

# Hypoglycémies chez le non diabétique : et si c'était un insulinome ?



Philippe Chanson PU-PH (AIHP 1978)  
AP-HP, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la  
Reproduction, Hôpital Bicêtre & Université Paris-Sud 11

**S**'il faut savoir penser à l'hypoglycémie tant les signes peuvent être non spécifiques...., il faut aussi savoir les éliminer chez un patient dont le médecin est persuadé, à tort, qu'il en a ! Et, une fois l'hypoglycémie établie, c'est son diagnostic étiologique qui peut être délicat.

## Première difficulté : penser à l'hypoglycémie !

Il est rare qu'un patient présente la classique triade de Whipple (hypoglycémie  $<0,50$  g/l, associée à des symptômes typiques et calmés par la prise de sucre) ! Plus souvent, le patient dont les symptômes ont débuté progressivement, est en errance diagnostique depuis plusieurs mois ou années pour de vagues malaises...

L'interrogatoire est essentiel.

## Il faut préciser le type de symptômes

La présence de manifestations neuroglycopeniques sévères, traduisant une glycémie  $<0,5$  g/l (troubles psychiatriques, troubles neurologiques déficitaires, crise convulsive) est fortement évocatrice d'hypoglycémie organique (elles sont absentes dans les "hypoglycémies fonctionnelles"). Inversement, des symptômes neurovégétatifs isolés ou associés à des symptômes neurologiques mineurs (malaise, vertiges, ou céphalées) sont en faveur de manifestations fonctionnelles. Enfin, la présence de symptômes non liés à l'hypoglycémie (bouffées de chaleur, diarrhée, douleurs coliques en barre, soif d'air, polypnée, bradycardie) permet de remettre en question le diagnostic d'hypoglycémie organique (1, 2).

## Il précise les circonstances de survenue des malaises

La survenue à jeun, le matin ou à distance d'un repas et/ou lors d'un effort physique, plaide fortement pour le caractère organique de l'hypoglycémie, surtout s'ils cèdent rapidement à la prise de sucre. A l'inverse, les malaises "fonctionnels" surviennent après les repas, et ne sont pas nécessairement calmés par la prise de sucre rapide : leur description par le patient est généralement assez riche.

A l'issue de l'interrogatoire, il est fréquent de pouvoir arriver à la conclusion qu'il s'agit, selon toute vraisemblance, d'une hypoglycémie organique.

## Eliminer ensuite les hypoglycémies organiques de cause évidente

Les hypoglycémies médicamenteuses et toxiques (3) : l'interrogatoire est primordial

- anti-arythmiques : la cibenzoline, le dysopiramide
- le dextropropoxyphène
- les  $\beta$  bloquants non cardio-sélectifs;
- les antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine)
- la pentamidine, le cotrimoxazole, les dérivés de la quinine;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,

L'insuffisance rénale, la dénutrition, une diarrhée prolongée, une infection sévère,... la prise associée d'alcool, sont autant de facteurs favorisants.

-Les hypoglycémies d'origine endocrinienne (insuffisance surrénale, ou insuffisance corticotrope de l'insuffisance antehypophysaire...)

- Les hypoglycémies tumorales extra-pancréatiques

Les malaises sont rapidement plus fréquents et plus graves. Le diagnostic est généralement simple en présence d'une tumeur volumineuse, parlante cliniquement : fibrosarcomes (45%) thoraciques ou rétropéritonéaux, hémangiomes et hémangiopéricytomes, hépatomes (25%), corticosurrénales (10%) et des tumeurs carcinoïdes. L'hypoglycémie est liée à la production, par la tumeur d'une forme anormale d'IGF-II (4, 5). L'insulinémie, la GH et l'IGF-I sont basses.

En cas d'hypoglycémie organique sans cause apparente, chez un patient apparemment en bonne santé, il faut traquer l'insulinome.

L'épreuve de jeûne est généralement essentielle à cette étape.

## L'insulinome

La sécrétion d'insuline par cette tumeur développée aux dépens des cellules  $\beta$  de Langerhans est autonome, indépendante du niveau de la glycémie. Les techniques de dosage de l'insulinémie plus spécifiques et plus sensibles disponibles actuellement, font le diagnostic de sécrétion inappropriée d'insuline si l'insulinémie dosée au moment d'une hypoglycémie authentique ( $<0,45$  g/l ou  $2,48$  mmol/l) est détectable (1).

Elle est souvent supérieure à 3  $\mu\text{U/ml}$ . Mais des insulinémies inférieures à 3  $\mu\text{U/ml}$ , rares, peuvent être observées chez les patients porteurs de petits insulinomes (plus ou moins occultes) et donc difficiles à localiser. Quant au peptide C, il est généralement supérieur à 0,6 ng/ml en cas d'insulinome (6, 7).

Cette sécrétion inappropriée étant rarement trouvée de manière spontanée lors d'une simple prise de sang à jeun, il faut souvent avoir recours à l'épreuve de jeûne. Celle-ci est prévue pour durer 72 heures et doit se dérouler en milieu hospitalier dans des conditions standardisées. En fait, en cas d'insulinome, l'épreuve est le plus souvent interrompue prématurément, une fois sur trois dès la douzième heure et deux fois sur trois à la fin de la première journée du fait de la survenue d'une hypoglycémie... Sinon, on peut compléter l'épreuve par une épreuve d'effort (1).

Les diagnostics différentiels de l'insulinome sont :

- Les hypoglycémies factices, par injection d'insuline inavouée par le patient lui-même (l'insulinémie est généralement assez élevée, sans sécrétion de pro-insuline associée et le peptide C est effondré) ou par prise inavouée de sulfamides hypoglycémisants (le diagnostic différentiel n'est fait que sur le contexte et le dosage sanguin des sulfamides hypoglycémisants, car la formule hormonale est la même que dans l'insulinome) (8, 9).

- Les hypoglycémies autoimmunes, exceptionnelles (10).

Une fois la présence de l'insulinome affirmée, il faut le localiser au niveau pancréatique

La tumeur est le plus souvent unique et bénigne (90%), rarement multiple (10%) ou maligne (6%). Elle est de petite taille (<2cm dans 90% des cas, <1cm dans 30% des cas) et peut se situer n'importe où dans le pancréas.

Les insulinomes sont des tumeurs très vascularisées. Le scanner a une sensibilité de 30 à 80% en fonction de la taille de la tumeur (11) ; une technique optimisée de scanner hélicoïdal avec coupes fines, biphasique avec phase précoce aurait une sensibilité de 94% (12). L'IRM serait plus performante pour les petites tumeurs (sensibilité de 85%) (11). Ces imageries permettent aussi d'évaluer l'extension de la tumeur et la présence d'éventuelles métastases.

L'écho-endoscopie est la technique la plus sensible : elle détecte 94% des tumeurs. Les lésions de la queue sont plus difficiles à visualiser. Combinée au scanner, la sensibilité atteint quasiment 100% (13).

Le cathétérisme (après ponction transhépatique) des veines pancréatiques avec mesure de l'insulinémie a longtemps été réalisé. On

privilegie le cathétérisme des veines hépatiques avec dosage de l'insuline en réponse à l'injection intra-artérielle sélective de calcium qui est sensible et moins invasif même s'il n'est pas dénué de risques mais, en pratique ces techniques sont de moins en moins utilisées... du fait des progrès de l'imagerie (14).

Actuellement, en complément de l'imagerie conventionnelle, en cas de besoin, ou pour faire le bilan d'extension, on préfère recourir aux examens scintigraphiques (Octréoscan®, 18F-DOPA PET) (15, 16).

### Références

- 1) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ 2009 *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab 94:709-728.
- 2) Hartemann-Heuthier A, Chanson P 2007 *Hypoglycémies*. In: Chanson P, Young J eds. *Traité d'Endocrinologie*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1106-1113.
- 3) Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM 2009 *Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review*. J Clin Endocrinol Metab 94:741-745.
- 4) de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, van der Graaf WT 2007 *Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases*. Endocr Relat Cancer 14:979-993.
- 5) LeRoith D 2004 *Non-islet cell hypoglycemia*. Ann Endocrinol (Paris) 65:99-103.
- 6) Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Boulanger C, Tazi O, Louvet JP, Caron P 2003 *Insulin levels measured with an insulin-specific assay in patients with fasting hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism*. Eur J Endocrinol 149:413-419.
- 7) Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P 2007 *Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism*. Eur J Endocrinol 157:75-83.
- 8) Service FJ 1999 *Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders*. Endocrinol Metab Clin North Am 28:519-532, vi.
- 9) Service FJ 1999 *Classification of hypoglycemic disorders*. Endocrinol Metab Clin North Am 28:501-517, vi.
- 10) Virally ML, Timsit J, Chanson P, Warnet A, Guillausseau PJ 1999 *Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked [In Process Citation]*. Diabetes Metab 25:429-431.
- 11) Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC 2005 *Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 19:195-211.
- 12) Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S, Legmann P 2003 *CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas*. AJR Am J Roentgenol 181:987-992.
- 13) McLean AM, Fairclough PD 2005 *Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 19:177-193.
- 14) Jackson JE 2005 *Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 19:229-239.
- 15) Kauhane S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimaki M, Nuutila P 2007 *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 92:1237-1244.