

ITEM 206 Hypoglycémie

Etienne Larger

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 ». Ceci 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.

Définition

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, 2 points méritent l'attention

1 Symptômes et glycémie basse doivent être simultanés.

2 Les symptômes, spécifiques, de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénérgique 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.

La glycémie seuil habituellement retenue 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 0,60 g/l (3,3 mmol/l).

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 jeûn 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, IGF-1 et IGF-2, 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, 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 néoglucogenèse (insuffisance hépatique ou rénale sévère)

- D'un défaut de substrat (cachexie).

Lors de la baisse de la glycémie, lorsqu'on l'induit par une injection d'insuline chez des témoins,

Glucagon, adrénaline et hormone de croissance sont sécrétés lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,65 g/l (3,7 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'hypoglycémies, 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.

Symptômes et signes

Les signes de neurogluopénie sont la manifestation d'une dysfonction focale ou généralisée du système nerveux. Ces signes 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, hyperactivité, trouble de la coordination des mouvements, tremblements, hémiparésie, diplopie, paralysie faciale...

De troubles sensitifs, paresthésies d'un membre, paresthésies péribuccales..

De troubles visuels.

De convulsions focales ou généralisées.

De confusion.

Au maximum, le coma hypoglycémique, souvent caractéristique

De profondeur variable, jusqu'à des comas très profonds.

De début brutal.

Souvent agité, avec sueurs profuses.

Avec 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.

A ces symptômes de neuroglucopénie s'associent souvent des signes de la réaction adrénargique (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.

Hypoglycémie chez le diabétique

Les hypoglycémies ne s'observent que chez les diabétiques traités par insuline, sulfonurées (sulfamides hypoglycémisants : glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide...) ou glinide (répaglinide).

La metformine, les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (acarbose...) et les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone) 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 inférieure à 6,5-7%). Chez les diabétiques traités par insuline, à niveau glycémique égal, les analogues de l'insuline (rapides : aspart, humaog et glulisine ; lents : detemir, glargine) s'associent à 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 disparition ou surtout retard, des signes neurovégétatifs, favorisant ainsi l'apparition brutale de troubles cognitifs profonds, de troubles du comportement, de comas.

Il n'y a, par contre, en dehors du cas particulier des diabètes pancréatiques, où au déficit insulino-sécrétoire s'associe un déficit de la sécrétion de glucagon (et souvent alcoolisme et 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).

Correction de l'hypoglycémie :

- Ingestion de sucre (15 g, 3 morceaux), soda ou barre sucrée, uniquement chez des patients conscients.
- Chez les patients inconscients l'injection de glucagon, 1 mg (Glucagen kit ®), IM ou sous cutanée est facilement réalisable par la famille, et, à l'hôpital, 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 sulfonurées (sulfamides hypoglycémisants), l'injection de glucagon est contre-indiquée. Une perfusion de glucose doit être installée pour une durée supérieure à 2-3 fois la demi-vie de la sulfonurée en cause.

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 sulfonylurée) 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 (après grippe, chirurgie, arrêt d'un traitement hyperglycémiant (en particulier 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, frustration et angoisse chez le diabétique.

Hypoglycémies en dehors du diabète

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 qu'on cherche à obtenir au cours de l'épreuve de jeûne de 72 heures, obligatoirement conduite en milieu hospitalier, 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 :

- Alcoolisme (alcoolisation aiguë , souvent massive, à jeun)
- Insuffisance rénale et hépatique sévère
- Insuffisance surrénalienne. (test au Synacthène®)
- Médicaments (cf. infra).

Diagnostic positif des hypoglycémies

Lorsqu'on n'a pas pu 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 aient été faits. Le seuil de glycémie habituellement requis pour arrêter l'épreuve est de 0,40 g/l (2,2 mmol/l), (0,30 g/l -1,65 mmol/l- pour certains).

Diagnostic étiologique

Principales causes d'hypoglycémie

- Alcool
- Médicaments
 - 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
 - Phénylbutazone, etc...
- Toxiques : Vacor (mort au rat), fruit de l'Ackee (Afrique, Jamaïque), etc...
- Insuffisance hépatique sévère, et anomalies congénitales ou acquises de la néoglucogenèse, dont
 - Insuffisance rénale
 - Malnutrition sévère
- Déficit des hormones de contre régulation
 - Insuffisance surrénalienne ou corticotrope
 - Déficit isolé en hormone de croissance (GH), rare, essentiellement chez l'enfant.
 - Insuffisance ante-hypophysaire
- Acidose lactique, accès pernicieux palustre, etc...
- Hypoglycémies tumorales
 - Sécrétion d'insuline
 - Insulinome
 - Rarissimes tumeurs extra-pancréatiques
 - Sécrétion du facteur apparenté à l'insuline, insulin-like growth factor-2, IGF-2, qui est le fait de tumeurs mésoenchymateuses, souvent très volumineuses, plus rarement de carcinomes hépatocellulaires.
 - Sécrétion d'anticorps anti-insuline
 - Rarissime myélome
- Hypersécrétion non tumorale d'insuline : nésidioblastose.

- Rarissimes hypoglycémies autoimmunes, avec autoanticorps anti-insuline.

L'insulinome

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

L'insulinome est souvent isolé, mais s'inscrit parfois (10% des cas) dans le contexte d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1), où il est alors très 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), ce qui pose des problèmes pour la repérer avec les moyens morphologiques dont on dispose.

Clinique :

L'insulinome donne des épisodes d'hypoglycémies, 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.

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 proinsuline est souvent plus élevée que celle d'insuline. La figure 1 présente les paramètres biologiques d'une épreuve de jeûne typique d'insulinome.

Diagnostic différentiel : 2 diagnostics dominent le diagnostic différentiel : prise cachée d'insuline et prise cachée de sulfonylurées. De telles prises cachées (hypoglycémies « factices ») sont souvent le fait de patients proches du milieu médical ou d'un diabétique, et qui ont des antécédents psychiatriques. Parfois 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 des prises cachées d'insuline, lors de l'épreuve de jeûne, le tableau biologique est le suivant : hypoglycémie, avec insuline mesurable, mais peptide C et proinsuline indosable.

Chez les patients qui ont des prises cachées de sulfonylurées, le tableau biologique est : hypoglycémie avec insuline et peptide C mesurable, similaire donc à celui de l'insulinome.

Il est donc de règle de doser les principales sulfonylurées, en fin d'épreuve de jeûne, à la moindre suspicion.

Très exceptionnelle chez l'adulte est la nésidioblastose, conséquence d'une altération diffuse de la fonction des cellule bêta, que l'on observe 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, 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 :

- Echoendoscopie, qui n'a de valeur que si elle est faite par un médecin habitué à ce diagnostic (figure 2).
- Scanner en coupe fine du pancréas (figure 3).

Echographie et IRM sont sans intérêt, la scintigraphie à la somatostatine manque de sensibilité, et n'a d'intérêt que si elle est positive.

Beaucoup de chirurgiens préfèrent compléter les données de l'échoendoscopie et du scanner en coupe fine par une échographie peropératoire.

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.