaque : note une FEVG à 57%, un épanchement péricardique modéré à 7 mm et un doute sur une prise de contraste sous-épicaudique de la paroi latérale du VG pouvant être en rapport avec une myocardite.



L'évolution est favorable sous traitement par Lasilix^o 40 mg par jour per os pendant 5 jours. Les œdèmes disparaissent progressivement, Melle C. est moins dyspnéique en décubitus dorsal et son poids de sortie est revenu à 55 kg, soit une perte de 3 kg en 5 jours.

Le traitement par diurétique est arrêté à la sortie d'hospitalisation et la patiente est avertie qu'elle doit se peser 2 fois par semaine à son domicile. S'il s'avérait qu'elle reprenait plus de 3 kg, elle devait recommencer à prendre 1 Lasilix^o 20 mg par jour per os.

Au total, Melle C. est une patiente de 32 ans qui a présenté un anasarque dont l'ensemble du bilan étiologique s'est avéré négatif (bilan rénal, hépatique, cardiaque et infectieux). Par ailleurs, des cas d'œdèmes et d'anasarque ayant été décrits dans la littérature dans les suites d'une introduction d'une insulinothérapie pour un diabète déséquilibré, il semblerait que l'étiologie de l'anasarque, dans ce cas là, soit d'origine iatrogène et soit imputable à l'insulinothérapie commencée moins d'un mois plus tôt.

A noter que le diagnostic de myocardite n'a pas été formellement éliminé dans ce cas-ci en raison d'une IRM cardiaque douteuse.

Une déclaration à la pharmacovigilance a été réalisée.

La patiente est revue en consultation 20 jours après la sortie de son hospitalisation en médecine interne : elle n'a pas présenté de récurrence d'œdèmes et son poids s'est stabilisé à 55 kg malgré la poursuite de l'insuline selon le même schéma basal-bolus.

III. DISCUSSION :

III.1. Imputabilité de l'insuline :

III.1.1. Rappels généraux de pharmacovigilance :

III.1.1.1. Définition de l'effet indésirable et de

l'imputabilité en pharmacologie :

Effets indésirables, effets indésirables graves, effets indésirables inattendus :

D'après l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, on définit un effet indésirable (EI) comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ». (Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.)

La loi fait la distinction, par ailleurs, entre un effet indésirable grave (EIG) et un effet indésirable inattendu (EII). Les EI diffèrent totalement bien entendu des effets pharmacologiques, des effets secondaires (ou latéraux) et des effets toxiques.

L' EIG est défini comme étant un « effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. (Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.)

Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire ».

L'EII est un « effet indésirable dont la nature, la sévérité/intensité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21. En pratique, le terme d'effet nouveau est parfois utilisé comme synonyme d'effet indésirable inattendu ».

Ces définitions sont importantes puisque la survenue d'un effet indésirable doit être obligatoirement et systématiquement déclarée à un centre de pharmacovigilance afin d'enquêter sur les traitements suspects et établir un lien de causalité entre la pathologie observée et la prise du ou des médicaments.

Une fois analysés et validés, les observations d'effets indésirables médicamenteux sont enregistrées dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance transmise à l'AFSSaPS puis à l'OMS. Cette base existe depuis 1985 et s'avère être une source unique d'informations sur les effets indésirables médicamenteux.

L'imputabilité :

En pharmacovigilance (12), établir une imputabilité consiste à estimer une probabilité de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse spécifique pour un patient donné, à un moment donné. Cette analyse ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance d'un risque induit par ce médicament dans une population. Une méthode officielle d'imputabilité est d'utilisation obligatoire en France : elle évalue et distingue l'imputabilité extrinsèque et l'imputabilité intrinsèque.

Cette probabilité s'exprime par un score qualitatif d'imputabilité (cf Annexe 1 et 2).

III.1.1.2. Imputabilité intrinsèque :

Les critères d'imputabilité intrinsèque reposent sur sept critères répartis en deux groupes : des critères chronologiques et des critères sémiologiques :

Les critères chronologiques sont :

1. le délai d'apparition de l'effet après administration du médicament,
2. l'évolution de l'effet après l'arrêt ou non du médicament,
3. le résultat de la réadministration éventuelle du médicament.

Le score chronologique est la résultante de la combinaison de ces 3 critères.

Les critères sémiologiques regroupent :

1. les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet,
2. les facteurs favorisants (terrain ou situation),
3. les résultats d'examens complémentaires spécifiques fiables,
4. la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse.

Le croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) permet de définir l'imputabilité intrinsèque (I) classée de 0 à 4 (cf Annexe 1).

II.1.1.3. Imputabilité extrinsèque :

L'imputabilité extrinsèque ou score bibliographique est une cotation systématisée des données de la littérature scientifique. Cette cotation est organisée en plusieurs niveaux (de B1 à B4) à partir de l'analyse systématique de documents de référence ou de bases de données (cf Annexe 2).

III.1.2. Rappels généraux sur les œdèmes :

III.1.2.1. Définition :

L'œdème est défini comme l'accumulation visible ou palpable de fluide dans le tissu interstitiel. On parle d'anasarque lorsque le syndrome œdémateux est constitué d'œdèmes généralisés affectant le tissu cellulaire sous-cutané et d'épanchements des cavités séreuses pleurales et péritonéales (13, 14).

III.1.2.2. Signes clinico-biologiques :

Les œdèmes généralisés apparaissent lorsque la rétention hydro-sodée est d'au moins 3 à 5% du poids du corps. Ils siègent dans les tissus sous-cutanés et doivent être blancs, bilatéraux, symétriques et déclives. Leur palpation caractérise ces œdèmes comme étant des œdèmes mous, indolores et prenant le godet.

L'aggravation de la rétention hydro-sodée peut également entraîner : une pleurésie, une ascite ou un épanchement péricardique.

L'importance des œdèmes est évaluée par la quantification de la prise de poids.

Les œdèmes généralisés se distinguent des œdèmes localisés qui se trouvent être des œdèmes unilatéraux ou asymétriques, d'aspect inflammatoire ou cartonné et dont la palpation est indurée et douloureuse sans prise de godet. La distribution topographique ne répond plus, non plus, à la loi de la gravité.

On peut observer, à la biologie, une hémodilution avec une diminution de l'hématocrite et de la protidémie et/ou une hyperhydratation intracellulaire avec une hyponatrémie.

Lorsqu'ils sont présents, les épanchements des séreuses sont des transsudats.

Dans la phase de constitution des œdèmes, il est intéressant de noter que la natriurèse est effondrée

et inférieure à 20 mmol/jour, témoignant de l'incapacité des reins à négativer la balance sodée.

A l'état d'équilibre, la natriurèse reflète les apports sodés. Elle augmente avec l'institution d'un traitement diurétique.

III.1.2.3. Physiopathologie :

La formation des œdèmes suppose 2 mécanismes :

1. une altération de l'hémodynamisme capillaire qui favorise le passage des liquides depuis le secteur vasculaire vers l'interstitium ;
2. la rétention de sodium et d'eau par les reins.

Différents facteurs favorisent, au niveau capillaire, la formation des œdèmes :

- * l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire,
- * la diminution de la pression oncotique plasmatique,
- * l'augmentation de la perméabilité capillaire.

L'œdème s'accumule dans les zones où la pression hydrostatique capillaire et la compliance des tissus interstitiels sont maximales.

Le contenu en sodium du milieu extra-cellulaire détermine le volume extra-cellulaire.

L'homéostasie hydro-sodée de l'organisme est effectuée par les reins.

La formation des œdèmes est, de ce fait, soit en rapport avec une rétention primaire du sodium par le rein comme dans le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale, soit en rapport avec une diminution du volume sanguin « efficace » comme dans l'insuffisance cardiaque et le syndrome hépato-rénal.

Des deux secteurs constituant le volume extra-cellulaire que sont le secteur interstitiel et le secteur

vasculaire, seul le secteur vasculaire influence le volume sanguin « efficace ».

Celui-ci est le reflet de la perfusion rénale et est déterminé par :

- * la volémie et la capacitance vasculaire,
- * le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques.

Selon les variations du volume sanguin « efficace », des systèmes natriurétiques ou anti-natriurétiques sont mis en jeu via la stimulation de mécano-récepteurs présents sur l'endothélium vasculaire.

Dans le système natriurétique, on décrit :

Les facteurs natriurétiques auriculaires, les facteurs natriurétiques cérébraux, la prostaglandine E2 (PGE2) et le facteur de relaxation de l'endothélium : le monoxyde d'azote (NO).

Dans le système anti-natriurétique, on décrit :

Le système sympathique neuro-adrénergique, le système rénine-angiotensine-aldostérone, les endothélines et l'hormone anti-diurétique.

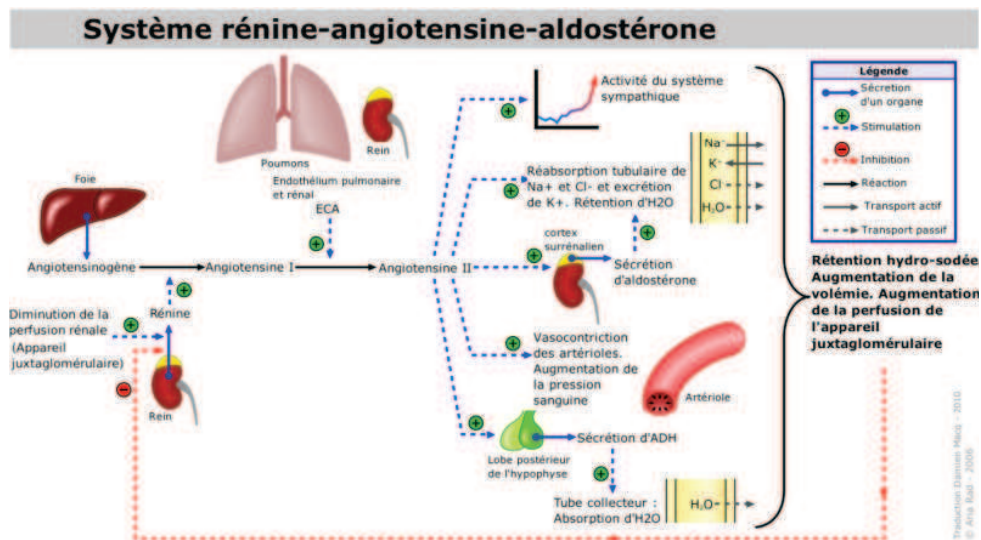


Figure 3 le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin-angiotensin-aldosterone_system.png

Ces systèmes de régulation sont d'autant plus importants qu'ils seront dans notre étude, pour certains facteurs, la cible d'action de l'insuline.

III.1.2.4. Etiologies :

Sans évoquer les situations de grossesse physiologique et pathologiques, on peut rappeler que les œdèmes localisés sont :

- soit la conséquence de pathologies veineuses dont la cause la plus fréquente est l'insuffisance veineuse chronique,
- soit la conséquence d'une pathologie lymphatique,
- soit la conséquence de troubles de la perméabilité de petits vaisseaux d'origine inflammatoire ou infectieuse,
- soit d'origine mixte dans des situations post-opératoire au décours d'une revascularisation chirurgicale.

En ce qui concerne les œdèmes généralisés, on doit évoquer et explorer de manière systématique 5 origines :

1. Le cœur
2. le foie et l'intestin
3. le rein
4. les troubles métaboliques
5. l'origine médicamenteuse

Les œdèmes d'origine cardiogénique :

Lors d'une insuffisance cardiaque, la diminution du débit cardiaque en aval du cœur gauche et l'augmentation de la pression en amont du cœur droit entraînent : une rétention hydro-sodée en réponse à la diminution du débit rénal et de l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone ainsi qu'une anoxie périphérique qui accroît la perméabilité capillaire et donc favorise le passage de

liquide dans le milieu interstitiel.

CAUSES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Insuffisance coronaire +++
Infarctus / anévrysme ventriculaire
Cardiomyopathie ischémique
Hypertension artérielle
Myocardiopathies dilatées
- primitives
- familiales
- éthyliques
- carentielles
- post-chimiothérapie
- fibrose sous-endocardique
- amylose
Myocardiopathies hypertrophiques
Valvulopathies
Pathologies neuro-musculaires et métaboliques
Tumeurs (myxome de l'oreillette gauche)
Myocardites
Troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires

Les œdèmes d'origine digestives :

Chez les patients présentant une cirrhose, l'hypoalbuminémie due à l'insuffisance hépato-cellulaire ainsi que la vasodilatation splanchnique consécutive à l'hypertension portale sont les 2 principaux mécanismes expliquant l'apparition d'œdèmes voire, dans des stades avancés, d'une ascite. La rétention hydro-sodée, secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire, induit une stimulation du système rénine-angiotensine et donc une augmentation de la production d'aldostérone ce qui entraîne une réabsorption accrue de sodium et d'eau au niveau du tube distal rénal. De la même manière, la vasodilatation splanchnique entraîne une diminution du volume sanguin efficace et donc une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle conduisant à une stimulation des systèmes anti-natriurétiques.

Les entéropathies exsudatives doivent également être évoquées devant tout syndrome œdémateux. En effet, ces œdèmes proviennent de la fuite digestive d'albumine.

Les œdèmes d'origine néphrogéniques :

Dans le syndrome néphrotique, la perte rénale massive d'albumine avec une hypoalbuminémie inférieure à 15-20 g/ : s'accompagne d'une diminution du gradient de la pression oncotique à travers l'endothélium capillaire. La conséquence est un passage de l'eau et des solutés du plasma vers les tissus interstitiels. L'hypovolémie résultante stimule, via les barorécepteurs endothéliaux, la réabsorption hydro-sodée au niveau du rein et entretient le syndrome œdémateux. La cause la plus fréquente de syndrome néphrotique est le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

L'insuffisance rénale chronique est, quant à elle, un exemple pur de surcharge sodée par diminution de l'excrétion du sodium. En effet, le rein ne joue plus correctement son rôle de filtre et ne permet plus d'équilibrer l'excrétion des électrolytes en fonction des apports.

Les œdèmes d'origine métabolique :

Les œdèmes cycliques idiopathiques rythmés par le cycle menstruel sont décrits chez certaines jeunes femmes. La responsabilité d'une hyperoestrogénie relative par insuffisance lutéale est invoquée. En effet, les œstrogènes augmentent la perméabilité capillaire et favorisent la libération de la rénine en augmentant la production de l'angiotensinogène par le foie. Cette dernière hormone ira stimuler la production d'aldostérone par le rein qui, à son tour, favorisera la réabsorption hydro-sodée.

Les patients présentant un syndrome de cushing présentent aussi des œdèmes dus à une rétention hydro-sodée généralisée et à une augmentation de la perméabilité vasculaire et lymphatique. En effet, Le cortisol possède une affinité non négligeable pour le récepteur de l'aldostérone. Dans des conditions physiologiques, le cortisol est transformé en périphérie (dans les organes cibles des minéralocorticoïdes) par la 11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase, en cortisone qui ne présente

aucune affinité pour le récepteur de l'aldostérone. A de fortes doses de cortisol, les glucocorticoïdes ont des effets mimant les actions de l'aldostérone. Ainsi, lors de situation d'hypercorticisme, l'effet minéralocorticoïde fait apparaître un syndrome œdémateux généralisé. L'augmentation de la perméabilité vasculaire est due à l'hypercatabolisme protéique se manifestant par une fragilisation de la paroi vasculaire.

Cas particulier : l'infiltration myxoœdémateuse des patients en hypothyroïdie qui se caractérise par des œdèmes des membres inférieurs blancs, élastiques, symétriques et généralement pré tibiaux voire d'œdèmes palpébraux.

Les œdèmes d'origine médicamenteuse :

- *les inhibiteurs calciques (surtout les dihydropyridines)
- *les vasodilatateurs artériolaires (en particulier les alpha-bloquants)
- *les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- *la contraception oestro-progestative
- ***l'insuline** et les glitazones

III. 1.3. Imputabilité de l'insuline dans la survenue du syndrome œdémateux décrit dans le cas clinique rapporté :

III.1.3.1. Revue des critères intrinsèques

Les critères chronologiques d'imputabilité de l'insuline dans la survenue du syndrome œdémateux décrit dans le cas clinique rapporté se limitent au délai d'apparition de l'effet indésirable en question. En effet, Le syndrome œdémateux apparaît, après introduction de l'insulinothérapie, dans un délai de 8 jours. L'insuline n'est pas arrêtée mais il est observé une nette amélioration des œdèmes après traitement par Lasilix^o 40 per os pendant 5 jours. Par ailleurs, aucune récurrence de rétention hydro-sodée n'a été notifiée dans le dossier de la patiente jusqu'à ce jour.

En ce qui concerne les critères sémiologiques, on note comme signes et symptômes évocateurs du rôle de l'insuline dans la survenue de l'effet indésirable: l'apparition d'un œdème des membres inférieurs qui s'aggrave progressivement sur 2 semaines avec une prise de poids de 11 kg. Cette importante rétention hydro-sodée se complique d'une pleurésie bilatérale, d'un épanchement péricardique et d'une cholécystite alithiasique associée à un épanchement péri-vésiculaire.

Le terrain favorisant est celui d'une jeune femme de 32 ans diabétique de type 1 depuis au moins 7 ans qui n'a jamais voulu se traiter. La situation favorisante est l'introduction d'une insulinothérapie lors d'une décompensation acido-cétosique sur une infection pulmonaire.

La recherche des étiologies usuelles d'œdème s'est avérée non concluante. Aucune étiologie rénale ou hépato-gastro-entérologique n'a été mise en évidence. Seul subsistait un doute sur une myocardite devant une prise de contraste sous-épicaudique de la paroi latérale du VG chez une jeune femme dénutrie présentant un I.M.C. à 18 kg/m².

III.1.3.2. Revue des cas publiés dans la littérature :

Le syndrome œdémateux est un effet indésirable rare mais probablement sous-estimé du traitement par insuline. L'intérêt de notre étude est de répertorier les cas cliniques décrits dans la littérature afin de mettre en évidence de possibles caractéristiques cliniques communes quant au diagnostic de découverte, au traitement ou encore à l'évolution.

La recherche bibliographique a été permise grâce au moteur de recherche Pubmed avec les mots clés : « insulin oedema » et « insulin edema ».

« Insulin oedema » a retracé 19 articles pour lesquels les mots clés étaient compris dans le titre (15-33). Parmi ces articles, 4 portaient sur des sujets étrangers au sujet actuel (19,20, 28, 32) et 1 potentiellement intéressant était écrit en slovaque (33).

« Insulin edema » a permis de retrouver 20 articles comprenant cette expression dans leur titre (34-53). Six articles parmi cette sélection n'avaient pas pour sujet l'œdème comme effet indésirable de l'insulinothérapie nouvellement introduite ou intensifiée (38, 41, 44, 46, 47, 50).

Deux articles abordant notre sujet n'étaient pas exploitables : l'un était écrit en norvégien (42), l'autre en russe (48).

Au cours de cette recherche, 5 derniers articles ont été ajoutés à notre bibliographie dont l'article d'Aaron Leifer (11, 54-57).

III.1.3.2.1. L'œdème lié à l'insuline et le diabète de type I.

Cas des patients nouvellement diagnostiqués diabétique de type 1.

Articles	sexe	âge (ans)	Sd PUPD	Amaigrissement (kg)	poids à la découverte du diabète (kg)	I.M.C. (kg/m ³)	ancienneté symptômes (jours)	HBA1C (%)	début œdème (J)	prise de poids (kg)	durée œdèmes (jours)
(22)	F	35	Oui	13	38	12,8	90		J13	18,8	
(29)	M	31			63		5		J7	4	7
(16)	F	14	Oui	5	40	15,6	30	12,1	J1		10
(16)	F	11	Oui	7	30	13,8	240	13,9	J5		7
(17)	F	12	Oui	5	34	15,1	90	12	J1	3,5	10
(15)	F	19	Oui	25	37	15,5	365	14	J6	14	16
(34)	M	39	Oui	9			180	19	<J30		<60
(18)	M	45	Oui		39		30		J3	1,8	4
(23)	F	13	Oui	1		12,4	120	16,6	<J30		42

On retrouve dans la littérature 11 patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 1 qui ont présenté un œdème suite à l'introduction d'une insulinothérapie (15-18, 22, 23, 29, 30, 34). Deux histoires de la maladie sont difficilement exploitables en raison de l'imprécision des données cliniques (30).

Sur les 9 cas cliniques restant, 6 mettent en situation une femme.

Les patients, tous sexes confondus, ont entre 11 ans (16) et 45 ans (18) sans prédominance d'âge. L'âge moyen est de 24.3 ans et l'âge médian de 19 ans.

L'introduction d'une insulinothérapie fait suite, de manière générale, à une découverte de diabète devant un syndrome polyuro-polydipsique avec amaigrissement. La perte de poids s'évalue entre 1 kg (23) et 25 kg (15) avec une perte de poids moyenne de 9,3 kg. L'ancienneté des symptômes inauguraux s'étend de 5 jours (29) à 12 mois (15) avec une ancienneté moyenne de 127.8 jours (soit

4.26 mois).

L'évaluation de l'état nutritionnel est imprécise mais en rapportant sur une courbe de croissance le poids des patients de moins de 18 ans, on peut observer qu'en général il existe soit une dénutrition (pouvant être sévère), soit une corpulence ou un I.M.C. dans la normale inférieure. Cette donnée manque dans 1 seul article où ni le poids ni l'I.M.C. du patient ne sont précisés (34).

Lors de la découverte du diabète, les glycémies se trouvent être comprises entre 3.14g (34) et 9.5g (29) avec une glycémie moyenne à 4.76g/l (soit 26.44 mmol/l) et une HBA1C entre 12% (16, 17) et 19% (34) pour une HBA1C moyenne à 14.6% et une HBA1C médiane à 14%.

La découverte du diabète s'est faite dans 5 cas lors d'une décompensation acido-cétosique (15, 16, 22, 34) et lors d'une cétose sans acidose dans 2 cas (17, 29).

La survenue du syndrome œdémateux, après introduction d'une insulinothérapie, s'observe avec précision dans 7 cas sur 9 entre J1 (16, 17) et J13 (22). La moyenne de survenue de l'œdème est à J5 avec une médiane de survenue à J4. Les 2 articles (23, 34) restant sont imprécis quant à la cinétique de survenue de l'œdème et évaluent pour l'un une survenue à moins de 1 mois (34) de l'introduction de l'insuline et pour l'autre à moins de 3 mois (23).

La prise de poids observée dans 5 articles est très variable allant de 1.8 kg (18) à 18.8 kg (22).

La prise en charge thérapeutique est médicamenteuse, par diurétique, dans 4 situations (22, 29, 17, 34) alors que l'amélioration clinique dans les autres situations s'observe soit devant une abstention thérapeutique soit devant une restriction hydro-sodée.

L'amélioration des œdèmes s'objective, à partir du jour du diagnostic d'œdème, entre J4 (18) et J60 (34) avec une moyenne de durée de l'œdème à 19.5 jours et une médiane à 8.5 jours.

Remarque : quelques petites précisions sont nécessaires dans l'article de Chelliah et Al. (34): la découverte de diabète de type 1 survenant chez un patient de 39 ans est concomitante à la découverte d'une hypothyroïdie avec une TSH à 5.52 mUI/l ($0,6 < N < 4,6$) recontrôlée à 5.29 mUI/l.

Cas des patients diabétiques de type 1 connus.

Articles	sexe	âge (ans)	poids (kg)	IMC (kg/m3)	ancienneté (années) du diabète	hba1c (%)	début œdèmes	prise de poids (kg)	durée de l'œdème (J)
(55)	F	36	62	19	8	8,7	<J30	4	30
(56)	M	16	41		15	12 à 18	J4	6	21
(21)	M	24	58		6	10,9	J8	12	
(21)	F	28	54,5		20		J10	4,5	6
(35)	F	49	57				J6	17	90
(49)	F	33	55	20,7	11	6,1 à 6,7			1460
(40)	F	31	46	16	14	21	J2	15	7
(45)	F	14			9	10 à 11	<J30	6	20
(45)	F	20			9	10,8	<J30	5	10
(45)	F	11			7	15,8	J2	3	10
(36)	F	14	49		1	16,5	J7	4	42

Il a été possible de relever 11 situations cliniques relatant la survenue d'un œdème lié à une insulinothérapie chez des patients de type 1 diagnostiqué depuis au moins 1 an (21, 35, 36, 40, 45, 49, 55, 56). Parmi ces 11 situations, il est nécessaire d'apporter quelques précisions quant à 1 d'entre-elle:

Dans « Natural course of insulin edema » de Hirshberg et Al. (35), la patiente est d'abord traitée par des anti-diabétiques oraux (par Metformine^o et glipizide) pour un diabète initialement considéré comme un type II. Il sera finalement étiqueté diabète de type I lors de son épisode de décompensation ayant nécessité le passage à l'insuline : il s'agissait probablement d'un diabète de type I lent passé inaperçu.

Malgré la difficulté de recueillir des données communes à ces situations, on peut observer que dans 9 cas sur 11, le syndrome œdémateux survient chez une femme. Les patients (tous sexes confondus) ont entre 11 ans (45) et 49 ans (35), sans prédominance d'âge, avec une moyenne à 25 ans et un âge médian à 24 ans. L'état nutritionnel de ces patient est peu renseigné : seulement 3 indices de masse corporel (I.M.C.) sont notés (40, 49, 55) et renseignent plutôt d'un état nutritionnel normal avec 2 I.M.C. à la normale basse (49, 55) et d'un état de dénutrition avec 1 I.M.C. à 16 kg/m² (40).

L'ancienneté du diabète n'est pas précisée dans la seule situation du diabète de type I lent : à part

cette situation-là, le diagnostic de diabète de type I avait été posé entre 1 et 20 années auparavant, avec une moyenne d'ancienneté de 9 ans.

Globalement, la survenue d'un syndrome œdémateux lié à l'insuline s'inscrit chez des patients dont l'équilibre glycémique est médiocre. 2 articles (21, 35) ne précisent pas l'hémoglobine glyquée (HBA1C) de départ et 1 article (49) décrit une jeune femme japonaise de 33 ans, connue diabétique de type I depuis l'âge de 22 ans et dont l'HBA1C se situait aux alentours de 6.4%. Il est d'ailleurs précisé, pour cette dernière, que les épisodes d'hypoglycémie étaient très fréquents et qu'un œdème généralisé chronique (sans étiologie retrouvée) nécessitait un traitement au long court par association de diurétiques. L'éventail des HBA1C s'étend de 6.4 % (49) à 21% (40) avec une HBA1C moyenne à 12.84% et une HBA1C médiane à 10.9%.

Dans 6 cas sur 11, l'œdème fait suite à l'optimisation du traitement du diabète qui s'est avérée nécessaire devant une acidose et/ou une cétose. On dénombre, plus précisément, 4 décompensations acido-cétosiques (21, 40, 45), 1 situation d'acidose isolée (35, 40) et 1 cas de cétose isolé (36).

Seulement 5 articles précisent le delta de variation des doses d'insuline réalisé dans le but d'améliorer l'équilibre glycémique. Parmi ces 5 articles, l'optimisation du traitement s'est faite avec une adaptation des doses d'insuline à la baisse dans 1 cas (56). Dans ce cas, il est question d'un jeune homme de 15 ans diabétique de I depuis l'âge de 1 an et qui présentait une HBA1C entre 12 et 18%. A l'entrée de son hospitalisation, ce patient recevait 1.7 ui d'insuline/kg/jour pour un poids de 41 kg. Au cours de l'hospitalisation, son traitement fut optimisé à la dose de 1.4 ui d'insuline/kg/jour. Les 4 autres articles objectivent la survenue d'un œdème lié à l'insuline à la suite soit d'une introduction d'insuline (35), soit d'une majoration des doses d'insuline (36, 45).

Dans les suites de cette optimisation de traitement, la survenue d'un œdème s'observe assez rapidement. Dix articles précisent la cinétique de survenue de l'œdème par rapport au jour d'introduction ou de la modification des doses d'insuline. Trois restent imprécis et estiment la survenue du syndrome œdémateux dans le mois (45, 55). Les autres situations décrivent une

survenue de cet effet indésirable entre J2 et J10 avec une moyenne de survenue à 5,57 jours.

Selon l'importance de l'œdème, la prise de poids s'observe entre 3 kg (45) et 17 kg (35) avec une moyenne de 7.65 kg. Cette donnée n'a pas pu être relevée dans 1 seul article (49).

Concernant la prise en charge des œdèmes, 8 patients n'ont bénéficié d'aucun traitement médicamenteux ou ont simplement suivi un régime désodé, 2 ont été traités par diurétiques (35, 49) et 1 par éphédrine (40). Parmi les patients qui ont vu leurs œdèmes s'améliorer sous diurétique, il y a 1 situation clinique décrite où l'amélioration du syndrome œdémateux a pu être obtenue, sur le long terme, par switch thérapeutique entre une insuline lispro (Humalog[®]) et une insuline asparte (Novorapid[®]).

La durée de l'œdème varie entre 6 jours (21) et 4 années (49) avec une durée moyenne calculée à 5,65 mois et une durée médiane à 20,5 jours. Seule une situation clinique (21) ne précise pas avec exactitude la durée totale du syndrome œdémateux.

Dans l'article « effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine » de Hoptkins et Al. (40), il s'agit d'une jeune femme de 31 ans diabétique de type I depuis 14 ans avec une HBA1C à 21%. Il s'avère, en réalité, que cette patiente, dès l'annonce de la maladie, avait fait plusieurs épisodes de décompensation acido-cétosique et avait commencé à présenter un œdème 3 ans après le début de son diabète. Ses œdèmes furent traités par furosémide dont elle adaptait seule la posologie, allant jusqu'à 400 mg/jour les jours où l'œdème était marqué. S'était alors installé un cercle vicieux où la patiente continuait à diminuer ses doses d'insuline afin de contrôler à la fois ses œdèmes et son poids. Lors de sa prise de 15 kg au décours d'une hospitalisation pour acidocétose, la patiente a vu ses œdèmes s'améliorer après 2 semaines de traitement par éphédrine. La décision de traiter l'œdème par éphédrine a dû être prise devant l'échec d'amélioration sous restriction sodée seule et la contre-indication aux diurétiques dans ce contexte d'abus de traitement. Le choix de l'éphédrine vient de son utilité rapporté dans certains articles pour traiter l'œdème chez les diabétiques présentant une défaillance de leur système nerveux autonome et chez les patients

présentant un œdème associé à un hyperaldostéronisme sévère.

La jeune japonaise de 33 ans diabétique de type 1 depuis 11 années dont on a parlé précédemment et décrite avec une HBA1C moyenne à 6.4% dans l'article de Tone et Al. en 2008 (49) recevait initialement comme schéma d'insuline : une insuline NPH à 3 ui le matin et 12 ui le soir associée à de l'insuline lispro (Humalog^o) entre 10 et 16 ui à chaque repas (pour un poids de 55 kg). L'histoire de sa maladie était malheureusement émaillée par 2 principaux soucis : des hypoglycémies fréquentes (au moins une fois par jour) et l'apparition d'un œdème de la face et des membres inférieurs sur les 4 années précédentes. Ses œdèmes furent traités par une bithérapie, au long court, par furosémide et spironolactone.

Devant l'instabilité du contrôle des glycémies, il est décidé, par la suite, de changer son insuline lispro (Humalog^o) en de l'insuline asparte (Novorapid^o) aux mêmes doses.

Trois mois après ce changement d'analogie, il fut observé que la patiente ne présentait plus qu'1 ou 2 hypoglycémie(s) par mois et aucun syndrome œdémateux. Cette amélioration clinique avait permis l'arrêt des diurétiques.

L'auteur fait l'hypothèse qu'en raison de propriétés pharmacocinétiques, il avait été démontré que l'insuline aspart (Novorapid^o) provoquait moins d'hypoglycémie que l'insuline lispro (Humalog^o) et que du fait de l'amélioration de l'équilibre glycémique, la perméabilité capillaire s'en voyait améliorée ce qui empêchait la formation d'œdème.

III.1.3.2.2. L'œdème lié à l'insuline et le diabète de type II.

On ne recense que 5 articles de 1928, 1985, 1986 et 2008 qui traitent de l'apparition d'œdème sous insuline chez des patients diabétiques de type II.

Le premier article se trouve être celui d'Aaron Leifer (11) qui décrit un homme de 41 ans mis sous insuline devant un syndrome polyuro-polydipsique avec amaigrissement évoluant depuis 1 semaine. Sa glycémie est à 4,22g/l et une cétonurie importante est retrouvée dans ses urines. Vingt-cinq unités d'insuline lui sont administrées dès le 1^{er} jour. Il n'est pas précisé le type d'insuline utilisée à l'époque. Le patient pèse 56,7 kg.

Les 5 jours suivants, il reçoit 30 ui d'insuline par jour. Les jours d'après, la posologie de l'insuline est augmentée à 50 ui par jour. Au 7^{ème} jour de l'introduction de l'insuline, un œdème des membres inférieurs commence à apparaître et au 10^{ème} jour, son poids s'élève à 68,5 kg. Il suit alors un régime désodé associé à une restriction hydrique. Il perd ainsi près de 5,5 kg. Son traitement par insuline est ajusté à 40 ui par jour avec un maintien du poids entre 62 et 63,5 kg sans récurrence de l'œdème.

L'article de Sheehan et Al. (54), rapporte le cas d'une femme de 82 ans obèse, diabétique de type II depuis 22 ans et traitée par 50 ui par jour d'insuline lente sans aucun antécédent cardiaque connu. Devant un épisode de décompensation glycémique avec une glycémie à 4.03g/l et un syndrome polyuro-polydipsique évoluant sur les 4 derniers mois, son insulinothérapie est augmentée à 75 ui d'insuline lente par jour.

Le lendemain, la patiente se trompe et s'injecte 150 ui d'insuline lente sans hypoglycémie consécutive. Après 2 semaines de traitement à 75 ui d'insuline par jour, son équilibre glycémique se normalise avec une glycémie à jeun à 0.94 g/l mais l'examen clinique objective un œdème des membres inférieurs et une prise de poids de 1.5kg.

Le syndrome œdémateux persiste et s'aggrave le mois suivant avec une prise de poids supplémentaire de 6 kg compliqué de l'apparition d'une dyspnée. Un nouvel examen clinique retrouve une 1^{ère} poussée d'insuffisance cardiaque gauche associée à une pleurésie bilatérale. L'ECG est normal. Les enzymes cardiaques et l'échographie cardiaque trans-thoracique (FEVG 56%) sont normales.

L'épisode d'œdème aigu du poumon s'améliore cliniquement et radiologiquement sous furosémide. Ainsi, Sheehan fait l'hypothèse d'une première poussée d'insuffisance cardiaque imputable à l'insuline chez cette patiente de 82 ans.

La même année Wheatley et Edwards (21) décrivent une femme de 42 ans aux antécédents de diabète de type II mal contrôlé depuis 8 ans (HBA1C 12.5%) et présentant des épisodes d'œdème généralisé étiquetés idiopathiques. Dans le cadre d'un régime alimentaire, elle réussit à réduire son insuline de 120 ui à 40 ui par jour (pour un poids de 87 kg) : 3 semaines après, son syndrome œdémateux fut spontanément résolutif.

Après 3 mois, la patiente ré-augmenta ses doses à 102 ui/jour. Ses œdèmes récidivèrent et une hospitalisation fut programmée afin de lui faire suivre un régime hypocalorique à 800 calories par jour associé à un régime contrôlé en sodium. Son syndrome œdémateux s'améliora en même temps que son poids.

En Italie, Cosmi et Al. (57), décrivent en 1986 deux cas d'apparition d'œdème sous insuline chez des patients diabétiques de type II. Le premier cas est une femme de 54 ans de 94 kg qui présente depuis 1 mois un syndrome polyuro-polydipsique. La glycémie initiale réalisée en post-prandiale s'élève à 4,05 g/l. La décompensation du diabète se complique d'une cétonurie sans acidose. Elle est d'emblée traitée par insuline NPH à la dose de 35 ui le matin et 15 ui le soir.

Vingt jours après l'introduction de l'insuline, la patiente devient dyspnéique et présente un œdème généralisé. Sa prise de poids est évaluée à 8,5 kg. Sa radiographie pulmonaire met en évidence une

pleurésie bilatérale associée à une cardiomégalie. Aucune étiologie usuelle d'œdème n'est retrouvée. Par la suite, les œdèmes s'améliorent rapidement en moins d'une semaine sous 25 mg de furosémide associé à un régime désodé. La radiographie pulmonaire se normalise et la patiente redescend à un poids de 96 kg.

Le deuxième cas rapporté par Cosmi et son équipe relate l'histoire de la maladie d'un homme de 48 ans connu diabétique de type II depuis 3 ans et traité initialement par biguanide-sulfamide hypoglycémiant. Devant une décompensation diabétique avec une glycémie post-prandiale à 4,83 g/l compliquée d'une cétonurie sans acidose, il reçoit un traitement par insuline NPH à la dose de 35 ui le matin et 15 ui le soir. Le patient pèse 55 kg.

Vingt jours après l'introduction d'une insulinothérapie, il présente un œdème généralisé ainsi qu'une dyspnée d'effort. Sa radiographie pulmonaire retrouve alors un œdème pulmonaire interstitiel, une pleurésie bilatérale ainsi qu'une cardiomégalie. Son poids est désormais de 65 Kg.

Aucun traitement médicamenteux n'est prescrit pour son œdème. Celui-ci régressa en 1 semaine grâce à un régime hyposodé. Sa radiographie de thorax se normalisa et son poids retomba à 59,5 kg. Aucune autre étiologie ne fut retrouvée.

Dans le cinquième et dernier article écrit par Kawashima et Al. (53), il s'agit d'un homme de 46 ans, diabétique de type II depuis 4 années, dont les traitements par sulfamide hypoglycémiant et inhibiteur de l'alpha-glucosidase ne permettent plus un équilibre glycémique satisfaisant. Son HBA1C s'élève alors à 10.8%. Dès le début de son hospitalisation, ses anti-diabétiques oraux sont arrêtés et une insulinothérapie est débutée à la dose de 18 ui d'insuline. Celle-ci est augmentée à 27 ui dès le 4^{ème} jour de traitement. Il pèse alors 41,3 kg pour 159,8 cm.

Sept jours après le début du traitement par insuline, des œdèmes des membres inférieurs apparaissent. La semaine suivante, l'œdème s'aggrave et le poids du patient augmente à 48.4 kg.

La radiographie de thorax met en évidence une pleurésie ainsi qu'une cardiomégalie. L'échographie cardiaque révèle un épanchement péricardique de 10 mm en diastole avec une dilatation de la veine

cave inférieure à 19 mm et une FEVG normale. Par la suite, le syndrome œdémateux cédera sous 20 mg/ jour de furosémide.

III.1.3.2.3. L'œdème lié à l'insuline chez des patients d'origine africaine.

Dans un article de 1966, Shaper (25, 27) de l'université de Kampala en Uganda, a pu décrire sur une cohorte de 491 patients diabétiques entre 1950 et 1961, 17 patients dont 11 de sexe masculin et 6 de sexe féminin (soit 3.5% des patients) ayant présenté un syndrome œdémateux en rapport avec une insulinothérapie. Parmi ces patients, l'âge de découverte du diabète s'étend entre 8 et 47 ans sans prédominance d'âge avec un début des symptômes avant l'âge de 20 ans pour 5 d'entre-eux, dans la 3^{ème} décennie pour 6 d'entre-eux, dans la 4^{ème} décennie pour 1 patient et dans la 5^{ème} décennie pour 5 patients. A noter qu'à cette époque, l'insuline utilisée doit être une insuline recombinée d'origine porcine ou bovine.

Afin d'illustrer ses observations, Shaper rapporte 3 cas cliniques :

* le premier cas décrit l'apparition d'un syndrome œdémateux devant un œdème des membres inférieurs et du visage ainsi qu'une prise de poids de 11 kg en 10 jours chez une femme de 49 ans. Cette patiente est connue pour être diabétique insulino-requérante depuis 3 années et son équilibre glycémique semble difficile à contrôler. Au décours d'un coma hypoglycémique sous 90 ui d'insuline 2 fois par jour pour un poids de 64 kg, la patiente s'est vue arrêter son insuline pendant 7 jours. A ce stade, elle a perdu 7 kg et a pu reprendre son insulinothérapie à la dose de 20 ui 2 fois par jour.

Dix jours plus tard, elle se représente à l'hôpital avec un syndrome œdémateux et indique faire 72 ui

2 fois par jour d'insuline. L'examen clinique ne retrouve qu'une hépatomégalie. Les constantes, l'examen clinique cardiovasculaire ainsi que l'ECG sont normaux. Il n'y a pas de protéinurie.

L'œdème sera spontanément résolutif avec la diminution des doses d'insuline et switch thérapeutique par sulfamide hypoglycémiant.

* le deuxième cas clinique relate l'histoire d'un homme de 27 ans nouvellement diagnostiqué diabétique devant une glycémie à jeun à 4.84g, sans cétonurie ni protéinurie. Seulement 4 jours après avoir débuté une insulinothérapie à la dose de 25 ui d'insuline 2 fois par jour, pour un poids de 39 kg, il présente une ascite, un œdème des membres inférieurs ainsi qu'une augmentation de volume des parotides associé à une prise de poids de 7 kg. Son traitement est poursuivi à la même dose jusqu'à ce qu'il fasse un coma hypoglycémique 12 jours après l'instauration de l'insuline.

L'œdème disparaîtra en 5 semaines avec la diminution de moitié des doses d'insuline et ce malgré la survenue d'un autre épisode d'hypoglycémie.

* Le dernier patient est un homme de 42 ans pris en charge pour un diabète nouvellement diagnostiqué sur une cétonurie. Son poids est de 57 kg.

Le premier jour, il reçoit 30 ui d'insuline puis 60 ui d'insuline le 2^{ème} et 3^{ème} jour, 80 ui le 4^{ème} jour et 90 ui le 5^{ème} jour pour atteindre une dose maximale de 60 ui 2 fois par jour au 7^{ème} jour de traitement. L'examen clinique du 7^{ème} jour révèle un œdème des membres inférieurs, une hépatomégalie ainsi qu'un reflux hépato-jugulaire. Ses constantes sont correctes, son poids de 64 kg. L'examen cardio-pulmonaire ne révèle que des crépitations pulmonaires pour lesquels la radiographie de thorax réalisée est normale. L'ECG est normal. Il n'existe pas de protéinurie.

Le patient est maintenu pendant 2-3 ans à la dose de 40 ui d'insuline 2 fois par jour malgré quelques épisodes d'hypoglycémie. Malheureusement, aucune donnée sur l'évolution de ses œdèmes et de son poids n'est notée.

Par la suite, Shaper fait la synthèse de ses 17 patients index et observe que le syndrome œdémateux survient surtout chez des sujets dénutris, ayant présenté un épisode de décompensation cétosique et que l'instauration du traitement par insuline donne lieu à de nombreux épisodes d'hypoglycémie voire à des comas sur hypoglycémie.

Sur ces 17 patients : il y eut 1 décès par coma hypoglycémique au décours d'un épisode œdémateux et 2 décès par coma hypoglycémique plusieurs mois après l'apparition d'un œdème.

Le délai de survenue de l'œdème est variable allant de moins d'une semaine pour 4 patients, de 1 à 4 semaines pour 4 autres patients, de 1 à 12 mois pour 3 patients et de plus d'1 année pour les 4 patients restant.

Les signes cliniques observés sont:

- *une prise de poids,
- *un œdème facial,
- *une ascite,
- *une hépatomégalie voire un reflux hépato-jugulaire
- *un œdème pulmonaire
- *une augmentation de volume des parotides
- *un ECG normal ou dans les limites de la normal
- *une radiographie de thorax pouvant montrer une cardiomégalie
- *et une absence de protéinurie.

Concernant la sévérité et le pronostic de ce syndrome, il définit :

- un stade clinique minime, chez 5 patients, devant un œdème du visage isolé ou associé à une prise de poids,
- un stade clinique modéré, chez 7 patients, devant un œdème généralisé
- et un stade clinique sévère chez 5 patients devant un syndrome œdémateux important associé à une hépatomégalie, un reflux hépato-jugulaire et/ou un œdème pulmonaire.

Dans plus de la moitié des cas, est observée une récurrence de ce syndrome œdémateux imputable à l'insuline et il s'avère qu'habituellement cette récurrence est associée à un surdosage des doses d'insuline.

III.1.3.2.4. L'œdème lié à l'insuline chez des patients sous corticothérapie.

Zenda et Al. (24) en 2003 ainsi que Sugiyama et Al. (39) en 2011 ont pu chacun constater la survenue d'un syndrome œdémateux peu après l'introduction d'une insulinothérapie intensive initiée au cours d'un traitement par corticothérapie pour une hépatite auto-immune dans le 1^{er} cas et après une greffe de moelle osseuse dans un contexte d'acutisation d'un syndrome myélodysplasique dans le 2^{ème} cas.

Dans son article, Zenda décrit une femme de 68 ans aux antécédents d'hypertension artérielle et de diabète de type II nouvellement déclaré et chez qui le diagnostic d'hépatite auto-immune a pu être établi devant une altération de l'état général, un ictère, une perturbation sévère du bilan hépatique ainsi qu'une concentration d'anticorps anti-nucléaires à 320 fois la normale. Au 5^{ème} jour du diagnostic, la patiente est traitée par prédnisolone à la dose de 40mg/jour pour un poids de 60kg. En dépit de l'amélioration de son état général ainsi que de son bilan hépatique, elle aggrave brutalement son diabète et est mise aussitôt sous insulinothérapie à la dose maximale de 112 ui/jour. Au 13^{ème} jour de l'introduction de la prednisolone et de son insulinothérapie, elle présente un anasarque avec des œdèmes des membres inférieurs, une ascite massive, une pleurésie ainsi qu'une prise de poids de 8.5 kg. Devant une dyspnée, on lui administre un traitement par diurétique associé à un régime désodé qu'elle observe pendant 4 semaines, durée de la disparition progressive de l'œdème.

Malgré tout, il semble difficile de faire la part de l'imputabilité de l'insuline ou de la corticothérapie dans la survenue des ces œdèmes.

Le 2^{ème} cas clinique concerne une femme de 50 ans qui présente comme principaux antécédents un syndrome myélodysplasique et un diabète de type II. Afin d'éviter un rejet de sa greffe de moelle osseuse réalisée devant une acutisation de son hémopathie, elle est d'emblée traitée par tacrolimus et méthotrexate puis par prednisolone associé à partir du 11^{ème} jour post-greffe.

A J13 post-greffe, une insulinothérapie intensive est débutée devant la décompensation de son diabète.

Vingt-sept jours après l'introduction de l'insuline, la patiente développe de manière brutale un œdème des membres inférieurs compliqué d'une dermatose bulleuse. Les étiologies usuelles d'œdème sont écartées et le tacrolimus est remplacé par de la cyclosporine 22 jours après l'apparition du syndrome œdémateux. Par la suite, l'équilibre glycémique se stabilise ainsi que les doses d'insuline administrée. L'œdème régresse progressivement. Les biopsies cutanées et la recherche d'une pathologie cutanée auto-immune seront négatives.

Lors de l'introduction d'un traitement par glucocorticoïdes, il semble nécessaire de redoubler de vigilance quant à l'éventuelle survenue d'un syndrome œdémateux imputable à l'introduction ou à l'intensification d'une insulinothérapie. L'hyperglycémie ou l'aggravation d'une hyperglycémie due aux corticoïdes associée à leurs propriétés sur la rétention hydro-sodée majorent les besoins en insuline et semblent majorer, par voie de conséquence, le syndrome œdémateux.

Concernant le tacrolimus, Sugiyama précise qu'il induit une intolérance au glucose en inhibant la transcription du gène de l'insuline au niveau des cellules beta pancréatiques : cela explique probablement l'amélioration du diabète et de l'œdème juste après son switch avec de la cyclosporine.

III.1.3.2.5. L'œdème lié à l'insuline dans le cas d'un diabète mitochondrial.

Dans un article de 1995, Suzuki et Al. (51) ont pu observer quelques situations de rétention hydro-sodée chez des patients présentant un diabète associé à une mutation de l'ADN mitochondrial 3243 (ARNt de la leucine).

Le premier cas clinique décrit un homme de 51 ans sans frère ni sœur et dont la mère présente une intolérance au glucose ainsi qu'une légère perte de l'audition. Le diabète avait été diagnostiqué à l'âge de 43 ans et avait été typé alors diabète de type 2. Il est traité par antidiabétiques oraux jusqu'à l'âge de 47 ans où l'insuline est débutée devant une décompensation aiguë comportant une asthénie, une polydipsie ainsi qu'une glycémie à jeun à 17.9 mmol/l (soit 3,24 g/l) et une HBA1C à 15.8%. Son insulinothérapie est ensuite progressivement augmentée de 8 à 26 ui par jour pour un poids de 51 kg.

Un mois après avoir commencé l'insuline, le patient se plaint d'un œdème des membres inférieurs pour lequel aucune étiologie organique n'a pu être retrouvée.

Ce syndrome œdémateux diminuera en 10 jours, sans diurétique, pour complètement disparaître en 1 mois.

Ce n'est que 6 ans plus tard que le diagnostic de diabète mitochondrial est posé à la suite d'une biopsie musculaire réalisée devant une neuropathie et une faiblesse musculaire.

Suzuki complète son article en rapportant 3 situations cliniques identiques au 1^{er} :

La 1^{ère} situation met en scène une femme de 71 ans dont les antécédents principaux sont: une hyperthyroïdie à l'âge de 30 ans traitée par iothérapie, un diabète mitochondrial et une surdité depuis l'âge de 58 ans. Elle est initialement traitée par antidiabétiques oraux jusqu'à l'âge de 71 ans où une glycémie à jeun à 11 mmol/L (1.98g/l) et une HBA1C à 9.9% motivent un changement de

thérapeutique et la prescription d'insuline. Un mois après l'initiation du traitement par insuline, la patiente présente des œdèmes des membres inférieurs qui disparaîtront progressivement après 3 mois de traitement par diurétiques. Aucune perturbation du bilan hépatique n'a été observée à cette période là.

Dans les 2 derniers cas cliniques, l'auteur met l'accent sur le traitement par coenzyme Q10 de 2 patientes ayant présenté un syndrome œdémateux imputable à l'insuline.

La première patiente qui déclara un diabète mitochondrial d'emblée insulino-dépendant à l'âge de 52 ans présenta, par la suite, un œdème chronique des membres inférieurs évoluant sur 2 années. Après avoir reçu 30 mg par jour de coenzyme Q10 pendant 1 mois puis 90mg de coenzyme Q10 pendant 3 mois, son œdème fut complètement résolutif. L'autre patiente, une femme de 82 ans ayant un diabète mitochondrial depuis l'âge de 42 ans, présenta aussi, dès la mise sous insuline, un œdème chronique des membres inférieurs qui évolua sur 3 années. Cet œdème disparut complètement après 3 mois de traitement par coenzyme Q10 à la dose de 30mg/J.

La mutation 3243 de l'ADN mitochondrial pose, par son essence même, des questions sur les propriétés vasomotrices des cellules endothéliales aux mitochondries mutées. Lorsque se surajoutent un déséquilibre du métabolisme glucosé ainsi qu'un apport exogène d'insuline dont les propriétés oedématogéniques seront développées plus loin, on peut supposer qu'il existe une altération brutale à la fois de la fonction mitochondriale des mitochondries mutées et de l'homéostasie cardio-vasculaire.

Suzuki évoque la publication de cas de patients présentant une neuropathie voire une altération du système nerveux autonome après rééquilibration glycémique sous insuline dans le cas de diabètes mitochondriaux. Il évoque aussi la possible part d'insuffisance cardiaque subclinique déjà observée chez ces diabétiques (du fait de myocytes anormaux) dans la formation d'œdèmes.

Le traitement par coenzyme Q10 améliorerait la fonction mitochondriale, donc la fonction endothéliale et par voie de conséquence diminuerait la formation d'œdème.

III.1.3.2.6. L'œdème lié à l'insuline dans le cas d'une mucoviscidose.

Dans l'article de O'Neal et Al. (37), il s'agit d'une jeune fille de 23 ans diabétique depuis l'âge de 16 ans mais dont l'antécédent principal est une mucoviscidose diagnostiquée au même âge. Elle a bénéficié d'une transplantation pulmonaire à l'âge de 18 ans. Il n'est pas précisé tous ses traitements mais concernant son diabète, elle fut d'emblée traitée par pompe à insuline.

L'équilibre glycémique est mauvais. Son HbA1C varie entre 9.8% (à l'époque de la découverte du diabète) et 16.5%. Il existe une mauvaise compliance à l'adaptation de sa pompe.

L'histoire de la maladie met en évidence l'apparition d'œdème au moment de chaque visite médicale. Le bilan usuel réalisé devant ses œdèmes s'était avéré normal.

En réalité, la patiente augmentait ses nombres de bolus d'insuline les jours précédant sa visite chez son diabétologue.

C'est avec l'amélioration de son observance au traitement et de sa capacité à manier sa pompe qu'elle améliorera ses œdèmes et empêchera la survenue d'autres épisodes de rétention hydrosodée.

III.1.3.2.7. Autres cas divers :

CAS D'OEDEME PULMONAIRE SUR UNE HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE PAR UN SURDOSAGE EN INSULINE

Dans l'article de Uchida et Al. de 2004 (43), il est décrit la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë sur un œdème pulmonaire chez une adolescente de 16 ans diabétique de type 1 depuis 3 ans et qui fut admise aux urgences pour un coma sur une glycémie à 0,17 g/l. Il s'agit d'un acte suicidaire à l'insuline. Les autres causes de syndrome de détresse respiratoire aiguë furent éliminées.

C'est à cette occasion que les auteurs rappellent l'association qui avait été précédemment faite entre l'hypoglycémie par surdosage d'insuline et l'œdème pulmonaire. En effet, cette relation de cause à effet avait déjà été observée lors des traitements de choc par insuline chez les patients schizophrènes dans les années 1930. La physiopathologie évoquée n'est pas claire. Les dommages cérébraux causés lors d'une hypoglycémie profonde entraîneraient une activation du système sympathique. Celui-ci résulterait en une vasoconstriction systémique et pulmonaire ainsi qu'en une agrégation plaquettaire concomitante qui formerait des micro-embolies. Ces facteurs réunis, la pression hydrostatique augmenterait dans les capillaires pulmonaires ce qui formerait, par voie de conséquence, un œdème aigu du poumon (O.A.P.). Ajouté à cela d'autres complications cardiovasculaires et les propriétés métaboliques de l'insuline que l'on décrira plus loin, les auteurs réitèrent l'hypothèse de la survenue d'O.A.P. lors d'hypoglycémie profonde par surdosage en insuline.

CAS D'UN OEDEME LIE A L'INSULINE ASSOCIE A UN HYPERALDOSTERONISME

Nous avons pu décrire jusque-là des situations cliniques mettant en jeu la survenue d'un syndrome œdémateux imputable à une insulinothérapie en l'absence, a priori, de toute autre étiologie d'origine organique. Par ailleurs, parmi ces différentes études de cas, aucune ne fait mention d'un hyperaldostéronisme secondaire à ce phénomène.

C'est dans un article de 2004 écrit par Kalambokis et Al. (52) que des hautes valeurs de rénine/aldostérone ont été retrouvées lors d'un syndrome œdémateux faisant suite à l'introduction d'une insulinothérapie prescrite au décours d'une décompensation acido-cétosique.

Le patient, un homme de 44 ans, a en effet présenté un œdème des membres inférieurs dès le 3ème jour de traitement par insuline pour atteindre une prise de poids maximale de 11 kg au 8ème jour de son traitement.

La biologie à J8 montrait alors une hypokaliémie à 2,29 mmol/l, une kaliurèse augmentée, une natrémie normale à 142 mmol/l et une natriurèse diminuée. L'activité de la rénine dosée le même jour s'élevait à 30 ng/ml/H (pour une normale entre 0,8 et 2 ng/ml/H) et l'aldostérone plasmatique à 760 pg/ml (pour une normale entre 100 et 300 pg/ml).

Le patient fut traité par spironolactone 100 mg par jour. Il perdit 10 kg en 8 jours et sa biologie se normalisa complètement. Aucune autre étiologie ne fut retrouvée.

INSULINE ET OEDEME CEREBRAL LORS DE DECOMPENSATION ACIDO-CETOSIQUE

L'œdème cérébral est une complication redoutée du traitement de la décompensation acido-cétosique. Il s'agit d'une complication essentiellement pédiatrique de l'acido-cétose diabétique et/ou de son traitement. Des facteurs osmotiques semblent être incriminés : une hyperhydratation excessive et/ ou trop rapide ainsi que la baisse brutale de la glycémie constitueraient des hypothèses physiopathologiques recevables.

Cependant, en 1986, The Lancet publie l'article de Garre et Al. (51) mettant en garde contre une utilisation « abusive » de l'insuline dans les décompensations acido-cétosiques y compris chez les patients adultes.

Dans son article, il est en effet question d'une jeune femme de 20 ans admise pour une décompensation acido-cétosique qui mourut brutalement d'un œdème cérébral à peine 5H après le début des traitements. Sa glycémie était descendue de 57 à 38 mmol/l et sa natrémie corrigée de 159 à 150 mmol/L. Tout autre facteur de décompensation avait été envisagé. Ainsi, les auteurs se sont posés la question d'une utilisation plus parcimonieuse de l'insuline dans ce genre de situation.

III.2. Physiopathologie de l'œdème liée à l'insuline :

III.2.1. Action sur le rein :

III.2.1.1. Les canaux ENaCs :

Parmi les canaux ioniques de type sodiques, ont été décrits des canaux épithéliaux particuliers retrouvés au niveau du rein, des poumons, du côlon et du cerveau. Ces canaux épithéliaux sodiques appelés ENaC sont composés de 3 sous-unités régulatrices codées par 3 gènes différents. Chaque sous-unité traverse la membrane à 2 reprises et ses extrémités amino et carboxyles sont situées à l'intérieur de la cellule.

La sous-unité α transporte le Na^+ mais non les sous-unités β et γ . La présence des sous-unités β et γ augmente le transport du Na^+ par la sous-unité α : leur principale fonction étant de réabsorber le sodium circulant. Les ENaC sont inhibés par l'amiloride qui se lie à la sous-unité α (d'où leur ancien nom : canaux du Na^+ inhibés par l'amiloride).

Dans les reins, les ENaC jouent un rôle important dans la régulation du volume du liquide extracellulaire. Les souris knock-out pour les ENaC naissent vivantes mais meurent très tôt parce qu'elles ne peuvent pomper le Na^+ et donc l'eau hors de leurs poumons. L'expression et l'activité de ces canaux sont régulées par certaines hormones, principalement l'aldostérone, l'insuline et la vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH) (58).

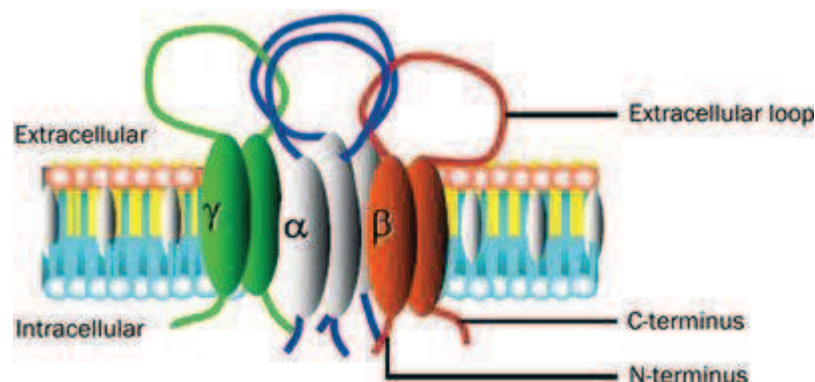


Figure 4 Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev.* 1997 Apr;77(2):359-96. Garty H, Palmer LG

III.2.1.2. Action de l'insuline sur les canaux ENaCs :

Il a été démontré que l'insuline avait des propriétés anti-natriurétique et qu'elle favorisait la rétention hydro-sodée. Déjà, Atchley et Al. en 1933 publièrent un article (dont l'éthique est discutable) détaillant l'équilibre hydro-électrolytique de 2 patients diabétiques chez qui l'on avait provoqué un épisode d'acido-cétose en arrêtant leur insulinothérapie brutalement pour ensuite réintroduire des fortes doses d'insuline et induire une rétention hydro-sodée (59). Plus tard, De Fronzo et Al. avaient pu démontrer en 1975, que l'apport brutal d'insuline chez des sujets normoglycémiques diminuait de manière significative l'excrétion urinaire de sodium en stimulant sa réabsorption au niveau des tubules rénaux (60). Par la suite, de multiples travaux ont permis de mieux localiser l'effet anti-natriurétique de l'insuline et de situer la réabsorption sodique au niveau des tubules rénaux contournés proximaux (61, 62), de la branche ascendante de la anse de Henlé (63, 64, 65) et du tube contourné distal ou du tube collecteur (66).

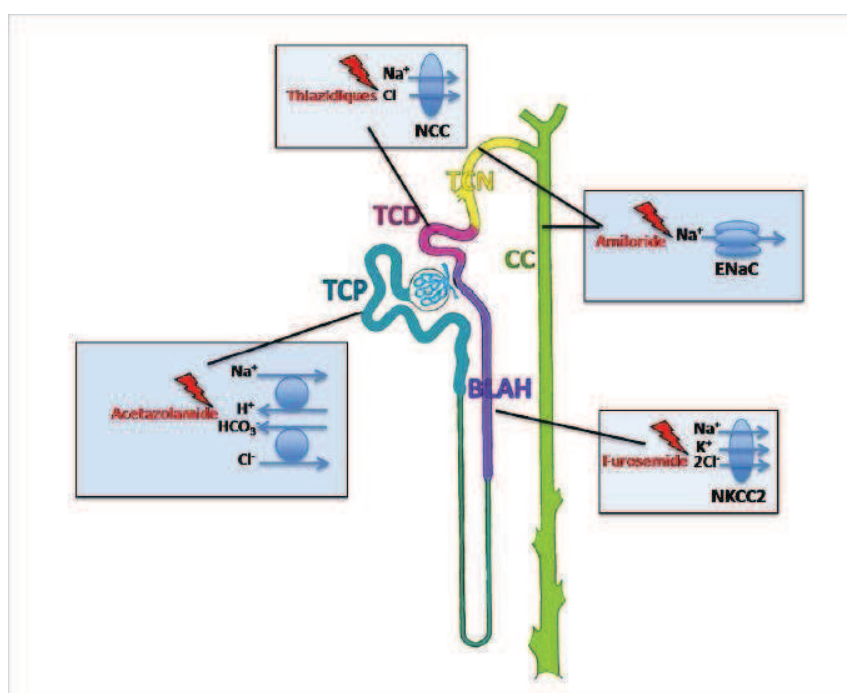


Figure 5. Localisation des différents transporteurs d'ions le long du néphron leurs traitements inhibiteurs.

[http://www.inserm.fr/espace-journalistes/eclairage-sur-le-mode-d-action-du-plus-ancien-traitement-utilise-contre-l-hypertension-arterielle.](http://www.inserm.fr/espace-journalistes/eclairage-sur-le-mode-d-action-du-plus-ancien-traitement-utilise-contre-l-hypertension-arterielle)

CC = canal collecteur ; TCN = Tube connecteur ; TCD = Tube contourné distal ; TCP = Tube contourné proximal
BLAH = Branche large ascendante de l'Anse de Henlé.

Localisés sur la membrane apicale de la portion du tube contourné distal proche du tube collecteur, les canaux ENaC agissent comme des régulateurs du transport sodique au travers l'épithélium à jonctions serrées. Ils constituent l'étape clé de la réabsorption du Na⁺ luminal dans le néphron distal.

Certaines études concernant le transport du Na⁺ réalisées in vitro, sur des cellules rénales de crapaud, ont pu mettre en évidence les propriétés régulatrices de l'insuline sur les récepteurs ENaCs (67, 68). Les résultats de ces études ont pu être transposés aux mammifères et il a été démontré que non seulement la réponse des canaux ENaCs à la stimulation hormonale était remarquablement similaire entre les espèces batraciennes et les mammifères mais impliquait aussi des cascades de signaux moléculaires intra-cellulaires faisant intervenir les mêmes molécules entre les deux espèces (69).

III.2.1.3. Voies de signalisation intra-cellulaires impliquant l'insuline :

En ce qui concerne la cascade de signaux moléculaires intra-cellulaires, il est difficile d'établir une séquence détaillée reliant l'action de l'insuline à celui des canaux ENaCs.

Cependant, 2 grandes voies de signalisation ont pu être décrites :

-Lors de la liaison de l'insuline à son récepteur, est activée en premier lieu la phosphoinositide 3-kinase (PI3k). Le récepteur de l'insuline (IR) est un hétérotétramère constitué de 2 chaînes α et 2 chaînes β : les chaînes α sont les domaines extra-cellulaires du récepteur reliées entre elles par des ponts disulfures et les chaînes β en sont les domaines transmembranaires et cytoplasmiques. Les portions intra-cellulaires de ces chaînes β sont constituées d'un domaine tyrosine kinase. Chacune de ces chaînes β sont reliées à une chaîne α par un pont disulfure. La molécule d'insuline qui se lie à son récepteur entraîne un changement conformationnel de ce récepteur, ce qui par voie de

conséquence, provoque une autophosphorylation de l'IR au niveau du domaine tyrosine kinase de la chaîne β . L'activation totale du domaine tyrosine kinase conduit à la phosphorylation et à l'activation de la PI3k (70).

-Dans un deuxième temps fut découverte la Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1 ou SGK1, protéine cytoplasmique possédant elle-aussi une fonction kinase pouvant phosphoryler des protéines cibles. Initialement découverte lors de recherches faites sur des cellules cancéreuses mammaires de rat (71), elle a la capacité d'activer de nombreux canaux ioniques, transporteurs, facteurs de transcriptions et enzymes (72,73). L'activation de la SGK1 se fait toujours par phosphorylation via la voie de signalisation impliquant la PI3k. En effet, la PI3k activée va phosphoryler et activer la 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) et la PDK2 qui iront, à leur tour, phosphoryler et activer la SGK 1 (74, 76).

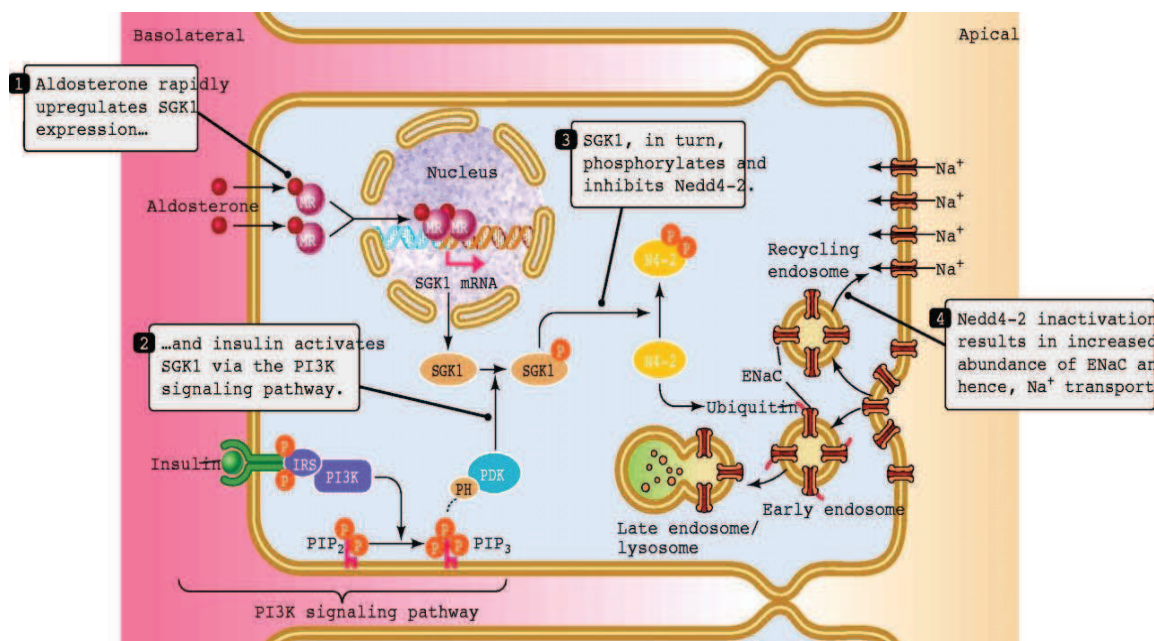


Figure 6. Cascade moléculaire intra-cellulaire impliquant l'insuline et le canal ENaC.
 James A. McCormick, Vivek Bhalla, Alan C. Pao and David Pearce.
 SGK1: A Rapid Aldosterone-Induced Regulator of Renal Sodium reabsorption. *Physiology* 20:134-139, 2005.

Le rôle de SGK1 est la phosphorylation de NEDD4, un partenaire inhibiteur du canal épithélial à sodium ENaC. La phosphorylation de NEDD4 entraîne sa séparation de ENaC et conduit au

maintien du canal à la membrane apicale des cellules rénales, aboutissant à la réabsorption de sodium du milieu extérieur vers le milieu intérieur (78).

SGK1 est une protéine importante dans l'homéostasie hydro-sodée de l'organisme. En 2005, Huang et Al. ont pu même démontrer l'importance du rôle que joue la SGK 1 dans la rétention hydro-sodée provoquée par l'insuline chez des souris SGK 1 knock-out (75, 77).

III.2.1.4. Mécanismes de « up-régulation » de l'activité des ENaCs :

Dans la littérature 2 grands mécanismes permettant la régulation de l'activité des canaux ENaC et l'augmentation de la réabsorption sodique sont décrits :

* Soit la stimulation hormonale en amont fait en sorte d'augmenter la probabilité d'ouverture des canaux ENaC membranaires sans augmenter leurs nombres à la surface cellulaire.

* Soit la stimulation hormonale en amont provoque une augmentation du nombre de canaux ENaC membranaires et/ou une diminution du nombre de canaux ENaC membranaires associée à une augmentation de canaux ENaC cytoplasmiques sans pour autant augmenter la probabilité d'ouverture des canaux ENaC insérés dans la membrane cellulaire.

Ces 2 mécanismes ne sont probablement pas des mécanismes mutuellement exclusifs (79, 80, 81).

En ce qui concerne l'insuline, Tiwari et Al. en 2006, ont pu démontrer que son administration chez la souris induisait : à la fois une augmentation de la présence des sous-unités α , β et γ du canal sodique au niveau de la membrane plasmique des cellules épithéliales rénales du néphron distal mais aussi une augmentation de leur nombre sur la face apicale de ces cellules ainsi qu'une augmentation de la quantité intra-cellulaire de SGK 1 (82).

III.2.1.5. Implication des canaux ENaC dans l'œdème

lié à l'insuline :

Le transport du sodium via les canaux sodiques répartis sur tout le long des différents segments du néphron est important afin de réguler, au mieux, la réabsorption du sodium. Il participe à l'homéostasie hydro-électrolytique de l'organisme et prévient de l'apparition d'une rétention hydro-sodée excessive, de l'apparition d'œdèmes voire même d'une hypertension artérielle.

Parmi les facteurs régulateurs de cet équilibre, on dénombre de nombreux facteurs hormonaux dont l'insuline. L'insuline a la particularité d'agir sur presque tous les segments du néphron et qui plus est, a un fort pouvoir de potentialisation de la réabsorption sodée.

Les canaux épithéliaux sodiques de type ENaC présents sur le pôle apical des cellules du néphron distal et du tube collecteur ont un rôle d'une grande importance sur la réabsorption du sodium. Par ailleurs, ils se trouvent être régulés par l'insuline qui, lors de situation de stress, augmente la fabrication et le recrutement des sous-unités protéïques qui constituent ces canaux ENaC au niveau de la membrane plasmique de la face apicale des cellules intéressées.

Ainsi, on peut imaginer que l'introduction d'une insulinothérapie lors d'un épisode de stress comme une décompensation acido-cétosique chez un diabétique de type I non traité provoque un déséquilibre brutal de l'homéostasie hydro-électrolytique qui s'était progressivement installée et l'apparition d'œdème voire d'un anasarque.

III.2.2.Action sur l'endothélium :

III.2.2.1. Médiateurs et endothélium :

Pour rappel, la paroi artérielle comporte de manière concentrique et de dedans en dehors : l'intima, la média et l'adventice.

L'intima, au contact de la lumière vasculaire, est constituée : d'un épithélium pavimenteux simple, appelé endothélium, qui repose sur une membrane basale et d'une couche sous-endothéliale. La média est faite de cellules musculaires lisses et de matériel élastique. l'adventice est composée de tissu conjonctif dense.

C'est le système nerveux autonome qui contrôle l'activité des cellules musculaires lisses de la média. Les fibres sympathiques ont une influence vasoconstrictrice, les fibres parasympathiques ont une influence vasodilatatrice. A l'état basal, les vaisseaux sont sous tonus sympathique.

L'endothélium joue un rôle clef dans la vasomotricité artérielle par la synthèse et la libération de molécules agissant sur les cellules musculaires lisses et sur les plaquettes. La proximité histologique de ces 3 acteurs permet aux molécules libérées d'intervenir sur un mode paracrine efficace.

Les principales molécules produites par l'endothélium peuvent être décrites en fonction de leur vasoactivité.

A cette capacité qu'ont les cellules endothéliales à synthétiser et libérer des médiateurs vasculaires, sous-tend les hypothèses qu'un endothélium sain est un indicateur de l'intégrité vasculaire et que l'équilibre entre la production et l'activité des médiateurs vasculaires est un marqueur précoce de dysfonction vasculaire (84). Les premières études à ce sujet concernaient surtout la circulation coronarienne : l'étude de Ludmer et Al. de 1986 a permis, par exemple, de quantifier les variations du diamètre des coronaires en instillant localement de l'acétylcholine. L'acétylcholine provoquait

la production et la libération de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales ce qui avait pour effet, sur un endothélium sain, une vasodilatation des coronaires et sur un endothélium anormal, une vasoconstriction (83).

Ainsi, dans des conditions physiologiques normale, des médiateurs tels que le NO, la prostacycline PGI2, le peroxyde d'hydrogène H2O2, l'endothéline-1 ET-1, l'angiotensine II, le thromboxane A2 interagissent au mieux afin de maintenir un équilibre hémodynamique et délivrer, de manière adéquate, de l'oxygène et des nutriments aux tissus périphériques.

Dans le but de notre étude, il est intéressant de se pencher un peu plus sur le rôle des médiateurs vasculaires que sont le NO et l'ET-1 :

*Le NO est un gaz produit lors de la réaction impliquant l'acide aminé L-arginine et la NO synthase (ou NOS) afin de former de la L-citrulline.

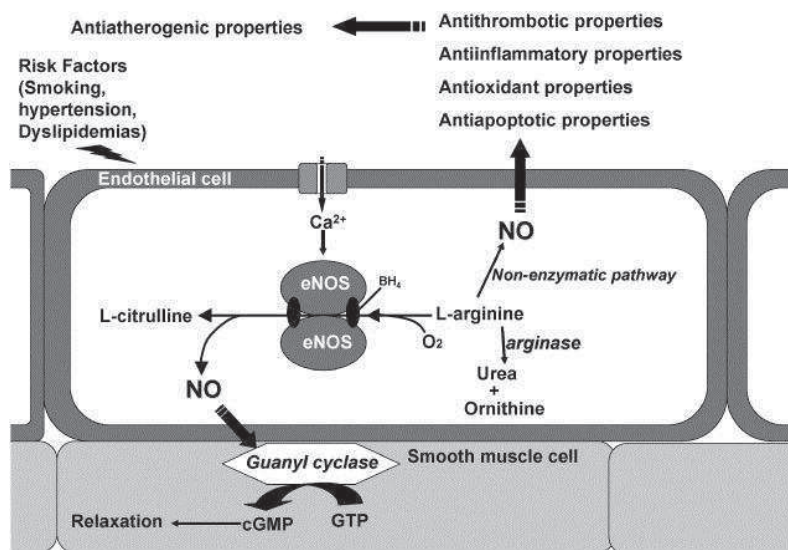


Figure 7. Pathways of NO generation from l-arginine. l-Citrulline and NO are the products of the oxidation of L arginine by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Gerasimos Siasos, Dimitris Tousoulis, Charalambos Antoniades, Elli Stefanadi, Christodoulos Stefanadis. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: An alternative treatment for premature atherosclerosis? Volume 116, Issue 3, 4 April 2007, Pages 300–308

Une fois le NO formé, celui-ci circule librement entre les cellules musculaires lisses de la media afin de provoquer une vaso-relaxation et inhiber la migration et l'activation des plaquettes afin de prévenir leurs agrégations (85).

Le NO est cependant un gaz très instable : il va réagir rapidement avec des radicaux libres oxygénés pour former des oxydants tels que le peroxy-nitrite (ONOO⁻). Dans des conditions physiologiques, l'équilibre de ce stress oxydatif est maintenu grâce à des anti-oxydants (86).

*L'ET-1 est un grand peptide de 21 acides aminés ayant un effet vasoconstricteur puissant sur les cellules musculaires lisses.

Les lésions vasculaires ou l'augmentation de production d'angiotensine II, de norepinephrine, de facteurs de croissance, cytokines ou radicaux libres potentialisent la sécrétion d'ET-1 qui, en retour, va agir sur les cellules musculaires lisses et provoquer leur constriction (87).

Il est intéressant de préciser que le NO régule l'activité de l'ET-1 et vice versa.

De manière plus précise, le NO inhibe la sécrétion d'ET-1 : ce mécanisme a pu être démontré dans une étude de 1993 réalisée par Kourembanas et Al. qui ont constaté que lors de la survenue d'une hypoxie, l'expression et la sécrétion de l'ET-1 sont augmentées et que l'administration de nitroprussiate de sodium* supprime l'effet de l'ET-1 (88).

Au contraire, l'ET-1 favorise la formation et la libération de NO par les cellules endothéliales via la stimulation de son récepteur ET_B.

*Le nitroprussiate de sodium ou nipride est un puissant vasodilatateur artériovoineux utilisé dans les urgences hypertensives ne répondant pas aux traitements usuels. Il se décompose dans l'organisme au niveau des érythrocytes et des tissus en cyanure (CN⁻), qui est ensuite transformé en thiocyanate (SCN⁻), et en monoxyde d'azote (NO).

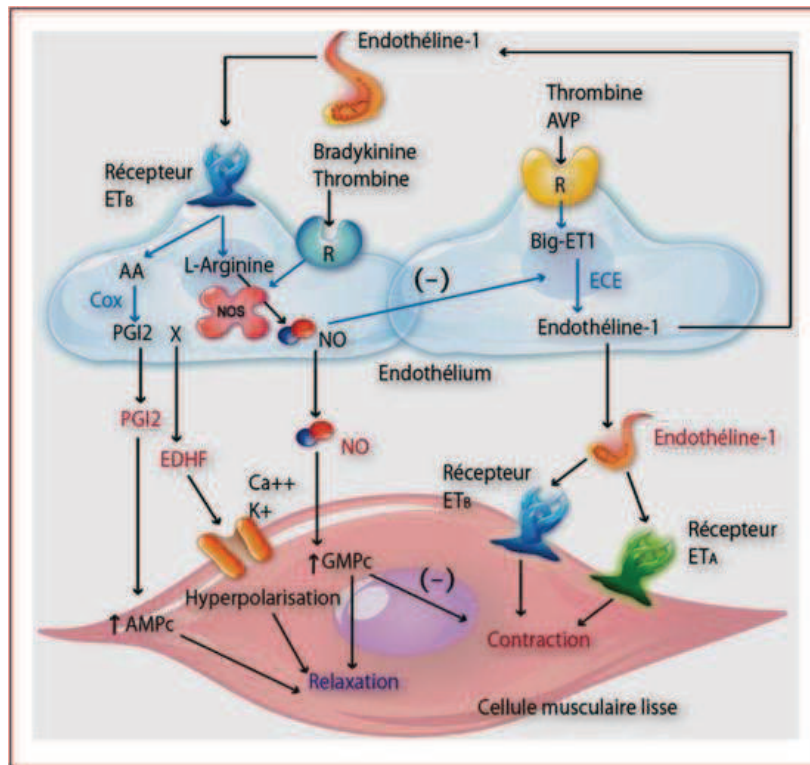


Figure 8. Rôle du monoxyde d'azote (NO) dans la vasodilatation. S. Duong-Quy, S. Rivière, Y. Bei, C. Duong-Ngo, N.N. Le-Dong, T. Hua-Huy, A.T. Dinh-Xuan. Hypertension pulmonaire : de la physiopathologie moléculaire aux anomalies hémodynamiques. Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 956—970. <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0761842512002537-gr3.jpg>

III.2.2.2. Action de l'insuline sur la fonction vasculaire :

III.2.2.2.1. Les propriétés vasoactives de l'insuline :

Parmi les plus importantes actions de l'insuline sur la fonction vasculaire se trouve la stimulation de la production de NO par les cellules endothéliales. Ainsi, dans des conditions physiologiques, le principal effet de l'insuline sur un endothélium sain est la vasodilatation (89, 90). Le principal mécanisme décrit dans la littérature expliquant l'effet vasodilatateur de l'insuline est le recrutement capillaire. En effet, l'augmentation du nombre de capillaires aura comme conséquence l'augmentation du débit sanguin total et donc une vasodilatation (91, 92, 93).

De manière plus précise, il a été démontré que l'effet hémodynamique de l'insuline permettait le recrutement de capillaires nécessaires à l'apport de nutriments au niveau du tissu musculaire. Cela

explique, en partie, qu'en cas de situation d'insulino-résistance, il existe un défaut de recrutement capillaire et donc un défaut d'assimilation du glucose au niveau musculaire. L'exercice physique pallie à ce déséquilibre métabolique en améliorant la perfusion musculaire et donc en améliorant l'assimilation du glucose au niveau musculaire (94, 95, 96). L'augmentation totale du débit sanguin au niveau de la masse musculaire a pu être démontré à la fois pour des concentrations d'insuline physiologiques et supra-physiologiques (97).

Afin de maintenir un équilibre hémodynamique stable, l'insuline présente aussi une action sympathomimétique en stimulant la sécrétion d'ET-1. Ainsi, l'insuline possède une propriété vasoconstrictive (98, 99). Il a pu être observé, par ailleurs, une diminution de la pression artérielle induite par l'insuline chez des individus présentant un défaut de leur système nerveux autonome et chez qui la recherche d'une étiologie endocrinienne nécessitait un test à l'insuline (101). Cette caractéristique a pu être démontrée aussi, dans l'étude publiée en 1999 de Sartori et Al, chez des patients présentant une sympathectomie régionale (100).

III.2.2.2.2. La pression artérielle et l'insuline :

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, l'insuline possède des propriétés vasoactives qui s'opposent afin de maintenir une homéostasie hémodynamique et donc une pression artérielle normale. Les réponses vasoactives à l'insuline diffèrent selon les régions de l'arbre vasculaire. Ainsi, il a été démontré chez des sujets sains que la perfusion intra-veineuse d'insuline, dans des conditions normoglycémiques, augmentait significativement la fréquence et le débit cardiaque et diminuait les résistances vasculaires périphériques. En cas d'insulino-résistance, comme chez les sujets obèses, ce mécanisme est altéré : si l'insuline, dans des conditions physiologiques, a tendance à faire décroître les résistances vasculaires et la pression artérielle, l'insulino-résistance est, quant à elle, un facteur de risque de développer une hypertension artérielle (99, 102, 103).

III.2.2.3. Voie de signalisation intra-cellulaire impliquant l'insuline

Lorsque l'insuline se lie au récepteur IR présent sur la cellule endothéliale, récepteur spécifique de l'insuline possédant une fonction tyrosine kinase, 2 principales voies de signalisation intra-cellulaire sont mises en jeu. On décrit une voie de signalisation mettant en jeu la PI3K et une autre voie de signalisation via la mitogen-activated-protein kinase ou MAPK (107).

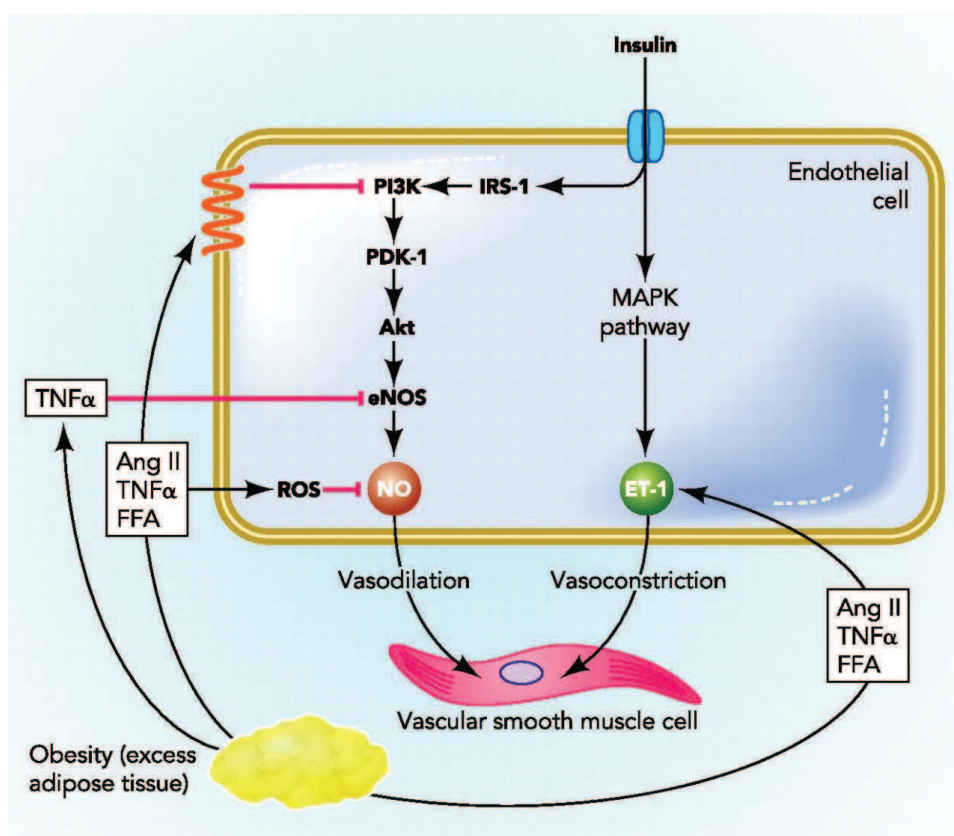


Figure 9. Mechanisms of insulin-mediated nitric oxide and endothelin 1 production Amy M. Jonk, Alfons J. H. M. Houben, Renate T. de Jongh, Erik H. Serné, Nicolaas C. Schaper and Coen D. Stehouwer. Microvascular Dysfunction in Obesity: A Potential mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension. *Physiology* 22:252-260, 2007. <http://physiologyonline.physiology.org/content/22/4/252/F1.expansion>

La voie de signalisation intra-cellulaire impliquant la PI3K est celle régulant la production endothéliale de NO. Cette cascade implique l'activation des domaines tyrosine kinase présents sur le récepteur IR dont le rôle sera la phosphorylation des substrats du récepteur à l'insuline : IRS-1 et

IRS-2. Ces IRSs phosphoryleront et activeront PI3K qui, à son tour, activera Akt.

Akt a pour principale fonction l'activation de la NO synthase ou NOS qui, comme nous l'avions décrit plus haut, permet la formation à partir de la L-arginine du NO et de la L-citrulline (108, 109). L'activation de la NOS par Akt doit se faire obligatoirement par phosphorylation au niveau de sa Ser¹¹⁷⁷ : si les cellules endothéliales présentent des NOS mutée à ce niveau là, aucune activation de la NOS ne pourra se faire et donc la stimulation endothéliale par l'insuline ne permettra pas la production de NO (110). De la même manière Akt semble être une molécule essentielle en ce qui concerne la stimulation de la production endothéliale de NO car il a été démontré, dans une étude de 2005 par Chen et Al., que les souris Akt1^{-/-} présentaient une altération de leurs vaisseaux sanguins ainsi qu'une diminution de l'activation de la NOS (111).

D'un autre côté, l'activation du récepteur IR favorise la liaison d'un adaptateur intra-cellulaire Shc à une autre protéine adaptatrice : la growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2). Celle-ci va former un complexe avec le facteur Son of Sevenless (SOS) afin de phosphoryler à la fois le récepteur IR et le facteur SOS lui-même. SOS activé va, à son tour, activer la molécule Ras-GDP en Ras-GTP qui ira, enfin, initier la cascade de phosphorylation des kinases impliquant les molécules Raf, MAPK/extra-cellular signal-regulated kinase kinase et MAPK.

Cette voie de signalisation qui, en général est une voie régulant la mitose et la différenciation cellulaire, est la voie impliquée dans la stimulation de la production endothéliale d'ET1 par l'insuline (107, 112).

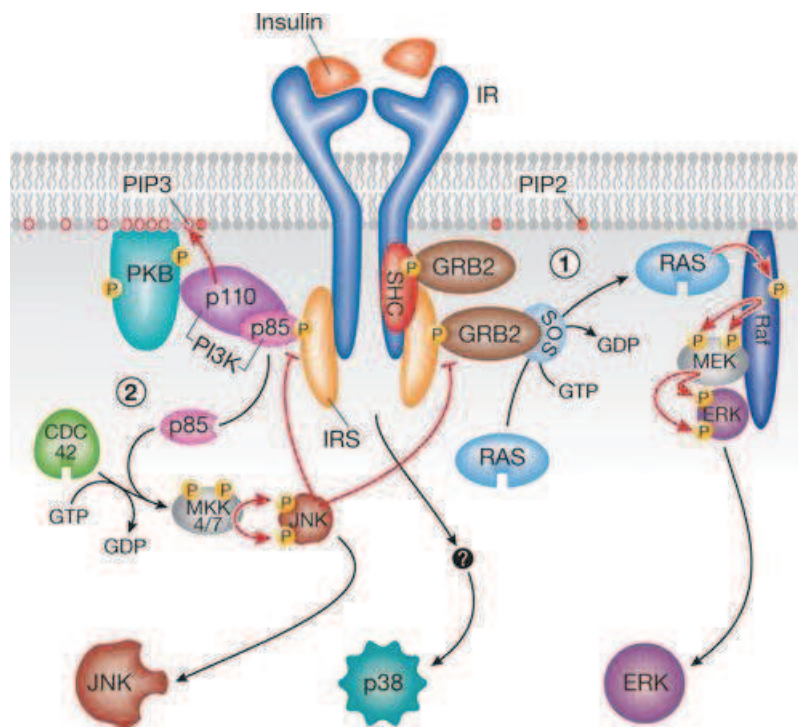


Figure 10. Voie de signalisation intra-cellulaire impliquant MAPK. Gehart H., Kumpf S., Ittner A., Ricci R.. MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? EMBO reports (2010) 11, 834 - 840

III.2.2.4. Implication de la dysfonction endothéliale dans l'œdème lié à l'insuline

Le diabète, de par la glucotoxicité et la lipotoxicité qu'il induit, provoque des lésions vasculaires et donc des dysfonctions endothéliales. Par voie de conséquence, l'hyperglycémie chronique va altérer aussi le fonctionnement de l'insuline au regard de ses actions vasculaires et métaboliques (104). Les hypothèses physiopathologiques sont multiples et comprennent les réactions d'oxydo-réduction (ou stress oxydatif), la glycation de protéines ou lipides (ou produits de glycation avancés, PGA), la voie de biosynthèse des hexoamines ou encore l'augmentation du taux d'acide gras non estérifié (AGNE). Tous ces mécanismes mènent à un état inflammatoire chronique et à la formation d'athérosclérose (105, 106, 113).

Lors de l'introduction ou de l'intensification d'une insulinothérapie chez un patient diabétique, on peut supposer que l'altération endothéliale due à une hyperglycémie chronique d'une part et que

l'hyperinsulinisme provoqué par un apport d'insuline exogène d'autre part perturbent brutalement l'homéostasie hémodynamique et favorise le passage d'eau dans le secteur extra-vasculaire en cas de rétention hydro-sodée.

En effet, l'altération endothéliale traduit aussi une altération des propriétés mécaniques de l'endothélium et donc une altération de sa perméabilité.

Nous avons pu voir, par ailleurs, que l'insuline stimule la production de NO par les cellules endothéliales et que le NO, sur un endothélium pathologique (du moins sur l'endothélium coronarien), a une action principalement vasoconstrictrice et non vasodilatatrice. Il a aussi été décrit une perte d'activité du monoxyde d'azote due à une diminution de l'expression protéique et/ou de la fonction de la NO synthase. C'est ce déséquilibre de la « balance tonus vasculaire » entre la vasodilatation et la vasoconstriction penchant vers un tonus vasoconstrictif qui favoriserait la dysfonction endothéliale, la vasoconstriction et l'état inflammatoire et pro-thrombotique de l'endothélium (114, 115).

L'augmentation des résistances vasculaires consécutives à cette hyperglycémie chronique entraîne une augmentation de la pression hydrostatique.

Ainsi, une altération de la perméabilité endothéliale associée à une augmentation de la pression hydrostatique intra-vasculaire, dans un contexte de rétention hydro-sodée (liée aussi à l'insuline...), peuvent entraîner la formation d'œdèmes.

IV. CONCLUSION

Bien que l'œdème lié à l'insuline soit une entité syndromique à part entière, il n'en reste pas moins un diagnostic d'élimination dont les mécanismes physiopathologiques exacts restent encore incertains.

Le premier cas rapporté dans la littérature est celui qu'Aaron Leifer (11) a décrit en 1928. De multiples autres « case reports » ont depuis suivis, quelques observations rétrospectives - notamment celles de Shaper (25,27) - ont été écrites sur le sujet mais aucune étude prospective, randomisée et bien menée n'est retrouvée dans la bibliographie.

La revue de littérature que nous avons effectuée dessine grossièrement deux grandes circonstances de survenue d'œdèmes peu après l'introduction ou l'optimisation des doses d'insuline :

- Soit le syndrome œdémateux survient dans le cadre d'un diabète de type I nouvellement diagnostiqué ou déjà connu,
- Soit le syndrome œdémateux survient dans un cadre clinique plus complexe où la rétention hydro-sodée pourrait être expliquée par d'autres mécanismes biologiques et physiologiques que par les propriétés physico-chimiques seuls de l'insuline.

Dans le contexte de patients diabétiques de type I nouvellement diagnostiqués, les œdèmes surviennent en moyenne au cinquième jour de l'introduction d'une insulinothérapie prescrite au décours d'une décompensation diabétique acido-cétosique chez une jeune femme de 24 ans dénutrie ou avec un I.M.C. dans la normale inférieur. Celle-ci présente depuis environ 4 mois un syndrome polyuro-polydipsique avec une perte d'environ 9 kg. Son HBA1C initial se situe aux alentours de 14%. Le syndrome œdémateux se résout complètement dans une moyenne de 19-20 jours sans aucun traitement, sous diurétique et/ou sous régime désodé seul ou associé.

Le tableau clinique des patients diabétiques de type I déjà connu est quasiment similaire. En effet,

l'apparition d'œdèmes s'observent également chez la jeune femme de 25 ans, diabétique de type I diagnostiquée en moyenne depuis 9 ans et dont l'équilibre glycémique est médiocre avec une HBA1C aux alentours de 13%. Elle présente, en général, une dénutrition ou un I.M.C. dans la normale inférieure. Le syndrome œdémateux survient entre le cinquième et le sixième jour de l'optimisation des doses d'insuline. La prise de poids moyenne tourne autour de 7,65 kg. La prise en charge est très variable allant de l'abstention thérapeutique à l'utilisation de diurétiques ou d'éphédrine pour une durée médiane de l'œdème calculée à 20,5 jours.

Il est difficile de savoir si l'optimisation des doses est en rapport avec un éventuel surdosage d'insuline par rapport au poids des patients et à l'éventuelle survenue d'hypoglycémie.

Les autres situations de rétention hydro-sodée (que cela soit dans le cadre d'un diabète de type II, d'un diabète africain, d'un diabète secondaire à une corticothérapie, d'un diabète mitochondrial ou en encore d'un diabète secondaire à une mucoviscidose) sont difficilement imputables à la seule étiologie iatrogène liée à l'insuline.

En ce qui concerne les hypothèses physiopathologiques du syndrome lié à l'insuline, deux grands mécanismes sont évoqués :

- les propriétés œdémogéniques de l'insuline et son action sur les canaux épithéliaux sodiques ENaC.

- et les propriétés vasoactives de l'insuline et son action sur l'endothélium via la production de NO.

C'est en raison de ses capacités de rétention hydro-sodée et de son action sur le fonctionnement de l'endothélium que le syndrome d'œdème lié à l'insuline est évoqué en absence de tout autre diagnostic différentiel recherché.

L'œdème lié à l'insuline reste un effet indésirable rare bien que sûrement sous-estimé. En interrogeant la base nationale de pharmacovigilance le 12 septembre 2012 avec le principe actif

« insuline » en médicament suspect, plusieurs observations entrent dans le cadre d'une réaction de type allergique. A partir des autres cas suffisamment documentés, on ne peut retenir que deux cas évoquant une rétention hydro-sodée possiblement lié à l'insuline :

- Le premier cas est celui d'un patient de 54 ans diabétique de type II depuis 15 ans et insulino-traité à partir d'avril 2009 qui a été hospitalisé en mai 2009 devant une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs et une prise de poids de 7 kg en quinze jours. L'insuffisance cardiaque a été éliminée devant des pro-BNP à 168 pg/ml et une échographie cardiaque normale. L'évolution a été favorable sous traitement par Lasilix°.
- Le deuxième cas est celui d'un patient de 67 ans traité initialement par Levemir° 60 ui et Humalog° 20 ui et dont le schéma thérapeutique a été modifié afin de rééquilibrer au mieux son diabète. Après un mois de traitement par Lantus° 60 ui et Novorapid° 36 ui, le patient est réhospitalisé pour un O.A.P. évolution favorable sous Lasilix°.

Deux autres cas qui apparaissent dans la base de données de la pharmacovigilance n'étaient pas assez documentés pour évoquer une rétention hydro-sodée sous insuline.

Dans une démarche de précaution et de prévention de la survenue d'un œdème à la suite de l'introduction d'une insulinothérapie ou de l'optimisation des doses dans le cadre d'un mauvais équilibre glycémique, il serait judicieux d'informer le patient de la survenue de cet éventuel effet indésirable et de prévoir, de manière systématique, une consultation de suivi à quinze jours. En effet, même si le syndrome œdémateux peut se limiter à de simples œdèmes des membres inférieurs, des cas de pleurésie bilatérale voire d'O.A.P. peuvent compliquer le tableau clinique.

V. ANNEXES

Annexe 1.

	DELAI DE SURVENUE DE L'EVENEMENT INDESIRABLE						
	TRES SUGGESTIF			COMPATIBLE			INCOMPATIBLE
RECHALLENGE	R (+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
EVOLUTION							
SUGGESTIVE	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
NON CONCLUANTE	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
NON SUGGESTIVE	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

Définitions :

Très suggestif : un choc anaphylactique après quelques minutes par exemple.

Incompatible : dont le délai est insuffisant pour que l'évènement apparaisse ou évènement apparu avant la prise du médicament.

Compatible : pour les autres cas...

Evolution suggestive : régression de l'évènement à l'arrêt du médicament.

Evolution non concluante : lorsqu'il n'est pas établi de relation entre la régression de l'évènement et l'arrêt du traitement (ex : régression retardée par rapport à l'arrêt) ou lorsque l'évolution est provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou si l'évolution est inconnue ou si le recul est insuffisant ou si les lésions sont de type irréversibles ou si le médicament n'est pas arrêté ou s'il y a survenue d'un décès.

Evolution non suggestive : lorsqu'elle va à l'encontre du rôle du médicament comme l'absence de régression d'un évènement de type réversible ou comme la régression complète de l'évènement malgré la poursuite du médicament.

Rechallenge = influence d'une éventuelle réexposition au médicament :

R(+) : réadministration positive : l'évènement récidive.

R(0) : la réadministration n'a pas été faite ou n'est pas évaluable

R(-) : la réadministration est négative : l'évènement ne récidive pas.

		SEMILOGIE					
		EVOCATRICE DU ROLE DU MEDICAMENT OU FACTEURS FAVORISANTS			AUTRE SITUATION		
TEST SPECIFIQUE		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
CAUSE NON MEDICAMENTEUSE	ABSENTE	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	POSSIBLE OU NON RECHERCHEE	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Score d'imputabilité intrinsèque (I) :

		SEMILOGIE			
		S1	S2	S3	
CHRONO LOGIE	C0	10	10	10	I 0 : " paraissant exclue "
	C1	11	11	13	I 1 : " possible "
	C2	11	12	13	I 2 : " plausible "
	C3	13	13	14	I 4 : " très vraisemblable "

Annexe 2.

Critères bibliographiques : niveaux d'imputabilité extrinsèque

B4 : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (*Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs*) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline . . .)

B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)

B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Site internet de l'O.M.S. sur le diabète. Aide-mémoire N°312. Septembre 2012.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>.
2. A. Morel, G. Lecoq, D. Jourdain-Menninger. Evaluation de la prise en charge du diabète. Inspection générale des affaires sociales. RM2012-0033P. Avril 2012.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000256/0000.pdf>
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997 Jul;20(7):1183-97.
5. Louis Rosenfeld. Insulin: Discovery and controversy. Clinical Chemistry. 2002. 48:12. 2270-2288.
6. H. Mosbah, F. Andreelli. Physiologie de la sécrétion d'insuline: Physiology of insulin secretion. Médecine des Maladies Métaboliques. Volume 6, Issue 3, June 2012, Pages 215–219.
7. Rafuse J. Seventy-five years later, insulin remains Canada's major medical-research coup. CMAJ. 1996 Nov 1;155(9):1306-8.

8. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. CMAJ. 1991 Nov 15;145(10):1281-6.
9. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus Can Med Assoc J. 1922 Mar;12(3):141-6.
10. Ravi Retnakaran, Bernard Zinman. L'utilisation judicieuse de l'insuline dans le traitement du diabète. Endocrinologie. Conférences scientifiques. Juin/juillet 2004. Vol. 4, numéro 6.
11. Leifer A., A case of insulin edema, JAMA, 1928; 90 (8): 610-611.
12. Yannick Arimone¹, Irène Bidault, Marie Gérardin, Claire Guy, Françoise Haramburu, Dominique Hillaire-Buys, Catherine Penfornis, Hélène Théophile et Marie-Blanche Valnet-Rabier. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie 2011 Novembre-Décembre; 66 (6): 517–525 DOI: 10.2515/therapie/2011073
13. em-consulte.com/article/22595/oedemes-generalises
14. cuen.fr
15. Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J.. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir--an unusual presentation of insulin oedema. Diabet Med. 2007 Nov;24(11):1282-5.

16. Baş VN, Çetinkaya S, Ağladioğlu SY, Kendirici HN, Bilgili H, Yıldırım N, Aycan Z.. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(1):46-8.
17. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2006 Oct;42(10):655-7.
18. Ravi TS, Nelli P, Rai P, Kundaje GN. Insulin oedema: an uncommon complication of insulin therapy. *J Assoc Physicians India.* 1991 May;39(5):411-12.
19. Zapata MA, Badal J, Fonollosa A, Boixadera A, García-Arumí J. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 2010 Sep;94(9):1230-2
20. Murthy KR, Shenoj R, Vaidyanathan P, Kelkar K, Sharma N, Birewar N, Rao S, Mehta MN. Insulin reverses haemodynamic changes and pulmonary oedema in children stung by the Indian red scorpion *Mesobuthus tamulus concanensis*, Pocock. *Ann Trop Med Parasitol.* 1991 Dec;85(6):651-7.
21. Wheatley T, Edwards OM. Insulin oedema and its clinical significance: metabolic studies in three cases. *Diabet Med.* 1985 Sep;2(5):400-4.

22. Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J*. 1986 Jul;62(729):665-8.
23. Goturu A, Jain N, Lewis I. Bilateral cataracts and insulin oedema in a child with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 1;2013.
24. Zenda T, Murase Y, Yoshida I, Muramoto H, Okada T, Yagi K. Does the use of insulin in a patient with liver dysfunction increase water retention in the body, i.e. cause insulin oedema? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;15(5):545-9.
25. Shaper AG. Parotid gland enlargement and the insulin-oedema syndrome. *Br Med J*. 1966 Mar 26;1(5490):803-4.
26. Lawrence JR, Dunnigan MG. Diabetic (insulin) oedema. *Br Med J*. 1979 Aug 18;2(6187):445.
27. Shaper AG. The insulin-oedema syndrome in African diabetic subjects. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1966;60(4):519-25.
28. Murthy KR, Hase NK. Role of insulin in non-cardiac pulmonary oedema in scorpion stings. *J Assoc Physicians India*. 1994 Feb;42(2):171-2.
29. Bleach NR, Dunn PJ, Khalafalla ME, McConkey B. Insulin oedema.. *Br Med J*. 1979 Jul 21;2(6183):177-8.

30. Rabinowitch IM. INSULIN OEDEMA. *Can Med Assoc J.* 1927 Jun;17(6):685-7
31. Garre M, Boles JM, Garo B, Mabin D. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis: do we use too much insulin? *Lancet.* 1986 Jan 25;1(8474):220.
32. Ottlecz A, Gecse A, Koltai M, West GB. Involvement of the kinin system in the insulin-induced inhibition of carrageenin oedema in rats. *Monogr Allergy.* 1977;12:131-7.
33. Pogády J, Skodáček I. Contribution to the pathophysiology of protracted insulin coma and the concept of experimental model of cerebral oedema (author's transl)]. *Bratisl Lek Listy.* 1979 Jan;71(1):3-15. Slovak.
34. Chelliah A, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J Investig Med.* 2004 Mar;52(2):104-8.
35. Hirshberg B, Muszkat M, Marom T, Shalit M. Natural course of insulin edema. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):187-8.
36. Rostami P, Sotoudeh A, Nakhaeimoghadam M, Rabbani A, Rezaei N. Insulin edema in a child with diabetes mellitus type 1. *Turk J Pediatr.* 2012 May-Jun;54(3):309-11.
37. O'Neal KS, Francis BA, Condren ME, Chalmers LJ. Insulin edema in a patient with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2).

38. Rose KL, Pin CL, Wang R, Fraser DD. Combined insulin and bicarbonate therapy elicits cerebral edema in a juvenile mouse model of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res*. 2007 Mar;61(3):301-6.
39. Sugiyama A, Takeuchi S, Fukagawa S, Moroi Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, Akashi K, Furue M. Case of insulin edema occurring during intensive insulin therapy after bone marrow transplantation. *J Dermatol*. 2012 Feb;39(2):172-5.
40. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care*. 1993 Jul;16(7):1026-8.
41. Ariza-Andraca CR, Altamirano-Bustamante E, Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante P, Graef-Sánchez A. Delayed insulin absorption due to subcutaneous edema. *Arch Invest Med (Mex)*. 1991 Apr-Jun;22(2):229-33.
42. Júlíusson PB, Bjerknes R, Søvik O, Kvistad PH. Generalized edema following insulin treatment of newly diagnosed diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001 Mar 20;121(8):919-20. Norwegian.
43. Uchida D, Ohigashi S, Hikita S, Kitamura N, Motoyoshi M, Tatsuno I. Acute pulmonary edema caused by hypoglycemia due to insulin overdose. *Intern Med*. 2004 Nov;43(11):1056-9.
44. Carcavilla Urquí A, Martín Frías M, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. Insulin edema and Mauriac syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2007 Mar 17;128(10):399. Spanish.
45. Cotellessa M, Mazzella M, Mulas R, Caratozzolo A, Romano C. Insulin edema

in three adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Minerva Pediatr.* 1995 Jun;47(6):245-8. Italian.

46. Hoffman WH, Andjelkovic AV, Zhang W, Passmore GG, Sima AA. Insulin and IGF-1 receptors, nitrotyrosin and cerebral neuronal deficits in two young patients with diabetic ketoacidosis and fatal brain edema. *Brain Res.* 2010 Jul 9;1343:168-77.

47. Kawasaki F, Kamei S, Tatsumi F, Hamamoto S, Shimoda M, Tawaramoto K, Shigeto M, Kanda Y, Hashiramoto M, Matsuki M, Kaku K. Gallbladder edema in type 1 diabetic patient due to delayed-type insulin allergy. *Intern Med.* 2009;48(17):1545-9.

48. Khalangot ND, Koka MA, Latypova GA, Bakhtiarova AA. Insulin edema in patients with diabetes mellitus and recent diabetic ketoacidosis (epidemiology and case reports). *Lik Sprava.* 2004 Dec;(8):39-43. Russian.

49. Tone A, Shikata K, Nakagawa K, Hashimoto M, Makino H. A case of hypoglycemic brittle diabetes with peripheral edema successfully managed by conversion from insulin lispro to insulin aspart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Sep;81(3):e15-6.

50. Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, Nichols CW, Gabbe S. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol.* 1984 Feb;97(2):154-67.

51. Suzuki Y, Kadowaki H, Taniyama M, Kadowaki T, Katagiri H, Oka Y, Atsumi Y, Hosokawa K, Tanaka Y, Asahina T, et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation; case reports. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 Aug;29(2):137-42.

52. Kalambokis G, Tsatsoulis A, Economou G, Tsianos EV. A case of insulin edema with inappropriate hyperaldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 2004 Nov;27(10):957-60.
53. Kawashima S, Kaneto H, Sakamoto K, Yasuda T, Kuroda A, Shiraiwa T, Yamamoto. Acute progression of severe insulin edema accompanied by pericardial and pleural effusion in a patient with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 81 (2008) e18-e19.
54. Sheehan JP, Sisam DA, Schumacher OP. Insulin-induced cardiac failure. *Am J Med*. 1985 Jul;79(1):147-8.
55. Maes J., Oriot Ph., Goffin E., Lambert M., Cause inhabituelle d'oedème chez une patiente diabétique: rôle de l'insuline. *Louvain Medical*. 2009, vol. 128, n°7, pp. 252-254.
56. Sharon M., Fernando G., Rose Susan R., Loriaux L.. Edema associated with improved glycemic control in an adolescent with type 1 diabetes. Clinical observations. *J Pediatr*. 1987 Sep;111(3):403-4.
57. Cosmi F., Bianco C., Mollaioli M., Aimi M., Corbacelli C., Ricca M., Edematogenic syndrome in diabetics treated with insulin : a little-known complication, *Minerva Med.*, 1986 Feb 18; 77 (5-6): 171-4.
58. Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev*. 1997 Apr;77(2):359-96.

59. Dana W. Atchley, Robert F. Loeb, Dickinson W. Richards, Jr., Ethel M. Benedict, and Mary E. Driscoll., ON DIABETIC ACIDOSIS A Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy, *J Clin Invest.* 1933 March; 12(2): 297–326.

60. R A De Fronzo, C R Cooke, R Andres, G R Faloona, and P J Davis, The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man, *J Clin Invest.* 1975 April; 55(4): 845–855.

61. Skøtt P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, Giese J, Nielsen MD, Beck-Nielsen H, Parving HH, Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects, *Diabetologia.* 1989 Sep;32(9):694-9.

62. M Baum Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule *J Clin Invest.* 1987 April; 79(4): 1104–1109.

63. Mandon B, Siga E, Chabardes D, Firsov D, Roinel N, De Rouffignac C, Insulin stimulates Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, and Mg²⁺ transports in TAL of mouse nephron: cross-potentialiation with AVP. *Am J Physiol.* 1993 Sep; 265(3 Pt 2):F361-9.

64. O. Ito, Y. Kondo, N. Takahashi, K. Kudo, Y. Igarashi, K. Omata, Y. Imai, and K. Abe. Insulin stimulates NaCl transport in isolated perfused MTAL of Henle's loop of rabbit kidney. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 08/01/1994; 267 (2) : F265-F270.

65. Kirchner KA. Insulin increases loop segment chloride reabsorption in the euglycemic rat. *Am J Physiol.* 1988 Dec;255(6 Pt 2):F1206-13.
66. E Féraille, M Rousselot, R Rajerison, and H Favre. Effect of insulin on Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase in rat collecting duct. *J Physiol.* 1995 October 1; 488(Pt 1): 171–180.
67. Blazer-Yost BL, Liu X, Helman SI. Hormonal regulation of ENaCs: insulin and aldosterone. *Am J Physiol.* 1998 May;274(5 Pt 1):C1373-9.
68. Blazer-Yost BL, Esterman MA, Vlahos CJ. Insulin-stimulated trafficking of ENaC in renal cells requires PI 3-kinase activity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003 Jun;284(6):C1645-53.
69. Shane MA, Nofziger C, Blazer-Yost BL. Hormonal regulation of the epithelial Na⁺ channel: from amphibians to mammals. *Gen Comp Endocrinol.* 2006 May 15;147(1):85-92.
70. Record RD, Froelich LL, Vlahos CJ, Blazer-Yost BL. Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin-stimulated sodium transport in A6 cells. *Am J Physiol.* 1998 Apr;274(4 Pt 1):E611-7.
71. Firestone GL, Giampaolo JR, O'Keeffe BA. Stimulus-dependent regulation of serum and glucocorticoid inducible protein kinase (SGK) transcription, subcellular localization and enzymatic activity. *Cell Physiol Biochem.* 2003;13(1):1-12.

72. Alvarez de la Rosa D, Canessa CM. Role of SGK in hormonal regulation of epithelial sodium channel in A6 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003 Feb;284(2):C404-14.
73. Lang F, Böhmer C, Palmada M, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Vallon V. (Patho)physiological significance of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase isoforms. *Physiol Rev*. 2006 Oct;86(4):1151-78.
74. Kobayashi T, Cohen P. Activation of serum- and glucocorticoid-regulated protein kinase by agonists that activate phosphatidylinositide 3-kinase is mediated by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) and PDK2. *Biochem J*. 1999 Apr 15;339 (Pt 2):319-28.
75. Huang DY, Boini KM, Friedrich B, Metzger M, Just L, Osswald H, Wulff P, Kuhl D, Vallon V, Lang F. Blunted hypertensive effect of combined fructose and high-salt diet in gene-targeted mice lacking functional serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Apr;290(4):R935-44.
76. Sahoo S, Brickley DR, Kocherginsky M, Conzen SD. Coordinate expression of the PI3-kinase downstream effectors serum and glucocorticoid-induced kinase (SGK-1) and Akt-1 in human breast cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2754-9.
77. Faresse N, Lagnaz D, Debonneville A, Ismailji A, Maillard M, Fejes-Toth G, Náráy-Fejes-Tóth A, Staub O. Inducible kidney-specific Sgk1 knockout mice show a salt-losing phenotype. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Apr 15;302(8):F977-85.

78. Arroyo JP, Lagnaz D, Ronzaud C, Vázquez N, Ko BS, Moddes L, Ruffieux-Daidié D, Hausel P, Koesters R, Yang B, Stokes JB, Hoover RS, Gamba G, Staub O. Nedd4-2 modulates renal Na⁺-Cl⁻ cotransporter via the aldosterone-SGK1-Nedd4-2 pathway. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1707-19.

79. Butterworth MB. Regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by membrane trafficking. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Dec;1802(12):1166-77.

80. Rossier BC. Hormonal regulation of the epithelial sodium channel ENaC: N or P(o)? *J Gen Physiol*. 2002 Jul;120(1):67-70.

81. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Oct;19(10):1845-54. Epub 2008 Aug 27. Review.

82. Tiwari S, Nordquist L, Halagappa VK, Ecelbarger CA. Trafficking of ENaC subunits in response to acute insulin in mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jul;293(1):F178-85.

83. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986 Oct 23;315(17):1046-51.

84. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95.

85. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2002-12.
86. Addabbo F, Montagnani M, Goligorsky MS. Mitochondria and reactive oxygen species. *Hypertension*. 2009 Jun;53(6):885-92.
87. Marasciulo FL, Montagnani M, Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr Med Chem*. 2006;13(14):1655-65.
88. Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest*. 1993 Jul; 92(1):99-104.
89. H O Steinberg, G Brechtel, A Johnson, N Fineberg, and A D Baron. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*. 1994 September; 94(3): 1172–1179.
90. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by Wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1996 Aug 15;98(4):894-8.
91. Yki-Järvinen H, Utriainen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? *Diabetologia*. 1998 Apr;41(4):369-79.

92. Vincent MA, Dawson D, Clark AD, Lindner JR, Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Skeletal muscle microvascular recruitment by physiological hyperinsulinemia precedes increases in total blood flow. *Diabetes*. 2002 Jan;51(1):42-8.

93. Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. . *Curr Diab Rep*. 2003 Aug;3(4):279-88.

94. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, Vincent MA, Richards SM, Clerk LH, Rattigan S. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Feb;284(2):E241-58.

95. Vollenweider P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans. *J Clin Invest*. 1993 Jul;92(1):147-54.

96. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*. 2005 Jan-Feb;12(1):33-45.

97. Utriainen T, Malmström R, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Methodological aspects, dose-response characteristics and causes of interindividual variation in insulin stimulation of limb blood flow in normal subjects. *Diabetologia*. 1995 May;38(5):555-64.

98. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997 Dec 2;96(11):4104-13.
99. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest*. 1991 Jun;87(6):2246-52.
100. Sartori C, Trueb L, Nicod P, Scherrer U. Effects of sympathectomy and nitric oxide synthase inhibition on vascular actions of insulin in humans. *Hypertension*. 1999 Oct;34(4 Pt 1):586-9.
101. Mathias CJ, da Costa DF, Fosbraey P, Christensen NJ, Bannister R. Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jul 18;295(6591):161-3.
102. Baron AD, Brechtel G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am J Physiol*. 1993 Jul;265(1 Pt 1):E61-7.
103. O'Callaghan CJ, Komersova K, Krum H, Louis WJ. 'Physiological' hyperinsulinaemia increases distal artery systolic blood pressure without changing proximal blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Dec;93(6):535-40.
104. Goldberg IJ, Dansky HM. Diabetic vascular disease: an experimental objective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Aug;26(8):1693-701. Epub 2006 Jun 8.

105. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007 Aug;28(5):463-91. Epub 2007 May 24.
106. Lacolley P., Babuty D., Boulanger C., Ghaleh B., Loirand G., Pinet F., Samuel J-L.. *Biologie et pathologie du Coeur et des vaisseaux.* Edition John Libbey Eurotext. Pages 292-298.
107. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Sep;297(3):E568-77.
108. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000 Apr 4;101(13):1539-45.
109. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999 Jun 10;399(6736):601-5.
110. Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem.* 2001 Aug 10;276(32):30392-8. Epub 2001 Jun 11.
111. Chen J, Somanath PR, Razorenova O, Chen WS, Hay N, Bornstein P, Byzova TV. Akt1 regulates pathological angiogenesis, vascular maturation and permeability in vivo. *Nat Med.* 2005 Nov;11(11):1188-96. Epub 2005 Oct 16.

112. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal*. 1999 Aug;11(8):563-74.

113. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25.

114. Josiah N. Wilcox, Romesh R. Subramanian, Cynthia L. Sundell, W. Ross Tracey, Jennifer S. Pollock, David G. Harrison, Philip A. Marsden. Vascular Endothelium: An Integrator of pathophysiologic Stimuli in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2479-2488. 1997.

115. Kieren J. Mather, Amale Lteif, Helmut O. Steinberg, and Alain D. Baron. Interactions Between Endothelin and Nitric Oxide in the Regulation of Vascular Tone in Obesity and Diabetes. *Diabetes* 53: 2060-2066, 2004.

RESUME

L'œdème lié à l'insuline est une complication rare mais décrite à maintes reprises dans la littérature médicale. Bien qu'il soit décrit de manière préférentielle à la suite de l'introduction ou de l'optimisation d'une insulinothérapie chez les patients diabétiques de type I, on retrouve des descriptions de cas chez des patients diabétiques de type II, chez des patients d'origine africaine, chez des patients sous corticothérapie ou encore chez des patients présentant un diabète mitochondrial ou une mucoviscidose. Si l'imputabilité de l'insuline dans l'apparition d'un syndrome œdémateux semble vraisemblable dans le diabète de type I, elle est plus discutable dans les autres situations. L'histoire naturelle de l'œdème est en général simple et limitée avec l'apparition d'un œdème des membres inférieurs spontanément résolutif. Cependant, l'évolution de l'œdème vers un anasarque compliqué d'une poussée d'insuffisance cardiaque, d'une pleurésie bilatérale voire d'un épanchement péricardique ou d'un œdème aigüe du poumon nécessite d'avoir été informé préalablement de l'existence de cet effet indésirable lié à l'insuline et de rechercher systématiquement une autre étiologie. L'œdème lié à l'insuline doit rester un diagnostic d'élimination.

En ce qui concerne la physiopathologie de l'œdème imputable à l'insuline, deux grands mécanismes sont évoqués : l'action de l'insuline sur le rein et en particulier sur les canaux épithéliaux sodiques ENacs entraînant une rétention hydro-sodée, et l'action de l'insuline sur l'endothélium et sur sa production de médiateurs vasoactifs dont le monoxyde d'azote ou NO fait partie.

Dans notre étude, le cas clinique illustrant ce phénomène rapporte l'histoire de la maladie d'une jeune femme de 32 ans qui présente un diabète de type I lent diagnostiqué 8 années plus tôt et pour lequel la patiente n'a jamais voulu se traiter. C'est à la suite d'une décompensation acido-cétosique sévère déclenchée par une pneumopathie infectieuse que l'insuline sera finalement initiée. La patiente présentera 3 semaines après l'introduction de l'insuline un syndrome œdémateux qui nécessitera un traitement par diurétique.

Le but de notre étude, au-delà d'avoir essayé de faire une revue de littérature exhaustive sur le sujet, est d'informer de l'existence de cet effet indésirable afin de prévenir de ses complications éventuelles.