

I. INTRODUCTION	IV. SYMPTOMES ET SIGNES
II. DEFINITION	V. HYPOGLYCEMIE CHEZ LE
III. PHYSIOPATHOLOGIE	DIABETIQUE
	VI. HYPOGLYCEMIES EN
	DEHORS DU DIABETE

Objectifs pédagogiques

- ▶ Diagnostiquer une hypoglycémie.
- ▶ Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

I. INTRODUCTION

Le diagnostic d'une hypoglycémie est généralement aisé dans le contexte du diabète traité par insuline, sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiantes) ou glinides. En dehors de ce contexte, le diagnostic peut être difficile, et est souvent porté par excès, en particulier chez des patients qui viennent en consultation avec la ferme conviction d'avoir des « hypoglycémies ». Cela conduit à la réalisation d'examens inutiles, coûteux et non dépourvus de risques.

La démarche diagnostique demande beaucoup de rigueur aux deux étapes : celle du *diagnostic positif* et celle du *diagnostic étiologique*. L'étape du diagnostic étiologique est dominée par la recherche d'un

insulinome, cause la plus fréquente des hypoglycémies tumorales de l'adulte.

La plupart des hypoglycémies surviennent à distance des repas. Les hypoglycémies postprandiales immédiates, réactives, après chirurgie du pylore et surtout de restriction de l'estomac sont de diagnostic facile. Finalement, les hypoglycémies dites « fonctionnelles » restent un diagnostic incertain, qu'on ne devrait pas évoquer, surtout pas pour se débarrasser d'un patient anxieux et hypochondriaque.

II. DEFINITION

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse, et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la triade de Whipple.

Dans cette définition, deux points méritent l'attention :

- les symptômes et la glycémie basse doivent être simultanés ;
- les symptômes spécifiques de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénargique qui accompagne l'hypoglycémie.

Ainsi, une glycémie basse isolée ne suffit pas à porter le diagnostic : la glycémie normale d'une femme après 72 heures de jeûne peut atteindre 0,30 g/L (1,7 mmol/L). La correction des symptômes après prise d'une boisson sucrée est, dans le cas général en dehors du diabète, de bien peu de spécificité.

Le niveau seuil de glycémie habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie en dehors du diabète est de 0,50 g/L (2,8 mmol/L). Chez le diabétique, la valeur retenue est de 0,60 g/L (3,3 mmol/L).

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Plusieurs systèmes hormonaux participent au maintien de la glycémie entre 0,60 et 0,90 g/L (3,3 à 5,0 mmol/L) à jeun et 1,20 à 1,30 g/L (6,7 à 7,2 mmol/L) après les repas. Lors d'un jeûne prolongé, la glycémie baisse et le cerveau utilise d'autres substrats, essentiellement les corps cétoniques.

Les principales hormones qui ont un effet significatif sur la glycémie sont :

- l'insuline, principal facteur hypoglycémiant, dont la concentration s'élève après le repas, et diminue pendant le jeûne ;
- les facteurs de croissance apparentés à l'insuline, IGF1 et IGF2, dont l'effet hypoglycémiant n'est significatif que pour des concentrations très fortes, pharmacologiques ou tumorales ;
- les hormones dites de contre-régulation ont un effet hyperglycémiant :
 - le glucagon,
 - l'hormone de croissance (GH),
 - les catécholamines,
 - le cortisol,
 - plus accessoirement, la somatostatine.

Une hypoglycémie peut être la conséquence d'une sécrétion inappropriée d'insuline ou, plus rarement et en particulier chez l'adulte :

- d'un défaut de sécrétion d'une des hormones dont l'effet est essentiellement hyperglycémiant, en particulier de la GH ou du cortisol ;
- d'un déficit de néoglucogénèse (insuffisance hépatique ou rénale sévère) ;
- d'un défaut de substrat (cachexie).

Lors de la baisse de la glycémie, induite par une injection d'insuline chez des témoins, on observe que :

- le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance sont sécrétés lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,65 g/L (3,6 mmol/L) ;
- le cortisol est sécrété lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,60 g/L (3,3 mmol/L). Les symptômes apparaissent lorsque la

glycémie baisse en dessous de 0,55 g/L (3 mmol/L), et les troubles cognitifs en dessous de 0,35 g/L (2 mmol/L).

Lors de la répétition des épisodes d'hypoglycémie, en particulier chez le diabétique traité par insuline, les seuils de sécrétion des hormones de « contre-régulation » s'abaissent, les symptômes neurovégétatifs s'atténuent, ou sont retardés, de sorte que les symptômes de dysfonction cérébrale sont au premier plan.

IV. SYMPTOMES ET SIGNES

A. Signes de neuroglucopénie

Ces signes sont la manifestation d'une dysfonction focale ou généralisée du système nerveux. Ils sont multiples, mais généralement similaires d'un épisode à l'autre chez un même patient.

Il peut s'agir :

- de faim brutale ;
- de troubles de concentration, de fatigue, de troubles de l'élocution, du comportement ou de symptômes psychiatriques francs ;
- de troubles moteurs, d'hyperactivité, de troubles de la coordination des mouvements, de tremblements, d'hémi-parésie, de diplopie, de paralysie faciale, etc. ;
- de troubles sensitifs, de paresthésies d'un membre, de paresthésies péribuccales ;
- de troubles visuels ;
- de convulsions focales ou généralisées ;
- de confusion.

B. Coma hypoglycémique

Au maximum, le coma hypoglycémique présente souvent les caractéristiques suivantes :

- de profondeur variable, jusqu'à des comas très profonds ;

- de début brutal ;
- souvent agité, avec des sueurs profuses ;
- avec des signes d’irritation pyramidale et hypothermie.

Il est de règle, chez tout patient présentant des troubles de conscience de quelque profondeur que ce soit, de mesurer immédiatement la glycémie.

À ces symptômes de neurogluopénie s’associent souvent des signes de la réaction adrénérurgique (neurovégétative) à l’hypoglycémie :

- anxiété, tremblements, sensation de chaleur ;
- nausées ;
- sueurs ;
- pâleur ;
- tachycardie, palpitations.

Ces symptômes sont souvent brutaux, favorisés par le jeûne et l’exercice physique.

V. HYPOGLYCEMIE CHEZ LE DIABETIQUE

Les hypoglycémies ne s’observent que chez les diabétiques traités par l’insuline, les sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiantes tels que glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, etc.) ou le glinide (répaglinide).

La metformine, les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (acarbose, etc.), les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) et les agonistes du récepteur du GLP1 (*glucagon-like peptide 1*) (exénatide, liraglutide) ne sont jamais directement la cause d’une hypoglycémie chez le diabétique.

Les hypoglycémies sont plus fréquentes chez les diabétiques proches des objectifs thérapeutiques (HbA1c < 6,5-7 %). Chez les diabétiques traités par insuline, à niveau glycémique égal, les analogues de l’insuline, rapides (asparte, lispro et glulisine) ou lents (détémir, glargine) s’associent à un peu moins d’hypoglycémies que l’insuline.

La répétition des épisodes d'hypoglycémie abaisse les seuils de déclenchement de la réponse hormonale de contre-régulation, diminue l'intensité, jusqu'à retard ou même disparition, des signes neurovégétatifs, favorisant ainsi l'apparition brutale de troubles cognitifs profonds, de troubles du comportement, de comas.

Il n'y a en revanche, en dehors du cas particulier des diabètes pancréatiques caractérisés par un déficit insulinosécrétoire associé à un déficit de la sécrétion de glucagon (et souvent à l'alcoolisme et la malnutrition), aucune conséquence cérébrale à long terme de la répétition des épisodes d'hypoglycémie. Une hypoglycémie ne peut qu'exceptionnellement être retenue comme cause directe de mort subite chez le diabétique (moins de quelques cas par an en France).

A. Correction de l'hypoglycémie

- ingestion de sucre (15 g, soit 3 morceaux), soda ou barre sucrée, uniquement chez des patients conscients ;
- chez les patients inconscients, l'injection de glucagon à raison de 1 mg (Glucagen kit[®]), en IM (intramusculaire) ou sous-cutané, est facilement réalisable par la famille, ainsi qu'à l'hôpital ; geste plus simple chez les patients agités que l'injection intraveineuse directe d'une ou deux ampoules de soluté de glucose à 30 % ;
- chez les patients traités par sulfonyles (sulfamides hypoglycémifiants), l'injection de glucagon est contre-indiquée. Une perfusion de glucose doit être installée pour une durée supérieure de 2 à 3 fois la demi-vie de la sulfonyle en cause.

B. Causes

Dans tous les cas, il faut rechercher une cause à l'hypoglycémie :

- délai trop long entre l'injection d'insuline (ou la prise de la sulfonyle) et l'ingestion de glucides (risque majoré par la gastroparésie) ;
- dose d'insuline excessive par rapport à la quantité de glucides réellement consommée ;

- effort physique impromptu, non précédé d'une diminution de dose d'insuline ou d'une collation glucidique ;
- diminution des besoins en insuline lors de la guérison d'événements intercurrents tels que la grippe, une chirurgie, l'arrêt d'un traitement hyperglycémiant (en particulier les glucocorticoïdes), etc. ;
- erreur dans l'injection de l'insuline ou dans la dose de sulfonylurée.

Souvent aucune cause n'est retrouvée ; c'est une grande source de perplexité, de frustration et d'angoisse chez le diabétique.

VI. HYPOGLYCEMIES EN DEHORS DU DIABETE

Le diagnostic positif est souvent délicat : on a rarement la chance d'observer un épisode clinique et de pouvoir simultanément mesurer la glycémie par une méthode fiable (glycémie sur plasma veineux, et non pas glycémie capillaire au doigt). C'est ce que l'on cherche à obtenir au cours de l'épreuve de jeûne de 72 h, obligatoirement conduite en milieu hospitalier, au mieux dans un service spécialisé.

Dans tous les cas, avant d'envisager une épreuve de jeûne, il est capital d'éliminer les étiologies évidentes d'hypoglycémie que sont :

- l'alcoolisme (alcoolisation aiguë, souvent massive, à jeun) ;
- l'insuffisance rénale et hépatique sévère ;
- l'insuffisance surrénale ou corticotrope (test au Synacthène®) ;
- les médicaments (*cf. infra*).

A. Diagnostic positif des hypoglycémies

Lorsqu'il n'a pas été possible d'obtenir chez un patient symptomatique un dosage fiable de la glycémie, il faut envisager une épreuve de jeûne. Lorsqu'elle est bien conduite en milieu spécialisé pendant 72 heures, elle apporte le diagnostic dans 99 % des cas, sans qu'il soit nécessaire de recourir à d'autres tests diagnostiques. En pratique, plus de 70 % des patients ayant un insulinome font une hypoglycémie dès les 24 premières heures de l'épreuve de jeûne.

Il s'agit d'un jeûne total, seule l'ingestion d'eau et de bouillons légers est autorisée ; le malade ne doit pas sortir de sa chambre, porte un cathéter qui permet les prélèvements et la perfusion immédiate de glucose en cas de trouble de conscience. Le laboratoire de biochimie est alerté, et doit pouvoir rendre les résultats de glycémie veineuse en quelques minutes. L'épreuve est arrêtée dès que le patient a des symptômes de neuroglucopénie, après que les prélèvements nécessaires ont été réalisés. Le seuil de glycémie habituellement requis pour arrêter l'épreuve est de 0,40 g/L (2,2 mmol/L).

B. Diagnostic étiologique

1. Principales causes d'hypoglycémie

Voici la liste des principales causes d'hypoglycémie :

- l'alcool ;
- les médicaments suivants :
 - insuline et analogues de l'insuline,
 - sulfonylurées et répaglinide,
 - quinine et dérivés (quinidine, disopyramide),
 - pentamidine (forme injectable),
 - salicylés (à forte dose, essentiellement chez l'enfant),
 - phénylbutazone,
 - ritodrine et bêta-2 agonistes (à l'arrêt trop brutal de la perfusion),
 - cibenzoline,
 - dextropropoxyphène ;
- des toxiques (Vacor[®] ou « mort au rat », le fruit de l'Ackee d'Afrique ou de Jamaïque, etc.) ;
- l'insuffisance hépatique sévère et les anomalies congénitales ou acquises de la néoglucogenèse, dont :
 - l'insuffisance rénale,
 - la malnutrition sévère ;
- le déficit des hormones de contre-régulation :
 - insuffisance surrénalienne ou corticotrope (surtout chez l'enfant),

- déficit isolé en hormone de croissance, rare, essentiellement chez l'enfant,
- insuffisance antéhypophysaire (surtout chez l'enfant) ;
- l'acidose lactique, l'accès pernicieux palustre (etc.) ;
- les hypoglycémies tumorales :
 - sécrétion d'insuline (insulinome +++, rarissimes tumeurs extrapancréatiques),
 - sécrétion du facteur apparenté à l'insuline, l'IGF2, qui est le fait de tumeurs mésoenchymateuses, souvent très volumineuses, plus rarement de carcinomes hépatocellulaires,
 - sécrétion d'anticorps anti-insuline (rarissime myélome) ;
- l'hypersécrétion non tumorale d'insuline (nésidioblastose, rarissime) ;
- de rarissimes hypoglycémies auto-immunes, avec autoanticorps anti-insuline.

2. *Insulinome* (++++)

L'insulinome est la première cause tumorale d'hypoglycémie, la plus fréquente des tumeurs endocrines fonctionnelles du pancréas, mais c'est une tumeur rare : incidence de moins de 5 cas par million et par an.

L'insulinome est souvent isolé, mais s'inscrit parfois (5 % des cas) dans le contexte d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), où il est alors volontiers multiple.

C'est habituellement une tumeur bénigne, maligne dans 10 % des cas (la malignité ne peut être affirmée que par la survenue de métastases).

C'est le plus souvent une tumeur de petite taille (90 % font moins de 2 cm et 30 % moins de 1 cm), ce qui pose des problèmes pour la repérer avec les moyens morphologiques dont on dispose.

a. *Clinique*

L'insulinome donne des épisodes d'hypoglycémie, parfois très épisodiques, chez des adultes souvent jeunes et bien portants. Les signes de neuroglucopénie sont au premier plan, souvent mal rapportés par le patient. L'interrogatoire doit les rechercher. Le diagnostic est ainsi

souvent retardé, même chez des patients ayant de fréquents épisodes, et certains patients reçoivent pendant plusieurs années des diagnostics neurologiques ou psychiatriques divers.

Les épisodes surviennent plus volontiers à jeun, ou à l'effort, mais ça n'est pas un critère absolu ; la répétition des épisodes s'accompagne d'une prise de poids.

b. Diagnostic

Le diagnostic de sécrétion tumorale d'insuline est souvent facile après l'épreuve de jeûne : l'hypoglycémie s'accompagne d'une concentration mesurable (non nulle) d'insuline et de peptide C. Lorsqu'on la dose, la concentration de pro-insuline est souvent plus élevée que celle d'insuline. La figure 11.1 présente les paramètres biologiques d'une épreuve de jeûne typique d'insulinome.

Fig. 11.1. Épreuve de jeûne typique chez une patiente présentant un insulinome. »

Dernier repas pris la veille au soir à 20 heures.

Les glycémies basses de début d'épreuve ne suffisaient pas au diagnostic, en l'absence de symptômes. Symptômes de neuroglucopénie, avec glycémie basse à 15 heures (pâleur, lenteur d'idéation), conduisant à l'arrêt immédiat de l'épreuve, et à la correction immédiate des symptômes lors du resucrage oral. L'insulinémie est dans une fourchette normale mais totalement inadaptée à la glycémie : elle devrait être indosable pour une telle glycémie. Le peptide C dosable prouve que l'hypoglycémie n'est pas due à une injection d'insuline. L'absence de sulfamides hypoglycémiant dans le plasma prouve que l'hypoglycémie n'est pas la conséquence de la prise de sulfonurée. Comme c'est souvent le cas, l'élévation de la pro-insuline est disproportionnée par rapport à celle de l'insuline.

– Diagnostic différentiel (+++)

Deux diagnostics dominent le diagnostic différentiel : prise cachée d'insuline et prise cachée de sulfonurées. De telles prises cachées (hypoglycémies « factices ») sont souvent le fait de patients proches du milieu médical ou d'un diabétique, et qui ont parfois des antécédents psychiatriques. Exceptionnellement l'administration cachée est le fait

d'un tiers, dans un but criminel, ou dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen « par procuration ».

Chez les patients qui ont parfois des prises cachées d'insuline, lors de l'épreuve de jeûne, le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie avec une insuline mesurable, mais le peptide C et la pro-insuline sont indosables.

Chez les patients qui ont des prises cachées de sulfonylurées, le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie avec une insuline et un peptide C mesurables, similaire donc au tableau de l'insulinome. Il est donc de règle de doser les principales sulfonylurées, en fin d'épreuve de jeûne, à la moindre suspicion.

De manière très exceptionnelle chez l'adulte, on peut trouver une nésioblastose, conséquence d'une altération diffuse de la fonction des cellules bêta, observée essentiellement chez le nourrisson. Le tableau biologique est similaire à celui de l'insulinome, mais « classiquement » les hypoglycémies surviennent après les repas, plutôt qu'à jeun, et l'épreuve de jeûne peut être négative.

– Diagnostic topographique

C'est l'étape difficile du diagnostic chez des patients dont les tumeurs sont de petite taille et dans un organe profond. Il est néanmoins nécessaire, avant de se lancer dans une chirurgie difficile, de pouvoir localiser la tumeur et de pouvoir affirmer qu'elle est unique.

Deux examens dominent cette étape et doivent être combinés chez tous les patients (voir aussi item 5) :

- l'échoendoscopie, qui n'a de valeur que si elle est faite par un médecin habitué à ce diagnostic (figure 11.2) ;
- le scanner en coupe fine du pancréas, avec coupes en phase artérielle précoce (photo 30, cf. cahier couleur).

L'échographie habituelle est le plus souvent sans intérêt. L'IRM peut aider à la localisation de l'insulinome. La scintigraphie à la somatostatine manque de sensibilité et n'a d'intérêt que si elle est positive. *Dernièrement, la scintigraphie des récepteurs du GLP1 a montré des*

résultats prometteurs dans la localisation et la détection peropératoire des insulinomes ; elle n'est actuellement pas disponible en France.

Les chirurgiens complètent les données de l'échoendoscopie et du scanner en coupe fine par la palpation peropératoire voire une échographie peropératoire.

Fig. 11.2. Échoendoscopie d'insulinome. **»**

Chez cette patiente, 2 angioscanners pancréatiques préalables ont été considérés comme normaux.

L'échoendoscopie retrouve un insulinome de 19 mm de la face postérieure du corps du pancréas.

Cette échoendoscopie suit une première échoendoscopie faite par un médecin moins entraîné, et considérée comme normale. Cela illustre l'importance du choix du médecin qui fait l'examen. L'insulinome était bien

là où l'échoendoscopie l'avait visualisé, et de la taille annoncée.

c. Traitement

Le traitement de l'insulinome repose sur l'exérèse chirurgicale de la tumeur. Assez souvent, le chirurgien peut faire une simple énucléation de la tumeur, sans pancréatectomie, sous laparoscopie.

En attendant la chirurgie, certains prescrivent du diazoxide. Les réponses aux analogues de la somatostatine sont inconstantes, avec parfois des réponses paradoxales.

Pour information

Nouvelle recommandation de la Société américaine d'endocrinologie 2009

Chez un patient ayant présenté une triade de Whipple, une glycémie $<0,55\text{g/L}$ (spontanément ou lors d'une épreuve de jeûne) concomitante d'une insulinémie $>3\text{ mUI/L}$ et d'un peptide C $>0,6\text{ng/mL}$ confirme le diagnostic d'insulinome (avec absence de prise de sulfamide et absence d'anticorps).

Points clés

- Le diagnostic d'une hypoglycémie est généralement aisé dans le contexte d'un diabète traité par des médicaments hypoglycémifiants.
- En dehors du diabète, le diagnostic d'«hypoglycémie fonctionnelle» est souvent porté par excès, en particulier chez des patients avec des signes non spécifiques.
- Le diagnostic d'hypoglycémie organique est difficile au niveau du diagnostic positif du fait du caractère non spécifique des symptômes.
- Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse.
- L'étape du diagnostic étiologique est dominée par la recherche d'un insulinome qui nécessite la réalisation d'une échoendoscopie et d'un scanner pancréatique.
- L'insulinome est cause la plus fréquente des hypoglycémies tumorales de l'adulte.