

Hypoglycémie (206)

Professeur Serge HALIMI

Novembre 2002 (Mise à jour Février 2005)

Résumé :

L'hypoglycémie correspond à une baisse du glucose sanguin en dessous de 0,5 g/l (2,8 mmol/l). Son diagnostic associe des données cliniques (signes fonctionnel d'appel) nombreuses et peu spécifique, à un signe biologique, la glycémie basse. L'épreuve de jeûne est indispensable pour statuer sur un diagnostic positif, s'il n'y a pas eu de précédents malaises connus.

Mots-clés :

Hypoglycémie de jeûne, hypoglycémie post-prandiale, hypoglycémie iatrogène, hypoglycémies factices, insulinome, neuroglycopénie, réponse adrénagique, épreuve de jeûne de Conn.

Références :

- Précis de diabétologie - Editions Pradel Paris 1990 (en français)

Exercices :

1. Définitions

Si le diagnostic d'hypoglycémie est évoqué sur la clinique, seule la confirmation biologique permet de l'affirmer : **signe essentiel glycémie \leq à 0.50 g/l (2.8mmol/l)**. Cette valeur peut être « dépistée » par un lecteur de glycémie capillaire mais seuls les dosages de laboratoires sont en mesure de l'affirmer avec certitude (sur sang contenant un inhibiteur de glycolyse).

La triade de Wipple, est la caractéristique indiscutable pour déclencher les examens complémentaires nécessaire à l'enquête étiologique d'hypoglycémie, seulement on se trouve rarement confronté à un cas aussi trivial. Elle se caractérise en effet par : une glycémie inférieure à 0,50 g/l, associée à des symptômes typiques et calmés par la prise de sucre.

Chaque signe clinique pris isolément n'est en rien spécifique mais la chronologie, le regroupement des symptômes et la coexistence d'une glycémie basse prouvée sont seuls caractéristiques. Malheureusement, cette exigence médicale est trop souvent ignorée, et le diagnostic évoqué ou porté hâtivement.

Les hypoglycémies les plus **fréquentes** sont **celles secondaires au traitement médicamenteux** (iatrogènes) **chez les sujets diabétiques** (certains antidiabétiques oraux ou l'insuline). Hors de ce contexte, on distingue principalement les hypoglycémies de jeûne (ou très éloignés de la dernière prise alimentaire) des hypoglycémies post-prandiales précoces ou tardives. Parmi les causes d'hypoglycémies de jeûne, **l'insulinome**, tumeur à 90% bénigne du pancréas endocrine sécrétant de l'insuline de façon autonome et inadaptée, quoique rare, doit être bien connu des cliniciens car son diagnostic est souvent retardé de plusieurs mois ou années et parce qu'il repose sur l'épreuve de jeûne qui expertise nombre de situations cliniques ambiguës et constitue un très beau modèle d'exploration fonctionnelle. D'autres causes rares, mais non exceptionnelles, doivent aussi être connues chez l'adulte comme chez l'enfant. Enfin, il convient de préciser que le cadre des **hypoglycémies post prandiales ou**

post stimulatives ou réactives recouvre des entités fort discutées quoique réelles mais aux contours suffisamment mal délimités pour que persistent un doute chez quelques sujets. L'interrogatoire (symptômes, circonstances et horaires) occupe donc une place centrale, aidé de quelques examens biologiques antérieurs il permet souvent de clarifier rapidement les choses et de réfuter un diagnostic de « suspicion » d'hypoglycémie handicapant le sujet de longue date.

Les symptômes : Sueur, tremblement, yeux brouillés ou double vision, faiblesse, faim, confusion, vertige, anxiété, frisson...

2. Rappels physiologiques

- Chez le sujet normal, **la glycémie varie entre 0.8 en fin de nuit et 1.2 g/l 1h30 après un repas (4.4 - 6.7 mmol/l)**.
- Il est possible de trouver des glycémies à jeun ou après effort entre 0.6 et 0.8g/l chez des sujets jeunes et/ou très sportif mais généralement sans aucun signe d'appel.
- Glucose principal substrat énergétique du cerveau : 600 kcal/J (150g), 70 mg/min ; réserves de glycogène cérébral très faibles
- Glucose carburant quasi exclusif sauf si jeûne prolongé (utilisation progressive des corps cétoniques, tolérance de glycémies < 0.50 g/l)
- Glucose --> passage barrière hémoméningée --> Neurones --> Glycolyse --> ATP --> maintien de l'activité de la pompe Na/K dépendant de l'ATPase => glucose = substrat vital pour le cerveau. Passage de la barrière hémoméningée (Glut 1*) puis à l'intérieur des neurones (Glut 3*) : transporteurs du glucose dont l'activité est facilitée par hypoglycémie chronique et réduite par l'hyperglycémie chronique (* dont les Km très bas garantissent un passage de glucose vers le SNC même pour des niveaux glycémiques faibles).

3. Physiopathologie de l'hypoglycémie

- **Neuroglucopénie** : carence en glucose dans le SNC à partir de < 0.6 g/l <=> vitesse de transport < à la vitesse de glycolyse => baisse de l'activité de la pompe Na/K dépendant de l'ATPase => oedème cérébral --> trouble fonctionnel puis lésion irréversible = signes neuropsychiatriques à minima --> à majeurs, séquelles neurologiques irréversibles (profondeur et durée).
- Réactions d'adaptation à l'hypoglycémie : réponse neuro-hormonale, hormones
- contre-régulatrices (adrénaline => signes adrénérgiques = CV, sudation) => dits signes d'alarme.
- Les autres hormones participent à la réponse hormonale : glucagon, cortisol et GH (hormone de croissance) leur déficit peut constituer une cause d'hypoglycémie de jeûne

4. Signes cliniques d'hypoglycémie

- **Aucun signe n'est spécifique** --> retard diagnostique fréquent --> importance de l'affirmation biologique (indispensable; sauf si urgence traitement préalable obligatoire).

- **Signes de neurogluopénie**
- **Riposte sympathico-adrénergique** : mais possibles signes équivalents si cataglycémie chute rapide de la glycémie sans atteindre un niveau < normale (diabète traité surtout et hypoglycémies post-prandiales).
- **A minima** : tremblements, éblouissements, diplopie, céphalées, difficulté à se concentrer sur des actes simples, irritabilité, troubles de l'humeur, troubles de l'élocution; accélération du pouls et perception des battements cardiaques, de tremblements internes, sudation, fringale, asthénie.

Hypoglycémies plus sévères :

4.1. Manifestations neurologiques et psychiatriques

- syndromes moteurs déficitaires (tout peut s'observer)
- troubles de conscience avec manifestations psychiatriques durant de quelques heures à quelques jours, confuso-onirique, pseudo ébrieux, actes délictueux parfois.
- coma convulsif, crises comitiales (seuil épileptogène abaissé), coma spastique, trismus, Babinsky bilatéral, inefficacité des anti-convulsivants et efficacité de l'apport glucosé.
- coma parfois calme, presque toujours humide, pâle (sudation abondante), hypothermie.
- EEG : disparition des ondes alpha et apparition d'ondes lentes.

Tout syndrome neurologique ou psychiatrique inexplicé doit faire rechercher une hypoglycémie.

4.2. Manifestations cardio-vasculaires

- poussée hypertensive,
- angor non lié à l'effort et corrigé par le resucrage,

4.3. Complications et séquelles

- œdème cérébral post-hypoglycémique,
- OAP
- neuropathie périphérique irréversible voire évolutive,
- troubles neuro-psychiques durables = démence, Sd extra-pyramidal, choréo-athétose, comitialité séquellaire.
- troubles amnésiques graves, comitialités, déficits moteurs, démences.
- tassement, fractures vertébrales.

5. Physiopathologie et étiologie des principales causes d'hypoglycémie

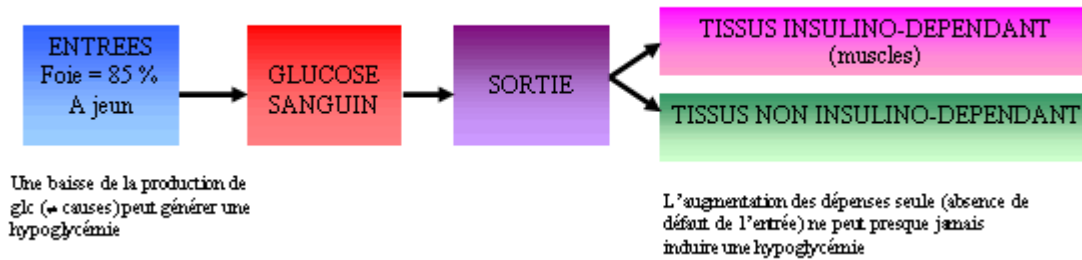


Schéma : régulation physiologique simplifiée de la glycémie (Euglycémie)
(S. Halimi)

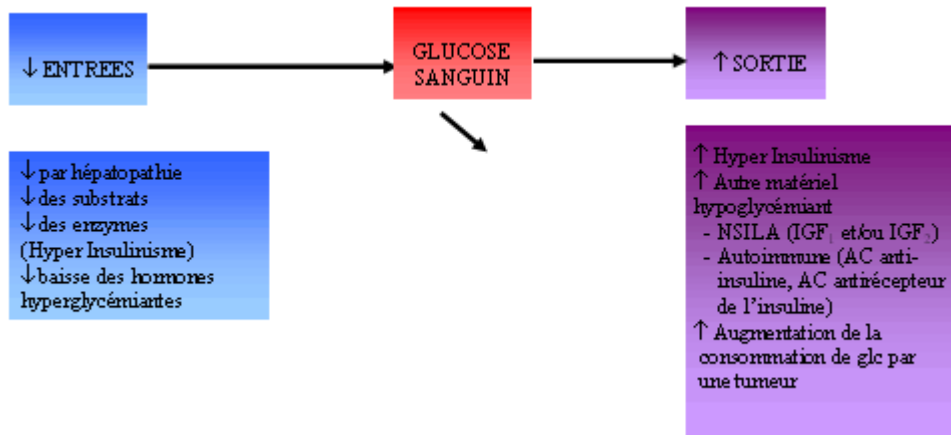


Schéma : situation d'hypoglycémie déséquilibrée entrées / sorties grands mécanismes explicatifs
(S. Halimi)

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic positif

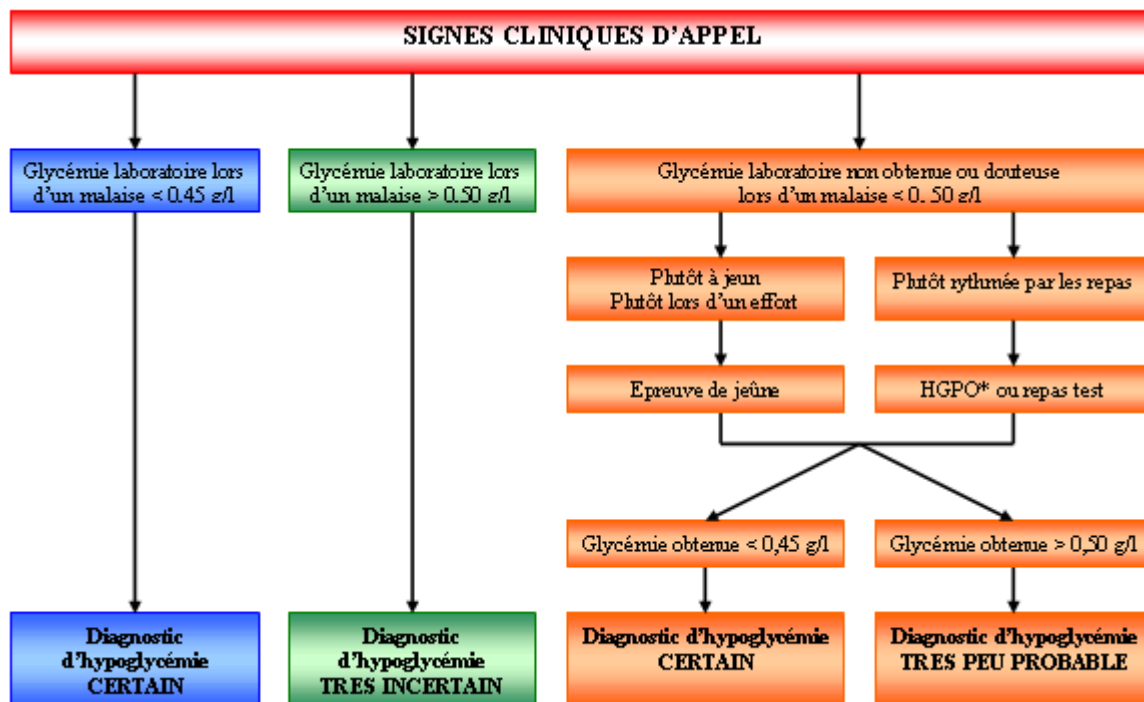


Schéma : diagnostic d'une hypoglycémie

(S. Halimi)

- repose sur la clinique : horaire par rapport aux prises alimentaires, hypoglycémies de jeûne ou post-prandiales
- voir figure : de jeûne peut aussi signifier post-prandiale très tardif par exemple si associant autonomie adénomateuse de l'insulinosécrétion et effort musculaire => des malaises hypoglycémiques précoces et non après une période de jeûne prolongée (>12 heures). De même si la tumeur sécrétant du matériel hypoglycémiant est très active (insulinome malin, adénome volumineux, autres causes sévères). Ceci définit certaines formes cliniques particulières d'hypoglycémies de jeûne.
- place clé du dosage couplé glycémie* (<0.5 g/l) + insulïnémie + C.peptide au moment d'un malaise (*glycémie veineuse laboratoire car les glycémies capillaires sur lecteur peuvent sous estimer le niveau glycémique. *Attention aux tubes ne contenant pas d'inhibiteurs de glycolyse qui après quelques dizaines de minutes contiennent très peu de glucose (pseudo hypoglycémie) par consommation du glucose par les hématies).
- épreuve de jeûne de Conn = jeûne hydrique (ni café ni thé, ni tabac) sous surveillance médicale hospitalière rigoureuse, durant 24 à 72 h , glycémies capillaires (GC) pour surveillance rapprochée, glycémies laboratoire (GL) toutes les 4h systématiques + corps cétoniques et AGL + Insulïnémie (IRI) et C.peptide (C.p) même en l'absence de malaise.
- en cas de malaise GC pour vérifier sa nature si ≤ 0.5 g/l : coupler une mesure supplémentaire GL + IRI + C.p avant tout resucrage (per-os ou intraveineux).
- Le suivi des corps cétoniques urinaires et surtout plasmatiques servira de témoin de jeûne bien observé.

6.2. Diagnostic étiologique

6.2.1. Hypoglycémie de cause exogène

6.2.1.1. Hypoglycémie médicamenteuse

De nombreux médicaments peuvent provoquer des hypoglycémies. Les hypoglycémies dues aux médicaments sont très fréquentes, récurrentes chez un patient et peuvent être graves. Certains médicaments sont hypoglycémiant par eux mêmes, d'autres peuvent accroître l'action des ADO. Les ADO demeurent les principales causes d'hypoglycémies iatrogènes avec l'insulinothérapie. Ce sont les insulinosécréteurs et surtout et surtout les sulfamides hypoglycémiant (renvoi corpus diabète type 2) qui sont en cause. La Metformine, les inhibiteurs des alpha-glucosidases (Acarbose, Miglitol), les thiazolidine-diones ne sont jamais responsables d'hypoglycémies s'ils ne sont pas associés aux insulino-sécréteurs ou à insuline.

Classe médicamenteuse	Médicament	Mécanisme
Antidiabétiques Oraux	Sulfamides GLinides	Stimulation insulinosécrétion
Antiarythmique	Cibenzoline Disopyrapide Quinine Flécaïne	Insulinosécrétion
Anti-inflammatoire	Aspirine Indométhacine Acétaminophène Propoxyphène	Insulinosécrétion
Anti-infectieux	Sulfaméthoxazole Pentamidine	Insulinosécrétion Lyse cellule β
Hypotenseur	Béta-bloquant IEC	Production hépatique de glucose
Hypolipémiant	Fibrate	Sensibilité à l'insuline
Anti-dépresseur	fluoxétine	Stimulation des cellules β
AUTRE	Pénicillamine Carbimazole	Immunité

[Tableau : Médicaments potentiellement hypoglycémiant](#)
(S. Halimi)

6.2.1.2. Hypoglycémie factice

- Dans le cas d'une **hypoglycémie factice par auto-injection d'insuline**, les glycémies basses sont contemporaines d'insulinémies très élevées et d'un C-peptide indosable.
- Une situation délicate est constituée par l'**hypoglycémie factice par auto-administration de sulfamides hypoglycémiant**, ici insulinémies et C-peptides sont élevés, des études pharmacologiques plasmatiques et urinaires sont à pratiquer ainsi qu'une enquête clinique très soignée.

6.2.2. Hypoglycémie de cause tumorale

6.2.2.1. Insulinome

- 50% des insulinomes font une hypoglycémie durant les 24 premières heures, environ les 2/3 "parlent" dans les 48 premières heures et 90 à 100% dans les 72 h de jeûnes. En somme très peu d'insulinomes nécessitent une épreuve dynamique: test de provocation de l'insulinosécrétion (glucagon, leucine, tolbutamide) qui ne sont pas sans danger et restent d'interprétation délicate (chevauchement des valeurs normales hautes et des valeurs pathologiques).
- **Affirment le diagnostic :**
 - Glycémie laboratoire $<0.5\text{g/l}$
 - Insulinémies élevées non freinées malgré l'hypoglycémie (mais souvent dans la fourchette de normalité du laboratoire mais en regard de glycémie infra-normale) d'où l'**intérêt du rapport insulinémie (mcU/ml) /glycémie (mg/dl) >4**

- Dans certains ouvrages, l'interprétation des résultats peut être fait à partir d'un autre indice (équivalent), appelé indice de Turner, exprimé de la façon suivante : La valeur est inférieure à 30 chez le témoin, inférieure à 100 chez l'obèse, et supérieur à 150 en cas d'insulinome.

$$\text{Indice de Turner} = \frac{\text{insulinémie (mU/l)}}{\text{Glycémie (mg/dl)} - 30} \times 100$$

[Schéma : Indice de Turner](#)
(Tous droits réservés)

- Des tests de stimulations par tolbutamide ou glucagon sont classiquement décrits mais très peu utilisés car dangereux (hyperstimulation de l'insulinosécrétion et résultats mal codifiés).
- **L'affirmation du diagnostic d'insulinome impose** : la recherche d'autres endocrinopathies dans le cadre d'une polyadénomatoze de type I (MEN I) : adénomes parathyroïdiens, hypophysaires ou pancréatiques : VIPomes ou gastrinomes.
- **Dans un contexte d'hypoglycémie de jeûne lorsqu'il ne s'agit pas d'insulinome, d'autres examens sont plus rarement demandés** (causes rares + examens très spécialisés) :
 - dosage de proinsuline (hyper-proinsulinémie des tumeurs langerhansiennes) :
 - recherches d'anticorps anti-insuline et/ou anti-récepteur de l'insuline *
 - recherche de facteurs de croissance hypoglycémiantes paranéoplasiques : IGF II dits autrefois NSILA* (*examens réalisés par très peu de laboratoires).

Localisation et traitement des insulinomes :

- Le traitement est chirurgical, il sera aussi limité à la tumeur (si bénigne) que possible, des pancréatectomies partielles sont parfois rendues nécessaires de par l'absence de localisation précise de l'adénome (*Ne jamais aller à la recherche chirurgicale d'un insulinome sans certitude diagnostique hypoglycémie par hyperinsulinisme autonome totalement affirmé).
- La localisation pré-opératoire est difficile, trompeuse et décevante : adénome le plus souvent < 15 mm de diamètre et tissu pancréatique hétérogène (faux +), tumeur n'importe où dans le pancréas,
- La tumeur est unique et bénigne dans 86% des cas, rarement multiple (7%), maligne (6%)
- La localisation en échographie, écho-endoscopie, TDM, artériographie, ne permet de localiser que 40-60% des tumeurs, (toutefois des données plus récentes valorisent les performances de l'écho-endoscopie pré-opératoire et du scanner hélicoïdal ainsi que des dosages étagés d'insuline)
- Intérêt d'une équipe médico-chirurgicale spécialisée très compétente avec palpation et écho per-opératoires.
- Le suivi glycémique continu après résection d'une zone suspecte est très déterminant.
- Pas d'inertie pancréatique post-opératoire.
- hypo post stimulatives liées au glucose : approche diététique, suivi à la recherche d'un diabète.

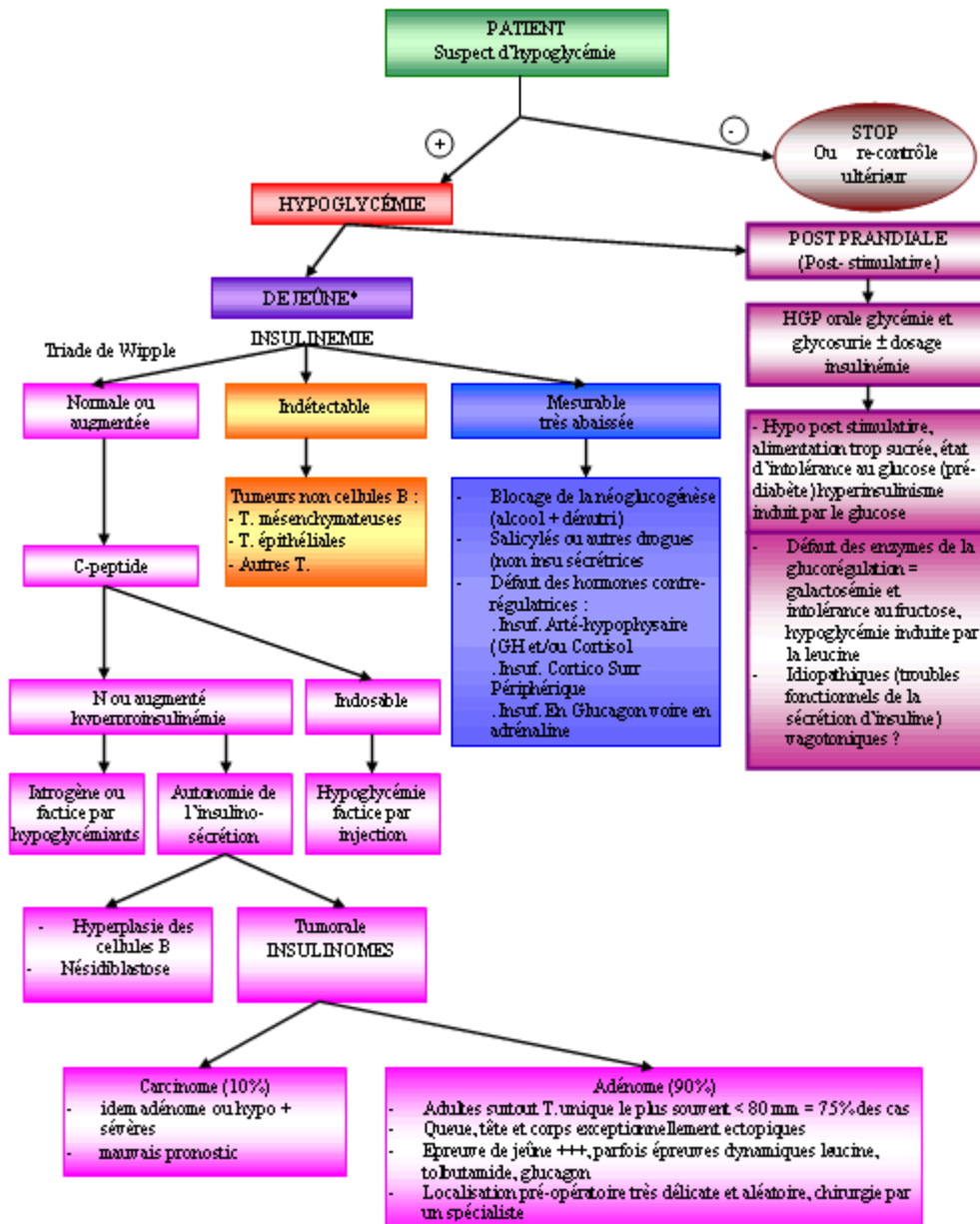
- autres hypoglycémies nutritionnelles : prise en charge diagnostique et thérapeutique très spécialisée (galactosémie, intolérance au fructose et hypersensibilité à la leucine).

6.2.2.2. Hypoglycémies par tumeur extra-pancréatiques

- **Les hypoglycémies par tumeurs extra-pancréatiques** (tumeurs mésoenchymateuses, hépatomes, corticosurrénales) sont généralement aisément affirmées dans un contexte évocateur, toutefois la réalisation d'une courte épreuve de jeûne (grande quantité de matériel hypoglycémiant IGF II) enregistre une évolution hypoglycémique en regard d'insulinémies indosables, les mesures décrites ci-dessus seront secondairement faites grâce à la réalisation de plasmathèque à chaque temps de l'épreuve.
- Des situations peuvent **entraver la production hépatique de glucose** (néoglucogénèse, glycolyse) hépatites fulminantes, hépatomes, métastases hépatiques, cirrhoses, insuffisances hépato-cellulaires évoluées.
- Les hypoglycémies secondaires à des insuffisances des hormones contre-régulatrices : cortisol et GH s'inscrivent dans des cadres cliniques évocateurs : Addison, hypopituitarisme. La substitution règle le problème. Ces situations sont rares chez l'adulte

6.2.3. En somme un bilan d'hypoglycémie et son traitement requièrent une équipe très spécialisée

L'alcool peut par son propre métabolisme hépatique, s'accompagner de l'inhibition de la néoglucogénèse et des hypoglycémies de jeûne : chez l'enfant, chez l'adulte non alcoolique lorsque l'ingestion d'alcool s'inscrit dans un contexte de jeûne, les alcoolémies sont modérées mais le diagnostic est souvent confondu avec un coma éthylique.



Arbre diagnostic : patient suspect d'hypoglycémie
(S. Halimi)

6.3. Autres causes d'hypoglycémie

6.3.1. Hypoglycémie auto-immune

Elle est rare et se rencontre principalement chez des patients présentant des maladies de type polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux ou vascularite.

Deux causes sont alors possibles :

- Soit hypoglycémie médicamenteuse générée par le traitement de fond de maladie
- Soit activité activatrice des récepteurs à l'insuline par une dysglobuline (principalement IgM) rencontrée au cours de ces maladies.

6.3.2. Hypoglycémies post-stimulatives

Très discutée, son existence est pourtant certaine, chez les patients gastrectomisés ou ayant une pyloroplastie. L'hypoglycémie est ici due à un asynchronisme entre la digestion et les hormones gastro-intestinales (GIP, GLP1).

En effet, une irruption brutale au niveau intestinal de sucre contenu dans le bol alimentaire, associé à un des hormones gastro-intestinales, peuvent donner lieu à des hypoglycémies survenues 1h30 à 2h après la prise des repas, caractérisées par des signes neuro-adrénergiques, mais sans signes neuroglucopéniques.

Cependant, ce diagnostic ne sera évoqué que si la glycémie est basse ($< 0,5$ g/l).