

COMPLICATIONS CUTANÉES DE L'INSULINOTHÉRAPIE UN PROBLÈME IATROGÈNE SUR LE DÉCLIN

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), T. HERMANNIS-LÊ (2), A.J. SCHEEN (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : L'insulinothérapie est de plus en plus utilisée, mais heureusement, ses complications se sont faites beaucoup plus rares depuis l'introduction des nouvelles générations d'insuline. Les effets secondaires cutanés étaient très diversifiés, incluant principalement la lipoatrophie, la lipohypertrophie, des réactions allergiques, des abcès infectieux et quelques réactions idiosyncrasiques.

MOTS-CLÉS : *Diabète - Réaction médicamenteuse - Hypoderme - Infection - Insuline*

Le nombre de patients traités par insuline n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies (1). En effet, la prévalence et l'incidence du diabète se sont régulièrement accrues, et les indications de l'insulinothérapie se sont élargies.

Les effets indésirables les plus communs de l'insulinothérapie sont l'hypoglycémie et la prise de poids. Il existe également des complications cutanées dont certaines peuvent n'être que disgracieuses, alors que d'autres peuvent s'avérer problématiques en altérant l'absorption et la pharmacocinétique de l'insuline injectée. Certains des effets secondaires cutanés de l'insulinothérapie autrefois fréquents sont devenus beaucoup plus rares depuis l'introduction des insulines humaines hautement purifiées et de l'insuline recombinante (2).

LIPOTROPHIE INSULINIQUE

La lipoatrophie insulinique consiste en une perte de tissu adipeux aux sites d'injection du médicament. Autrefois fréquente, atteignant 25 à 50 % des patients, elle ne touchait plus que 10 % environ des diabétiques utilisant les insulines humaines (3). Elle est devenue exceptionnelle par l'emploi d'insuline recombinante (2, 4-6). Lorsqu'elle survient, la lipoatrophie se manifeste au cours des 6 à 24 premiers mois de traitement. Des dépôts d'IgM, de complément et de fibrine sont présents au pourtour de la plage de lipoatrophie (7).

LIPHYPERTROPHIE INSULINIQUE

La lipohypertrophie insulinique correspond à une accumulation excessive de tissu adipeux au

CUTANEOUS COMPLICATIONS OF INSULIN THERAPY.

A DRUG-INDUCED CONDITION ON THE DECLINE

SUMMARY : Insulin therapy is increasingly used. Hopefully, its complications are steadily decreasing in incidence since the introduction of new generations of insulin. The main cutaneous side effects were varied, including lipoatrophy, lipohypertrophy, allergic reactions, infectious abscesses and some idiosyncratic reactions.

KEYWORDS : *Diabetes - Drug reaction - Hypodermis - Infection - Insulin*

site des injections du médicament. Il s'agit de la complication cutanée qui reste la plus fréquente. Ces dernières années, sa prévalence a diminué avec l'introduction des insulines hautement purifiées. Elle est inférieure à 30 % chez les diabétiques de type I, et est réduite à moins de 5 % chez les diabétiques de type II (8). Les sujets atteints sont le plus souvent jeunes, de masse corporelle faible, débutant une insulinothérapie et répétant les injections au même site cutané de l'abdomen (2).

La lipohypertrophie résulte de l'effet lipogénique de l'insuline. La vascularisation est réduite à ce site, ce qui altère la résorption de l'insuline si les injections sont encore réalisées à ce niveau (9).

RÉACTIONS ALLERGIQUES À L'INSULINE

Il y a une vingtaine d'années, près de la moitié des patients présentaient des réactions cliniques allergiques aux sites d'injection de l'insuline. Cette fréquence a considérablement diminué depuis l'utilisation des insulines purifiées (10). Cependant, la majorité des patients présentent toujours des anticorps sériques contre l'insuline, mais à des taux très bas et sans conséquence clinique identifiable. Moins d'un individu pour 10.000 souffre d'une manifestation allergique systémique à l'injection d'insuline. Les composants qui ont été incriminés dans les réactions allergiques aux injections d'insuline sont nombreux (11-15).

ABCÈS INFECTIEUX SOUS-CUTANÉ

Le problème des abcès cutanés est rare aux sites d'injection d'insuline. Cette complication reste cependant la plus fréquente cause d'arrêt d'un traitement par pompe à insuline (16). L'infection est souvent bactérienne, streptococcique ou staphylococcique (17, 18). Une infection fongique, particulièrement par un zygomycète tel que *Mucor* spp, est également possible (19, 20).

(1) Chargé de Cours, Chef de Laboratoire, (2) Consultant Expert Clinique,

(4) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

(3) Professeur, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Diabétologie et des Maladies métaboliques

RÉACTIONS CUTANÉES IDIOSYNCRASIQUES

Le siège d'injection d'insuline peut être marqué de petites suffusions sanguines sans conséquence. Une hyperpigmentation mélanique peut aussi se développer, pouvant évoquer la possibilité d'un acanthosis nigricans (20-23).

L'insuline est une protéine qui peut être à l'origine de dépôts de fibrilles d'amyloïde (24). Une amyloïdose cutanée localisée aux sites d'injection peut ainsi se développer (25). L'absorption de l'insuline est alors diminuée si elle continue à être injectée à cet endroit.

TROUBLES DE PERMÉABILITÉ TRANSCAPILLAIRE

L'initialisation de l'insulinothérapie et des modifications importantes de dosage peuvent être à l'origine d'un accroissement de la perméabilité transcapillaire (26). Il en résulte un œdème périphérique avec prise de poids. Des réactions plus sévères sont possibles, incluant un œdème rétinien, une ascite et une décompensation cardiaque.

RÉFÉRENCES

- Scherbaum WA.— Insulin therapy in Europe. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, **18**, S50-S56.
- Richardson T, Kerr D.— Skin-related complications of insulin therapy. Epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2003, **4**, 661-667.
- McNally PG, Jowett NI, Kurinczuk JJ, et al.— Lipo hypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with highly purified bovine and porcine insulins. *Postgrad Med J*, 1988, **64**, 850-853.
- Murao S, Hirata K, Ishida T, et al.— Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern Med*, 1998, **37**, 1031-1033.
- Mu L, Goldman JM.— Human recombinant DNA insulin-induced lipoatrophy in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 2000, **6**, 151-152.
- Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV.— Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 174.
- Raile K, Noelle V, Landgraf R, et al.— Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipo hypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001, **109**, 393-396.
- Hauner H, Stockamp B, Haaster B.— Prevalence of lipo hypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996, **104**, 106-110.
- Turner BC, Heijlesen OK, Kerr D, et al.— Impaired absorption and omission of insulin : a novel method of detection using the diabetes advisory system computer model. *Diabetes Technol Ther*, 2001, **3**, 99-109.
- Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, et al.— Human insulin analog insulin aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 2008-2009.
- Lapière ChM, Piérard GE, Hermanns JF, et al.— Unusual extensive granulomatosis after long term use of plastic syringes for insulin injections. *Dermatologica*, 1982, **165**, 559-567.
- DeShazo RD, Boehm TM, Kumar D, et al.— Dermal hypersensitivity reactions to insulin : correlations of three patterns to their histology. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, **69**, 229-237.
- Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA.— Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity ; a case report. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **194**, 462-465.
- Lee AY, Chey WY, Choi J, et al.— Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol*, 2002, **82**, 114-117.
- Takata H, Kumon Y, Osaki F, et al.— The human insulin analogue aspart is not the almighty solution for insulin allergy. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 253-254.
- Guinn TS, Bailey GJ, Mecklenberg RS.— Factors related to discontinuation of subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care*, 1988, **11**, 46-51.
- Mecklenberg RS, Benson EA, Benson Jr JW, et al.— Acute complications associated with insulin pump therapy : report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984, **252**, 3265-3269.
- Chantelau E, Spraul M, Muhlhauser I, et al.— Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus : a one centre experience. *Diabetologia*, 1989, **32**, 421-426.
- Wickline CL, Cornitus TG, Butler T.— Cellulitis caused by *Rhizomucor pusillus* in a diabetic patient receiving continuous insulin pump therapy. *Southern Med J*, 1989, **82**, 1432-1434.
- Quatresooz P, Arrese JE, Piérard GE.— Synopsis des dermatomycoses invasives chez l'immunodéprimé. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 690-694.
- Anderson JA, Adkinson NF.— Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*, 1987, **258**, 2891-2899.
- Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE.— Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Ped Dermatol*, 2002, **19**, 12-14.
- Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE.— Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 199-203.
- Dische FE, Wernstedt C, Westermarck GT, et al.— Insulin as an amyloid-fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient. *Diabetologia*, 1988, **31**, 158-161.
- Swift B, Hawkins PN, Richards C, et al.— Examination of insulin injection sites : an unexpected finding of localized amyloidosis. *Diabet Med*, 2002, **19**, 881-882.
- Wheatley T, Edwards OM.— Insulin oedema and its clinical significance : metabolic studies in three cases. *Diabet Med*, 1985, **2**, 400-404.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège