

HYPOGLYCÉMIES CHEZ LE SUJET NON DIABÉTIQUE : QUAND FAUT-IL RÉALISER UNE ÉPREUVE DE JEÛNE ET COMMENT L'INTERPRÉTER ?

par **Delphine VEZZOSI, Antoine BENNET, Solange GRUNENWALD,**
Philippe CARON (Toulouse)

■ Alors que l'hypoglycémie chez le sujet non diabétique est un évènement rare, il s'agit
■ d'un motif fréquent de consultation. En effet, les hypoglycémies sont facilement évoquées
■ par les patients ou leur médecin pour expliquer une symptomatologie parfois très atypique.
■ La présence de la triade de Whipple permet d'affirmer la réalité de l'hypoglycémie. Si la
■ glycémie veineuse ainsi que les paramètres reflétant la sécrétion insulinaire n'ont pas pu
■ être prélevés lors d'une hypoglycémie spontanée, l'épreuve de jeûne de 72 heures reste le
■ test de référence permettant, d'une part, d'affirmer de façon certaine la réalité de
■ l'hypoglycémie et, d'autre part, d'avancer dans le diagnostic étiologique. Avant de réaliser
■ ce test coûteux et éprouvant, les situations évidentes pourvoyeuses d'hypoglycémies doivent
■ être éliminées : iatrogénie, insuffisance surrénalienne, contexte néoplasique évident,
■ insuffisance multiviscérale, dénutrition sévère... Lors d'une hypoglycémie ($\leq 0,45$ g/l),
■ une insulïnémie ≥ 3 mUI/l, un C-peptide $\geq 0,6$ ng/ml, une proinsulïnémie ≥ 5 pmol/l
■ associée à une concentration plasmatique de bêta-hydroxybutyrate ≤ 2700 μ mol/l
■ permettront d'affirmer la sécrétion inappropriée d'insuline. L'absence d'hypoglycémie au
■ terme du jeûne permettra, dans l'immense majorité des cas, d'éliminer l'hypoglycémie
■ organique.

Mots-clé : hypoglycémie organique, insulinome, épreuve de jeûne.

1. L'HYPOTGLYCÉMIE CHEZ LE SUJET NON DIABÉTIQUE: UN ÉVÈNEMENT RARE

L'hypoglycémie chez le sujet non diabétique est un évènement rare en raison de la présence de mécanismes robustes de contre-régulation glycémique. En effet, physiologiquement, une diminution de la glycémie entraîne très rapidement une diminution de la sécrétion d'insuline associée à une augmentation de la sécrétion de glucagon. Les autres hormones hyperglycémiantes, telles que l'hormone de croissance et le cortisol, sont également impliquées dans les mécanismes de réponse à l'hypoglycémie (1). Ce n'est que lorsque ces mécanismes sont dépassés que les symptômes d'hypoglycémie apparaissent.

L'hypoglycémie du sujet non diabétique est paradoxalement un motif de consultation très fréquent. L'hypoglycémie est en effet facilement évoquée chez les patients ayant ressenti un ou plusieurs malaises ou leurs médecins. Il est donc indispensable dans un premier temps de s'acharner à affirmer l'hypoglycémie.

2. QUAND PEUT-ON PARLER D'UNE HYPOGLYCÉMIE CHEZ LE SUJET NON DIABÉTIQUE ?

On ne peut parler d'hypoglycémie chez le sujet non diabétique que lorsque la triade de Whipple est présente (2). Cette triade associe 1) des symptômes évocateurs d'hypoglycémie ; 2) une glycémie veineuse inférieure à 0,55 g/l ; 3) la disparition de la symptomatologie après resucrage. La découverte chez un sujet non diabétique d'une baisse significative de la glycémie isolée, non associée à une symptomatologie clinique n'est pas suffisante à elle seule pour affirmer avec certitude la réalité d'une hypoglycémie. Une hypoglycémie isolée doit cependant être prise en considération, une fois les artefacts de mesure éliminés (Cf infra). En effet, le seuil de glycémie entraînant des symptômes cliniques est souvent très bas chez les patients présentant une hypoglycémie organique. Nous avons ainsi dans notre série d'insulinomes toulousains, une patiente cliniquement asymptomatique dont l'insulinome a été diagnostiqué sur une glycémie veineuse à 0,40 g/l réalisée à titre systématique un matin à jeun. L'épreuve de jeûne avait alors permis d'affirmer la sécrétion inappropriée d'insuline et l'insulinome a été confirmé à l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire (données non publiées).

a. Les symptômes évocateurs d'une hypoglycémie

Les symptômes évocateurs d'une hypoglycémie sont les mêmes que ceux présentés par le sujet diabétique. Ils sont divisés en deux catégories : les signes végétatifs, d'une part, et les signes neuroglycopéniques, d'autre part. Les signes végétatifs sont classiquement les premiers à apparaître, même s'ils peuvent être absents chez les patients avec hypoglycémie organique. Ils sont médiés par l'activation du système nerveux sympathique, adrénérgique et cholinérgique. Cette riposte adrénérgique est caractérisée par l'association de palpitations, de tremblements, d'anxiété et sont secondaires à une synthèse de noradrénaline et adrénaline. Les symptômes cholinérgiques, secondaires à la libération d'acétylcholine par les neurones sympathiques, sont composés d'une fringale, de sueurs et de paresthésies.

Les signes neuroglycopéniques sont secondaires à une carence en glucose du système nerveux central. Ils peuvent associer un syndrome confusionnel, des crises convulsives, des troubles de la vision, une diplopie, une dysarthrie, des troubles de la conscience et au maximum un coma. S'ils sont présents, ils doivent impérativement faire doser une glycémie et nécessitent de rechercher une hypoglycémie organique.

b. La glycémie veineuse inférieure à 0,55 g/l

Il est indispensable d'obtenir une glycémie veineuse et non simplement une glycémie capillaire. La mesure du glucose sur sang capillaire, simple à réaliser, peut certes orienter vers le niveau glycémique, mais ne constitue pas une preuve d'hypoglycémie chez un sujet non diabétique (3).

Afin d'éviter une activation in vitro de la glycolyse potentiellement responsable d'une baisse artéfactuelle de la glycémie (4), on préconise l'utilisation d'agents anti-glycolytiques pour le prélèvement (tube fluoro-oxalaté, bouchon gris) (5).

Un seuil de glycémie à 0,55 g/l (3,0 mmol/l) a été adopté par certains pour évoquer le diagnostic d'hypoglycémie (6). Il faut toutefois souligner qu'une glycémie inférieure au seuil de 0,45 g/l (2,5 mmol/l) aura une bien meilleure spécificité pour le diagnostic d'hypoglycémie.

c. La disparition des symptômes après resucrage

Il s'agit d'un signe important de la triade de Whipple même s'il doit être pris avec précaution. En effet, il est indispensable de garder en mémoire que le sucre est un placebo puissant et qu'il peut parfois permettre une résolution des malaises non hypoglycémiques. Le caractère rapide de la disparition des malaises après resucrage est un paramètre évocateur d'hypoglycémie.

3. FAIRE OU NE PAS FAIRE L'ÉPREUVE DE JEÛNE ?

L'épreuve de jeûne est l'examen de référence de l'exploration de l'hypoglycémie du sujet non diabétique. Il s'agit cependant d'un test long, coûteux, éprouvant et il est donc indispensable de savoir le prescrire à bon escient.

L'épreuve de jeûne peut tout d'abord être utile pour objectiver la réalité de l'hypoglycémie. Elle pourra permettre ensuite de comprendre le mécanisme de l'hypoglycémie et sera donc très précieuse pour avancer dans le diagnostic étiologique (7, 8).

Le premier réflexe à avoir devant des hypoglycémies chez le sujet non diabétique est de détailler sa liste de traitements. De nombreux traitements peuvent, en effet, être responsables d'hypoglycémies même si le niveau de preuve d'imputabilité varie en fonction du traitement (9). On éliminera bien évidemment tout d'abord la prise d'insuline ou d'insulinosécrétagogues (sulfonylurées, répaglinide). L'alcool, surtout lorsqu'il est pris de façon massive, à jeun, peut également être responsable d'une hypoglycémie. Des hypoglycémies secondaires à la prise de traitements comme la quinine, certaines quinolones, la pentamidine, l'indométacine, le lithium, le chloroquinoline sulfonamide, le dextropropoxyphène, l'artésunate ont été rapportées. Des hypoglycémies survenant dans les 10 jours après l'instauration d'un traitement par tramadol ont également été récemment décrites (10). La polymédication augmente le risque d'hypoglycémies iatrogènes. Si une prise de médicaments suspects d'hypoglycémies est retrouvée, on peut proposer dans un premier temps d'arrêter le médicament suspect ou en cause en surveillant les glycémies.

En revanche, dans les cas exceptionnels de prise cachée d'insuline ou d'insulinosécrétagogues, dans un contexte psychiatrique, une épreuve de jeûne pourra être nécessaire afin d'affirmer le diagnostic.

Une fois les causes iatrogènes éliminées, on sépare classiquement les patients présentant des hypoglycémies à jeun ou à distance des repas, des patients présentant des hypoglycémies post-prandiales (11). Cette classification repose sur l'hypothèse que l'hypoglycémie post-prandiale est plus vraisemblablement d'origine réactive, en rapport avec des troubles fonctionnels alors que l'hypoglycémie pré-prandiale est classiquement majoritairement d'origine organique et nécessite donc un bilan étiologique complet. Cette hypothèse est le plus souvent vérifiée. Il est cependant indispensable de garder en mémoire que certains patients porteurs d'un insulinome décrivent une symptomatologie exclusivement postprandiale (12). Un patient présentant des hypoglycémies exclusivement post-prandiales ne cédant pas au fractionnement alimentaire ou avec des signes neuroglycopéniques doit donc bénéficier d'une épreuve de jeûne afin d'éliminer une hypoglycémie organique.

Au-delà de la différenciation hypoglycémie pré ou post-prandiale qui, on vient de le voir, présente des lacunes, on propose actuellement d'orienter la prise en charge diagnostique en fonction de l'état général du patient. S'il s'agit d'un patient en mauvais état

général, on recherchera en première intention, une insuffisance viscérale, qu'elle soit hépatique, rénale ou cardiaque, un sepsis sévère, une dénutrition, une insuffisance en hormones hyperglycémiantes telle que l'insuffisance surrénalienne ou corticotrope ou enfin les volumineuses tumeurs mésoenchymateuses sécrétant de l'insulin-growth-factor de type 2 (IGFII) ou ses précurseurs (« big IGFII ») ainsi que les volumineuses tumeurs métastatiques consommatrices de glucose. Le plus souvent, dans cette situation, l'épreuve de jeûne n'est pas l'examen à réaliser en première intention. Les insuffisances viscérales sont en effet facilement diagnostiquées et une cause très fréquente d'hypoglycémie chez le patient hospitalisé. Une insuffisance hépato-cellulaire massive et sévère (hépatite fulminante, foie cardiaque) inhibe les capacités hépatiques de néoglucogénèse. Elle est responsable d'hypoglycémies le plus souvent dans des situations de jeûne. L'insuffisance rénale diminue la clairance de l'insuline et diminue la capacité de mobilisation des précurseurs de la néoglucogénèse (13). La physiopathologie des hypoglycémies dans l'insuffisance cardiaque reste encore sujette à discussion. Dans le sepsis sévère, l'hypoglycémie est secondaire à une utilisation du glucose majorée par la stimulation des cytokines (14). L'hypoglycémie dans l'anorexie mentale et plus généralement dans la malnutrition est liée à un défaut de substrats de la néoglucogénèse, mais aussi de la cétogénèse, ce qui en fait toute la gravité (15). Le déficit en cortisol, que ce soit par une insuffisance corticotrope ou par une insuffisance surrénalienne périphérique peut être responsable d'hypoglycémies lors des jeûnes prolongés. Il est par conséquent conseillé de réaliser très facilement un test vérifiant la bonne fonction surrénalienne avant toute épreuve de jeûne. Certaines tumeurs mésoenchymateuses ou épithéliales peuvent synthétiser de l'IGFII mature ou ses précurseurs. Le diagnostic peut, là aussi, être le plus souvent affirmé sans l'épreuve de jeûne. Il s'agit en effet le plus souvent de volumineuses tumeurs, souvent de diamètre supérieur à 10 cm, responsables non seulement de symptômes hypoglycémiques mais également et surtout d'un syndrome tumoral compressif souvent au premier plan. Les hypoglycémies surviennent alors le plus souvent à jeun et sont caractérisées par une sécrétion d'insuline freinée. Une concentration plasmatique d'IGF-II normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic et ce n'est parfois que le rapport pro-IGFII/IGFII qui est augmenté (16-18). Une consommation excessive de glucose par la tumeur peut également être retrouvée chez des patients présentant une maladie néoplasique polymétastatique avec un gros volume tumoral (19). Là non plus, le diagnostic est souvent fait dans un contexte néoplasique et l'épreuve de jeûne est très souvent inutile. Enfin des observations exceptionnelles d'hypoglycémie par sécrétion tumorale d'IGF1 (20) ou de somatostatine (21) ont été rapportées.

En revanche, chez un patient en excellent état général, on s'orientera en premier vers une sécrétion inappropriée d'insuline endogène (insulinome ou plus rarement nésidoblastose ou autoimmunité anti-insuline) ou exogène (prise accidentelle ou cachée d'insuline ou d'un insulinosécrétagogue). L'épreuve de jeûne pourra bien évidemment être évitée dans cette situation, si une hypoglycémie spontanée survient et si, lors de cette hypoglycémie spontanée, le clinicien a la présence d'esprit de prélever, avant tout resucrage, au minimum, une glycémie veineuse, une insulïnémie, un C-peptide plasmatique associés en fonction du contexte à une proinsulïnémie, un dosage des agents hypoglycémiantes oraux et à des anticorps anti-insuline.

4. L'ÉPREUVE DE JEÛNE: SELON QUELLES MODALITÉS ?

Une épreuve de jeûne correspond à un jeûne total. Il est proposé de réaliser des prélèvements veineux systématiques toutes les 6 heures afin d'effectuer le dosage de glycémie

veineuse, insulïnémie et C-peptide ainsi que de proinsuline et de bêta-hydroxybutyrate plasmatique tant que la glycémie veineuse reste supérieure à 0,60 g/l et toutes les 1 à 2 heures lorsque la glycémie veineuse devient inférieure à 0,60 g/l (6, 11, 22). Classiquement, l'épreuve de jeûne est poursuivie pendant 72 heures (7, 11). Il n'y a pas de bénéfice à poursuivre l'épreuve de jeûne au delà de 72 heures (7). Certains auteurs ont proposé des épreuves de jeûne plus courtes de 48 heures (23, 24). En effet 90 à 100 % des patients porteurs d'un insulïnome présentent une hypoglycémie dans les 48 premières heures de jeûne (23). Il a cependant été décrit des patients porteurs d'un insulïnome ne présentant des hypoglycémies qu'au troisième jour de jeûne (25, 26). Le consensus français propose d'arrêter le jeûne avant 72 heures (27) :

- S'il y a des manifestations cliniques sévères (perte de connaissance, crise convulsive, manifestations psychiatriques...).
- S'il y a des manifestations évocatrices d'hypoglycémies ou une symptomatologie identique à celle dont se plaignait le patient associée à une glycémie veineuse inférieure à 0,45 g/l (2,5 mmol/l).
- S'il y a une hypoglycémie veineuse inférieure à 0,40 g/l même si elle est asymptomatique.
- En cas de manifestations de cétose sévère rendant la poursuite du jeûne difficile associée à un bêta-hydroxybutyrate plasmatique supérieur à 2700 µmol/l.

Quel seuil de glycémie choisir pour arrêter le jeûne ?

Comme discuté précédemment, le consensus français propose d'arrêter le jeûne lorsque la glycémie est inférieure à 0,45 g/l en présence de signes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie. Le consensus de la Société Américaine d'Endocrinologie propose de fixer la valeur seuil de glycémie à 0,55 g/l (3 mmol/l) et non 0,45 g/l (6). Il a en effet été montré que, dans une population de volontaires sains, l'insuline, le C-peptide et la proinsuline plasmatique étaient freinés pour de telles glycémies (28). Certains estiment même que, chez des sujets sains, l'insulïnémie et le C-peptide plasmatique sont très proches de zéro dès que la glycémie atteint 0,65 g/l (29). Cette valeur seuil de glycémie à 0,55 g/l est cependant discutable, non seulement pour affirmer le diagnostic d'hypoglycémie organique, mais également pour affirmer celui d'hypoglycémie organique méditée par l'insuline. En effet, au cours de l'épreuve de jeûne, peu de sujets sains atteignent le seuil glycémique de 0,45 g/l alors que certains peuvent atteindre des glycémies veineuses inférieures à 0,55 g/l (30). Par ailleurs les publications ayant validé les valeurs seuils d'insuline, C-peptide et proinsuline dans une population de patients porteurs d'insulïnome ont utilisé un seuil de glycémie à 0,45 g/l (2,5 mmol/l) (11, 12, 31). Enfin, la spécificité des valeurs seuils d'insuline, de C-peptide et de proinsuline est moindre lorsque la glycémie est supérieure à 0,50 g/l par rapport à une glycémie inférieure (12).

5. COMMENT INTERPRÉTER L'ÉPREUVE DE JEÛNE ?

Les insuffisances rénales, hépatiques ou les antécédents de pancréatectomie partielle rendent l'interprétation de l'épreuve de jeûne délicate dans la mesure où les valeurs seuils classiques ne peuvent plus être utilisées (32).

Par ailleurs, les valeurs seuils proposées ci-dessous ne peuvent être interprétées que si elles sont concomitantes à une hypoglycémie veineuse.

Enfin, chaque clinicien doit valider ces valeurs seuils avec son biologiste en fonction des méthodes de dosage utilisées.

a. L'insulinémie

L'insuline est actuellement dosée dans la majorité des laboratoires grâce à une méthode immunométrique utilisant des anticorps monoclonaux sans réaction croisée significative avec la proinsuline.

La valeur seuil d'insulinémie de 3 mUI/l est proposée par la plupart des auteurs et des consensus (6, 27). Une insulinémie supérieure ou égale à 3 mUI/l alors que la glycémie veineuse concomitante est inférieure ou égale à 0,45 g/l permet en effet d'affirmer le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline avec une spécificité de 100 %. En revanche, il est important de souligner qu'une insulinémie inférieure ou égale à 3 mUI/l lors d'une hypoglycémie ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'hypoglycémie organique. Ainsi jusqu'à 35 % des patients avec un insulinome ont des insulinémies inférieures à 3 mUI/l au terme du jeûne (31, 33).

Il est à nouveau important de répéter que cette valeur seuil n'est interprétable qu'en présence d'une hypoglycémie. Ainsi 40 % des sujets témoins présentent, au terme du jeûne, une insulinémie supérieure ou égale à 3 mUI/l avec cependant, chez ces sujets, des glycémies qui restent dans les limites de la normale (33).

Classiquement le diagnostic d'injections cachées d'insuline est suspecté lorsque, lors d'une hypoglycémie, l'insulinémie très élevée est associée à un C-peptide freiné. Cela dépend cependant du dosage d'insuline utilisée. En effet certains dosages d'insuline reconnaissent exclusivement l'insuline humaine et ne reconnaissent pas les analogues de l'insuline (insuline lispro, aspart et glargine) (34). En fonction du dosage d'insuline utilisé, une insulinémie et un C-peptide bas lors d'une hypoglycémie ne permettent donc pas d'éliminer la prise cachée d'analogues de l'insuline.

b. Le C-peptide plasmatique

Une valeur seuil de C-peptide de 0,6 ng/ml est proposé par la majorité des auteurs aujourd'hui (6, 22, 27, 33). Le niveau glycémique en regard de cette valeur seuil varie cependant, en fonction des recommandations, entre 0,45 et 0,55 g/l avec cependant une sensibilité et une spécificité de près de 100 % pour le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline lorsqu'on retient la valeur seuil de glycémie de 0,45 g/l (22, 31, 33).

Comme pour l'insulinémie, il est à nouveau important de répéter que cette valeur seuil n'est interprétable qu'en présence d'une hypoglycémie. Ainsi 90 % des sujets témoins présentent au terme du jeûne un C-peptide supérieur ou égal à 0,6 ng/ml avec, cependant, chez ces sujets, des glycémies qui restent dans les limites de la normale (33).

c. La proinsulinémie

Deux valeurs seuils de proinsulinémie ont été proposés: 5 et 22 pmol/l.

Pour des glycémies inférieures à 0,45 g/l, une valeur seuil de proinsulinémie de 5 pmol/l a une sensibilité de 100 % (31, 33). En revanche, la spécificité pour ce seuil de 5 pmol/l, évalué au terme du jeûne dans une population témoin, n'ayant donc pas atteint ces niveaux d'hypoglycémies, n'est que de 41% avec, donc, de très nombreux faux positifs (33).

Pour des glycémies un peu plus élevées, entre 0,45 et 0,60 g/l, une proinsulinémie supérieure à 22 pmol/l affirme le diagnostic d'hypoglycémie hyperinsulinémique avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 74 % (31), alors que pour ces valeurs glycémiques ni l'insulinémie, ni le C-peptide ne permettent de distinguer les patients des témoins (35). Certains trouvent même des sensibilités et spécificités de 100 % avec cette valeur seuil de proinsulinémie mesurée au terme du jeûne (33).

De nouveaux kits de dosage de la proinsuline ont été commercialisés depuis la publication de ces études. Pour l'instant aucune observation publiée n'a remis en cause ces valeurs seuils de 5 et 22 pmol/l.

d. Le béta-hydroxybutyrate plasmatique (bOH)

Même si des observations contradictoires ont été rapportées (36, 37), la plupart des études montrent qu'un béta-hydroxybutyrate plasmatique supérieur à 2700 $\mu\text{mol/l}$, alors que la glycémie cocomitante est inférieure à 0,60 g/l, permet d'éliminer une sécrétion inappropriée d'insuline avec une sensibilité et une spécificité proche de 100 % (12, 38), ce que ni l'insulinémie, ni le C-peptide ne sont capables de faire (38).

e. Dosage des agents insulinosécrétagogues

La recherche de sulfamides hypoglycémisants et de glinides est le seul élément biologique permettant d'affirmer la prise cachée de ces médicaments. La recherche de sulfamides hypoglycémisants doit se faire sur un échantillon sanguin prélevé idéalement lors de l'hypoglycémie ou le plus rapidement possible après l'épisode d'hypoglycémie, dans la mesure où la plupart des sulfamides sont rapidement éliminés du sang après une prise unique.

f. Dosage des anticorps anti-insuline ou anti-récepteur de l'insuline

La présence d'anticorps anti-insuline est d'interprétation difficile dans la mesure où elle peut, non seulement être le témoin d'une hypoglycémie auto-immune (39) mais également être retrouvée chez des sujets sains voire chez des patients avec un insulinome (40). L'hypoglycémie auto-immune est une entité rare décrite essentiellement chez des sujets d'origine japonaise (41, 42). Chez les sujets qui ne sont pas d'origine asiatique, on la décrit essentiellement chez des patients porteurs de myélome multiple ou de lupus érythémateux disséminé (43-45). L'utilisation de traitements tels que le méthimazole a également été rapporté dans la genèse de ces hypoglycémies auto-immunes (46). Il s'agit classiquement d'hypoglycémies volontiers post-prandiales mais pouvant également survenir à jeun. Les anticorps anti-insuline se fixent sur les molécules d'insuline synthétisées physiologiquement et relarguent cette insuline dans un second temps, sans qu'il y ait de lien avec le niveau glycémique du moment. Ces anticorps sont alors responsables d'une hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline. Sur le plan biologique, on observe, outre l'hypoglycémie, une élévation majeure de l'insuline, du C-peptide et de la proinsulinémie.

La responsabilité des anticorps anti-récepteur de l'insuline dans les hypoglycémies est encore plus exceptionnelle puisque moins de 20 patients avec cette pathologie ont été rapportés dans la littérature mondiale. Il s'agit souvent d'un contexte particulier: lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, cirrhose biliaire primitive, maladie coeliaque, syndrome d'insulinorésistance sévère... (47, 48).

g. Recommandations du consensus de la Société Française d'Endocrinologie (27)

Lorsque la glycémie est inférieure à 0,45 g/l (2,5 mmol/l)

- une insulïnémie inférieure à 3 mUI/l associée à un C-peptide sérique inférieur à 0,6 ng/ml sont en faveur, soit d'une hypoglycémie non médiée par l'insuline, soit d'injections d'analogues de l'insuline non reconnus par le dosage d'insuline. Le diagnostic de sujet sain doit être posé avec une extrême prudence devant ce bilan.
- une insulïnémie supérieure ou égale à 3 mUI/l et/ou un C-peptide supérieur ou égal à 0,6 ng/ml sont en faveur du diagnostic d'insulinome ou de nésidioblastose. Une prise cachée de sulfamides hypoglycémisants ou de glinides sera éliminée par une recherche spécifique, à effectuer sur un prélèvement réalisé au moment de l'hypoglycémie. Si l'insulïnémie est très supérieure à 3 mUI/l associée à un C-peptide supérieur à 0,6 ng/ml ou s'il existe un contexte clinique particulier, le dosage d'anticorps anti-insuline sera réalisé.
- une insulïnémie très supérieure à 3 mUI/l associée à un C-peptide inférieur à 0,6 ng/ml sont en faveur du diagnostic d'injection d'insuline exogène. Exceptionnellement la présence d'anticorps anti-récepteur de l'insuline (47) ou l'existence d'une mutation du récepteur de l'insuline (49) peut donner un tableau biologique proche.

Lorsque la glycémie est comprise entre 0,45 et 0,60 g/l

- une proinsulïnémie inférieure à 5 pmol/l associée à un bêta-hydroxybutyrate plasmatique supérieur à 2700 μ mol/l sont retrouvés chez des sujets sains.
- une proinsulïnémie supérieure à 22 pmol/l ou un bêta-hydroxybutyrate plasmatique inférieur ou égal à 2700 μ mol/l sont en faveur d'un insulinome ou d'une nésidioblastose.

6. ET S'IL N'Y A PAS D'HYPOGLYCÉMIE AU TERME DU JEÛNE?

L'absence de glycémie inférieure à 0,60 g/l permet dans la majorité des cas d'écarter l'hypothèse de malaises hypoglycémiques. Cependant en cas de forte suspicion clinique d'hypoglycémie organique un test au glucagon, une HGPO 75g pendant 5 heures ou un repas test peuvent être proposés en deuxième intention.

CONCLUSION

L'épreuve de jeûne de 72 heures reste l'épreuve de référence dans le diagnostic des hypoglycémies du sujet non diabétique. Elle est réalisée lorsque les causes évidentes d'hypoglycémies ont été écartées et si le dosage des paramètres de la sécrétion insulïnique n'a pas pu être réalisé lors d'une hypoglycémie spontanée. Au terme des 72 heures de jeûne, l'absence d'hypoglycémie permet d'écarter dans la majorité des cas l'hypothèse d'une hypoglycémie organique. Une insulïnémie \geq 3 mUI/l associée à un C-peptide \geq 0,6 ng/ml et à une proinsulïnémie \geq 5 pmol/l permet d'affirmer le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline, lorsque la glycémie est inférieure à 0,45 g/l. Un bêta-hydroxybutyrate inférieur à 2700 μ mol/l au terme du jeûne conforte ce diagnostic. En revanche une insulïnémie inférieure à 3 mUI/l lors d'une hypoglycémie ne permet pas d'écarter le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline.

Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, 24 chemin de Pourville, TSA 30030 31059,

Centre Hospitalier Universitaire Rangueil-Larrey, Université Paul Sabatier et INSERM U1037, Toulouse, France

Adresse pour la correspondance : Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, 24 chemin de Pouvoirville, TSA 30030 31059, Centre Hospitalier Universitaire Rangueil-Larrey, Université Paul Sabatier et INSERM U1037, Toulouse, France

Email : vezzosi.d@chu-toulouse.fr - bennet.a@chu-toulouse.fr - grunenwald.s@chu-toulouse.fr - caron.p@chu-toulouse.fr

■ HYPOGLYCEMIA IN NON-DIABETIC PATIENTS: WHEN IS THE
■ 72 HOUR-FAST TEST REQUIRED AND HOW CAN IT BE INTERPRETED?

■ by **Delphine VEZZOSI, Antoine BENNET, Solange GRUNENWALD**
■ and **Philippe CARON** (Toulouse, - France)

■ ABSTRACT

■ Whereas hypoglycaemia is uncommon in non-diabetic patients, it is a frequent reason for
■ consultation. Indeed hypoglycaemia is easily mentioned by patients or their doctors to explain
■ sometimes very atypical symptoms. Hypoglycaemia is confirmed when criteria of Whipple's
■ triad are fulfilled. If a venous sample cannot be collected when hypoglycemia occurs sponta-
■ neously, a 72 hour-fast test should be performed first to affirm the reality of hypoglycaemia
■ and second to help the etiological diagnosis. Before carrying out this long and expensive test,
■ the obvious causes of hypoglycaemia must be ruled out: iatrogenic, severe prolonged under-
■ nutrition, liver or renal deficiency, adrenal insufficiency, IGF-II or pro-IGF-II secreting
■ tumours...

■ At the time of hypoglycemia, plasma insulin ≥ 3 mUI/l, C-peptide ≥ 0.6 ng/ml, proin-
■ sulin ≥ 5 pmol/l associated with plasma beta-hydroxybutyrate ≤ 2700 μ mol/l provide
■ evidence for inappropriate insulin secretion. The lack of hypoglycaemia after a 72 hour-fast
■ test rules out, in the majority of cases, organic hypoglycaemia.

Key-words: hypoglycaemia, insulinoma, 72 hour-fast test.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Mitrakou A., C. Ryan, T. Veneman, et al.** Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991, **260**: E67-74. - 2. **Whipple A.** The surgical therapy of hyperinsulinism. *Journal International de Chirurgie* 1938. - 3. **No authors listed.** Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987, **10**: 95-99. - 4. **Macaron C.I., A. Kadri, Z. Macaron.** Nucleated red blood cells and artifactual hypoglycemia. *Diabetes Care* 1981, **4**: 113-115. - 5. **No authors listed.** Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005, **28**: 1245-1249. - 6. **Cryer P.E., L. Axelrod, A.B. Grossman, et al.** Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 709-728. - 7. **Service F.J., N. Natt.** The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**: 3973-3974. - 8. **Marks V.** Recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. *Clinical Endocrinology* 1992, **37**: 309-316. - 9. **Murad M.H., F. Coto-Yglesias, A.T. Wang, et al.** Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 741-745. - 10. **Fournier J.P., L. Azoulay, H. Yin, et al.** Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med* 2015, **175**: 186-193. - 11. **Service F.** Hypoglycemic disorders. *New England Journal of Medicine* 1995, **332**: 1144-1152. - 12. **Placzkowski K.A., A. Vella, G.B. Thompson, et al.** Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 1069-1073. -

13. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989, **18**: 103-121. - **14. Miller S.I., R.J. Wallace, Jr., D.M. Musher, et al.** Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med* 1980, **68**: 649-654. - **15. Mattingly D., S. Bhanji.** Hypoglycaemia and anorexia nervosa. *J R Soc Med* 1995, **88**: 191-195. - **16. Fukuda I., N. Hizuka, Y. Ishikawa, et al.** Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006, **16**: 211-216. - **17. Tietge U.J., C. Schoffl, K.W. Ocran, et al.** Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998, **93**: 997-1000. - **18. de Groot J.W., B. Rikhof, J. van Doorn, et al.** Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007, **14**: 979-993. - **19. Habra M.A., R. Nunez, H. Chuang, et al.** Fatal hypoglycemia in malignant pheochromocytoma: direct glucose consumption as suggested by (18)F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging. *Endocrine* 2010, **37**: 209-212. - **20. Nauck M.A., M. Reinecke, A. Perren, et al.** Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**: 1600-1605. - **21. Gregersen G., J.J. Holst, A. Trankjaer, et al.** Case report: somatostatin producing teratoma, causing rapidly alternating extreme hyperglycemia and hypoglycemia, and ovarian somatostatinoma. *Metabolism* 2002, **51**: 1180-1183. - **22. Service F.** Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999, **28**: 519-532. - **23. Hirshberg B., A. Livi, D.L. Bartlett, et al.** Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, **85**: 3222-3226. - **24. Quinkler M., F. Strelow, M. Pirlich, et al.** Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: a retrospective monocentric study of 23 cases. *Horm Metab Res* 2007, **39**: 507-510. - **25. van Bon A.C., N. Benhadi, E. Endert, et al.** Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009, **67**: 274-278. - **26. Service F.J., A.J. Dale, L.R. Elveback, et al.** Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976, **51**: 417-429. - **27. Agin A., A. Charrie, K. Chikh, et al.** Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013, **74**: 174-184. - **28. Hojlund K., M. Wildner-Christensen, O. Eshoj, et al.** Reference intervals for glucose, beta-cell polypeptides, and counterregulatory factors during prolonged fasting. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **280**: E50-58. - **29. Heller S.R., P.E. Cryer.** Hypoinsulinemia is not critical to glucose recovery from hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1991, **261**: E41-48. - **30. Merimee T.J., S.E. Fineberg.** Homeostasis during fasting. II. Hormone substrate differences between men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973, **37**: 698-702. - **31. Vezzosi D., A. Bennet, J. Fauvel, et al.** Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007, **157**: 75-83. - **32. Basu A., M. Sheehan, G. Thompson, et al.** Insulinoma in chronic renal failure: a case report. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2002, **87**: 4889-4891. - **33. Guettier J.M., A. Lungu, A. Gooding, et al.** The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, **98**: 4752-4758. - **34. Yoshida R., K. Ohkubo, Y. Akehi, et al.** Clinical application of the different cross-reactivities of anti-insulin antibodies to insulin lispro to evaluate endogenous insulin secretion. *Clin Chim Acta* 2013, **415**: 250-254. - **35. Kao P., R. Taylor, F. Service.** Proinsulin by immunochemiluminometric assay for the diagnosis of insulinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994, **78**: 1048-1051. - **36. Wiesli P., C. Schmid, A. Perren, et al.** Hypoglycemia in response to glucose and glucagon in insulinoma patients with a negative prolonged fast: functional and morphological properties. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004, **27**: 832-838. - **37. Soh A.W., P.C. Kek.** Insulinoma in a Patient with Normal Results from Prolonged fast and Glucagon-induced Hypoglycemia. *Endocr Pract* 2010, **16**: 838-841. - **38. O'Brien T., P.C. O'Brien, F.J. Service.** Insulin surrogates in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77**: 448-451. - **39. Archambeaud-Mouveau F., M.C. Huc, S. Nadalon, et al.** Autoimmune insulin syndrome. *Biomed Pharmacother* 1989, **43**: 581-586. - **40. Fushimi H., S. Tsukuda, T. Hanafusa, et al.** A case of insulin autoimmune syndrome associated with small insulinomas and rheumatoid arthritis. *Endocrinol Jpn* 1980, **27**: 679-687. - **41. Hirata Y., Y. Uchigata.** Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994, **24 Suppl**: S153-157. - **42. Basu A., F.J. Service, L. Yu, et al.** Insulin autoimmunity and hypoglycemia in seven white patients. *Endocr Pract* 2005, **11**: 97-103. - **43. Redmon B., K.L. Pyzdrowski, M.K. Elson, et al.** Hypoglycemia due to an insulin-binding monoclonal antibody in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 1992, **326**: 994-998. - **44. Halsall D., M. Mangi, M. Soos, et al.** Hypoglycemia due to an insulin binding antibody in a patient with an IgA-kappa myeloma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007, **92**: 2013-2016. - **45. Blakeshear P.J., H.E. Rotner, K.A. Kriaciunas, et al.** Reactive hypoglycemia and insulin autoantibodies in drug-induced lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1983, **99**: 182-184. - **46. Hakamata M., M. Itoh, Y. Sudo, et al.** Insulin autoimmune syndrome after the third therapy with methimazole. *Intern Med* 1995, **34**: 410-412. - **47. Redmon J.B., F.Q. Nuttall.** Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, **28**: 603-618, vii. - **48. Moller D.E., R.E. Ratner, D.G. Borenstein, et al.** Autoantibodies to the insulin receptor as a cause of autoimmune hypoglycemia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988, **84**: 334-338. - **49. Hojlund K., T. Hansen, M. Lajer, et al.** A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes* 2004, **53**: 1592-1598.