



Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge

Rev Med Suisse 2013; 9: 1186-91

A. Dufey
B. Köhler Ballan
J. Philippe

Non diabetic hypoglycemia: diagnosis and management

Organic or non diabetic hypoglycemia (NDH) is a rare disease when it is confirmed, but is often confounded with low blood glucose concentration (between 3 and 4 mmol/l), which is much more frequent. NDH's definition requires the Whipple triad (plasma glucose level <2.8 mmol/l, symptoms of neuroglycopenia and their relief with administration of sugar). The diagnostic approach needs to differentiate the healthy from the sick patient, whose hypoglycemia causes are multiple and frequent, such as: toxic (medicament, OH), organ deficiency, denutrition and sepsis. When hypoglycemia is suspected, without evident causes in healthy persons, it should be investigated by a 72 h fast test, in order to guide the diagnosis. After confirmation of an endogenous hyperinsulinism only, sophisticated imaging should be done to localize the tumor and/or to exclude alternatives diagnosis.

L'hypoglycémie organique ou non diabétique (HND) est une entité rare lorsqu'elle est confirmée et est souvent confondue avec un abaissement de la glycémie (entre 3 et 4 mmol/l), quant à lui beaucoup plus fréquent. L'HND est définie par la triade de Whipple (glycémie plasmatique <2,8 mmol/l, présence de symptômes neuroglycopeniques et leur disparition à la prise de sucre). L'approche diagnostique différenciera l'individu «sain» de l'individu «malade», dont les causes d'hypoglycémie sont multiples et fréquentes : médicamenteuses, toxiques (OH), atteinte d'organe, dénutrition et sepsis. Lorsqu'une HND est suspectée sans cause évidente chez le sujet «sain», elle doit être investiguée par un test de jeûne afin d'orienter le diagnostic. L'imagerie n'intervient qu'après confirmation d'un hyperinsulinisme endogène et exclusion des autres diagnostics alternatifs.

INTRODUCTION

Le glucose est le principal substrat énergétique du cerveau (600 kcal/jour = 150 g d'hydrates de carbone) nécessaire à son bon fonctionnement et à sa survie. Les réserves cérébrales en glycogène sont très faibles, nécessitant le maintien constant d'une concentration plasmatique minimale de glucose. Ce maintien est le résultat de l'effet de nombreuses hormones dont l'insuline et le glucagon, de l'apport nutritionnel et de l'utilisation des réserves (glycogénolyse et néoglucogenèse) durant les périodes de jeûne. Une glycémie abaissée prolongée doit faire évoquer un déséquilibre des hormones régulant la glycémie (c'est-à-dire : hyperinsulinisme de jeûne dans l'insulinome) ou une altération des mécanismes neuro-humoraux compensatoires (c'est-à-dire hypocorticisme dans l'insuffisance surrénalienne).

L'objectif de cet article est de définir l'hypoglycémie organique, de rappeler ses bases physiopathologiques et de proposer une démarche diagnostique permettant d'écartier ses causes fréquentes et de rechercher ses étiologies rares dans des cas bien définis.

DÉFINITION DE L'HND ET PHYSIOLOGIE DES MÉCANISMES DE CONTRE-RÉGULATION

Historiquement, l'hypoglycémie est définie dans les années 30 par Allen O. Whipple, pionnier dans la chirurgie pancréatique, par un abaissement anormal de la glycémie veineuse, la présence de symptômes neuroglycopeniques et leur disparition avec la prise de sucre. Cette triade dite «de Whipple» définit encore aujourd'hui l'hypoglycémie organique ou non diabétique (HND). La valeur-seuil de l'hypoglycémie varie d'un individu à l'autre et est donc débattue. Cependant, le seuil de glycémie veineuse entre 2,8-3 mmol/l est actuellement retenu, 2,8 mmol étant la limite glycémique à laquelle apparaissent les symptômes neuroglycopeniques chez les volontaires sains.^{1,2}

Par ailleurs, il semble utile de rappeler que l'hypoglycémie chez le patient diabétique est définie par une valeur de glycémie capillaire inférieure à 3,9 mmol/l



par l'ADA (American Diabetes Association) en raison d'une altération de la réponse de contre-régulation liée au traitement antidiabétique.

Dans l'investigation d'une hypoglycémie non diabétique, seule la valeur plasmatique de la glycémie est fiable : les glucomètres capillaires sont souvent imprécis à des valeurs basses. Sur le plan physiologique, l'abaissement de la glycémie va engendrer, chez le sujet sain, une réponse contre-régulatrice afin de maintenir une glycémie plasmatique minimale. En effet, lorsque la glycémie atteint 4,5 mmol/l, la sécrétion d'insuline est inhibée, ce qui ralentit l'utilisation périphérique du glucose et lève le frein sur la néoglucogenèse hépatique.³ Il s'ensuit une série de sécrétions d'hormones de contre-régulation, dont la plus importante est le glucagon, produite par les cellules alpha du pancréas, stimulant la production hépatique de glucose par la glyco-génolyse. L'hormone de croissance et le cortisol sont sécrétés à des glycémies approchant 3-3,5 mmol et sont nécessaires principalement en cas de jeûne prolongé, lorsque les réserves en glycogène sont épuisées.

L'activation du système nerveux autonome va être responsable des symptômes neurovégétatifs, qui surviennent normalement avant les symptômes neuroglycopeniques (figure 1). Sur le plan clinique, il est souvent difficile de différencier entre ces deux types de symptômes qui sont, par ailleurs, assez peu spécifiques. La présence d'une amnésie ou d'une confusion est toutefois évocatrice de souffrance cérébrale et signe de neuroglycopenie.

ÉTIOLOGIES DE L'HND ET DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE (tableau 1 et figure 2)

Face à une suspicion clinique d'HND, il convient premièrement de différencier l'individu «malade» de l'individu apparemment en «bonne santé». Cette distinction est nécessaire pour orienter la démarche diagnostique.⁴

On recherchera, à l'anamnèse, la prise de toxiques comme l'alcool (HND par déplétion en glycogène ou par inhibition de la glyco-génolyse) ou de médicaments. Une revue systématique de 448 publications⁵ a relevé 164 médicaments liés à des hypoglycémies, en dehors des traitements antidia-

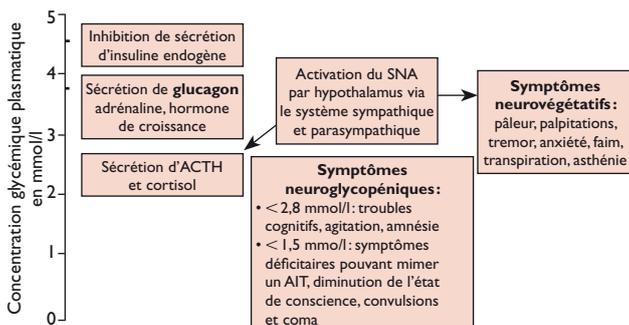


Figure 1. Mécanisme de contre-régulation et symptômes d'hypoglycémie

ACTH: adrénocorticotrophine; AIT: accident ischémique transitoire; SNA: système nerveux autonome.

Tableau 1. Etiologies et classification des hypoglycémies organiques ou non diabétiques (HND)

Individu malade ou sous traitement	Individu apparemment «sain»
<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments • Ethanol • Maladie aiguë <ul style="list-style-type: none"> – Insuffisances hépatique, rénale et cardiaque – Sepsis, malaria • Déficit hormonal <ul style="list-style-type: none"> – Cortisol et hormone de croissance – Glucagon et épinephrine chez diabétique • NICT <ul style="list-style-type: none"> – Tumeurs mésoenchymateuses, carcinoïdes, fibromateuses, hématologiques (myélome, lymphome), carcinomateuses (colorectale, CHC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperinsulinisme endogène <ul style="list-style-type: none"> – Insulinome – Hypoglycémie post-bypass gastrique – Hypoglycémie auto-immune (anticorps anti-insuline ou à ses récepteurs) • Hyperinsulinisme exogène <ul style="list-style-type: none"> – Hypoglycémie factice: injection d'insuline • Syndrome postprandial idiopathique <ul style="list-style-type: none"> – (Caveat: absence d'hypoglycémie vraie)
<p>NICT: non islet cell tumor (tumeur extrapancréatique) sécrétant de l'IGF-II, mais aussi IGF-I et insuline (insulin growth factor); CHC: carcinome hépatocellulaire.</p>	

bétiques, dont les plus cités sont les quinolones, la pentamidine, la quinine, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Il faut toutefois souligner que l'évidence des associations est de qualité moyenne à médiocre et qu'une cause médicamenteuse seule ne peut que rarement être retenue, à l'exception des traitements spécifiques du patient diabétique (insuline, sulfonylurée ou glinide). Le bilan doit ensuite être complété par un examen clinique et biologique à la recherche d'une atteinte d'organe (insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque), d'un sepsis, d'une dénutrition ou encore d'une insuffisance sur-rénalienne ou en hormone de croissance.

Chez l'individu «malade», une HND ou un abaissement glycémique (glycémie capillaire entre 3-4 mmol/l) est presque toujours d'origine multifactorielle et semble être, comme chez le patient diabétique de type 2, âgé, un marqueur de mauvais pronostic avec augmentation de la mortalité.^{6,7} L'incidence de l'HND confirmée est faible (estimée à 36/10 000 admissions),⁸ mais l'abaissement glycémique, quant à lui, est beaucoup plus fréquent et ne nécessite que rarement des investigations complémentaires. Le traitement repose sur un apport suffisant et fractionné en glucose et sur la correction des éventuelles pathologies en cause.

Dans les étiologies extrêmement rares d'hypoglycémie de jeûne chez les patients «malades», il faut encore rechercher une étiologie tumorale de type NICT (*non islet cell tumor*): tumeur généralement solide, de grande taille, et d'origine mésoenchymateuse ou épithéliale (tableau 1). L'hypoglycémie est due à la sécrétion tumorale d'une BIG IGF-II (*insulin-growth factor* de haut poids moléculaire), avec effet *insulin-like* par stimulation des récepteurs à l'insuline, avec augmentation de la consommation de glucose par le muscle et diminution de la néoglucogenèse.

Après exclusion de toutes les étiologies précitées, le sujet sera classifié apparemment «en bonne santé» et il s'agira de déterminer l'heure des hypoglycémies. En cas d'hypoglycémies postprandiales, on s'assurera de l'absence d'an-

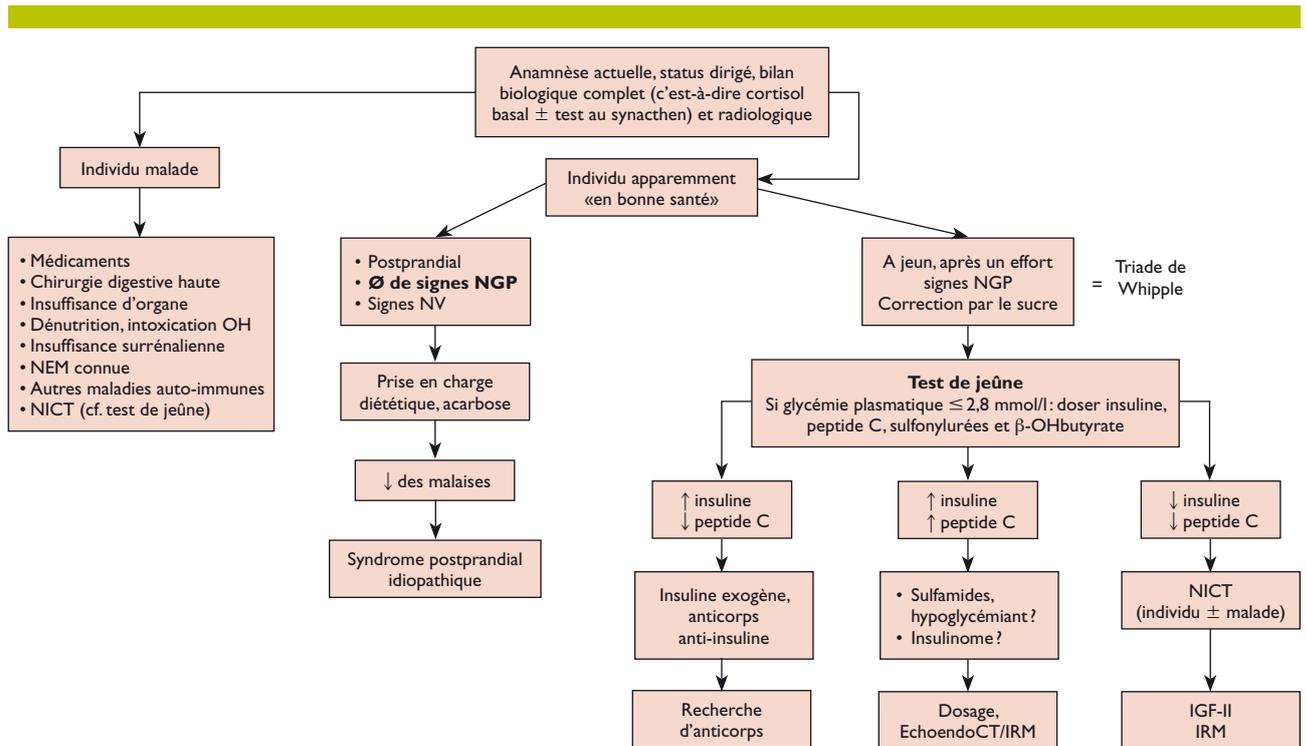


Figure 2. Démarche diagnostique

(Adaptée de réf. 17).

NICT: non islet cell tumor; NGP: neuroglycopeniques; NV: neurovégétatifs; NEM: néoplasie endocrinienne multiple.

técédent de chirurgie bariatrique, parfois responsable d'un «dumping tardif» sur hyperinsulinisme réactionnel.⁹ Les hypothèses physiopathologiques qui l'expliqueraient sont: a) une sécrétion inappropriée d'insuline suite à l'élévation rapide de la glycémie secondaire à la vidange gastrique accélérée; b) une diminution de la résistance à l'insuline liée à l'importante perte pondérale après bypass gastrique, ainsi que c) une modification hormonale favorisant l'augmentation des incrétilines.

Une autre entité très controversée est le syndrome postprandial idiopathique ou hypoglycémie réactive, sans aucun lien avec la chirurgie digestive haute, qui provoque des malaises neurovégétatifs à distance des repas. L'origine de ce syndrome n'est pas connue et le diagnostic repose sur l'interrogatoire et non pas sur la valeur glycémique.¹⁰ Le traitement est symptomatique et consiste en une modification des habitudes alimentaires avec fractionnement des repas, diminution des aliments à index glycémique élevé et éviction de l'alcool. En cas de symptômes neuroglycopeniques, le diagnostic est remis en doute et un test de jeûne sera proposé.

Enfin, face à une clinique évocatrice d'une HND de jeûne chez le patient «apparemment sain», l'insulinome demeure une des étiologies les plus fréquentes et doit être écarté. A savoir toutefois qu'environ 6% des insulinomes se révèlent par des hypoglycémies postprandiales. En raison de la difficulté d'établir la preuve biologique de l'hypoglycémie au moment des symptômes, il est nécessaire d'hospitaliser le patient pour une épreuve de jeûne. En effet, cette dernière permet de confirmer ou d'infirmer l'HND selon la triade de

Whipple et de déterminer sa cause en fonction des dosages biologiques.

TEST DE JEÛNE

Protocole

Il consiste en une mise à jeun, qui peut débuter la veille de l'hospitalisation, pouvant durer jusqu'à un maximum de 72 heures. Le but de ce test est de provoquer la réponse contre-régulatrice hormonale. Etant donné que 75% des insulinomes sont diagnostiqués dans les 24 premières heures, un test de 48 heures a été proposé, mais 14% n'ont été détectés qu'au-delà.

Dès qu'une glycémie veineuse inférieure à 2,8 mmol/l est confirmée, le dosage de l'insuline, du peptide C, des sulfonurées et des bêta-hydroxybutyrates est effectué. Le test de jeûne est interrompu dès que la glycémie atteint 2,5 mmol/l en présence de symptômes.

Interprétation des résultats (figure 2)

La présence de corps cétoniques, issus du catabolisme des acides gras en l'absence de glucose pendant une période de jeûne, est physiologique. Les bêta-hydroxybutyrates peuvent être dosés pour s'assurer que le patient est bien à jeun. En cas d'insulinome, ils seront indosables en raison d'un hyperinsulinisme inhibant la cétogenèse.

En cas d'hypoglycémie factice sur injection d'insuline exogène, on retrouvera un hyperinsulinisme en l'absence de peptide C (figure 3). Cette constellation peut également se

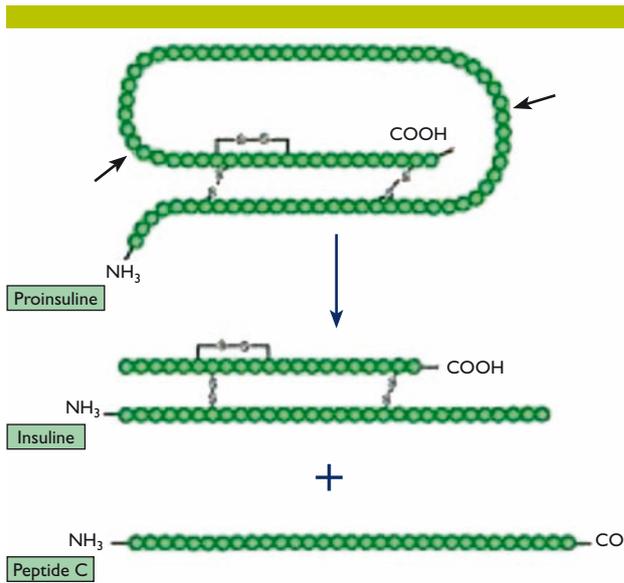


Figure 3. Insuline et peptide C

voir dans les rares cas d'hypoglycémie auto-immune avec présence d'anticorps anti-insuline ou à ses récepteurs, qui entraînent alternativement des hyper-hypoglycémies selon leur attachement/détachement à l'insuline.

Une augmentation de l'insuline $\geq 6 \mu\text{U/ml}$ et de peptide C en présence d'HND vraie pose le diagnostic différentiel entre un insulinome et la prise inavouée de sulfamides hypoglycémisants, facilement écartée par un dosage sanguin.

Enfin, la baisse simultanée de l'insuline et du peptide C doit faire évoquer le diagnostic rare de sécrétion de BIG IGF-II par une tumeur extrapancréatique.

INSULINOME

L'insulinome est une tumeur à cellules β sécrétant l'insuline de manière autonome, indépendamment de la glycémie. Bien que son incidence soit faible, elle est la plus

fréquente des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles du pancréas, avec une incidence de 0,4 cas pour 100 000 habitants/an. L'âge moyen au diagnostic approche la cinquantaine, avec une discrète majorité de femmes.

L'insulinome est bénin dans 90% des cas et peut se présenter dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 dans 6% des cas, avec un taux de malignité de 25%.

Localisation (figure 4)

Bien que son diagnostic repose sur le test de jeûne de 72 heures, sa localisation exacte doit être précisée en préopératoire de façon fiable afin de favoriser, si possible, une chirurgie mini-invasive qui épargne au patient une résection partielle ou totale du pancréas.

Généralement de petite taille, l'insulinome est difficile à localiser, les deux tiers étant inférieurs à 2 cm lors de leur présentation.¹² Le CT-scan a une sensibilité de détection de 30-85% en fonction de la taille tumorale. La sensibilité de l'IRM est supérieure (85-95%), principalement pour le dépistage des métastases. L'échoendoscopie, bien qu'opérateur-dépendante, a une excellente sensibilité (approchant 100%) lorsqu'elle est combinée au CT. La scintigraphie à l'octréotide, analogue marqué de la somatostatine, est utile pour identifier l'aspect fonctionnel de la lésion pancréatique et, de ce fait, les lésions métastatiques, passées inaperçues. Enfin, lorsque ces examens sont négatifs, on peut recourir à la stimulation artérielle sélective par le calcium avec prélèvements veineux (SACS). Ce procédé coûteux et invasif consiste en un cathétérisme des veines hépatiques avec dosage de l'insuline en réponse à l'injection intra-artérielle sélective de calcium, c'est-à-dire : artères splénique, gastro-duodénale et mésentérique supérieure. De nouvelles méthodes plus sensibles sont en cours d'étude et peuvent être utilisées selon leur disponibilité. Les plus utilisées sont la scintigraphie au pentétréotide 111, le 18F-DOPA PET¹³ (fluorine-18-L-dihydroxyphénylalanine *positron emission tomography*) ou encore l'imagerie utilisant le récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) pour cibler les cellules tumorales.¹⁴

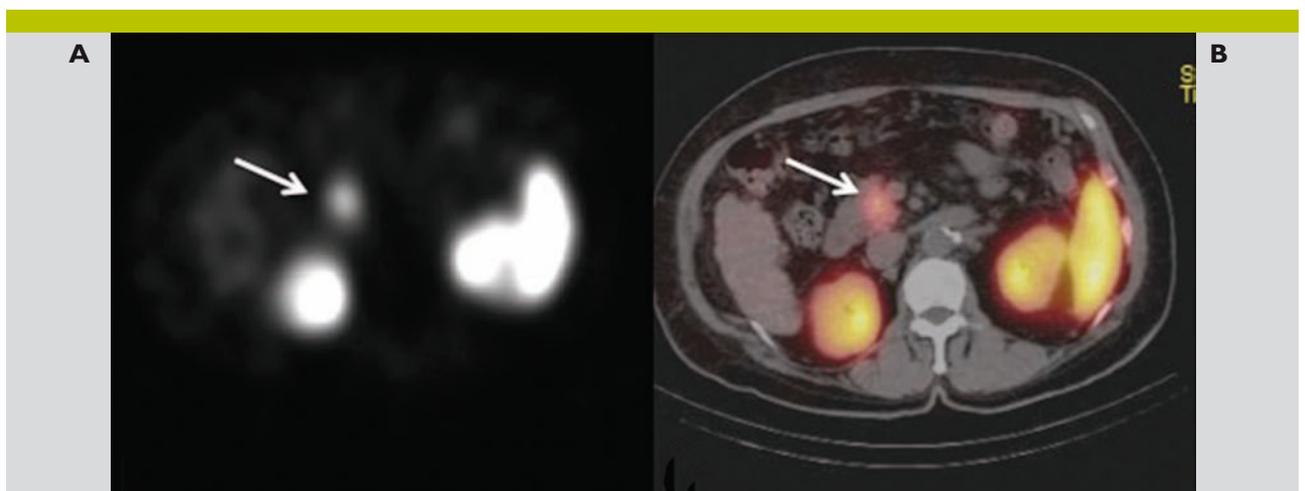


Figure 4. Image d'insulinome, CT et scintigraphie à l'octroscan

(Tirée de réf.¹⁸ avec autorisation).

A. Insulinome dans la tête du pancréas (cf. flèche), scintigraphie à l'octroscan (SPECT). **B.** Images fusionnées SPECT/CT.

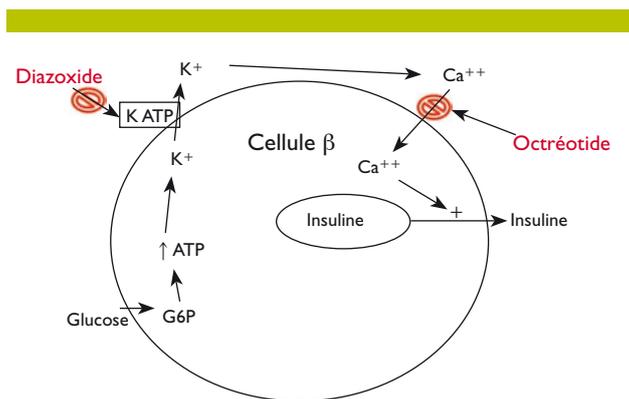


Figure 5. Mécanisme d'action du diazoxide et de l'octréotide (provisoire)

Traitement

Bien que l'insulinome soit bénin dans la grande majorité des cas, le traitement est habituellement chirurgical, privilégiant la plupart du temps une chirurgie mini-invasive par laparoscopie, hormis dans les tumeurs multiples ou celles dont la localisation est profonde. Dans l'attente de la chirurgie ou de sa récusation selon l'importance des lésions, on peut avoir recours à des traitements médicamenteux, comme le diazoxide (Proglucem) ou l'octréotide (analogue de la somatostatine), qui inhibent tous deux la sécrétion d'insuline (figure 5). Ces traitements visent à contrôler l'hypoglycémie. Ils seront introduits en deuxième intention après les modifications des habitudes alimentaires afin de prévenir toute période de jeûne prolongée.

En cas de maladie métastatique, l'approche est pluridisciplinaire et dépendante de la localisation et de l'étendue des lésions. Dans de petites séries de cas où la chirurgie n'était pas envisageable, la radiothérapie (à visée palliative) a montré une amélioration de la symptomatologie et l'arrêt de la progression locale de la maladie.¹⁵ La chimiothérapie systémique est limitée en termes d'efficacité et des nouvelles thérapies moléculaires ciblées sont en

cours d'évaluation. En cas de métastases hépatiques, on propose l'embolisation, l'ablation par radiofréquence¹⁶ ou par le froid, ainsi que la chimio ou radioembolisation dans le traitement adjuvant ou non à la chirurgie. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- La triade de Whipple (définie par une glycémie < 2,8 mmol/l, des symptômes neuroglycopeniques et leur disparition à la prise de sucre) est indispensable pour débiter l'enquête étiologique d'une hypoglycémie organique ou non diabétique (HND)
- L'approche diagnostique initiale différenciera l'individu «sain» de l'individu «malade». Chez ce dernier, les hypoglycémies ou d'abaissement glycémique les plus fréquentes sont presque toujours multifactorielles (médicamenteuses, toxiques (OH), atteinte d'organe, dénutrition et sepsis) et semblent être un marqueur de mauvais pronostic
- Chez l'individu «apparemment sain» avec une HDN de jeûne, le diagnostic principal à évoquer est l'insulinome. Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'un hyperinsulinisme endogène par le test de jeûne et l'imagerie (CT et IRM en première intention) n'intervient qu'après cette confirmation biologique

Adresse

Dr Anne Dufey
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne générale
Dr Bettina Köhler Ballan
Pr Jacques Philippe
Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
HUG, 1211 Genève 14
anne.dufey@hcuge.ch
bettina.kohler@hcuge.ch
jacques.philippe@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 ** Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709.
- 2 Marks V, Andreani D, Lefebvre PJ, et al. Glycaemic stability in healthy subjects: Fluctuations in blood glucose concentration during the day. New York: Raven Press, 1987;19-24.
- 3 * Service FJ. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144.
- 4 * Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:501.
- 5 Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:741.
- 6 Zoungas S, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
- 7 * NICE-SUGAR investigators: Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. The hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.
- 8 Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, et al. Hypoglycemia in non diabetic in-patients: Clinical or Criminal? *PLoS One* 2012;7:e40384.
- 9 Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249.
- 10 Palardy J, Havrankova J, Lepage R, et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med* 1989;321:1421-5.
- 11 Hirschberg B, Livi A, Bartlett DI, et al. Forty-eight-hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3222.
- 12 De Herder WW, Niderle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-8.
- 13 Kauhane S, Seppänen M, Minn H, et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1237.
- 14 Wilda D, Christb E, Gloorc B, et al. Médecine nucléaire: localisation des insulinomes occultés par une nouvelle méthode d'imagerie. *Forum Med Suisse* 2008;8:1009-10.
- 15 Contessa JN, Griffith KA, Wolff E, et al. Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1196.
- 16 Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: A 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007;142:10.
- 17 Chason P, Young J. Traité d'endocrinologie. Paris: Flammarion, 2007.
- 18 Moncayo VM, Martin DR, Sarmiento JM. 111In OctreoScan SPECT-MRI fusion for the detection of a pancreatic insulinoma. *Clin Nucl Med* 2012;37:e53-6.

* à lire
** à lire absolument