

# Un effet indésirable oublié du diazoxide dans le traitement de l'insulinome malin.

P. Baltzinger<sup>\*a</sup>, E. Fasciglione<sup>a</sup>, C. Muller<sup>b</sup>, R. Janssen<sup>c</sup>, M. Greget<sup>d</sup>, MC. Taquet<sup>a</sup>, F. Luca<sup>a</sup>, B. Goichot<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine Interne et Endocrinologie, Hôpital de Hautepierre, CHU de STRASBOURG, Strasbourg, FRANCE ; <sup>b</sup> Service de Néphrologie, Nouvel Hôpital Civil, CHU de STRASBOURG, Strasbourg, FRANCE ; <sup>c</sup> Service de Réanimation médicale, Hôpital de Hautepierre, CHU de STRASBOURG, Strasbourg, FRANCE ; <sup>d</sup> Service d'Imagerie interventionnelle, Hôpital de Hautepierre, CHU de STRASBOURG, Strasbourg, FRANCE

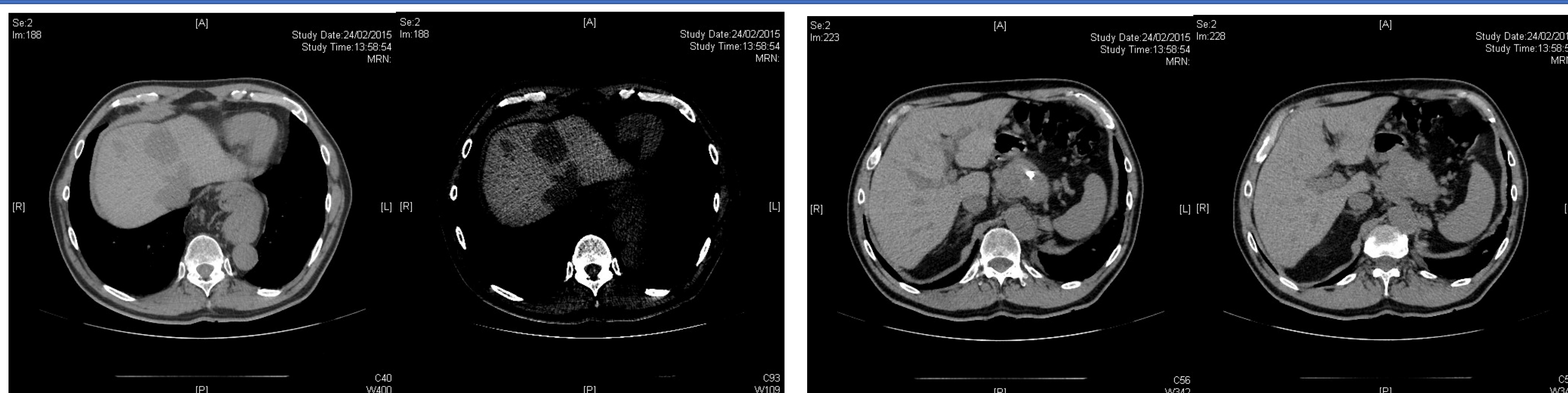
**Introduction :** l'insulinome malin est une tumeur neuro-endocrine rare (1 à 4 cas par million d'habitants) à l'origine d'une sécrétion inappropriée d'insuline responsable d'hypoglycémies sévères mettant en jeu le pronostic vital. Au cours des 10 dernières années, l'amélioration des traitements a permis une augmentation de l'espérance de vie qui atteint 50% à 4 ans. Les traitements sont palliatifs, à visée anti-sécrétoire et anti-tumoral. Une prise en charge chirurgicale est possible dans certaines situations où le bénéfice attendu est important, sinon la chimio-embolisation, le traitement par radiofréquence ou cryo-ablation peuvent être des alternatives intéressantes qui permettent une réduction du volume tumoral. Le diazoxide (Proglycem<sup>®</sup>) est le traitement de première intention des hypoglycémies dans ce contexte, mais aussi le plus ancien. Étudié initialement pour ses actions vasodilatatrices et anti-hypertensive, son développement dans cette indication fut rapidement arrêté en raison d'effets indésirables dont l'hyperglycémie et la rétention hydro sodée. Nous présentons ici un cas d'hypotension avec insuffisance rénale aiguë sévère ayant nécessité une prise en charge intensive.

**Observation :** un homme de 79 ans est suivi depuis octobre 2014 pour un insulinome malin.

Ses antécédents consistent en :

- une hypertension artérielle (HTA) traitée par thiazidique ;
- un diabète de type 2 depuis 2008 traité par règles hygiéno-diététique ;
- un bloc atrio-ventriculaire ayant nécessité la pose d'un pacemaker en 2014 ;
- un ulcère du bulbe avec œsophagite peptique en 2009 ;
- une insuffisance rénale chronique présumée vasculaire (Clairance de la Créatinine 39 mL/min ; sténose de l'artère rénale gauche 50-60%) depuis 2005.

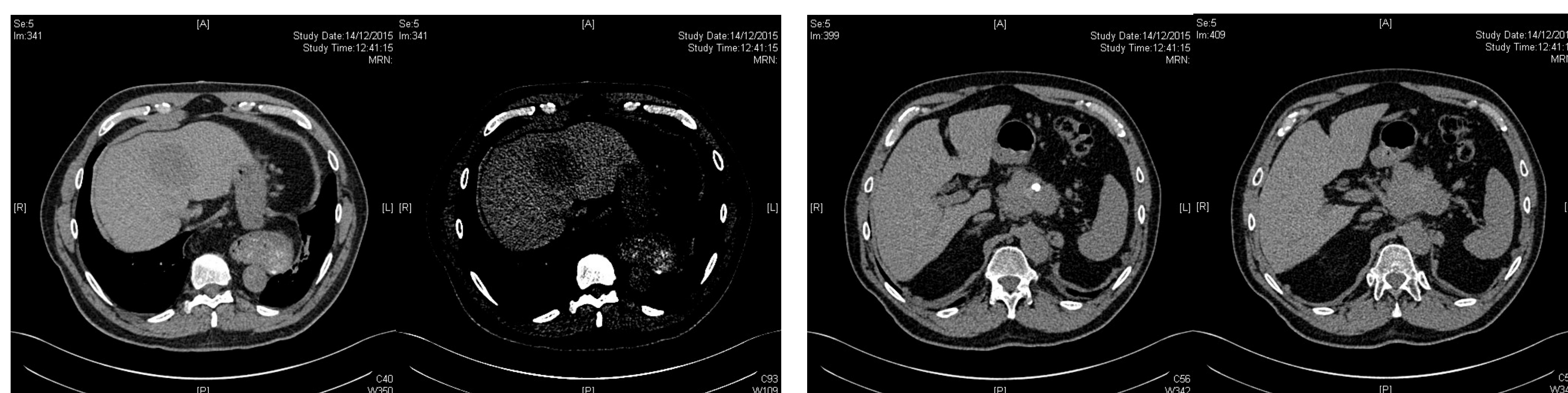
Un bilan de diarrhées met en évidence une tumeur du corps pancréatique infiltrant la veine splénique et 3 métastases hépatiques. L'analyse anatomo-pathologique de biopsies retrouve une tumeur neuro endocrine bien différenciée, Ki67 < 2%, gastrine négative. Le patient refuse la chirurgie et un traitement mensuel par analogue de la somatostatine est instauré.



En décembre 2015, la symptomatologie s'aggrave avec répétition d'hypoglycémies sévères nécessitant l'hospitalisation du patient en service de Médecine. Un traitement par **diazoxide** permet une amélioration rapide des glycémies.

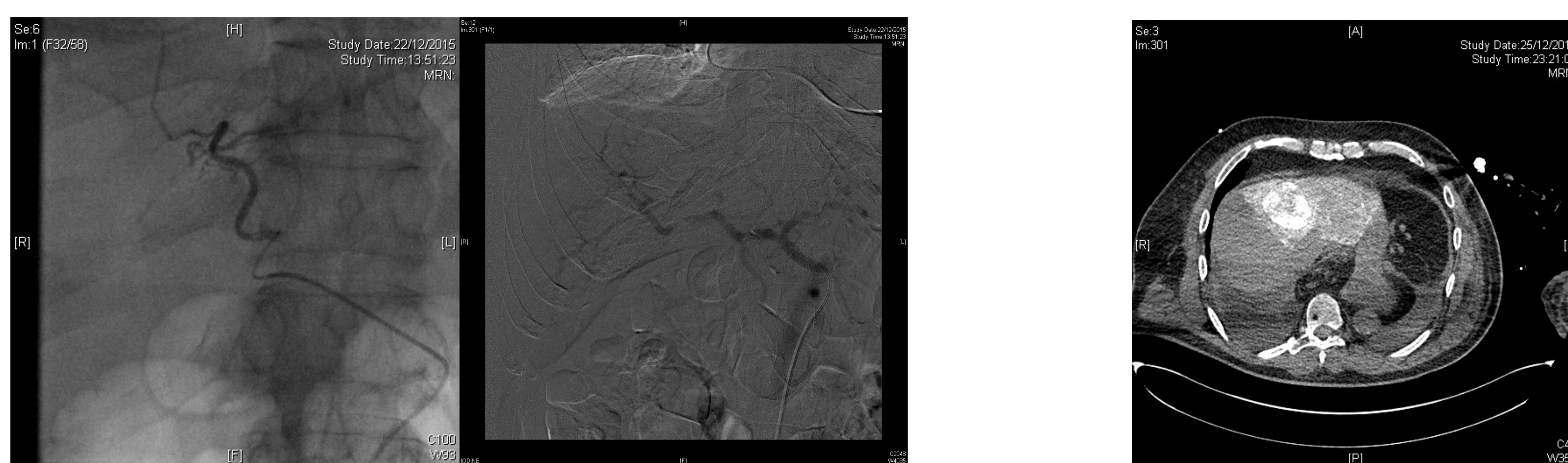
Secondairement, le patient présente **deux malaises avec hypotension** et bradycardie nécessitant un remplissage vasculaire. La fonction rénale s'aggrave malgré une hydratation adaptée et les hypoglycémies sévères récidivent motivant **l'augmentation de la posologie de diazoxide**.

Finalement en raison d'une insuffisance rénale aiguë sur chronique et de l'apparition d'une oligurie, le patient est transféré en service de Néphrologie.



**Une dialyse intermittente est débutée** après élimination d'une cause obstructive et l'hypotension persistante nécessite la mise en route de noradrénaline afin de maintenir une perfusion rénale adaptée. Le diazoxide étant alors fortement mis en cause dans l'étiologie de ce tableau, un geste de radiologie interventionnelle est décidée afin de contrôler les hypoglycémies du patient et d'arrêter le Proglycem<sup>®</sup>.

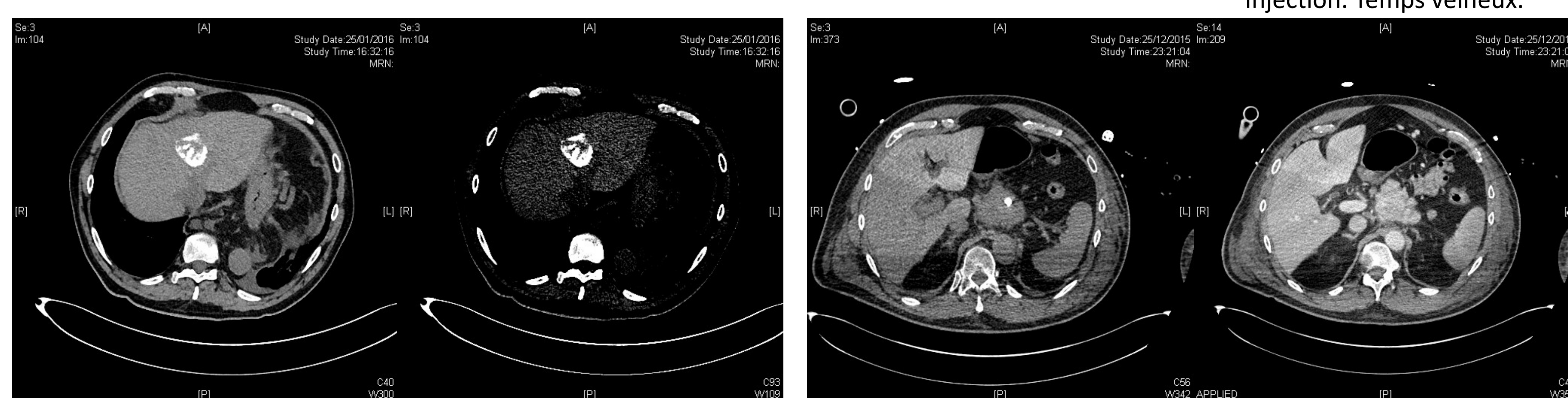
Le patient bénéficie d'une **chimio-embolisation lipiodolée** sélective du foie gauche contenant la principale métastase hépatique (segment IV) de 6 cm. En raison de la fragilité du patient et du risque post-interventionnel le patient est hospitalisé en réanimation médicale pour suite de prise en charge.



A son arrivée au service de réanimation le patient présente un épisode fébrile à 39°C nécessitant la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée au *Staphylococcus Aureus* retrouvé sur les hémocultures. Malheureusement une intubation oro-trachéale est nécessaire en raison d'une pleuro-pneumopathie et **d'un choc septique et cardiogénique**.

L'évolution est finalement favorable permettant l'extubation et le sevrage de la dialyse puis un retour en service de médecine avant le retour à domicile.

Sur le plan glycémique, **le diazoxide est rapidement sevré**.



Le patient est revu en hôpital de jour le 24/05/2016. **Les glycémies sont excellentes sans traitement**. La réévaluation par TDM montre une stabilité de l'ensemble des lésions pancréatiques, ganglionnaires adjacentes et hépatiques sauf la métastase principale dont la taille s'est réduite à 4,5x3,5 cm, matériel d'embolisation en place.



**Discussion :** le diazoxide est un traitement ancien, utilisé dans le traitement des hypoglycémies des insulinomes malins. Ses effets indésirables les plus connus restent la rétention hydro sodée et le lanugo. L'effet vaso-dilatateur pose rarement problème en pratique clinique courante. Nous rapportons le cas d'un patient chez qui l'effet hypotenseur et vaso-dilatateur a enclenché une spirale délétère.

En effet l'effet vasculaire du diazoxide a probablement été à l'origine de la décompensation rénale conduisant à l'accumulation du produit mais également pour une part de l'insuline par réduction de son catabolisme. Ceci explique donc la récurrence des hypoglycémies pour laquelle l'augmentation du diazoxide n'a qu'aggravé l'insuffisance rénale et l'hypotension artérielle aboutissant un état de choc vasoplégique.

L'arrêt du traitement a finalement été possible après chimioembolisation et sous couvert d'une dialyse temporaire et d'un soutien vasopresseur. L'évolution à plus long terme est finalement bonne avec un retour à l'état antérieur de la fonction rénale et l'arrêt du diazoxide rendu possible par la chimio-embolisation.