



HAL
open science

Hypoglycémies : principales étiologies et hypoglycémies iatrogènes

Isabelle Pierre

► **To cite this version:**

Isabelle Pierre. Hypoglycémies : principales étiologies et hypoglycémies iatrogènes. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732829

HAL Id: hal-01732829

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732829v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE DE LORRAINE

2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2015

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Isabelle PIERRE

né(e) le 26/03/1989 à BRIEY (54)

Hypoglycémies : principales étiologies et hypoglycémies iatrogènes

Membres du Jury

Directeur et président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Teresa CREA, Docteur en médecine, CHR Metz-Thionville.

M. Gabriel TROCKLE, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy

M. Jean-Claude SONNTAG, Pharmacien titulaire à Nancy

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière

Isabelle LARTAUD,

Industrie:

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège

Jean-Michel SIMON

d'Enseignement Pharmaceutique

Hospitalier :

Responsable Pharma Plus

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus

Raphaël DUVAL

E.N.S.A.I.A. :

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ³	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>

Frédéric JORAND ³	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☒ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord Monsieur **Stéphane GIBAUD**, mon président et directeur de thèse, qui m'a si souvent soutenue, éclairée et instruite par ses conseils, ses connaissances et sa profonde implication dans mon travail.

J'adresse ma plus profonde gratitude au Docteur **Teresa CREA**, endocrinologue et praticien hospitalier au CHR Bel Air de Thionville, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Soyez assurée de mon estime.

A Monsieur **Gabriel TROCKLE**, pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Je vous exprime ma plus vive gratitude pour l'intérêt que vous lui portez. Laissez-moi-vous exprimer mes plus sincères remerciements.

J'adresse ma plus profonde gratitude à Monsieur **Jean-Claude SONNTAG**, pharmacien titulaire à Nancy et mon ancien maître de stage pour l'immense plaisir et honneur que vous me faites en acceptant de juger de ce travail, soyez assuré pour cela de ma respectueuse considération.

Je remercie le **Centre Régional de Pharmacovigilance** de Nancy et toute l'équipe, pour leur aide précieuse, leur gentillesse et leur disponibilité.

Remerciements particuliers à ma **famille**, qui m'a souvent soutenue durant l'écriture de cette thèse, et à **Ingrid, Florence** et **Eva** qui sont les meilleures amies au monde.

SOMMAIRE

SERMENTS DES APOTHICAIRES

REMERCIEMENTS

INDEX DES TABLEAUX

TABLE DES ILLUSTRATIONS

ABREVIATIONS

I. GENERALITES SUR LE GLUCOSE ET SUR SA REGULATION

I/ A	Apport de glucose dans le compartiment vasculaire	14
I/ B	Transport du glucose dans les tissus	15
I/ C	Sorties du glucose du compartiment vasculaire	16
I/ D	Régulation de la glycémie	17
I/ D. 1.	La régulation métabolique	14
I/ D. 2.	La régulation hormonale	14
I/ D. 2. a	<i>L'insuline</i>	15
I/ D. 2. b	<i>Le GLP-1</i>	18
I/ D. 2. c	<i>La DPP IV</i>	19
I/ D. 2. d	<i>Les PPARγ</i>	19
I/ D. 2. e	<i>Les cotransporteurs SGLT2</i>	19
I/ D. 2. f	<i>Le système hyperglycémiant</i>	31

II. LES HYPOGLYCEMIES

II/ A	Les symptômes	24
II/ A. 1.	Manifestations neurovégétatives.....	24
II/ A. 2.	Souffrance neuronale	26
II/ A. 3.	Stade séquellaire.....	26
II/ B.	En résumé	27

III. DIFFERENTES ETIOLOGIES

III/ A. Hypoglycémies par insuffisance d'apports exogènes	28
III/ B. Hypoglycémies par insuffisance d'apports endogènes	28
III/ C. Hypoglycémies par excès de consommation de glucose	29
III/ D. Les hypoglycémies liées a un excès d'insuline circulante	30
III/ D. 1. Causes iatrogènes	30
III/ D. 2. Causes organiques.....	31
III/ D. 3. Causes fonctionnelles.....	31
<i>III/ D. 3. a Diagnostic</i>	<i>31</i>
<i>III/ D. 3. b La glycémie basse</i>	<i>31</i>
<i>III/ D. 3. c Hyperglycémie provoquée par voie orale HGPO</i>	<i>30</i>
<i>III/ D. 3. d Etiologie.....</i>	<i>31</i>
III/ E. Les hypoglycémies en rapport avec la présence d'auto-anticorps anti-insuline.....	35
III/ F. Recherche et exploration d'une hypoglycémie	35
III/ F. 1. Avec atteinte organique.....	37
III/ F. 2. Sans étiologies particulières.....	37
III/ G. Les hypoglycémies réactionnelles	38
III/ H. Les hypoglycémies asymptomatiques	38
III/ I. Les hypoglycémies du diabétique.....	39
III/ J. Les hypoglycémies « factices »	39

IV. HYPOGLYCEMIES IATROGENES ET PRESENTATION DE CAS DECLARES AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE NANCY

IV/ A. Les hypoglycémies insuliniques	43
IV/ B. Les hypoglycémies dues aux antidiabétiques oraux	46
IV/ B. 1. Liées à la prise de sulfamides hypoglycémiantes	44
<i>IV/ B. 1. a Prise en charge.....</i>	<i>46</i>
<i>IV/ B. 1. b Cas rapportés.....</i>	<i>37</i>
IV/ B. 2. Liées à la prise de glinides	48
IV/ B. 3. Liées à la metformine.....	49
IV/ B. 4. Liées à la prise d'inhibiteurs de l'alpha glucosidase	50
IV/ B. 5. Liées aux analogues des incrétones	50
IV/ B. 6. Liées à l'inhibition du dipetyl dipeptidase IV.....	51
IV/ C. Autres substances ayant des effets hypoglycémiantes.....	55
IV/ C. 1. Hypotenseurs.....	52

IV/ C. 1. a	<i>Bêta-bloquants</i>	52
IV/ C. 1. b	<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>	57
IV/ C. 2.	Antiarythmiques	55
IV/ C. 2. a	<i>Cibenzoline</i>	59
IV/ C. 2. b	<i>Disopyramide</i>	62
IV/ C. 3.	Antipaludéens	64
IV/ C. 4.	Anti-inflammatoires	64
IV/ C. 4. a	<i>Les salicylés</i>	66
IV/ C. 4. b	<i>Indométacine</i>	67
IV/ C. 5.	Autres antalgiques	64
IV/ C. 5. a	<i>Tramadol</i>	67
IV/ C. 6.	Anticancéreux	64
IV/ C. 6. a	<i>Erlotinib</i>	68
IV/ C. 6. b	<i>Imatinib</i>	69
IV/ C. 7.	Anti-infectieux	64
IV/ C. 7. a	<i>Isoniazide</i>	71
IV/ C. 7. b	<i>Pentamidine</i>	72
IV/ C. 7. c	<i>Fluoroquinolones</i>	72
IV/ C. 7. d	<i>Cotrimoxazole</i>	72
IV/ C. 7. e	<i>Doxycycline</i>	75
IV/ C. 8.	Antidépresseurs	73
IV/ C. 8. a	<i>Fluoxétine</i>	73
IV/ C. 8. b	<i>Citalopram</i>	73
IV/ C. 8. c	<i>Paroxétine</i>	74
CONCLUSION		76
ANNEXE		78
BIBLIOGRAPHIE		80
RESUME		91

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I: Les principaux transporteurs du glucose et leur localisation.....	16
Tableau II: rapidité d'action des insulines.....	20
Tableau III : GLP-1 mimétiques en développement	21
Tableau IV: Actions de l'adrénaline, du glucagon, du cortisol et de l'hormone de croissance sur la glycémie.....	23
Tableau V: nature des symptômes d'une hypoglycémie	32
Tableau VI: étiologie et classification des hypoglycémies organiques ou non.	41
Tableau VII: effets du GLP-1	54
Tableau VIII : présentation de différents beta bloquants en fonction de leur sélectivité	57
Tableau IX: influence de la cibenzoline sur la glycémie	59
Tableau X: influence de la cibenzoline sur la glycémie II	61

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : schéma des hypoglycémies de l'adulte.....	40
--	----

ABBREVIATIONS

Km : constante de Michaelis

ATP: adénosine-5'-triphosphate

AMP cyclique : adénosine monophosphate cyclique

GIP: glucose-dependent insulintropic peptide

GLP-1: glucagon-like peptide-1

DPP IV: dipeptidyl peptidase IV

ACTH : adrénocorticotrophine

STH : somathormone

ADO : antidiabétique oral

SH : sulfamide hypoglycémiant

SGLT2 : sodium/glucose cotransporteur 2

INTRODUCTION

L'objet de cette thèse est de présenter les principales classes médicamenteuses susceptibles d'induire des hypoglycémies. On parle alors d'hypoglycémies exogènes, déclenchées par la prise de substances.

Dans certains cas, la diminution de la glycémie est l'effet escompté. C'est notamment vrai pour les traitements du diabète qui visent à normaliser les taux de glucose. Dans d'autres cas, il s'agit d'effets indésirables, connus ou inconnus et qui mettent en jeu de nombreuses classes thérapeutiques (exemples : les antidiabétiques oraux (ADO) comme les sulfamides hypoglycémisants (SH), les antihypertenseurs, certains anti-inflammatoires comme le tramadol, des anti-infectieux comme le cotrimoxazole ou encore des anticancéreux).

Il est nécessaire pour le pharmacien d'officine de reconnaître les signes caractéristiques d'une hypoglycémie, d'en comprendre la gravité et de savoir réagir correctement face à ce type d'effet indésirable.

Il doit se baser sur l'historique médicamenteux de son patient afin d'orienter les recherches sur une possible hypoglycémie iatrogène, en collaboration avec le médecin traitant et la pharmacovigilance. Des enquêtes d'imputabilité peuvent être ainsi démarrées. C'est dans cette optique qu'il doit parfaire sa connaissance des différentes étiologies possibles d'hypoglycémies qu'elles soient pathologiques ou bien iatrogènes.

La stabilité de la glycémie est le reflet d'un équilibre dynamique entre les entrées du glucose dans le compartiment vasculaire et ses sorties qui font, toutes deux l'objet d'une régulation par des facteurs métaboliques et hormonaux principalement.

Le maintien de ces conditions d'homéostasie glucidique met en jeu une régulation très sensible qui fait intervenir le tube digestif, le foie, les tissus extra-hépatiques, de nombreux intermédiaires métaboliques et plusieurs hormones. Une anomalie dans un ou plusieurs éléments de ce système complexe peut s'accompagner à court, moyen ou long terme d'un état d'hypoglycémie dont la conséquence métabolique immédiate est un état de glucopénie au niveau du tissu nerveux. Nous allons brièvement détailler ces mécanismes de régulation.

Après un bref rappel de la régulation glycémique, nous présenterons donc dans un premier temps les étiologies et les principaux cas d'hypoglycémie pouvant être rencontrés dans la pratique de tous les jours du

pharmacien. Nous présenterons dans un second temps, les différentes classes médicamenteuses susceptibles de provoquer des hypoglycémies dites iatrogènes. Le travail de cette deuxième partie sera illustré par des cas cliniques, issus de la base de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy.

Il convient d'abord de présenter quelques notions élémentaires sur le glucose, les transporteurs, et l'homéostasie glucidique.

I. GENERALITES SUR LE GLUCOSE ET SUR SA REGULATION

I/ A APPORT DE GLUCOSE DANS LE COMPARTIMENT VASCULAIRE

ORIGINE EXOGENE

Ce sont les apports alimentaires glucidiques qui représentent environ 50% de la ration calorique. Les glucides digestibles sont catabolisés en glucose qui est rapidement absorbé au niveau du grêle et passe dans le compartiment vasculaire. Environ 60% de la quantité de glucose ainsi absorbée est capté par le foie pour être soit stocké sous forme de glycogène soit incorporé dans la synthèse des triglycérides ou encore catabolisé à des fins énergétiques

Les 40% restants passent dans la circulation générale et sont destinés au cerveau, aux éléments figurés du sang, aux muscles et aux cellules adipeuses.

ORIGINE ENDOGENE

Ce sont les apports résultants de la production hépatique de glucose qui intervient dans les périodes interprandiales. Le foie produit environ 200g de glucose par jour, soit à partir de son stock de glycogène (glycogénolyse), soit par synthèse à partir de précurseurs divers.

- la glycogénolyse : le glycogène est un polysaccharide dont le stock hépatique est de 100 à 120 g. Le catabolisme du glycogène débute par **l'action de la phosphorylase active, se poursuit par une action transférase** et aboutit à la libération de glucose **grâce à l'enzyme débranchante (α 1-6 glucosidase)**. Cette glycogénolyse représente environ 75% du glucose libéré au niveau des veines sus-hépatiques durant les périodes inter-prandiales.
- la néoglucogenèse : divers précurseurs peuvent, au niveau du foie, être transformés en glucose, entre autres le pyruvate et notamment le **lactate provenant de l'oxydation du glucose au niveau du muscle squelettique et de l'érythrocyte**. Le glycérol provenant de l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux peut aussi être transformé en **glucose, sans oublier certains acides aminés dont l'alanine** provenant de la transamination musculaire du pyruvate (1).

I/ B TRANSPORT DU GLUCOSE DANS LES TISSUS

Le glucose pénètre dans les cellules par diffusion facilitée à travers des **protéines transmembranaires**. **L'expression de ces transporteurs est spécifique** selon les tissus et leurs caractéristiques leur confèrent un métabolisme du glucose spécifique. La quantité de glucose transporté dans une cellule dépend du nombre de transporteurs présents à la surface cellulaire et du Km du transporteur. Ces différents transporteurs sont GLUT1, 2, 3, et 4.

GLUT3 et GLUT1 sont exprimés dans le cerveau ainsi que dans les **autres organes qui ne dépendent pas de l'insuline (érythrocytes, tissus fœtaux, placenta)**. GLUT3 permet un débit de glucose relativement indépendant de la concentration extra-cellulaire de glucose. **En d'autres termes**, le transport du glucose dans les cellules exprimant GLUT3 est maximal pour toutes les valeurs physiologiques de glycémie et ne diminue que lorsque la glycémie **s'abaisse de manière importante** (2).

GLUT2 est caractérisé par une activité élevée (Km 20 mmol/l). **L'entrée** du glucose dans la cellule est donc proportionnelle à la concentration extra-cellulaire du glucose. GLUT2 est exprimé dans les cellules bêta du pancréas, dans certaines cellules hypothalamiques impliquées dans la régulation de la glycémie et dans le foie. Ce transporteur est aussi exprimé dans la muqueuse **de l'intestin grêle et dans les cellules tubulaires rénales, où il participe à l'absorption du glucose** (3). Le glucose est ensuite phosphorylé par la glucokinase. Le glucose-6-phosphate a plusieurs devenir métaboliques :

- Il peut être stocké sous forme de glycogène ;
- Il peut être transformé en pyruvate dans la voie glycolytique ;
- **Lorsqu'il existe un apport très important par les nutriments, il peut être transformé en acides gras dans la voie de la lipogenèse** (2).
- Enfin, une faible partie (10%) est métabolisée dans la voie des pentoses phosphate pour générer du NADPH nécessaire à la voie de la lipogenèse.

GLUT4 est un transporteur exprimé principalement dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, ainsi que dans certaines cellules du système nerveux central. Sa particularité consiste dans le fait que dans les cellules au repos, il est associé à la membrane des vésicules intracellulaires où il ne participe pas au transport de glucose (3). **Dans l'adipocyte, le glucose est soit transformé en acides gras (lipogenèse), puis stocké sous forme de**

triglycérides, soit oxydé en CO₂ pour couvrir les besoins énergétiques. Dans les muscles, le glucose peut être stocké sous forme de glycogène ou transformé en pyruvate dans la voie de la glycolyse, puis oxydé dans le cycle de Krebs pour générer de l'énergie (2).

Le tableau ci-dessous résume les principales localisations des différents transporteurs de glucose ainsi que leur affinité pour le glucose (tableau I).

Tableau I: Les principaux transporteurs de glucose et leur localisation (4)

	Principale localisation cellulaire	Affinité pour glucose (inverse Km)	Dépendance de l'insuline
GLUT 1	Hématies	Forte	Non
GLUT 3	Cerveau	Forte	Non
GLUT 2	Foie, pancréas, rein, intestin	Faible	Non
GLUT 4	Muscle, adipocyte	Forte	Oui

I/ C SORTIES DU GLUCOSE DU COMPARTIMENT VASCULAIRE

La consommation du glucose à partir du compartiment vasculaire couvre deux phénomènes: **la captation et le métabolisme cellulaire d'une part, l'élimination urinaire d'autre part.**

Le glucose est capté par les cellules selon des modalités différentes. Certaines cellules laissent passer librement le glucose : tissu nerveux, foie, éléments figurés du sang. En revanche, la membrane cellulaire des **tissus musculaires et adipeux limite l'entrée** du glucose.

Le glucose filtré par les glomérules est, dans les conditions normales, entièrement réabsorbé au niveau tubulaire par un processus de phosphorylation. La valeur maximale de la réabsorption tubulaire du glucose est de 350 mg/min. Si la **glycémie s'élève au-delà de 1,80 g/l** (seuil rénal du glucose), **une glycosurie apparaît. Ce rôle régulateur du rein ne s'exerce pas**, bien sûr, dans les conditions physiologiques (3).

Pour la plupart des tissus, le glucose n'est pas le substrat énergétique exclusif puisque les lipides, **sous forme d'acides gras et de corps cétoniques**, participent au métabolisme énergétique et peuvent même se substituer quasi totalement aux glucides. Cette notion présente une exception : le tissu

nerveux est incapable d'oxyder les acides gras, et les corps cétoniques n'y sont métabolisés que dans des circonstances de jeûne prolongé ne pouvant alors assurer que 50% de la consommation totale d'énergie du tissu nerveux.

I/ D REGULATION DE LA GLYCEMIE

Pour maintenir la glycémie normale, l'organisme fait appel à un système complexe auquel participent le foie, les tissus extra-hépatiques et plusieurs systèmes hormonaux.

I/ D. 1. La régulation métabolique

Ce type de régulation intervient dans les conditions basales et fait appel à des enzymes et à des intermédiaires métaboliques. Au niveau du foie, l'équilibre glycogénolyse-glycogénosynthèse est assuré par le taux de divers intermédiaires métaboliques (adénosine-5-triphosphate, adénosine monophosphate cyclique, glucose-6-phosphate). Le taux d'adénosine monophosphate cyclique contrôle en particulier deux activités enzymatiques : il active le système de la glycogénolyse et inactive la glycogénosynthèse.

I/ D. 2. La régulation hormonale

Elle intervient principalement en dehors des conditions basales et fait appel à deux types d'hormones d'action antagonistes : hypoglycémiantes et hyperglycémiantes.

Le premier type correspond à une seule hormone : l'insuline ; le deuxième type constitue le système dit contra-insulinique.

Il existe, au sein du système nerveux central, des cellules spécialisées réagissant à des modifications de la glycémie ou de l'insulinémie. Ces cellules appartiennent à l'un des trois types suivants : cellules répondant à l'hypoglycémie par une augmentation de leur fréquence de décharge, cellules répondant à l'hyperglycémie et cellules répondant à des modifications d'insulinémie. Les deux premiers types sont sensibles aux variations de concentration de glucose ambiant, grâce à la présence dans ces cellules de transporteurs GLUT2, le troisième type est sensible vraisemblablement aux variations d'insuline par le fait qu'elles expriment GLUT4. Lors d'une hypoglycémie, des cellules hypothalamiques sont activées et jouent un rôle

dans la sécrétion des hormones de stress. Les cellules répondant à une **hyperglycémie, une hyperinsulinémie ou des variations d'autres substrats du métabolisme intermédiaire** (lactate, acides gras) jouent un rôle vraisemblablement après la prise alimentaire ou dans toute autre situation associée à une hypoglycémie (5) (6).

La protéine kinase AMP dépendante est exprimée dans de **nombreux tissus de l'organisme et est activée par une élévation du taux d'AMP**. Cette relation entre concentration en AMP et activité enzymatique lui permet de jouer le rôle de senseur du niveau énergétique cellulaire. Dans le **muscle, l'exercice musculaire active l'AMPK qui, en phosphorylant d'autres enzymes clés du métabolisme, induit une translocation des transporteurs GLUT4 et donc le transport, puis stimule l'entrée des acides gras dans la mitochondrie et leur oxydation**. Dans le foie, une activation de l'AMPK conduit à une diminution de la production glucosée. La metformine est une substance pharmacologique utilisée depuis plusieurs décennies dans le traitement du diabète de type 2, qui s'avère être un activateur de l'AMPK (7).

I/ D. 2. a. L'insuline

La molécule d'insuline biologiquement active est un peptide constitué d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés, reliés par deux ponts disulfures. Un pont disulfure supplémentaire est présent à l'intérieur de la chaîne (8). Elle est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans.

L'insuline favorise l'entrée du glucose dans les cellules en augmentant le nombre de transporteurs dans la membrane plasmique des cellules. Deux types de transporteurs sont connus : un transporteur dépendant du Na^+ , et un transporteur indépendant du Na^+ . Le transport dépendant du Na^+ a lieu dans de nombreux tissus comme l'épithélium intestinal ou les tubules proximaux. L'absorption du glucose est fonction de son gradient de concentration, en couplant son entrée dans la cellule avec l'entrée de sodium (8).

Les facteurs stimulant l'insulinosécrétion sont métaboliques, hormonaux, nerveux et pharmacologiques :

- le principal facteur métabolique de l'insulinosécrétion est le glucose. Certains acides aminés et en particulier l'arginine, la lysine, la leucine, la phénylalanine et la valine sont également insulinosécréteurs ;
- parmi les hormones, le glucagon et la gastrine sont insulinosécréteurs, plus accessoirement le GIP, la sécrétine, la pancréozymine, l'hormone de croissance et l'ACTH ;

- le système parasympathique (X^{ème} paire crânienne) et les beta-stimulants provoquent également une insulinosécrétion ;
- les SH sont les plus puissants médicaments insulinosécréteurs

L'action hypoglycémiante de l'insuline s'exerce à divers niveaux après fixation à des récepteurs spécifiques : elle favorise la captation cellulaire du glucose aux niveaux, musculaire et adipeux ; elle accroît la glycolyse ; elle favorise, au niveau hépatique, la glycogenosynthèse et inhibe la glycogénolyse ; elle freine la néoglucogenèse en inhibant ses enzymes clés ; elle diminue la lipolyse et favorise la synthèse des triglycérides.

Beaucoup d'insulines ont été développées et sont commercialisées à ce jour (tableau II).

On distingue les insulines d'origine humaine, qui sont issues du génie génétique où un gène codant pour les chaînes A et B de l'insuline humaine a été inséré dans l'ADN de bactéries comme *E. Coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*. Novo Nordisk nomme ces spécialités avec un HM. : Ex. Actrapid[®] HM, Insulatard[®] HM.

On trouve aussi les analogues de l'insuline humaine aussi issus du génie génétique où un ou plusieurs acides aminés de la protéine normale sont remplacés, en vue de modifier la cinétique et la solubilité de l'insuline comme c'est le cas avec la spécialité Humalog[®] Lilly.

La rapidité d'action des différentes insulines s'explique par l'ajout de composants (zinc, protamine) qui permettent un relargage plus ou bien rapide dans le sang, comme l'illustre le tableau II.

Tableau II: rapidité d'action des insulines (73)

Type d'insuline	Composition	Début d'action	Durée d'action	Administration	Exemples
Ultrarapide	-Analogues de l'insuline (lispro, aspart, glulisine) -Modifiées de façon à accélérer leur solubilisation et leur absorption	5 à 10 min	2 à 5h	-Début de repas -Efficaces pour hyperglycémies post-prandiales -Ne couvrent pas la période inter-prandiale (association avec une insuline NPH obligatoire)	-NovoRapid® -Humalog® -Apidra®
Rapide	-Insuline solubilisée	15 à 30 min	5 à 7h	-20 à 30 min avant les repas ou pompes externes et implantables (mimer débit basal) -Actrapid : administration en s.c. et i.v. possible	-Actrapid® HM -Insuman® Rapid -Umuline® Rapid
Mixte	-Insuline solubilisée + intermédiaire	20 min	10 à 12h	-20 à 30 minutes avant le repas	-Insuman® Comb 25
	-Analogue insuline ultra-rapide + intermédiaire	5 min	10 à 12h	-Au moment des repas	-Novomix® -Humalog® Mix 25 -Humalog® Mix 50
Intermédiaire	-Protamine + zinc	1h	10 à 12h	-Soit au moment, soit indépendamment des repas -Insuline laiteuse	-Insulatard® HM -Huminsulin® Basal -Insuman® Basal
Lente	-Analogues	1 à 2h (absence de pic d'action)	Jusqu'à 24h	-Lantus : inj. 1x/jour, à n'importe quel moment de la journée, mais tous les jours au même moment, ne pas mélanger à d'autres insulines	-Lantus® -Levemir® -Tresiba® insuline dégludec

I/ D. 2. b. Le GLP-1

Le GLP-1 ou glucagon-like peptide-1 est un polypeptide à effet anorexigène constitué de 30 acides aminés, sécrété par le tractus digestif, principalement l'iléon et le colon, sécrétion stimulée par la prise alimentaire. Il s'agit d'une incrétine.

Le principal effet du GLP-1 est de stimuler la sécrétion d'insuline et de réduire la sécrétion de glucagon.

Le GLP-1 est inactivé par la dipeptidyl peptidase IV (9).

Voici quelques exemples de spécialités contenant une incrétine modifiée. Il s'agit de l'exénatide, un mimétique du GLP-1 que l'on retrouve dans le Byetta[®] et le Bydureon[®].

De nos jours, une des thérapeutiques développées dans le cadre du traitement du diabète est la fabrication de nouveaux mimétiques du GLP-1 (tableau III). Ce tableau montre les différents mimétiques en développement.

Tableau III : GLP-1 mimétiques en développement (10)

GLP-1 mimétiques en développement				
Composés	Structure	Demi-vie chez l'humain	Principes	Phases cliniques et doses
Exenatide	Exendin 4	4-5h	Séquence des acides aminés de l'Exendin 4	Phase III, 2/jour
Liraglutide	γ -L-Glutamyl (N- α -hexa-decanoyl)]-LysArg-GLP-1(7-37)	10-12 jours	Auto association et liaison à l'albumine	Phase II terminée, 1/jour
CJC-1131	D-AlaLys(2-(2-(2-maleimido propionamido(ethoxy)ethoxy)acetamide-GLP-1(7-37)	10-12 jours	Conjugaison covalente à l'albumine	Phase I/II, 1/jour
ZP-10	-	-	Exendin 4 avec stabilisateur en C-terminal	Phase I/II, dose aiguë seulement
Albugon	-	-	Protéine de fusion avec l'albumine	Pré-clinique
BIM-51077	-	-	GLP-1 stabilisé enzymatiquement	Pré-clinique
-	(2-sulfo-9-fluorenylmethoxycarbonyl), exendin 4	-	Prodrogue de l'Exendin 4	Pré-clinique

I/ D. 2. c. La DPP IV

La dipeptidyl peptidase IV est une enzyme inactivant le GLP-1 et le GIP. **Les inhibiteurs de la DPP IV sont l'objet de nombreuses thérapeutiques médicamenteuses.** Certaines spécialités rencontrées en officine et contenant de la sitagliptine peuvent être citées (Januvia[®], Xelevia[®], Janumet[®], Velmetia[®]), de la vildagliptine (Eucreas[®], Galvus[®]).

Il faut garder à l'esprit que ces molécules sont utilisées en bi-thérapie avec de la metformine. Leur efficacité n'a pas été démontrée en monothérapie.

I/ D. 2. d. Les PPAR γ

Les PPAR γ ou Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma, sont des récepteurs nucléaires, des protéines du noyau cellulaire agissant comme facteurs de transcription. Les glitazones formaient une classe médicamenteuse dans le traitement du diabète de type II, mais ils furent retirés du marché en France en 2011 pour cause d'augmentation de cancer de la vessie et de risques cardiovasculaires. Ils agissaient en se liant aux PPAR γ .

Parmi cette classe on trouvait la pioglitazone (Actos[®]) et la rosiglitazone (Avandia[®]).

I/ D. 2. e. Les cotransporteurs SGLT2

Le rein joue un rôle dans l'homéostasie glycémique et pourrait constituer une nouvelle cible pour les traitements pharmacologiques.

C'est par sa capacité à éliminer le glucose dans les urines en cas d'hyperglycémie qu'il régule cet équilibre. Cette réabsorption dépend de cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui peuvent être bloqués par des inhibiteurs sélectifs.

La dapagliflozine est un de ces inhibiteurs et fait l'objet de nombreux essais cliniques (11).

L'Invokana[®] est une spécialité comprenant de la canagliflozine, mais n'est pas commercialisée en France.

I/ D. 2. f. Le système hyperglycémiant

Pour contrebalancer ce système hypoglycémiant, l'organisme va produire des hormones dites hyperglycémiantes afin d'assurer l'équilibre de la glycémie et une bonne régulation, stable dans le temps.

Le système hyperglycémiant comporte 4 hormones dont l'action est de favoriser la production hépatique du glucose.

Tableau IV: Actions de l'adrénaline, du glucagon, du cortisol et de l'hormone de croissance sur la glycémie (1)

Hormones	Type d'action	Mode d'action
Adrénaline	Action rapide	Elévation immédiate du débit glucosé. Augmentation glycogénolyse. Freinage de la glycogénosynthèse
Glucagon	Action rapide	Active la néoglucogénèse hépatique. Provoque une glycogénolyse. Supprime la glycogénosynthèse.
Cortisol	Long terme	Inhibition de la captation de glucose par le tissu périphérique. favorise la néoglucogénèse.
Hormone de croissance	Action complexe, long terme, en quantité importante	-

On remarque alors grâce au tableau IV que le glucagon et l'adrénaline agissent de façon synergique pour produire une hyperglycémie immédiate et importante. Alors que le cortisol et l'hormone de croissance agissent plus sur le long terme.

II. HYPOGLYCEMIES

Il est important de savoir reconnaître les signes cliniques des hypoglycémies pour les professionnels de santé, en particulier pour le pharmacien qui se trouve être en première ligne. Sa connaissance du patient ainsi que de son historique médicamenteux font que son rôle est souvent **déterminant dans la reconnaissance d'une hypoglycémie.**

Les manifestations cliniques du syndrome hypoglycémiques sont nombreuses et variées. **Elles n'ont**, en outre, aucun caractère spécifique. Leur **rattachement à l'hypoglycémie nécessite donc une démarche en deux temps** : évoquer l'hypoglycémie devant le ou les **symptômes observés** ; affirmer celle-ci rapidement par le seul caractère commun à toutes les étiologies : la baisse du taux sanguin de glucose. Celle-ci peut être, dans certains cas, la seule **manifestation de l'affection causale.**

Les tableaux observés **sont variables d'un individu à l'autre. Néanmoins, l'installation d'une hypoglycémie se** manifeste souvent par les mêmes signes **chez le même malade. En outre, l'intensité des symptômes est modulée par la** profondeur et la durée de l'hypoglycémie (12).

Les réserves en glycogène du tissu nerveux étant infimes (2 g en **moyenne**), un **métabolisme normal n'est donc possible que moyennant un** approvisionnement permanent en glucose par le sang circulant : toute hypoglycémie de survenue rapide se traduira donc immédiatement par une souffrance neurologique qui a pour conséquences successives une réaction **d'alarme, des signes de souffrance neuronale puis la mort cellulaire. Nous** détaillerons successivement les conséquences de la glucopénie (1).

II/ A LES SYMPTOMES

II/ A. 1. Manifestations neurovégétatives

Ces manifestations relèvent de la riposte catécholaminique : pâleur, sueurs froides profuses, palpitations, poussée tensionnelle, céphalées, nausées, etc.

Ces signes sont en rapport avec la mise en jeu du système nerveux végétatif, sympathique et parasympathique. Il existe une décharge **d'adrénaline précoce, conséquence du stress glucopénique dont l'effet principal est d'augmenter le débit cérébral par augmentation du débit**

cardiaque et vasoconstriction périphérique et qui se traduit cliniquement par une pâleur, des sueurs, une tachycardie, voire des troubles du rythme.

La mise en jeu du parasymphatique (noyau bulbaire du X) est responsable des signes digestifs : faim, fringale, douleurs abdominales. Ces phénomènes peuvent toutefois être absents, en particulier chez le diabétique atteint de neuropathie autonome ou soumis à un traitement bêta-bloquant. **La réversion rapide de l'ensemble de ces signes est de règle, dès que l'hypoglycémie est corrigée. Mais, en l'absence de correction survient la souffrance neuronale (13).**

Le cerveau dépend quasi exclusivement du glucose comme source **d'énergie. La disponibilité en glucose est mesurée dans le système nerveux central où la contre régulation est organisée. Lors d'une baisse de la glycémie, le cerveau déclenche la réponse de contre régulation, avec sécrétion de glucagon, de catécholamines, de cortisol et d'hormone de croissance.** Il existe des seuils glycémiques déterminés en dessous desquels se déclenchent différentes réponses :

- **La suppression de la sécrétion d'insuline est la première réponse à l'hypoglycémie quand celle-ci tombe en dessous de 4,4 mmol/l.**
- **Les sécrétions de l'adrénaline, du glucagon et de l'hormone de croissance sont stimulées lorsque le glucose plasmatique descend en dessous de 3,7 à 3,8 mmol/l. la sécrétion de cortisol est stimulée en dessous de 3,1 à 3,2 mmol/l. les symptômes d'hypoglycémie sont provoqués par l'activation sympathique puis par la diminution du métabolisme cérébral (14).**
- **L'adrénaline provoque les symptômes d'alerte comme l'anxiété, la transpiration et le tremblement en dessous de 2,9 à 3,2 mmol/l de glycémie.**
- **Les perturbations cognitives débutent à 2,8 mmol/l, une léthargie en dessous de 2,5 à 2,8 mmol/l, le coma s'installe en dessous de 1,7 mmol/l (3).**

Il a été démontré qu'un épisode d'hypoglycémie influence le déclenchement de la réponse à une nouvelle hypoglycémie : elle provoque une diminution de la réponse chez les patients diabétiques. Cette réduction

de la réponse de stress précédent peut être également observée lors d'une hypoglycémie précédée d'un exercice physique et vice versa (15) (13).

II/ A. 2. Souffrance neuronale

Elle est sous entendue par l'installation de conditions métaboliques **défectueuses, conséquence directe de l'hypoglycémie** : anoxie, baisse des teneurs en glycogène, lactate, alanine, GABA, ATP, créatine phosphate et lipides, augmentation des concentrations en ADP, AMP et ammoniacque (13). **Il s'ensuit une altération des mécanismes de transport ionique évoluant très rapidement vers l'œdème cérébral.**

La vascularisation cérébrale étant en principe homogène, les conséquences de la glycopénie vont se manifester en premier lieu dans les zones les plus distales, puis dans les zones les plus proches des gros troncs. **Schématiquement, la souffrance tissulaire est donc tout d'abord corticale,** puis successivement sous-corticale, diencephalique, mésencéphalique, enfin bulbaire.

La traduction clinique, qui évolue parallèlement, comportera successivement des troubles psychiatriques et/ou moteurs, une altération de la vigilance évoluant vers le coma avec ou sans signes de focalisation (**l'existence de signes focaux traduit la présence d'une zone hypovascularisée** antérieurement), une atteinte des fonctions végétatives responsables du **décès en l'absence de traitement. Ces troubles sont réversibles lorsque l'ont rétablit une normoglycémie,** en totalité ou seulement en partie selon la durée, la profondeur et la fréquence des épisodes de glucopénie cérébrale (15).

Le tableau d'hypoglycémie aiguë pourra donc laisser place, soit à une restitution *ad integrum*, soit à des séquelles définitives.

Rapidement, des troubles neuropsychiques se produisent :

- **Confusion ou stupeur ou, à l'inverse, colères subites, agitation psychomotrice** avec actes délictueux ou accès maniaque ;
- Troubles moteurs souvent localisés, accès convulsifs, syndromes hémiparétiques, tremblement choréo-athétosique, parésies oculomotrices (diplopie en particulier) ;
- Troubles sensitif : paresthésies péri-buccales, lourdeur des extrémités précédée ou non des manifestations précédentes, le coma hypoglycémique représente l'accident aigu majeur. Il peut survenir

brutalement, parfois au cours du sommeil. Il s'agit en règle d'un coma profond, hypertonique et normothermique (12).

II/ A. 3. Le stade séquellaire

Il est la conséquence de la destruction d'une population plus ou moins importante et plus ou moins localisée de neurones, survenue au cours d'une ou plusieurs hypoglycémies prolongées successives. Le tableau clinique est **très protéiforme et le terme d'encéphalopathie post-hypoglycémique** regroupe donc un ensemble de syndromes neurologiques très variés, mais ne fait pas l'unanimité dans la communauté médicale (1).

III/ B. EN RESUME

Le pharmacien devra évoquer une hypoglycémie aiguë devant des signes cliniques mineurs mais évocateurs, devant des signes neuropsychiques (**en particulier l'épilepsie**) et le médecin devra l'évoquer à un autre niveau, devant tout coma.

Ceci doit donc inciter à rechercher avec **précision l'horaire des symptômes** et des circonstances déclenchantes ou de résolution :

- Le rapport avec le repas : signes survenant à jeun ou au contraire quelques heures après les repas ;
- La relation avec les efforts
- **La disparition par la prise d'aliments riches en sucres d'absorption rapide**
- **La notion d'une pathologie ou de « thérapeutiques » prédisposant à l'hypoglycémie (diabète, gastrectomie, éthylisme...)**

Et surtout, **l'hypoglycémie** devra être confirmée par la mesure du **taux de glucose plasmatique** qui représente l'information clef de ce diagnostic, sachant que **cette mesure peut s'effectuer très rapidement, au lit du malade** ou bien de façon plus précise en laboratoire, en prenant soin de confronter le chiffre obtenu avec les normes de la technique utilisée.

III. DIFFERENTES ETIOLOGIES

III/ A. HYPOGLYCEMIES PAR INSUFFISANCE D'APPORTS EXOGENES

Elles correspondent aux sous-alimentations contemporaines **d'un** jeûne prolongé. Cette situation se rencontre au cours des grèves de la faim ou des **famines écologiques ou économiques**. L'hypoglycémie évolue alors en deux phases.

La première phase correspond à un maintien de la glycémie à des niveaux bas mais suffisants pour assurer un métabolisme cellulaire normal, en particulier dans le tissu nerveux. Ceci est le fait de la néoglucogenèse hépatique **à partie de substrats d'origine lipidique (glycérol) et protidique** (acides aminés) en provenance des tissus périphériques (14). Cet état catabolique est la traduction, sur le plan hormonal, d'une insulinosécrétion effondrée et d'une hypersécrétion de glucagon et de cortisol : il s'agit là d'un phénomène d'adaptation physiologique à l'absence d'apports alimentaires, l'hypoglycémie compensée par une néoglucogenèse intense demeure asymptomatique.

La deuxième phase est celle du jeûne décompensé qui survient après un laps de temps plus ou moins long, en moyenne de 50 jours pour un homme, au départ de **poids normal**. L'épuisement des **substrats nécessaires à la néoglucogenèse** rend impossible le maintien d'une production hépatique de glucose, les hormones hyperglycémiantes étant alors bien sûr inefficaces. L'hypoglycémie fait alors partie du **tableau terminal** de ces jeûnes prolongés (1).

III/ B. HYPOGLYCEMIES PAR INSUFFISANCE D'APPORTS ENDOGENES

Elles correspondent à un déficit de production hépatique de glucose, soit parce que **l'effecteur hépatique est déficient**, soit parce qu'il existe une insuffisance du système hormonal hyperglycémiant.

Les anomalies de l'effecteur hépatique peuvent être scindées en deux groupes selon que la glycogénolyse ou que la néoglucogenèse est atteinte.

La glycolyse peut être déficiente dans deux circonstances :

- soit parce que les systèmes enzymatiques sont déficients ; **il s'agit alors** du cadre des glycoses.
- soit parce que le stock de glycogène est faible, voire inexistant : **c'est le** cas des cirrhoses, des hépatites graves, des néoplasies hépatiques primitives ou secondaires (12).

La néoglucogenèse peut être perturbée dans deux circonstances :

- **soit en raison d'enzymopathies.**
- soit parce que les apports en substrats de la néoglucogenèse sont déficients : **c'est le cas de l'hypoglycémie avec cétose de l'enfant** (16).

Ou bien **il s'agit du** système hormonal hyperglycémiant qui est déficient.

En théorie, toute déficience en hormone du système de régulation contra-insulinique **peut être responsable d'hypoglycémie.** Le déficit en l'une des hormones du système contra-insulinique, et plus particulièrement **l'adrénaline et/ou le glucagon, provoque un ralentissement du débit sus-hépatique de glucose** qui devient insuffisant pour assurer une normoglycémie à distance des repas (12) (14).

En clinique, **ce type d'hypoglycémies est** rencontré avant tout dans **l'insuffisance antéhypophysaire et dans l'insuffisance surrénale, aiguë en particulier.** L'insuffisance pure en glucagon est exceptionnelle.

L'insuffisance en glucagon par maladie pancréatique (pancréatite chronique, par exemple) est difficilement individualisable car elle évolue **généralement dans le cadre d'un diabète secondaire et les hypoglycémies qui surviennent alors sont en grande partie iatrogènes** (17).

III/ C. HYPOGLYCEMIES PAR EXCES DE CONSOMMATION DE GLUCOSE

Ces hypoglycémies sont le reflet d'une consommation tissulaire anormale de glucose qui peut résulter d'une anomalie tissulaire proprement dite.

Les efforts physiques intenses et prolongés, de même que les **expositions au froid, peuvent être responsables d'hypoglycémies chez les sujets non habitués à de telles conditions.** Les stocks glycogéniques sont alors **rapidement épuisés et l'hypoglycémie s'installe** alors assez rapidement avant que puisse être mis en place le système de compensation énergétique, par la lipolyse en particulier (3).

Certaines **hypoglycémies qui accompagnent l'évolution des volumineuses tumeurs mésoenchymateuses.** Ces hypoglycémies ont été rapportées à une consommation excessive de glucose par le tissu tumoral. Leur mécanisme apparaît en fait plus complexe et impliquerait en particulier **l'existence de peptides sécrétés par le tissu tumoral et possédant une activité semblable à celle de l'insuline, expliquant ainsi les hypoglycémies** (1).

III/ D. LES HYPOGLYCEMIES LIEES A UN EXCES D'INSULINE CIRCULANTE

III/ D. 1. Causes iatrogènes

Cette partie sera développée beaucoup plus en détail dans la seconde **partie de la thèse, ce paragraphe n'étant qu'une brève revue des classes médicamenteuses induisant un excès d'insuline circulante et donc une hypoglycémie.** Elles représentent également les principales classes incriminées que le pharmacien se devra de surveiller.

L'insuline est responsable d'hypoglycémies lorsqu'elle est injectée en dose excessive, chez le non diabétique comme chez le diabétique. Mais dans ce deuxième cas, les hypoglycémies surviennent dans un contexte métabolique particulier qui les rend graves. Le diabétique présente une certaine « résistance » ou « déficience » en glucagon, la production hépatique **de glucose est donc déficiente et sa réponse spontanée à l'hypoglycémie est peu courante.**

En outre, le diabète étant fréquemment associé à une HTA, un éventuel traitement bêta-bloquant peut venir masquer les signes prémonitoires de **l'hypoglycémie et empêche sa correction volontaire.**

Enfin, les diabétiques traités par pompe à insuline en ambulatoire sont **soumis à un risque particulier d'hypoglycémies prolongées** : en cas de perte de connaissance, la perfusion d'insuline n'est pas interrompue, ce qui peut entraîner une hypoglycémie profonde et très prolongée, donc grave.

Les SH sont utilisés dans le traitement du diabète en raison de leur **action insulinosécrétrice**. Tout **surdosage**, qu'il soit absolu (erreur de **posologie, tentative d'autolyse**) ou relatif (**omission d'un ou plusieurs repas**, effort physique inhabituel), sera donc responsable d'**hypoglycémies** parfois profondes, **l'insulinosécrétion provoquée étant alors supérieure** aux possibilités de régulation du système hyperglycémiant. Les SH ayant une élimination rénale (tous sauf le glibenclamide, éliminé par les selles), le risque **d'hypoglycémie est accentué en cas d'insuffisance rénale** : ils sont alors contre-indiqués (18).

D'autres médicaments peuvent être responsables d'hypoglycémies :

- Soit en potentialisant les SH (aspirine, phénylbutazone)
- Soit en intervenant directement dans le métabolisme de l'insuline : certains stimulent l'insulino-sécrétion (IMAO, par exemple), d'autres accroissent la sensibilité périphérique à l'insuline (réserpine, par exemple)

III/ D. 2. Causes organiques

La prolifération tumorale, qu'elle soit bénigne ou maligne, s'accompagne d'une sécrétion accrue d'insuline et surtout d'une dysrégulation de l'insulino-sécrétion. La glycémie perd sa capacité régulatrice de l'insulino-sécrétion et la baisse de la glycémie n'est alors plus accompagnée d'une freination de la sécrétion d'insuline, expliquant ainsi parfaitement les hypoglycémies.

III/ D. 3. Causes fonctionnelles

Les premières sont des hypoglycémies de jeûne ; la symptomatologie en est majeur et se manifeste à distance des prises alimentaires. Elles reconnaissent comme substrat **organique, une tumeur le plus souvent β -insulaire** maligne ou bénigne, ou encore une tumeur extra pancréatique, enfin diverses enzymopathies, telles certaines glycoséoses, intolérances au fructose, galactosémie. Bien que rangées parmi les hypoglycémies fonctionnelles, les hypoglycémies dues à une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, ou encore une insuffisance hépatique profonde, ou encore au **sein d'une malnutrition importante, ont des caractéristiques** cliniques de profondeur et de sévérité des hypoglycémies organiques. Ce sont des

hypoglycémies de jeûne et, d'ailleurs, il ne faudra jamais entreprendre une épreuve de jeûne sans s'être au préalable enquis de l'intégrité hypothalamo-hypophysio-surrénalienne, en matière d'exploration hypoglycémique. A l'inverse, les hypoglycémies fonctionnelles sont des hypoglycémies réactives : elles sont observées en période post prandiale proche (une à trois heures après la prise d'un repas). La symptomatologie en est mineure.

III/ D. 3. a. Diagnostic

Le diagnostic d'hypoglycémie fonctionnelle doit réunir les critères les plus rigoureux possibles.

- L'horaire de la survenue

En opposition aux hypoglycémies organiques de jeûne, l'hypoglycémie se manifeste ici plusieurs heures après l'alimentation, en général en fin de matinée ou en fin d'après-midi. Ces manifestations, qui sont parfois périodiques et rythmées par les repas, amènent bien entendu à éliminer une pathologie ulcéreuse gastro-duodénale.

- La nature des symptômes

Ceux-ci peuvent être classés en deux grands groupes représentés dans le tableau VI. Ici sont avant tout présents les signes de la série sympathique, sans que cela soit absolument formel.

Tableau V: nature des symptômes d'une hypoglycémie

Signes sympathiques	Signes de neuroglucopénie
Palpitations	Céphalées
Transpiration	Fatigues brutales
Angoisse	Troubles du comportement
Faim brutale	Troubles confusionnels
Tremblements	Troubles de la mémoire
	Convulsions
	Pertes de connaissance

III/ D. 3. b. La glycémie basse

Il est rarement possible en pratique de pouvoir effectuer la prise de sang nécessaire à la détermination de cette glycémie au moment du malaise clinique.

Il faut pouvoir déterminer ce que l'on entend par notion de « glycémie basse (19). La difficulté de la définition de ce qu'est réellement une glycémie basse tient à la difficulté d'affirmer sur une seule valeur biochimique le caractère pathologique d'un chiffre observé en tant que tel, sans tenir compte d'un ensemble, en particulier clinique, qui est l'élément essentiel. L'utilisation des repas mixtes, proches des conditions alimentaires habituelles de survenue des malaises allégués par les patients, s'est révélée en fait moins performante que l'HGPO pour l'obtention de glycémies basses (20).

En définitive, l'élément peut-être le plus important du diagnostic est la concordance d'une symptomatologie vue plus haut avec la constatation à ce moment d'une glycémie basse.

III/ D. 3. c. L'hyperglycémie provoquée par voie orale

L'hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO prolongée sur 5 heures, malgré son caractère peu physiologique, reste encore actuellement l'examen utile pour le diagnostic d'une hypoglycémie fonctionnelle, à la condition que les prélèvements soient effectués de façon rigoureuse toutes les ½ heures et qu'un éventuel prélèvement supplémentaire soit fait, en cas de malaise clinique. Il n'est pas nécessaire d'adjoindre au dosage de la glycémie, de façon systématique, le dosage de l'insulinémie. Il est important, si une HGPO est décidée, que l'alimentation les jours précédents apporte au moins 250 à 300 g d'hydrates de carbone. Une restriction est en fait susceptible d'abaisser le niveau glycémique et d'entraîner une symptomatologie clinique, absente en cas de préparation alimentaire correcte (21).

Les résultats fournis par l'HGPO ne sont cependant pas formels. Il faut rappeler que 75% des patients ayant présentés des malaises d'allures hypoglycémiques avec glycémies dosées au cours d'une HGPO (0,48 +/- 0,03 g/l) ont présenté des malaises identiques après ingestion d'un repas standard alors même que, dans ces conditions, aucune valeur glycémique n'était retrouvée inférieure à 0,61 g/l. Ceci souligne le caractère relatif, non absolu, de l'HGPO (20).

En définitive c'est le contexte global, à savoir l'horaire des malaises, leur nature, l'histoire pathologique, les données de l'HGPO, qui pourra permettre, avec plus ou moins de certitude, un diagnostic qui reste entaché néanmoins de zones d'ombre quand on sait que l'HGPO elle-même est sujette à de nombreuses variations quand elle est répétée chez le même individu à divers intervalles.

III/ D. 3. d. Etiologie

Dans certaines conditions, la réponse insulinaire aux *stimuli* physiologiques que représente la prise alimentaire est excessive. Cela peut se produire dans plusieurs conditions :

- Les hypoglycémies alimentaires

Chez l'opéré du tube digestif (gastrectomie partielle ou totale, gastroentérostomie, vagotomie), le transit du bol alimentaire est accéléré. **L'arrivée massive des aliments dans le grêle est suivie d'une absorption** rapide des nutriments, notamment du glucose, ce qui provoque une hyperglycémie. Il existe également une sécrétion accrue des hormones digestives (gastrine, GIP). Les conditions sont ainsi réunies pour que **survienne une sécrétion d'insuline réactionnelle massive** (17).

- Les hypoglycémies post-prandiales idiopathiques

Les hypoglycémies réactionnelles ou idiopathiques correspondent à une **entité mal expliquée. Il s'agit en fait d'un phénomène physiologique intervenant au moment où l'absorption digestive du repas se termine et au début de l'état de jeûne court.** La glycémie est alors basse, le glucose absorbé au niveau du grêle ayant été capté par le foie et les tissus périphériques. En réponse va alors intervenir le système contre-insulinique. **Ce changement d'état nécessite une synchronisation** neuro-hormonale adéquate : **en son absence, la baisse physiologique de la glycémie n'est pas corrigée** et une hypoglycémie peut survenir. Ce mécanisme reste en fait mal précisé et les explications qui sont proposées restent hypothétiques. Ce phénomène paraît plus fréquent chez des sujets consommant des quantités importantes de sucres « rapides » (saccharose) (1).

Elles sont également décrites chez des sujets présentant une grande labilité émotionnelle (17).

- **L'origine endocrinienne d'une hypoglycémie fonctionnelle**

Cela reste une rareté. Peu d'études en font l'objet.

- **L'alcool, enfin**

L'alcool est responsable d'hypoglycémies également fonctionnelles. La prise d'alcool en quantité modérée accroît de façon significative la réponse insulinaire induite chez l'homme par ingestion de sucres insulinosécréteurs tel le saccharose, mais non le fructose. **Alors que l'alcool seul reste sans**

effet, l'association « alcool+sucre insulinosécréteurs » peut rendre compte d'une hypoglycémie fonctionnelle sévère avec symptôme clinique de neuroglycopenie survenant trois à quatre heures après l'ingestion de la boisson incriminée à jeun (17).

III/ E. LES HYPOGLYCEMIES EN RAPPORT AVEC LA PRESENCE D'AUTO-ANTICORPS ANTI INSULINE

Elles sont de mécanisme encore controversé. Il est possible que l'insuline sécrétée au cours du repas soit inactivée par des auto-anticorps. L'hyperglycémie qui résulte de cette inactivation provoque alors une hypersécrétion d'insuline. Un phénomène de « boule de neige » se produit alors, le complexe antigène-anticorps se comportant comme une insuline retard qui agira à distance des repas, provoquant des hypoglycémies. Ce type d'hypoglycémies reste fort rare selon la littérature et peut s'intégrer dans le cadre de certaines maladies auto-immunes, lupus érythémateux en particulier (12).

Le cas d'une patiente prise en charge au CHU de NANCY pour des problèmes d'hypoglycémies itératives montre en fait des anticorps anti-insuliniques supérieurs à 50 UI/ml en janvier 2011 et des anticorps anti-GAD élevés à 2140 UI/l. Ce cas montre qu'en pratique ces hypoglycémies sont tout de même assez fréquentes. Voir annexe 1.

III/ F. RECHERCHE ET EXPLORATION D'UNE HYPOGLYCEMIE

La recherche et la stratégie des investigations seront fonction de plusieurs critères comme l'âge du malade, l'existence ou non d'antécédents particuliers, mais aussi de signes cliniques et/ou biologiques qui ne sont pas à rattacher à l'hypoglycémie mais à l'affection causale (endocrinopathie, affection hépatique, tumeur extra-pancréatiques, etc...).

Il faudra prendre en compte également les circonstances d'apparition des symptômes d'hypoglycémie : à jeun ou postprandiaux (12).

La stratégie diagnostique sera fonction de son association ou non à des signes orientant vers une affection patente, de leur apparition ou non au jeûne.

III/ F. 1. Avec atteintes organiques

En effet, un certain nombre de malades, ayant des symptômes compatibles avec l'hypoglycémie, ont des stigmates d'une atteinte organique potentiellement responsable.

Le diagnostic d'hypoglycémie secondaire à une atteinte hépatique peut être porté dans deux circonstances :

- Dans le cas de l'hypoglycémie du patient éthylique.
- Lors de l'existence d'une atteinte hépatique organique grave (destruction massive du foie, hépatite grave).

Une étude de l'axe corticotrope est indispensable dans l'exploration d'une hypoglycémie. L'atteinte surrénalienne primaire (maladie d'Addison) est parfois cause d'hypoglycémie spontanée en cas de décompensation. Le tableau clinique et biologique (hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose) est alors évocateur (12).

L'insuffisance rénale favorise certaines hypoglycémies (médicamenteuses) mais une hypoglycémie spontanée peut survenir dans le cadre de l'atteinte rénale. Si le mécanisme n'est pas clair, le diagnostic est aisé car ces accès hypoglycémiques surviennent en cas d'insuffisance rénale sévère et prolongée (souvent traitée par hémodialyse ou dialyse péritonéale).

En résumé : les hypoglycémies secondaires à des affections hépatiques, endocriniennes, rénales et aux tumeurs extra-pancréatiques se caractérisent par une régulation insulinique normale. Le diagnostic est en règle générale, aisé en raison de l'orientation clinique fournie par les signes de l'affection causale.

III/ F. 2. Sans étiologies particulières

Dans ce cadre « **d'hypoglycémie nue** », les hypothèses diagnostiques essentielles se résument aux hypoglycémies induites par des médicaments ou des toxiques, aux insulinomes pancréatiques et aux hypoglycémies factices.

- Certains cas se présentent dans une ambiance **d'urgence**. On évoque **d'emblée l'hypoglycémie induite par** les médicaments ou les toxiques, alcool en particulier, qui représente la cause la plus fréquente. Elle est favorisée par la **dénutrition (hypoglycémie induite par l'alcool), l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique** ou des associations médicamenteuses. Elle peut survenir chez le sujet diabétique ou non et son affirmation peut être difficile. Elle nécessite un interrogatoire précis sur les médicaments en cours, dont on peut parfois mesurer les taux dans le plasma ou dans l'urine. Ce type d'hypoglycémie est parfois utilisé dans un but suicidaire.
- Ces causes éliminées, et une fois l'hypoglycémie initiale contrôlée, les examens paracliniques de dépistage devraient alors inclure la **détermination des taux plasmatiques du glucose et de l'insuline à jeun**. Une étude de la fonction hépatique et un dosage de la créatinine plasmatique devraient **compléter ce bilan, ainsi qu'une** évaluation du taux de cortisol plasmatique (éventuellement après stimulation par le Synacthène[®]) (12).
- L'insulinome pancréatique, affection rare, se caractérise par la **répétition d'accidents hypoglycémiques d'aggravation progressive**, fréquemment associés à une prise de poids. Il est **nécessaire d'avoir** recours à des épreuves plus sophistiquées (12) :
 - l'épreuve de Conn.
 - d'autres épreuves comme le dosage d'insulinémie ou peptide C après glucagon.
- Rares aussi, les hypoglycémies factices poseront de difficiles problèmes diagnostiques. Elles seront suspectées devant des accès hypoglycémiques apparus à des intervalles très irréguliers chez un patient qui a souvent accès à des médicaments hypoglycémiantes (insuline d'un patient diabétique par exemple).

En résumé : **l'hypoglycémie nue doit faire rechercher avant tout** une origine médicamenteuse ou toxique (que le malade soit diabétique ou non) ; la pratique du bilan de dépistage permettra de retrouver dans nombre de cas une cause favorisante (insuffisance rénale ou hépatique) (12).

III/ G. LES HYPOGLYCEMIES REACTIONNELLES

Elles apparaissent chez des patients, en règle générale, en bonne santé qui se plaignent **de symptômes évocateurs d'hypoglycémies** dans les 2 à 6 heures suivant les repas.

La glycémie et l'insulinémie à jeun sont normales, et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée prolongée sur 5 à 6 heures, parfois accompagnée des symptômes, confirmera l'hypoglycémie poststimulative (ou fonctionnelle). Ce type d'accident peut correspondre :

- Aux hypoglycémies survenant après interventions digestives (postgastrectomie en particulier)
- **aux hypoglycémies témoignant d'un retard de sécrétion insulinaire** par rapport au pic de glycémie et considérées par certains comme un signe **d'intolérance au glucose** ;
- aux hypoglycémies réactives idiopathiques ou « auto-immune » (par **présence d'anticorps anti-insuline** circulants, en dehors de tout **traitement insulinaire antérieur, ou d'anticorps dirigés contre les récepteurs insulinaires**) (14) (12) (20).

III/ H. LES HYPOGLYCEMIES ASYMPTOMATIQUES

Certains insulinomes peuvent, au début, entraîner des symptômes suffisamment mineurs pour passer inaperçus.

Certains malades, atteints d'une anomalie du stockage de glycogène hépatique, peuvent s'être adaptés sans développer de signes cliniques d'hypoglycémie. Des déterminations de bases orienteront le diagnostic : hyperuricémie, hypertriglycéridémie, hypercétonémie, hyperlactacidémie. Un test dynamique au glucagon confirmera le déficit et pourra préciser son type. **D'autres affections enzymatiques nécessiteraient des investigations plus poussées** (12).

III/ I. LES HYPOGLYCEMIES DU DIABETIQUE

Ce type d'hypoglycémie peut correspondre à un surdosage thérapeutique absolu ou relatif, à une erreur de dose d'insuline ou de SH, à l'interaction médicamenteuse potentialisant l'effet d'hypoglycémifiants oraux ou encore au surdosage relatif en facteurs hypoglycémifiants par exemple, l'omission d'un repas ou un effort inhabituel.

Un cas particulier qui mérite d'être cité est l'association du diabète avec une autre affection, on parle alors de comorbidités associées au diabète. A titre d'exemples : l'association au diabète d'une insuffisance surrénale réduisant les besoins en insuline, peut être source d'hypoglycémie ; l'association à une insuffisance rénale prolongeant la demi-vie de l'insuline, ou de certains SH, peut entraîner un résultat identique (14).

En résumé : la stratégie diagnostique des hypoglycémies est complexe en raison de la multiplicité des étiologies responsables. L'enquête étiologique ne prend place qu'après avoir affirmé la baisse du taux de glucose plasmatique que l'on doit évoquer devant des symptômes parfois trompeurs. L'orientation de cette enquête devra tenir compte de l'âge de survenue, des circonstances d'apparition (à jeun ou postprandiales), du contexte clinique et thérapeutique. Les investigations biologiques permettront alors de préciser le diagnostic.

III/ J. LES HYPOGLYCEMIES « FACTICES »

Il s'agit de sujets, appartenant ou en contact avec le milieu médical ou vivant dans l'entourage d'un diabétique, qui font à répétition des hypoglycémies souvent sévères liées à des injections d'insuline. Le diagnostic d'hypoglycémie organique est tout d'abord évoqué devant l'association glycémie basse et insulinémie élevée. Mais d'autres examens permettent de rectifier le diagnostic : dosage de peptide C effondré, éventuellement présence d'anticorps anti-insuline chez un sujet n'ayant théoriquement jamais reçu d'insuline. La preuve formelle ne peut être apportée que par les aveux du malade, souvent difficiles à obtenir. Une enquête psychiatrique est indispensable pour dépister les raisons d'une telle conduite et d'essayer d'éviter les récurrences. Les difficultés diagnostiques sont encore plus grandes en cas d'absorptions cachées de SH. Le contexte psychologique ou psychiatrique peut orienter et faire pratiquer un dosage de médicament dans le sang, ce qui n'est pas toujours réalisable. Enfin, il faut signaler les hypoglycémies accidentelles liées à la prise involontaire de SH due à une erreur de rangement dans la pharmacie ou au fait que les comprimés ne sont

pas dans leur conditionnement ; de tels accidents ne sont pas exceptionnels chez l'enfant (18) (22).

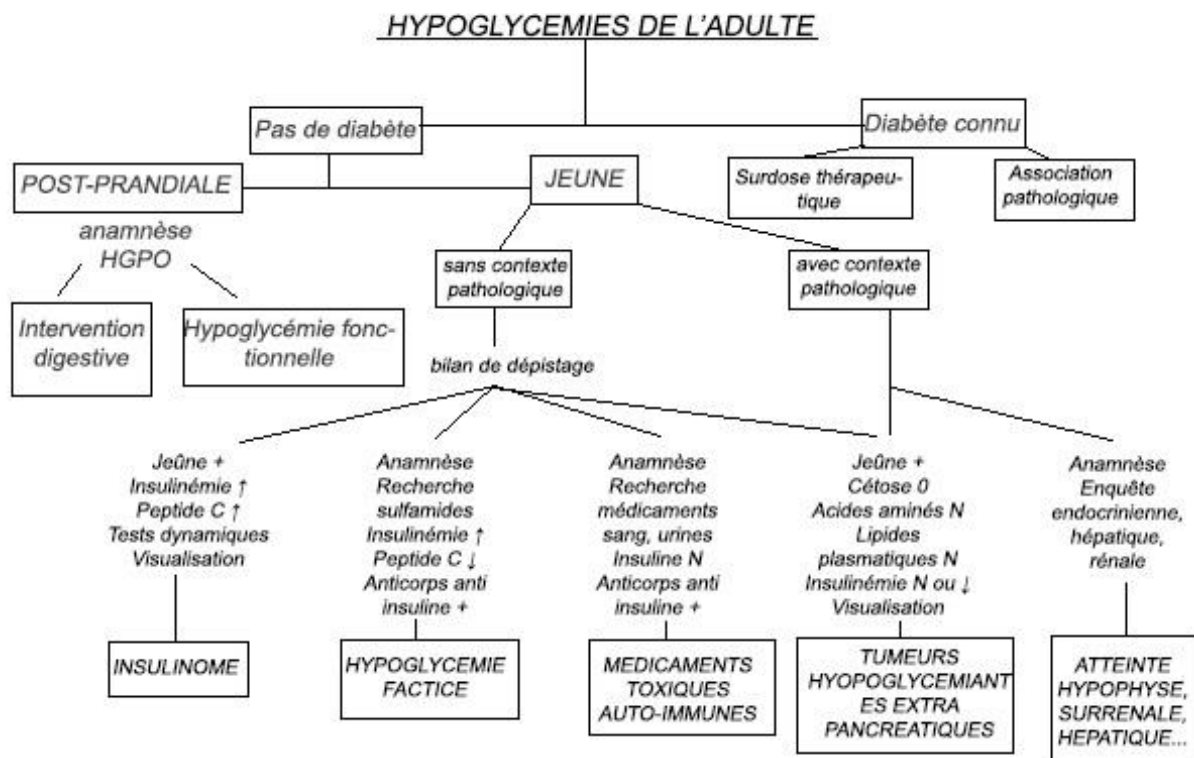


Figure 1 : schéma des hypoglycémies de l'adulte

La figure 1 présente un arbre décisionnel, guidant le professionnel de santé à trouver la cause d'une hypoglycémie en fonction du contexte, des symptômes présentés, de l'association de comorbidités, du moment de l'hypoglycémie, et aussi des différents examens à réaliser.

Tableau VI: étiologie et classification des hypoglycémies organiques ou non (23)

Individu malade ou sous traitement	Individu apparemment « sain »
Médicaments	Hyperinsulinisme endogène -insulinome -hypoglycémie post bypass gastrique -hypoglycémie auto-immune (anticorps anti-insuline ou à ses récepteurs)
Ethanol	Hyperinsulinisme exogène -hypoglycémie factice : injection d'insuline
Maladie aiguë -insuffisances hépatique, rénale et cardiaque -sepsis, malaria	Syndrome postprandial idiopathique (caveat : absence d'hypoglycémie vraie)
Déficit hormonal -cortisol et hormone de croissance -glucagon et épinéphrine chez diabétique	
NICT -tumeurs mésoenchymateuses, carcinoïdes, fibromateuses, hématologiques (myélome, lymphome), carcinomateuses (colorectale, CHC)	
NICT : non islet cell tumor (tumeur extrapancréatique) sécrétant de l'IGF-II, mais aussi IGF-I et insuline (insulin growth factor) ; CHC : carcinome hépatocellulaire	

Ce succinct passage en revue des principales étiologies des hypoglycémies permet de mieux reconnaître une hypoglycémie iatrogène.

Elles doivent être connues du pharmacien, pas de manière approfondie bien sûr mais suffisamment quand même pour les reconnaître et savoir les éliminer à bon escient lorsqu'il se retrouve confronté à l'hypoglycémie d'un patient.

IV. HYPOGLYCEMIES IATROGENES ET PRESENTATION DE CAS DECLARES AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE NANCY

Cette partie de la thèse fait l'objet de recherches personnelles au sein du service de Pharmacovigilance de l'Hôpital Central à Nancy. Les cas rapportés en italique illustreront les classes médicamenteuses impliquées dans l'hypoglycémie. Seuls un ou deux cas au maximum seront mentionnés par classe. Ce travail n'est bien évidemment pas exhaustif.

Les recherches ont été effectuées à partir des informations collectées des bases de données sur Ovid, au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine. La plateforme Ovid est un système de recherche permettant l'interrogation de plusieurs bases de données bibliographiques à l'aide d'une même interface.

Ovid contient des bases de données comme Medline, PsycINFO, CINAHL, BIOSIS, EBM, etc.

La recherche des cas a été effectuée par mots-clés. Des termes comme « hypoglycemia », « diabetes », « iatrogenic », « drugs », « case report » ont été saisis dans les champs de recherche de la plateforme. Ces termes ont été combinés à « and » et « or ».

De nombreux cas ont été recherchés sur une période de deux journées passées au CRPV. Ces cas ont ensuite été lus et étudiés de façon à sélectionner les plus intéressants, les plus clairs et les plus « fournis » au niveau des informations de chaque classe médicamenteuse induisant le trouble hypoglycémique.

Rattacher une hypoglycémie à la prise d'un médicament présente des difficultés variables. Le diagnostic est relativement facile lorsque le malade a pris un médicament antidiabétique dont l'activité hypoglycémiant est la base même de sa prescription : insuline ou SH ; le diagnostic est plus difficile quand lorsque l'hypoglycémie résulte de la prise d'un médicament sans action reconnue dans le diabète et dont l'un des effets indésirables est une baisse de la glycémie, ne survenant que dans certaines circonstances.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline. Elle peut aussi être causée par un médicament augmentant la sécrétion d'insuline : les SH et répaglinide. Elle est exceptionnelle sous metformine,

sous inhibiteur de l'alphaglucosidase ou sous glitazone, tant que ni l'insuline ni un médicament augmentant la sécrétion d'insuline ne leur est associé.

De nombreux médicaments augmentent la fréquence et l'intensité des hypoglycémies sous traitement du diabète, et certains provoquent des hypoglycémies même chez des patients sans trouble connu du contrôle glycémique.

IV/ A. LES HYPOGLYCEMIES INSULINIQUES

L'insuline représente la cause majeure des hypoglycémies médicamenteuses, mais les hypoglycémies insuliniques ne sont pas les plus graves car elles sont habituellement facilement reconnues et traitées.

Les personnes sous insuline doivent tous les jours, en fonction des résultats **de leur autosurveillance glycémique, adapter leur dose d'insuline** ou modifier la répartition de leur alimentation de façon à maintenir une aglycosurie permanente et/ou des valeurs glycémiques à jeun et postprandiale dans une zone proche de la normale : 0,80 g/l-1,20 g/l (24). On conçoit que la recherche de tels objectifs thérapeutiques, justifiée chez un diabétique jeune ayant une longue espérance de vie, puisse être associée à des baisses excessives de la glycémie. Ceci se voit en cas de diabète instable ou à grande labilité glycémique et surtout si le diabétique commet des erreurs dues à une éducation insuffisante ou dues à une certaine lassitude vis-à-vis de sa maladie et de son contraignant traitement. Les hypoglycémies **insuliniques s'observent en période préprandiale ou immédiatement postprandiale lorsque le malade a sauté un repas, a retardé l'heure de celui-ci** ou diminué indûment sa ration glucidique. Une activité physique inhabituelle, même peu importante : promenade à bicyclette, marche, jardinage, peut suffire à entraîner **une hypoglycémie si le malade n'a pas pris la précaution de réduire la dose d'insuline couvrant la période d'activité physique ou s'il n'a pas augmenté au préalable sa ration en glucides.**

Les accidents hypoglycémiques insuliniques peuvent donc être le plus souvent **prévenus. L'autosurveillance glycémique, beaucoup mieux que l'autosurveillance urinaire permet au malade de dépister une baisse de la glycémie.** Devant tout symptôme anormal pouvant faire suspecter une **hypoglycémie ou à l'occasion d'une situation** inhabituelle, il est indispensable que le diabétique traité par insuline puisse faire en quelques minutes une **détermination de sa glycémie et en cas d'hypoglycémie assure un resucrage** rapide qui préviendra la survenue de manifestations cliniques plus sévères.

Quatre cas particuliers méritent d'être soulignés :

- **les hypoglycémies nocturnes** : il s'agit de malades qui, le matin au réveil, au cours de la matinée et parfois tout au long de la journée sont massivement hyperglycémiques. D'eux-mêmes ou avec le consentement de leur médecin, augmentent, apparemment à juste titre, leur dose d'insuline. Il s'agit le plus souvent d'une insuline longue action se faisant en une injection par jour le matin. Ces malades, surtout s'ils ont de faibles besoins nocturnes en insuline, passent une grande partie de la nuit pendant leur sommeil en hypoglycémie. En raison d'autres changements hormonaux qui se produisent pendant la nuit, les besoins en insuline ne sont pas constants ; ils sont généralement plus élevés vers la fin de la nuit. C'est pourquoi les personnes qui prennent une dose d'insuline fixe pour la nuit peuvent connaître une hausse des taux de glycémie tôt le matin – le «phénomène de l'aube» – tout en restant exposées au risque d'hypoglycémie entre 2 et 4 heures du matin (25). Au réveil, ces malades sont souvent en sueurs, asthéniques, céphalalgiques. Un tel tableau clinique doit faire suspecter une hypoglycémie nocturne prolongée. Un taux d'hémoglobine glycosylée anormalement bas ou tout au moins en désaccord avec les résultats des glycémies diurnes doit entraîner une courte hospitalisation (24).
- **les hypoglycémies du sujet âgé** : lorsque l'on met à l'insuline un sujet âgé ou lorsqu'un diabétique traité par insuline depuis de nombreuses années atteint ou dépasse 70 ans, les objectifs thérapeutiques doivent être beaucoup plus modestes : glycémies entre 1,50 et 2 g/l au cours de la journée. A cet âge, le traitement insulinique ne vise pas à prévenir l'apparition 10 à 15 ans plus tard de complications cardiaques (26). L'insuline vise à prévenir la survenue de complications métaboliques graves : coma acido-cétosique ou coma hyperosmolaire à l'occasion d'une grippe, d'une pyrexie aiguë ou d'une déshydratation (diarrhée).
- **l'insuffisance rénale** : l'insuline, endogène et exogène, est métabolisée et éliminée par le rein. En cas d'insuffisance rénale, on assiste à une baisse considérable des besoins en insuline. Des accidents hypoglycémiques itératifs surviennent de façon imprévisible tout au long du nycthémère, ponctuant chaque étape de la détérioration de la fonction rénale si l'on n'a pas conseillé au malade de réduire de façon

importante les doses d'insuline. Au stade ultime de l'insuffisance rénale, il est parfois nécessaire d'arrêter une insulinothérapie instituée depuis de nombreuses années (27).

- *les accidents hypoglycémiques sous pompes à insuline* : l'infusion continue d'insuline par voie sous cutanée ou intrapéritonéale à l'aide d'une pompe portable permet d'obtenir, chez certains diabétiques non équilibrables par un traitement conventionnel bien conduit, une quasi-normoglycémie prolongée. Un tel traitement doit être mis en œuvre exclusivement dans un centre de diabétologie ayant une large expérience de ce type de traitement et susceptible d'apporter au malade sous pompe une aide éventuelle 24 heures sur 24. En effet, des hypoglycémies mortelles ont été rapportées, notamment en cas de **dysfonctionnement de la pompe ou d'un maniement défectueux**. Il est donc indispensable que le malade et son entourage aient pu bénéficier d'une information et d'une éducation correctes (18).

- **Le traitement des hypoglycémies insuliniques**

La gravité d'une hypoglycémie insulinique est beaucoup plus fonction de sa durée que de son intensité. Il est donc nécessaire que l'intervention thérapeutique puisse se faire dans les meilleurs délais. Un diabétique traité par insuline doit prévenir son entourage familial et professionnel du traitement suivi et du fait qu'il est susceptible de faire un malaise ou un coma hypoglycémique. Il doit leur indiquer les mesures à prendre. Un diabétique insuliné doit toujours être porteur d'une carte de diabétique indiquant son traitement, le nom et l'adresse de son médecin, ce qui en cas de malaise sur la voie publique fera gagner un temps précieux.

Il doit en permanence avoir à sa disposition quelques bonbons ou morceaux de sucre à consommer dès l'apparition de symptômes évocateurs d'une hypoglycémie ou en cas d'hypoglycémie asymptomatique : glycémie inférieure à 0,50 g/l. Si un diabétique insuliné a un comportement anormal, il faut lui faire consommer une boisson sucrée relayée par la prise de pain ou de biscuits. S'il est inconscient, s'il ne peut pas déglutir ou s'il refuse d'avaler, ce qui n'est pas exceptionnel, avant même l'appel au médecin l'entourage doit être capable de procéder à l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire d'une ampoule de glucagon que le diabétique doit toujours avoir à son domicile et si possible sur son lieu de travail. Il est exceptionnel que l'on soit

amené à recourir à l'**injection intra**-veineuse de 20 à 30 ml de sérum glucosé hypertonique à 30% lorsque le malade aura repris connaissance, il devra **prendre une collation et surtout il faudra essayer de retrouver l'erreur thérapeutique responsable de ce coma hypoglycémique** (28).

Chez un diabétique trouvé dans le coma, même si l'on ne dispose pas d'un dosage de la glycémie, l'**injection immédiate par voie IV** de sérum glucosé hypertonique est sans danger, quelle que soit la cause du coma, et bien souvent **salvatrice s'il s'agit d'une hypoglycémie**. (18)

IV/ B. LES HYPOGLYCEMIES DUES AUX ANTIDIABETIQUES ORAUX

Chez les patients prenant un médicament hypoglycémiant autre que l'insuline, **les hypoglycémies d'origine médicamenteuses sont plus rares qu'avec l'insuline mais ont des conséquences parfois graves, car les patients sont moins attentifs aux signes précurseurs et par conséquent, le diagnostic et le traitement sont plus tardifs. Les médicaments en causes sont variés et nombreux.**

La plupart de ces médicaments se prennent par voie orale, excepté l'exénatide qui s'administre par voie sous-cutanée. Les médicaments **augmentant la sécrétion d'insuline, c'est-à-dire les SH** (tels que le glibenclamide) et les glinides (tels que le répaglinide), sont facilement à l'origine de telles hypoglycémies.

A l'inverse, **les hypoglycémies sont rares sous biguanides (metformine), inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol), analogues des incrétines (tels que l'exénatide) ou inhibiteurs de la dipeptidyl dipeptidase IV (DPP IV) (tels que la sitagliptine et la vildagliptine) tant que ces médicaments sont utilisés seuls.**

A savoir également que certains médicaments augmentent la fréquence et la gravité des hypoglycémies sous ADO souvent par le biais d'une interaction d'ordre pharmacocinétique (au niveau du métabolisme ou de l'élimination) (22)

IV/ B. 1. Les hypoglycémies liées à la prise de sulfamides hypoglycémifiants

Les hypoglycémies sulfamidées sont moins fréquentes que les hypoglycémies insuliniques mais elles sont plus graves car prolongées et **récurrentes**, ce qui s'explique par la longue durée d'action de certaines molécules, action encore prolongée chez le sujet âgé surtout en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Les hypoglycémies sulfamidées nécessitent une thérapeutique qui ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier.

Les SH sont métabolisés au niveau hépatique puis sont éliminés en grande partie dans les urines. Ces caractéristiques font prévoir de **nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique**. L'accumulation de SH expose à des hypoglycémies.

Des médicaments perturbent le métabolisme des SH et augmentent leur biodisponibilité tels que : **les antifongiques azolés, à l'origine d'hypoglycémies** particulièrement graves ; le bortézomib, la phénylbutazone. La ciprofloxacine expose à une augmentation des effets du glibenclamide. (22)

Les médicaments qui induisent une insuffisance rénale exposent également à un surdosage en SH **et à un risque d'hypoglycémie**.

Les accidents hypoglycémiques provoqués par les SH relèvent presque toujours des mêmes causes ou plutôt des mêmes erreurs.

- **Les unes sont de mauvaises indications** dont les plus fréquentes consistent à les prescrire dans le diabète de la maturité avant **d'avoir normalisé le poids par un régime hypocalorique** et hypoglycémique, ou surtout lors de troubles discrets de la glycorégulation chez des sujets âgés, relevant de la diététique seule.
- **Les autres sont dues au non-respect de données pharmacologiques concernant leur métabolisme**. Les SH sont rapidement absorbés par la muqueuse digestive. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans des délais qui varient de 30 minutes à 4 heures, selon le SH. Ils circulent dans le sang sous forme liée aux protéines plasmatiques dans une proportion variant de 75 à 98%. Seule la forme libre est **active**. Les deux formes, liée et libre, s'équilibrent en

permanence, les variations étant fonction de la quantité du produit dans le sang et de la valeur de la protidémie. Ils sont distribués dans tout le secteur extra-placentaire. Ils franchissent la barrière fœto-placentaire, c'est la raison pour laquelle ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte (18).

L'élimination se fait en majeure partie de 60 à 95% par le rein sauf pour le glibenclamide ; cette élimination est lente et dure plusieurs jours. Ainsi le métabolisme, variable d'un produit à l'autre, explique que sa demi-vie biologique soit très différente : soit prolongée, supérieure à 20 heures, avec le carbutamide (Glucidoral[®]), soit courte, inférieure à 12 heures, avec le glibenclamide (Daonil[®]), le gliclazide (Diamicron[®]), le glipizide (Minidab[®]). Ces médicaments ne devraient pas être prescrits après 70 ans. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique majeure. En cas d'insuffisance rénale, même débutante, il faut utiliser de petites doses d'un médicament comme le glibenclamide métabolisé par le foie et éliminé par les selles. En cas d'insuffisance hépatique, il faut utiliser de façon préférentielle, un médicament métabolisé et éliminé de façon presque exclusive par le rein. Chez tous les malades, il est souhaitable, si l'on cherche à réduire le risque d'hypoglycémie prolongée, de recourir à un SH dont la demi-vie est courte : glipizide, gliclazide ; mais le fractionnement obligatoire des prises réduit la qualité de l'observance thérapeutique (29).

- **La prescription concomitante d'autres médicaments**, particulièrement fréquente chez le diabétique âgé, est susceptible de modifier les propriétés pharmacologiques de tous les SH. Certains médicaments, sans action propre sur la glycémie, modifient la cinétique et/ou l'intensité de l'effet hypoglycémiant du SH.

Lorsque plusieurs médicaments fixés par les protéines plasmatiques sont administrés en même temps, celui qui a la liaison la plus stable est fixé en premier, entraînant une augmentation du taux des médicaments circulant sous formes libre, donc plus active. C'est ainsi qu'agissent les salicylés, la phénylbutazone, les sulfamides antibactériens, les anticoagulants coumariniques. Tous ces médicaments potentialisent l'action des SH, surtout en cas d'hyperprotidémie. Certains médicaments potentialisent l'action des SH par compétition vis-à-vis d'un même système enzymatique d'inactivation hépatique.

Enfin, il faudra également se méfier des médicaments ayant une action propre sur la glycorégulation et qui peuvent ajouter leurs effets à ceux des SH.

Rappelons que les biguanides seuls n'entraînent pas d'hypoglycémie mais qu'en association avec l'insuline ou les SH, ils potentialisent l'effet hypoglycémiant.

Les hypoglycémies liées à la prise de SH ont une traduction clinique extrêmement variée. De très nombreux tableaux ont été décrits, des troubles **du comportement au coma profond. Il s'agit plus souvent** de malades ayant dépassé 65 ans (18).

Les principaux facteurs de risques pour la survenue de d'une hypoglycémie sous traitement de sulfonyles sont :

- Age > 65 ans
- Traitement simultané par insuline
- Insuffisance rénale ($Cl_{\text{créat}} < 40\text{ml/min}$) et/ou hépatique
- Dénutrition
- **Insuffisance d'apport en hydrate de carbone**
- Exercice physique
- Intoxication éthylique
- Molécules à longue demi-vie (par exemple : glibenclamide)
- Molécules produisant des métabolites actifs (par exemple : glibenclamide, glimépiride)
- Polymédication avec interactions médicamenteuses (par exemple : imidazole, IECA, fibrates, cotrimoxazole)
- Phase initiale du traitement par sulfonyle (30)

IV/ B. 1. a. Prise en charge des hypoglycémies sulfamidées

Tout d'abord rappelons qu'il ne faut pas prescrire ces médicaments chez les sujets ayant dépassé 70 ans. Les bénéfices escomptés sont souvent inférieurs aux risques encourus.

Ensuite, chez les diabétiques ayant une comorbidité ou recevant **d'autres médicaments**, il faut choisir le SH en fonction des données pharmacocinétiques disponibles. Il convient de prévenir le malade **d'arrêter** immédiatement la prise de SH en cas de non-alimentation. Enfin, il est important de réduire de 50% **la dose en cas d'activité physique importante.**

Devant une hypoglycémie confirmée, et ce, quel que soit le tableau clinique, il faut faire une injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique, 20 à 30 ml de glucosé à 30%, mettre en place une perfusion

de sérum glucosé à 10%, arrêter tous les médicaments antidiabétiques et faire hospitaliser le malade. En milieu hospitalier, la perfusion sera maintenue : 2 à 3 litres par jour associés à une alimentation riche en glucides, 400 à 500 grammes par jour, jusqu'à la réapparition d'une glycosurie permanente pendant au moins 36 heures (31) (18).

Le clinicien peut aussi opter pour une autre alternative de traitement, l'octréotide.

L'acétate d'octréotide est un analogue de la somatostatine. Il s'agit d'un inhibiteur de la sécrétion d'hormone de croissance, de thyrotropine, d'insuline et de glucagon. Il bloque aussi la sécrétion des hormones digestives (pepsine et gastrine).

Boyle et coll (32) ont évalué de manière prospective l'effet de l'octréotide sur l'hypoglycémie induite chez huit volontaires non diabétiques par une dose unique de 1,5 mg/kg de glipizide. Par rapport au soluté glucosé et au diazoxide, l'octréotide administré à la dose de 30 ng/kg/min a permis de réduire de manière significative les besoins en glucose pour maintenir la glycémie cible (30).

Et dans de nombreuses autres sources dans la littérature, des études ont montré que l'octréotide diminuait de manière significative l'état d'hypoglycémie et la quantité de glucose traditionnellement administré pour palier ce trouble glycémique.

L'octréotide peut s'administrer dans les cas de surdose aux sulfonylurés mais aussi en cas d'hypoglycémies survenant au cours d'un traitement régulier.

IV/ B. 1. b. Cas rapportés

Ce cas a été rapporté et a été trouvé sur Ovid, il s'agit ici d'une surdose par le Glipizide suivie d'une hypoglycémie chez un enfant, traité par octréotide. Ce cas permet de montrer de manière concrète l'effet de cette substance dans la diminution de l'état hypoglycémique d'un patient.

Un jeune enfant de 20 mois a été retrouvé avec du glipizide 10 mg et de la metformine (dosage inconnu) à 10h. Il est devenu irritable et diaphorétique et a été envoyé au lit. Le jour suivant, il faisait des syncopes, était très léthargique et faisait des crises tonico-cloniques qui duraient 10 à 15 minutes. Les secours l'ont trouvé insensible aux stimulations avec une concentration sanguine de glucose égale à 37 mg/dl. Ils lui ont administré du glucose IV à 50%. Au service des Urgences, toujours insensible, sa tension

était de 139/89 mm Hg, sa fréquence cardiaque était de 132 bats/min, sa fréquence respiratoire était de 26 cycles/min, une température corporelle de 97,8°F (36,60°C) et une glycémie à 7 mg/dl. Il a reçu une second bolus IV de glucose, ce qui a eu pour effet d'augmenter sa glycémie jusqu'à 122mg/dl. Le jeune garçon a reçu de l'octréotide en IV à peu près 19h après l'incident. Sa glycémie a été ainsi stabilisée sans qu'aucun autre bolus de glucose ne soit nécessaire. Le 3^{ème} jour il a pu quitter l'hôpital, sa glycémie revenue à la normale (33).

Ce deuxième cas présente une femme de 81 ans avec un diabète de type II qui a fait une hypoglycémie alors qu'elle était traitée par du glibenclamide, il est aussi tiré de la base de données Ovid.

Une femme, dont les antécédents incluent de l'ostéoporose ainsi qu'une insuffisance de la fonction rénale, a été admise à l'hôpital pour une fracture de la hanche après une chute. Elle avait une concentration de glucose de 58 mg/dL, ce qui a certainement contribué à sa chute. Un an avant, elle avait commencé un traitement à base de glibenclamide 5mg 2 fois par jour. Depuis lors, elle a fait 6 épisodes hypoglycémiques, confirmés par des tests de glucose, avec au moins 3 épisodes survenant dans la semaine précédant la chute. L'arrêt du glibenclamide a été effectué et une réorganisation de l'environnement du domicile pour prévenir les chutes a été planifiée. Quatre ans plus tard, la personne âgée a fait plusieurs chutes qui ont été attribuées à la perte de mobilité. Sa glycémie a fortement augmenté, elle a donc été mise sous pioglitazone 2 ans plus tôt. On lui a recommandé de commencer un traitement à base d'insuline et de progressivement réduire la pioglitazone (34).

IV/ B. 2. Les hypoglycémies liées à la prise de glinides

Le répaglinide stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Il expose à des hypoglycémies de la même manière que les SH.

Il est métabolisé au niveau hépatique par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450. Ces caractéristiques font prévoir de nombreuses interactions d'ordre pharmacocinétique. Son accumulation expose à des hypoglycémies (22).

Ce risque est néanmoins moins marqué qu'avec les SH du fait de la demi-vie courte du répaglinide.

Des médicaments perturbent le métabolisme du répaglinide au niveau de l'isoenzyme CYP 2C8 du cytochrome P450 et augmente sa biodisponibilité, tels que : le gemfibrozil, à l'origine d'hypoglycémies particulièrement graves ; le triméthoprime.

D'autres inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 sont susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant du répaglinide avec survenue d'hypoglycémies, tels que la clarithromycine ; le kétoconazole.

Des cas ont été trouvés sur Ovid mais il n'était pas véritablement possible de les exposer dans le cadre de ce travail. En effet, il manquait beaucoup d'informations vis-à-vis de la chronologie et des antécédents des patients.

IV/ B. 3. Metformine

La metformine est un biguanide. Elle diminue l'hyperglycémie sans risque d'hypoglycémie car elle n'abaisse pas la glycémie du sujet sain. Il s'agit d'un normoglycémiant.

Elle est le seul biguanide commercialisé en France en traitement du diabète, expose à peu de risque d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule.

Son mécanisme d'action est complexe. Elle agit en présence d'insuline en favorisant l'utilisation du glucose par les tissus, notamment par les muscles squelettiques et en inhibant la néoglycogénèse hépatique, c'est-à-dire la formation du glycogène à partir des acides aminés et des lipides.

Il existe cependant très peu de cas d'hypoglycémies dus à la metformine car il s'agit d'un normoglycémiant et non d'une substance hypoglycémiante comme les SH par exemple.

Les essais cliniques ont montré que la metformine réduisait chez les diabétiques la glycémie à jeun, l'hémoglobine glycosylée, la cholestérolémie et les triglycérides.

Contrairement aux SH, la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Elle peut donc être considérée comme un potentialisateur de l'effet de l'insuline.

La metformine n'est pas métabolisée par biotransformations. Elle est présente dans le plasma sous forme libre, non liée aux protéines. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de deux à quatre heures. Elle s'élimine par le rein

et, en cas d'insuffisance rénale, risque de s'accumuler. L'insuffisance rénale est donc une contre-indication à sa prescription (35).

Les médicaments qui induisent une insuffisance rénale, et de ce fait, un **surdosage en metformine, exposent surtout à un risque d'acidose lactique, plus qu'à un risque d'hypoglycémie.**

IV/ B. 4. Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Ils sont représentés par le Glucor[®] (Acarbose) et le Diastabol[®] (Miglitol). Les glucides **absorbés sont dégradés par l'amylase** salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les alpha-glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides. En effet, seuls les mono-saccharides peuvent franchir la **barrière intestinale. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase inhibent le dernier** stade de la digestion des sucres. Ceux-ci ne pouvant être absorbés, **continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique** bactérienne en acides gras volatiles ou sont éliminés dans les selles (36).

Ce type de produit a donc pour objectif de décapiter les hyperglycémies **post prandiales. C'est pourquoi ils doivent être pris avec la première bouchée** du repas.

L'acarbose est métabolisé dans la lumière intestinale. Le miglitol est presque totalement absorbé après prise orale, et éliminé par voie urinaire **sous forme inchangée. Ils exposent à peu de risques d'hypoglycémies. Peu d'interactions médicamenteuses** ayant des conséquences cliniques ont été rapportées avec l'acarbose et le miglitol (22).

Peu de cas pertinents ont été rapportés sur les inhibiteurs des alpha-glucosidases, il a donc été décidé de ne pas en présenter dans ce travail.

IV/ B. 5. Analogues des incrétines

Les incrétines sont les hormones produites par le tractus gastro-intestinal en réponse à une prise alimentaire, stimulent la sécrétion d'insuline, ralentit la vidange gastrique, et induit la sensation de satiété. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le gastric inhibitory polypeptide (GIP) sont des incrétines.

Elles ont un mode de fonctionnement plus ou moins identique aux SH (en beaucoup moins puissants) d'où la nécessité d'une grande prudence lors de leur association.

Comme le résume le tableau VII, le principal effet du GLP-1 est de stimuler la sécrétion d'insuline et de réduire la sécrétion de glucagon au niveau du pancréas endocrine. Au niveau de l'estomac son action se concentre sur la diminution de la sécrétion gastrique. Le GLP-1 augmente aussi la sensation de satiété.

Tableau VII: effets du GLP-1 (37)

Pancréas endocrine	Estomac	Système nerveux central Hypothalamus
↑Sécrétion d'insuline ↑Biosynthèse d'insuline ↑Prolifération des cellules beta ↓Apoptose des cellules beta ↓Sécrétion de glucagon ↑Sécrétion de somatostatine	Ralentissement de la vidange gastrique ↓Sécrétion d'acide	↓ Appétit ↑ Sentiment de satiété (diminution de la prise alimentaire et boisson)

Ces dernières années, beaucoup d'analogues des incrétines ont vu le jour.

L'exénatide Byetta[®] est un peptide de 39 acides aminés, analogue du GLP-1, ayant les effets du GLP-1 mais une plus longue durée d'action. Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en complément de la metformine ou d'un SH.

Après administration sous-cutanée, l'exénatide est éliminée au niveau rénal. L'association de l'exénatide avec un SH multiplie par 3 le risque d'hypoglycémie (22).

Un autre analogue des incrétines est commercialisé sous le nom de Victoza[®] (liraglutide).

Ces substances médicamenteuses donnent rarement des hypoglycémies. **C'est donc pour cela qu'aucun cas du CRPV ne sera présenté ici, par manque de pertinence et par la rareté des cas d'hypoglycémie induite par les analogues des incrétines.** Comme ce qui a déjà été dit, ce sont

souvent les associations SH et analogue des incrétines qui donnent des troubles de la glycémie.

IV/ B. 6. Inhibiteurs des dipeptyl dipeptidases IV (gliptines)

Les gliptines sont des médicaments qui inhibent la dipeptidyl peptidase-4 ou DPP-4, enzyme qui inactive le glucagon-like peptide, GLP-1, et le glucose-dependant insulintropic peptide, GIP. L'inhibition de la DPP-4 entraîne une augmentation importante de la concentration de GLP-1 et de GIP qui provoquent une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sécrétion de glucagon (38).

La sitagliptine JANUVIA[®] est métabolisée en partie par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Au cours des essais cliniques, il n'est pas apparu d'interactions majeures mais le recul d'utilisation est faible.

Le métabolisme de la vildagliptine Glavus[®] se fait par hydrolyse. Le cytochrome P450 paraît peu impliqué, ce qui laisse prévoir peu d'interactions d'ordre pharmacocinétique (22).

Ils sont le plus souvent utilisés en association avec de la metformine comme dans les spécialités Janumet[®] (Sitagliptine + Metformine) et Eucreas[®] (Vildagliptine + Metformine).

Le faible recul et les relevés de la littérature n'indiquent pas de cas d'hypoglycémies notables.

IV/ C. AUTRES SUBSTANCES AYANT DES EFFETS HYPOGLYCEMIANTS

Certaines substances non destinées au traitement du diabète ont un effet hypoglycémiant. Elles sont susceptibles de provoquer des hypoglycémies chez des patients non diabétiques. Chez les diabétiques, elles déséquilibrent parfois les traitements hypoglycémiants.

IV/ C. 1. Hypotenseurs **IV/ C. 1. a. Bêta-bloquants**

Les médicaments qui aggravent les conséquences des hypoglycémies sont ceux qui masquent les signes cliniques d'hypoglycémies, ce qui retardent le diagnostic et le traitement. Il s'agit des bêta-bloquants.

Chez un sujet soumis à un jeûne prolongé ou à un exercice musculaire de longue durée, le propranolol, un bêta-bloquant non sélectif, a été **responsable chez des sujets non diabétiques d'accidents hypoglycémiques graves** parfois mortels. En cas de baisse de la glycémie, tous les bêta-bloquants non cardiosélectifs inhibent certains mécanismes de défense de **l'organisme en particulier la lipolyse et la glycogénolyse musculaire qui sont** sous la dépendance des récepteurs bêta2.

Chez les diabétiques susceptibles de faire un accident hypoglycémique, les bêta-bloquants non cardiosélectifs doivent être proscrits car ils masquent **les symptômes d'alarme habituels de l'hypoglycémie, le malade ne pense pas** à se resucrer, ils aggravent et **prolongent l'hypoglycémie**. Par contre, les bêta-bloquants dits cardiosélectifs (acébutolol, atenolol, metoprolol) qui, du moins à dose modérées, inhibent sélectivement les récepteurs beta1 de **l'appareil cardio-vasculaire**, peuvent être utilisés avec beaucoup moins de risques chez les diabétiques. (18)

Les bêta-bloquants, y compris sous forme de collyre, masquent certains **symptômes d'hypoglycémie liés à la décharge d'adrénaline, tels que les** tremblements ou une tachycardie. La faim, **l'irritabilité, les nausées, les** sueurs, les troubles neurologiques autres que les tremblements ne sont pas modifiés. Le risque est donc théoriquement plus important avec les bêta-bloquants « non cardiosélectifs » **tels que le propranolol. D'autre part,** le système sympathique est impliqué dans le métabolisme des hydrates de **carbone et de la régulation de la sécrétion d'insuline, ce qui explique sans** doute que les hypoglycémies et des hyperglycémies soient parfois rapportées sous bêta-bloquants. (22)

A savoir que chez les patients diabétiques, la balance bénéfices-risques des bêta-bloquants reste favorable dans la plupart de leurs indications **habituelles, en particulier l'angor. Mieux vaut alors choisir un bêta-bloquant** dit « cardiosélectif » **tel que l'atenolol ou le metoprolol, en sachant que cela** ne met pas totalement à l'abri du risque de masquer les signes cliniques **d'hypoglycémie, et informer le patient.** Le tableau VIII présente les différents beta-bloquants en fonction de **leur sélectivité, c'est-à-dire de leur** possibilité ou non à occuper des récepteurs périphériques et/ou cardiaques.

Tableau VIII : présentation de différents bêta-bloquants en fonction de leur sélectivité (39)

Non sélectifs (beta-1 et 2)		Sélectifs beta 1	
Avec ASI*	Sans ASI	Avec ASI	Sans ASI
Oxprenolol	Propranolol	Acebutolol	Atenolol
Pindolol	Timolol	Celiprolol	Metoprolol
Alprenolol	Nadolol		Bisoprolol
Penbutolol	Carvedilol		Nebivolol
	Sotalol		
	Labetalol		

*ASI : activité sympathomimétique intrinsèque

Un garçon de 19 mois a développé une hypoglycémie préopératoire alors qu'il était traité par propranolol, un bêta-bloquant non sélectif et sans activité sympathomimétique intrinsèque.

Le garçon, qui avait des antécédents de fistule trachéo-oesophagienne ainsi qu'une réparation d'atrésie de l'oesophage, a commencé faire des épisodes de cyanose, tout en mangeant. Il a donc été alimenté par voie nasogastrique et a commencé un traitement avec du propranolol. Il présentait une tétralogie de Fallot et, six semaines après les épisodes de cyanose, il a été admis pour gastrostomie ouverte. Une solution contenant du glucose a été administré 3 heures avant la l'opération. Pendant l'acte chirurgical, une première analyse des gaz du sang a révélé des niveau de pH, PCO₂, PO₂, et de glucose respectivement de 7,32, 5,07 kPa, 8,35 kPa, et 0,8 mmol / L.

Du glucose a été administré et la glycémie dans le sang de l'enfant a augmenté à 12,7 mmol / L après 5 min. Il a été transféré à l'unité de soins intensifs pédiatriques. Son rétablissement s'est déroulé sans incident et il a été libéré après 48h.

IV/ C. 1. b. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloque la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II.

Le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion ou IEC a été le captopril. Depuis, de nombreux autres IEC ont été découverts et commercialisés : énalapril, lisinopril, périndopril, quinapril, ramipril, bénazépril, cilazapril, trandolapril, fosinopril et moexipril (40).

Des essais ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent parfois la glycémie chez des patients non diabétiques et chez des patients diabétiques. Le risque d'hypoglycémies paraît faible eu égard au petit nombre d'observations publiées et au grand nombre de patient traités

En somme, les IEC ont un effet hypoglycémiant chez les patients diabétiques traités. Cependant **l'utilisation d'un IEC chez certains de ces patients est justifiée sur la base d'essais cliniques ayant démontré un bénéfice sur la morbi-mortalité.**

Un certain nombre d'associations médicamenteuses potentialisent l'action des SH, en particulier l'association avec tous les médicaments susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë provoquant une accumulation du médicament et de ses métabolites actifs. Quelques cas d'hypoglycémie modérée ont été rapportés lors de la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le mécanisme invoqué - augmentation de la sensibilité à l'insuline - reste discuté (41).

La survenue d'un malaise hypoglycémique provoqué par un IEC semble rare mais une surveillance plus rapprochée de la glycémie est justifiée après mise en route du traitement par les IEC, particulièrement chez les patients traités par SH.

Certains sartans, dont le telmisartan et l'irbesartan, ont en effet **agoniste partiel sur le récepteur PPAR γ , ce qui peut augmenter la sensibilité à l'insuline** (42) (43) (44).

Peu de cas ont été trouvés sur Ovid, la plupart étant complexes et pas représentatifs de la classe thérapeutique des IEC. C'est pour cette raison qu'aucun n'a été retenu pour être présenté dans le cadre de ce travail.

IV/ C. 2. Antiarythmiques

Les facteurs de risque d'hypoglycémie liée à la cibenzoline ou au disopyramide sont l'âge, l'insuffisance rénale et la dose élevée d'antiarythmique ; auxquels s'ajoute l'insuffisance hépatique pour le disopyramide.

IV/ C. 2. a. La cibenzoline

La cibenzoline est un antiarythmique de classe I de Vaughan-Williams et est éliminé par le rein. Le risque d'effets indésirables et notamment d'hypoglycémies sous cibenzoline est favorisé par une atteinte rénale (âge élevé, insuffisance rénale, dénutrition).

Cette molécule est utilisée dans les troubles du rythme ventriculaire, le syndrome de Wolff Parkinson White et pour la prévention des rechutes de **trouble du rythme auriculaire. De rares cas d'hypoglycémies iatrogènes** sont rapportés avec cette molécule. Le mécanisme reste discuté. Un cas particulier peut être rapporté :

Une patiente de 45 ans, aux antécédents de syndrome de Wolff Parkinson White connu depuis 1991 traité par cibenzoline 130mg 2 fois par jour depuis fin 1994, est admise pour malaises à répétition. Ses malaises sont traduits par une asthénie, des tremblements, des bouffées de chaleurs et de sensation de faim. La glycémie lors de ce malaise était de 2,63 mmol/l et **l'administration de sucre a amélioré les symptômes. La patiente est transférée en endocrinologie pour bilan étiologique de ces malaises évoquant des hypoglycémies. Lors du test de jeûne hydrique pendant 48 heures, des hypoglycémies sont objectivées et s'associent à une élévation simultanée de l'insulinémie, comme le montre le tableau IX.**

Tableau IX: influence de la cibenzoline sur la glycémie

Cibenzoline	Durée de jeûne	Glycémie (mmol/l)	Insulinémie (µu/ml)	C-peptide (nmol/l)
Traitement en cours	48h	2,8	11,0	1,50
Après traitement	48h	3,0	2,2	0,05

La recherche des SH d'anticorps anti-insuline et l'imagerie pancréatique se révèlent négatifs. Par ailleurs les fonctions rénale, hépatique et hypophysaire sont sans anomalies. **L'arrêt de la cibenzoline entraîne une disparition des malaises avec un recul de 2 ans. Un nouveau test de jeûne confirme l'absence d'hypoglycémie et d'hyperinsulinisme.**

La survenue d'une hypoglycémie lors de la prise de cibenzoline est un phénomène déjà décrit. Avant 1987, d'autres molécules de la même classe ont été incriminées dans la survenue d'hypoglycémies, notamment le disopyramide. Ces hypoglycémies surviennent en règle générale dans le

cas de personnes âgées. L'âge avancé constitue un facteur de risque majeur, ainsi que la dénutrition, l'insuffisance rénale et le surdosage en ce médicament. Néanmoins, en l'absence de ces éléments à risque, la survenue d'une hypoglycémie iatrogène sous cibenzoline est possible comme le démontre clairement l'observation ci-dessus. La physiopathologie reste discutée mais l'effet insulino-sécréteur est le plus évoqué. Toutefois d'autres mécanismes pourraient être associés telle une altération de la glyco-génolyse ou de la néogluco-génèse ou un accroissement de la sensibilité périphérique à l'insuline (45).

Néanmoins, des hypoglycémies iatrogènes asymptomatiques ont été décrites sans surdosage thérapeutique.

Un homme de 71 ans est hospitalisé pour hypoglycémie entre 3,1 et 3,8 mmol/l, découverte lors d'examens biologiques systématiques effectués depuis 4 mois. Son traitement comporte du pantothénate de calcium et dantrone (50mg/j) depuis 2 mois pour constipation ; du diltiazem (240mg/j) depuis 1 an pour insuffisance coronarienne ; cibenzoline (130mg/j) depuis 2 ans et majoré à 195mg/j en trois prises depuis 4 mois pour une hyperexcitabilité ventriculaire ; allopurinol (100mg/j) depuis 10 ans pour une hyperuricémie et de l'acétylsalicylate de lysine (250mg/j) depuis 3 ans pour visée antiagrégante. Les dosages hormonaux éliminent une insuffisance surrénalienne ou antéhypophysaire. Un insulinome est exclu en l'absence de signes fonctionnels de l'hypoglycémie, une échographie pancréatique normale, et un rapport insuline/glucose à 0,09 (inférieur à 0,3). Une hypoglycémie due à la cibenzoline a été retenue sur la chronologie des événements, l'existence d'une insuffisance modérée (créatinine à 147 µmol/l, clairance de la créatinine à 31ml/min), et la correction des hypoglycémies à l'arrêt de la cibenzoline. Une cinétique de la cibenzoline a été pratiquée. La demi-vie est allongée à 26 heures (normale à 7 heures), les concentrations plasmatiques pour une posologie de 3,5mg/kg en trois prises quotidiennes se situent entre 640 et 1060 ng/ml (fourchette thérapeutique entre 300 et 1000 ng/ml). Pendant la même période des concentrations basses en glucose ont été mesurées, comme le résume le tableau X. La substitution de la cibenzoline par l'amiodarone s'est accompagnée de la disparition des hypoglycémies.

Tableau X: influence de la cibenzoline sur la glycémie II

	7h	9h	13h	15h30	18h	20h
Glycémie (mmol/l)	2,9	2,5	2	6,9	5,1	7,3
Cibenzoline (ng/ml)	880	840	640	860	880	1060

Le mécanisme de ces hypoglycémies reste incertain, car l'hyperinsulinisme induit par la cibenzoline chez le rat n'a été retrouvé chez l'homme que cinq fois sur les 14 cas où il a été recherché. (46).

Des cas encore plus récents peuvent être rapportés : 3 patients avec une grave insuffisance rénale ont été hospitalisés alors qu'ils recevaient une dose de 300mg de cibenzoline par jour. Les symptômes comprenaient **en outre, un allongement de l'intervalle QT et QRS, des troubles du rythme**, une hypotension et bien entendu une hypoglycémie. Le 1^{er} patient est une femme âgée de 80 ans, qui a reçu de la cibenzoline pendant 4 mois pour traiter une fibrillation atriale. Le deuxième patient, âgé de 68 ans en a reçu pendant 7 jours, également pour traiter une fibrillation atriale, il prenait en plus du pimobendan et du mefruside. Le troisième, une femme de 36 ans, a pris de la cibenzoline pendant une durée inconnue pour traiter des arythmies supra et ventriculaires. Elle était aussi sous metoprolol et mexiletine.

Les concentrations de cibenzoline de ces patients à leur admission (1944-2580 µg/L) étaient 5 à 10 fois supérieures aux concentrations **thérapeutiques, à l'instar de la demi-vie d'élimination (68-198 heures)** qui était 3 à 10 fois plus lente que celle traditionnellement attendue chez des patients en insuffisance rénale terminale.

La cibenzoline a été arrêtée, les symptômes ont disparu et les concentrations de cibenzoline ont diminué dans les 7-10 jours qui ont suivi. La patiente numéro 1 avait encore des concentrations nettement **plus élevées de cibenzoline, et ce, 3 jours après l'arrêt du traitement**. Elle a donc subi une hémoperfusion de charbon actif. En une semaine, sa concentration sanguine en cibenzoline a diminué et ses symptômes ont disparu (47).

Chez l'animal, l'effet insulinosécréteur de ce médicament a été démontré expérimentalement (48).

IV/ C. 2. b. Disopyramide

Le disopyramide (Rythmodan[®], Isorythm[®]) est un antiarythmique de la classe I de Vaughan-William (dépression de la phase 0 du PA par inhibition du courant sodique rapide, ralentissement de la conduction, prolongation de la repolarisation) et est en partie métabolisé au niveau **hépatique par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450** et éliminé par le rein. Sous disopyramide, des hypoglycémies ont été décrites chez des personnes âgées, des patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques, et en association avec les médicaments inhibiteurs de **l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450** tels que les macrolides (22).

Les effets indésirables **liés à l'activité anticholinergique du disopyramide sont actuellement bien connus, cependant la survenue d'accidents hypoglycémiques, effet indésirable certes rares, restait encore en revanche trop méconnue des prescripteurs.** Les premières observations **d'hypoglycémies induites par ce produit n'ont été signalées que beaucoup plus tard** (10 ans après sa commercialisation).

L'effet hypoglycémiant du disopyramide est maintenant bien connu. Il a été signalé dès 1979 dans **le Physician's Desk Reference** (49). Cet effet indésirable a été démontré par des expérimentations animales sur le rat. Les travaux cliniques sur des volontaires sains de Strathman l'ont également confirmé (50). Il existe en effet, après prise de disopyramide **d'une part, une diminution statistiquement significative de la glycémie et d'autre part, une modification de la courbe d'HGPO avec des glycémies statistiquement plus basses.** On n'atteint cependant jamais des hypoglycémies inférieures à 0,50g/l comme on peut en voir chez des malades sous disopyramide. Plusieurs cas cliniques ont été rapportés dans la littérature (51). **Les conséquences peuvent être gravissimes puisqu'on note deux comas réversibles avec des glycémies inférieures à 0,20g/l et un décès** (52). **L'imputabilité du disopyramide est démontrée dans tous les cas par des rétablissements de la glycémie après arrêt du traitement.** Dans le cas de Goldberg (51), **il s'agit d'une réintroduction volontaire, démontrant la survenue d'une hypoglycémie assez sévère 3 heures après réintroduction du médicament.**

Le mécanisme reste encore inconnu.

Il n'existe pas de corrélation effet-dose évidente. En effet, il n'a jamais été décrit d'hypoglycémie dans les intoxications massives. L'effet

hypoglycémiant constaté par Strathman sur volontaires sains ne s'accompagne pas de disopyramidémies élevées.

L'insulinémie n'a malheureusement pas été systématiquement dosées lors des épisodes hypoglycémiques décrit dans la littérature. L'expérimentation animale sur le rat pourrait être en faveur de l'hyperinsulinisme mais les études cliniques sur volontaires sains de Strathman ne confirment pas cette hypothèse (50).

Si l'on ne connaît pas le mécanisme physiopathologique exact, on retrouve cependant plusieurs facteurs prédisposant. L'âge moyen des patients est élevé, la dénutrition est notée dans les observations de la littérature. Elle pourrait intervenir en diminuant la fixation protéique (hypoalbuminémie) ou par le biais d'une diminution de la néoglucogenèse. (51). L'insuffisance rénale est retrouvée fréquemment chez ces patients Elle peut intervenir en provoquant un surdosage. L'insuffisance hépatique est aussi fréquente et dans ces cas les hypoglycémies sont particulièrement graves. Le rôle d'une éventuelle association médicamenteuse est également important à mentionner.

Il est donc difficile à l'heure actuelle de définir les mécanismes intervenant dans la genèse de l'hypoglycémie. Il semblerait que plusieurs facteurs agissent dans la plupart des cas de façon concomitante. La dénutrition rencontrée chez la plupart des patients plaide en faveur d'une insuffisance de la néoglucogenèse. En outre, la sévérité de l'hypoglycémie est conditionnée par l'importance de l'atteinte de la fonction glycogénolytique du foie (les glycémies sont très basses en cas de pathologie hépatique préexistante). Et enfin, l'existence d'une sécrétion inappropriée d'insuline reste à prouver.

Une femme âgée de 72 ans avec beaucoup d'antécédents médicaux a développé une hypoglycémie alors qu'elle a reçu du disopyramide.

La patiente est sous dialyse depuis 11 ans a été admise pour hypoglycémie. Elle est traitée par du vérapamil, de la warfarine et du disopyramide 150mg/jour du à une fibrillation atriale. Le jour de sa séance d'hémodialyse, 3 jours après le début du dysopyramide, elle a développé une altération de l'état général et des troubles de la parole. Sa glycémie a seulement augmenté de 32 mg/dl avant la séance de dialyse à 74 mg/dl à la fin de la séance, en dépit du traitement avec du glucose. Elle avait des difficultés d'élocution 2 heures après la dialyse, et son taux de glucose sanguin a chuté à 30 mg/dl. Elle a été transférée

à l'hôpital après plusieurs administrations de glucose. Les investigations ont montré une température à 36.8°C, pression sanguine de 138/72 mmHg, fréquence cardiaque de 118 battements/min, fréquence respiratoire de 22 cycles/min et une légère augmentation du taux de dopamine. L'ECG montre la fibrillation atriale et sa glycémie était de 88 mg/dl. Elle diminue jusqu'à 28 mg/dl, et son état de conscience s'altère encore plus, 30 minutes après son admission.

Du glucose a été administré et l'hypoglycémie de la patiente a persisté 3 jours. Un taux stable de glucose sanguin a finalement été atteint à l'hôpital le jour 4. Durant son hypoglycémie, sa dysopyramidie était de 1.9 µg/ml et elle avait des élévations significatives des taux d'insuline et de peptide-C. Elle n'avait plus d'hypoglycémie le 10^{ème} jour. Le disopyramide a été suspecté comme étant la cause de ses symptômes et a été retiré. Elle est rentrée chez elle le 12^{ème} jour.

IV/ C. 3. Antipaludéens

Les patients traités par quinine intraveineuse pour paludisme souffrent parfois d'hypoglycémies graves et récidivantes. Ces hypoglycémies sont plus fréquentes chez les enfants, chez les patients atteints de formes graves de paludisme et pendant la grossesse. Des hypoglycémies ont aussi été rapportées lorsque la quinine était utilisée dans le traitement des crampes, malgré sa balance bénéfices-risques défavorable dans cette situation. La chloroquine est rarement impliquée (22).

Pour le traitement de l'accès de paludisme, plusieurs choix sont possibles, avec des effets indésirables différents ; en particulier la méfloquine et l'association atovaquone+proguanil pour les accès non compliqués. Quand la quinine est choisie, une surveillance rapprochée de la glycémie est justifiée.

Une femme âgée de 60 ans a développé une hypoglycémie durant son traitement à base de quinine pour crampe aux jambes.

Cette personne prenait 300mg de quinine par voie orale ; elle pesait 90 kg. Après 9 mois, elle rapporte des épisodes de vision floue, sensation de faim et tremblements. L'ingestion de sucre a soulagé les symptômes mais a contribué à une prise de poids, jusqu'à ce que la personne ait été diagnostiquée diabétique de type 2 près de 14 mois après le début de la prise de quinine. Le diagnostic a été effectué sur le résultat d'un test de

tolérance au glucose par voie orale, avec un taux de glucose à jeun de 6,1 mmol/l et à 2 heures, 11,6 mmol/l.

Deux ans après la prescription initiale, il a été découvert que ses symptômes étaient liés à de l'hypoglycémie, sa glycémie étant de 2,8-3,5 mmol/l.

La quinine a été retirée, et avant cela, elle atteignait les 100 kg. La patiente a vu ses symptômes spontanément se résoudre, sans plus aucune trace biologique d'hypoglycémie. Par la suite, son poids a diminué et le résultat du test de tolérance oral s'est normalisé. Sa glycémie à jeun était de 5,1 mmol/l et deux heures plus tard, de 5,8 mmol/l.

Une femme âgée de 78 ans a développé des hypoglycémies chroniques suite à un traitement à base d'hydroxychloroquine pour polyarthrite rhumatoïde. A la suite de l'arrêt de l'hydroxychloroquine, la glycémie s'est normalisée. Tout d'abord le glibenclamide a été suspecté et il n'est pas exclu que l'hydroxychloroquine ait potentialisé ses effets, mais on se rend compte que les épisodes hypoglycémiques continuent même après l'arrêt de l'antidiabétique oral.

La patiente présentait des épisodes de palpitations, sueurs froides, nausées et perte d'équilibre. Elle était traitée avec du glibenclamide pour son diabète de type 2 depuis 24 mois, et 9 mois après le début de son traitement d'hydroxychloroquine, elle a expérimenté des épisodes d'hypoglycémies qui ont justifié l'arrêt du glibenclamide. Ces hypoglycémies ont continué à raison de 1 à 3 fois par semaine, même après l'arrêt du glibenclamide. Des investigations ont montré une fréquence cardiaque de 91 battements/min, tension de 138/57 mmHg, température de 98,3 °F (36-83 °C), fréquence respiratoire de 12 cycles/min, glycémie de 30 mg/dl. Une perfusion de glucose a été posée, et son taux de glucose sanguin est remonté à 50 mg/dl, les symptômes ont disparu.

L'hydroxychloroquine a été supprimée. Après que le glucose sanguin se soit normalisé, elle a pu faire d'autres examens. Les tests montrent des valeurs normales pour l'insuline, le cortisol et le peptide-c. Sa glycémie, préprandiale est comprise entre 115 et 150 mg/dl. Après plusieurs jours d'examen et de surveillance, elle est rentrée chez elle.

IV/ C. 4. Anti-inflammatoires

IV/ C. 4. a. Les salicylés

Utilisés seuls, les salicylés diminuent la glycémie et stimulent la **sécrétion d'insuline post-glucose** chez le sujet normal et le diabétique. Bien que des mécanismes extra-pancréatiques ne puissent pas être **éliminés, l'effet insulinosécrétoire semble dominant** ; il semble en rapport avec une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Les salicylés ont été proposés comme thérapeutique du diabète de type II. Ces médicaments chez le sujet non diabétique peuvent être responsables **d'accidents hypoglycémiques surtout chez l'enfant de 1 à 5 ans** : à l'occasion d'une pyrexie aiguë, coexistent une réduction de l'apport alimentaire et la prise de fortes doses de salicylés. Chez l'adulte, une dose de 2 à 3 grammes par jour peut entraîner les mêmes accidents.

De plus, il ne faut pas oublier que les salicylés augmentent la fraction libre donc active des SH (18).

L'aspirine diminue la glycémie mais cette baisse de glycémie est rarement symptomatique et s'observe essentiellement quand les doses administrées sont importantes ou lorsque le patient est insuffisant rénal (22).

Cependant, un cas entièrement dermatologique mérite d'être mis en lumière : Il s'agit d'un patient âgé de 79 ans, souffrant d'un diabète de type II et d'une insuffisance rénale aiguë, a développé une hypoglycémie juste après une application d'acide salicylique pour son psoriasis. Ce patient était traité par des UV en association avec des concentrations de plus en plus élevées d'un mélange à base de goudron et d'acide salicylique. Le 7^{ème} jour, le patient ne répondait plus qu'à des stimuli intenses et douloureux. Son taux de glucose dans le sang était de 32mg/dl. Il fut mis sous perfusion IV de glucose 25g et sa concentration atteignit 120 mg/dl. Il reprit ses esprits, mais après 30 minutes, sa glycémie chuta à nouveau à 50 mg/dl. Sa concentration d'acide salicylique étant de 45 mg/dl (normale 20-30 mg/dl). L'acide salicylique a été éliminé et la peau du patient a été nettoyée. En lui donnant par la même occasion, 125 mg de glucose sur 5 heures, cependant sa glycémie chuta à nouveau à 50 mg/dl. Une perfusion de dextrose 10% a été commencée, ainsi que du bicarbonate de sodium lui fut administré. En 36 heures, les taux d'acide salicylique et de glucose sont retournés à la normale, et le patient ne nécessitait plus d'administration supplémentaire de glucose (53).

IV/ C. 4. b. Indométacine

Son action semblerait d'augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas, de diminuer la clairance de l'insuline, de diminuer la néoglucogenèse et augmente la recapture périphérique du glucose.

L'indométacine appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Bien que souvent utilisé pour l'arthrose et autres affections inflammatoires, l'indométacine peut également être utilisé pour fermer une persistance du canal artériel chez le nouveau-né prématuré. Moins de trois pour cent des nouveau-nés exposés à des doses thérapeutiques d'indométacine par voie intraveineuse dans le cadre d'une persistance du canal artériel a expérimenté une hypoglycémie. On ne sait pas de manière claire s'il y a un lien dose-effet. Cependant, le risque peut être diminué de façon significative par l'utilisation d'une perfusion concomitante de glucose par voie intraveineuse (54).

Pas de cas pertinent n'a été trouvé sur la plateforme Ovid du CRPV.

IV/ C. 5. Autres antalgiques

IV/ C. 5. a. Tramadol

Le tramadol est un analgésique appartenant au palier 2 de l'échelle du traitement de la douleur proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Un traitement au tramadol doit donc être instauré après l'absence de résultats avec des analgésiques tels que le paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et avant de débiter la morphine ou un autre opiacé.

Des hypoglycémies sous tramadol, opiacé faible, sont parfois observées chez les patients âgés et les patients diabétiques. Le tramadol est métabolisé par les isoenzyme CYP 3A4 et CYP 2D6 du cytochrome P450. Les médicaments inhibiteurs de ces isoenzymes favorisent l'accumulation du tramadol et augmentent les risques d'effets indésirables dont des hypoglycémies (22).

L'hypoglycémie induite par le tramadol serait le résultat d'une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques via un mécanisme non insulino-dépendant avec inhibition de la néoglucogénèse.

Taugourdeau S et al. rapportent deux nouvelles observations d'hypoglycémies survenues chez des patients non diabétiques, traités par tramadol et pour lesquels toutes les autres causes d'hypoglycémie ont été écartées durant l'hospitalisation.

Dans le premier cas (femme de 82 ans) le tramadol, pris depuis 3 semaines (200 mg/j), avait la particularité d'induire une hypoglycémie à 0,63 g/L (3,52 mmol/l) compliquée d'obnubilation et récidivant dans les 72 heures suivant la prise en charge hospitalière.

Dans le second cas (homme de 82 ans) on notait une hypoglycémie à 0,57 g/L (3,2 mmol/l) qui survenait 3 jours après la prescription de tramadol (150 mg/j) chez un patient déjà imprégné de tramadol pris au long cours (75 mg/j), soit une prise quotidienne de 225 mg/j pendant 3 jours (55).

Pour les auteurs, le nombre et la sévérité des cas d'hypoglycémie au tramadol déclarés au réseau de pharmacovigilance français justifient l'inscription de cet effet indésirable dans le RCP des spécialités contenant du tramadol.

IV/ C. 6. Anti-cancéreux

IV/ C. 6. a. Erlotinib

Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs à l'EGFR ou facteur de croissance épidermique (produit en excès par certaines tumeurs humaines), bloquant la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR, ce qui induit une apoptose des cellules tumorales exprimant ce facteur. La biodisponibilité orale de ce principe actif est de 60 %, le pic plasmatique est atteint en 4 heures. Sa liaison aux protéines plasmatiques est forte (95%), le métabolisme est hépatique et se fait via les CYP 3A4 et 1A2. L'élimination est qualifiée de bilio-fécale à 90 % et urinaire. La demi-vie est de 36 heures (56).

Un tout premier cas d'hypoglycémie a été rapporté en 2006 suite à l'administration d'Erlotinib : Une patiente âgée de 72 ans qui était sous

pioglitazone et glibenclamide pour traiter son diabète de type II, avait une hémoglobine glyquée de 8,2% et une glycémie aux alentours de 130-160 mg/dl. **Elle a commencée à être traitée par 150 mg d'erlotinib par jour pour un cancer des poumons métastatique non à petites cellules. Dans les 4 semaines qui ont suivies, elle a noté plusieurs épisodes d'hypoglycémie. Sa glycémie à jeun se retrouva en dessous des 90 mg/dl. Le glibenclamide a été arrêté par précaution. La glycémie est remontée aux alentours de 90-110 mg/dl. Après avoir été traitée par de l'erlotinib pendant 8 mois, toujours sous pioglitazone, son Hb A1c était égale à 6,5%. Cependant un mois plus tard, des lésions leptoméningées au SNC sont apparues, et elle a été transférée dans un autre service d'hospitalisation (57).**

IV/ C. 6. b. Imatinib

Inhibiteur puissant de la tyrosine kinase, inhibant sélectivement la prolifération et entraînant une apoptose des cellules Bcr-Abl positives (90 à 95 % des LMC). Sa biodisponibilité est de 98%, avec une liaison à 95 % aux protéines plasmatiques. La métabolisation par le CYP 3A4 est importante. **L'élimination de l'imatinib se fait de manière lente (81% en 7 jours) et par voie bilio-fécale à 68% et urinaire à 13%. La demi-vie est de 18h. Attention au passage transmembranaire (56).**

L'imatinib peut induire des augmentations de la sensibilité à l'insuline même chez une personne non diabétique et peut conduire à des épisodes hypoglycémiques. Après la fin de traitement, l'effet est réversible.

Le cas suivant est issu de la littérature. Il s'agit du cas d'une personne âgée de 62 ans. Dans le but de réduire la taille d'une tumeur stromale gastro-intestinale, l'imatinib a été initié en tant qu'adjuvant (dosage inconnu). L'imatinib a été bien toléré initialement en dépit de quelques nausées et diarrhées. Cependant, durant le traitement, elle a développé notamment des vertiges, des nausées et des frissons. Ces symptômes sont apparus au moins 2 fois par semaine et étaient indépendants du moment de la journée ou de la prise alimentaire. Son mari, diabétique de type I, a pensé que ces symptômes pouvaient correspondre à une hypoglycémie. Il a donc commencé à prendre sa glycémie durant les épisodes. Son taux de glucose était de 30-38 mg/dl. Elle est allée à l'hôpital, qui a pratiqué une HGPO. Le taux de glucose sur le moment était de 87 mg/dl et le taux 2 heures plus tard, de 42 mg/dl, respectivement. Une autre HGPO a été pratiquée 2 mois plus tard, après la fin du traitement par l'imatinib et montra des taux de glucose respectifs de 64 et

83 mg/dl, 2 heures et immédiatement après la prise orale. Sa sensibilité à l'insuline a été également quantifiée et révèle, selon l'index de Matsuda, qu'elle était de 11,5 et 7,4 unités arbitraires, pendant et après le traitement par l'imatinib. La patiente avait une sécrétion anormalement élevée d'insuline par rapport aux niveaux réels de glucose plasmatique à la fois pendant et après le traitement par imatinib (58) (59).

Un autre cas peut être présenté, cette fois-ci il a été trouvé à partir de la plateforme Ovid au CRPV de Nancy.

Il s'agit cette fois d'une femme âgée de 51 ans souffrant d'une tumeur stromale gastro-intestinale, qui a développé un épisode hypoglycémique durant un traitement avec de l'imatinib et du sunitinib (dosages inconnus). On note dans ses antécédents, un cancer du foie métastatique. Puis elle a développé la tumeur gastro-intestinale. Après une durée inconnue de traitement à base d'imatinib, elle a commencé à avoir des nausées et à vomir, symptômes qui ont persisté, malgré le changement de la dose et le temps d'administration. La molécule a été remplacée par le sunitinib après 7 semaines. 2 mois plus tard, son état a empiré, et elle a été admise à l'hôpital pour déshydratation, vomissements et troubles de la conscience. Son niveau de sucre était de 24 mg/dL, et ses taux d'insuline, d'IGF-1 et de Peptide-C étaient bas. Son état s'est amélioré avec quelques perfusions glucosées, elle a aussi reçu de la prednisolone. Comme sa tumeur a progressé, on lui a administré 6 cycles d'étoposide/Cisplatine. Aucun épisode hypoglycémique n'a été relevé, et son état s'est stabilisé à partir du 3^{ème} mois. Cependant, elle a fait une rechute 3 mois plus tard et est décédée le 2^{ème} jour post opératoire.

IV/ C. 7. Anti-infectieux

Les sulfamides anti-bactériens sont susceptibles de diminuer la glycémie, mais les conséquences cliniques s'observent surtout chez les patients diabétiques traités.

La clarithromycine, l'éthionamide et le voriconazole sont parfois à l'origine d'hypoglycémies (22).

Le voriconazole par exemple, est un antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique (60).

Le cas rapporté suivant, présente un homme de 45 ans ayant développé une hypoglycémie pendant son traitement à base de voriconazole.

Le patient a reçu pendant 12 heures du voriconazole par voie entérale 400 mg (Vfend) suivi de 200 mg en dose d'entretien via sonde nasogastrique, dans le cadre d'une pneumonie. 20 heures plus tard, il a développé une somnolence et son taux de glucose sanguin était de 41 mg/dl. Il a reçu plusieurs bolus de dextrose, mais son hypoglycémie a persisté. Une perfusion de dextrose a été initiée pendant 48 heures, afin de retrouver un état euglycémique. Son taux d'insuline était de 25.8 UI/ml et le taux de peptide-C de 3.8 ng/ml. Une hypoglycémie due au voriconazole a été suspectée.

On l'a remplacé par de l'amphotéricine B. En 18 heures, la perfusion de dextrose du patient fut stoppée. Les taux d'insuline et de peptide-C étaient redevenus normaux et n'a pas subi d'autres épisodes d'hypoglycémie.

IV/ C. 7. a. Isoniazide

L'hydrazide de l'acide isonicotinique ou isonicotinyldiazine, souvent désigné par INH ou isoniazide.

L'isoniazide a une activité bactériostatique et bactéricide sur les mycobactéries, dont le bacille tuberculeux. Son mécanisme d'action reste mal connu. Lui-même ou un de ses métabolites inhiberait des enzymes codées par un gène appelé Inh A impliqué dans la synthèse des acides mycoliques.

Sur le plan pharmacocinétique, l'isoniazide est bien absorbé par voie digestive. Son excrétion est essentiellement urinaire (61).

Un cas pédiatrique peut être rapporté.

Une prématurée a développé une hypoglycémie sévère pendant une prophylaxie de tuberculose à l'isoniazide.

Le nouveau-né, dont la mère a été diagnostiquée malade d'une tuberculose pulmonaire, est née à la 29^{ème} semaine de gestation et a commencé une prophylaxie à base d'isoniazide 10mg/kg en une prise par jour dès la 6^{ème} heure de vie. Une perfusion de dextrose 10% a été associée. Au 6^{ème} jour, sa glycémie est de 2.22 mmol/l et malgré la perfusion de dextrose 12,5%, elle a continué à descendre jusqu'à 0.78 mmol/l le 8^{ème} jour. La perfusion de dextrose a été améliorée et elle a reçu des IV d'hydrocortisone et de glucagon, ainsi que des bolus de dextrose 10%, mais l'hypoglycémie a

persisté. Le taux de dextrose a encore été augmenté et après une heure, son glucose sanguin est remonté à 2.77 mmol/l.

L'isoniazide a été stoppé et après 12 heures, la glycémie du nouveau-né s'est stabilisée à 2.77 mmol/l. Le 11^{ème} jour, l'isoniazide est recommencé et dans les 12 heures, son taux de glucose est descendu à 1.06 mmol/l. Par conséquent, l'isoniazide a été retiré, ce qui a normalisé l'hypoglycémie et un traitement de rifampicine a été initié.

IV/ C. 7. b. Pentamidine

Ce médicament, utilisé dans les infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii*, peut être responsable d'accident hypoglycémique suivi secondairement du développement d'un diabète sucré. Cet effet apparemment paradoxal semble être lié à un effet cytotoxique sur les cellules β des îlots de Langerhans, la cytolyse pancréatique libérant l'insuline des cellules β . La chute de la glycémie survient 1 à 2 heures après la prise de pentamidine et s'accompagne de taux élevés inappropriés d'insuline circulante. Le diabète nécessitant habituellement l'insuline survient quelques semaines après la fin du traitement (16).

IV/ C. 7. c. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont largement utilisés comme médicaments antibactériens dans le traitement de diverses maladies infectieuses. Alors que de nombreux dérivés des fluoroquinolones se sont révélés utiles comme agents antibactérien, certains de ces médicaments ont été associés à des effets secondaires graves, y compris la phototoxicité, la tendinopathie, et le prolongement du segment QT. En outre, le mécanisme pharmacocinétique impliquerait des interactions médicamenteuses, tandis que le mécanisme pharmacodynamique s'expliquerait par sa propension à stimuler les cellules- β du pancréas induisant ainsi une libération accrue d'insuline. Ces fluoroquinolones, par exemple, la lomefloxacin et gatifloxacin, ont été signalées à risque d'induire des hypoglycémies en inhibant les canaux KATP dépendants des cellules- β du pancréas (62).

Bien qu'hypoglycémie et d'hyperglycémie semblent se produire avec toutes les fluoroquinolones, l'expérience semble indiquer une proportion plus élevée d'hypoglycémie avec la gatifloxacin qu'avec la lévofloxacin ou

encore la ciprofloxacine (les autres fluoroquinolones les plus couramment associés à l'hypoglycémie). La gatifloxacine a été volontairement retirée du marché par le fabricant en 2006, tout comme la témafloxacine et la clinafloxacine ont été retirées dans les années 1990, en raison de nombreux effets indésirables des médicaments, y compris l'hypoglycémie. Une récente étude cas-témoin de patients hospitalisés a constaté une fréquence de 1,1% de l'hypoglycémie (définie comme des concentrations de glucose dans le sang <51 mg / dl) avec la lévofloxacine et une fréquence de 2,1% avec la gatifloxacine. La gatifloxacine **s'est trouvée impliquée pour avoir** une proportion plus élevée d'anomalies d'homéostasie du glucose par rapport aux autres fluoroquinolones et a été associée à 80% de toutes ces anomalies dans une revue de la Food and Drug Administration (FDA).

Les fluoroquinolones les plus souvent impliqués sont la gatifloxacine, la ciprofloxacine, et la lévofloxacine. Le glibenclamide (= glyburide) est **l'antidiabétique oral le plus souvent en cause**. Les interactions restantes impliquent le glimépiride, la pioglitazone (avec le glyburide), et le répaglinide (63).

Une patiente âgée de 65 ans souffrant d'un diabète de type II développe une hypoglycémie durant le traitement par ciprofloxacine d'une infection du tractus urinaire. Dans ce cas en particulier, la méthode de Naranjo (méthode d'imputabilité de la pharmacovigilance) a possiblement incriminé la ciprofloxacine comme inducteur de l'hypoglycémie, en association avec un antidiabétique oral, le glipizide.

La patiente, qui reçoit régulièrement du glipizide et a été hospitalisée pour hypoglycémie induite par levofloxacine 2 mois auparavant, a commencé à recevoir de la ciprofloxacine 250 mg par jour 2 fois par jour. Sa dernière prise de glipizide a été prise 6 heures avant. Quelques heures après la prise de ciprofloxacine, elle souffrit de crises, avec un taux de glucose sanguin de 20 mg/dl.

La personne a été hospitalisée et a reçu du dextrose IV. Son taux d'insuline est de 103 μ UI/mL et un taux de peptide C élevé de 5940 pmol/L, ce qui suggère une hypoglycémie par hyperinsulinémie. Elle a reçu de l'octreotide. En l'espace de 2 heures, sa glycémie s'est normalisée et reste élevée. (Commentaire de l'auteur, bien que la cause exacte n'est pas identifiée dans tous les cas, l'utilisation de la méthode de Naranjo sur ce cas montre que l'hypoglycémie était possiblement due à la ciprofloxacine.)

Dans ce cas, toujours issu de la base de données Ovid, un homme de 69 ans développe une hypoglycémie par traitement par la moxifloxacine pour une pneumonie.

Le patient qui est sous dialyse et en phase terminale d'insuffisance rénale, a été admis pour pneumonie. Un traitement de moxifloxacine 400 mg en IV fut initié. A partir du 3^{ème} jour, il était apathique et non répondant aux stimuli verbaux. En profonde hypoglycémie, son taux de glucose sanguin était de 15 mg/ dl.

Du glucose intraveineux a été administré, et le patient a pu récupérer ses capacités cognitives. Il a reçu 6 bolus IV de glucose sur 24 heures et son glucose sanguin a pu être stabilisé entre 110 et 150 mg/dl. La perfusion de glucose a été retirée à J5. Cependant, la glycémie a diminué et est restée basse en dépit de l'administration de plusieurs autres bolus. La moxifloxacine a été stoppée à J5 et à partir de J6 a augmenté pour se stabiliser à J7 entre 130 et 220 mg/dl. La dialyse a été maintenue durant toute l'hospitalisation.

IV/ C. 7. d. Cotrimoxazole

Il s'agit d'une association de triméthoprime et de sulfaméthoxazole.

Un homme de 83 ans avec un diabète de type II a développé une hypoglycémie alors qu'il était traité par du cotrimoxazole en prophylaxie contre des infections opportunistes. Une hypoglycémie due au cotrimoxazole a été suspectée. De nombreux cas ont été trouvés sur Ovid. Le cas suivant est le plus pertinent et a donc été retenu pour être présenté dans ce travail.

Le patient a reçu 3 cycles de chimiothérapie pour un lymphome, et a reçu du cotrimoxazole (160/800 mg) toutes les 12 heures les samedis et les dimanches. Il a présenté une soudaine pâleur cutanéomuqueuse. Sa glycémie était de 39 mg/dl à ce moment, et a diminué à 28 mg/dl. Le taux de créatinine était de 1,72 mg/dl, la clairance à la créatinine de 42 ml/min et son taux d'urée était de 54 mg/dl.

Le patient a reçu 512 g de glucose sur les premières 24 heures, sa glycémie s'est progressivement normalisée atteignant 88 mg/dl 24 heures plus tard. Il a reçu 281,4g et 42g de glucose, respectivement, sur les deux jours suivants à l'hôpital. Cela a maintenu son taux de glucose à 95 mg/dl. Sa fonction rénale s'est améliorée et a pu atteindre un bon contrôle de la glycémie. L'hypoglycémie due au cotrimoxazole a été suspectée et il n'a pas été réintroduit. Le patient est sorti de l'hôpital, une fois la glycémie et les signes cliniques stabilisés.

IV/ C. 7. e. Doxycycline

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.

Un cas peut être rapporté, il est issu de la littérature.

Un jeune homme de 19 ans a développé une hypoglycémie durant son traitement contre l'acné à base de doxycycline. Il souffre du syndrome de Marfan.

La personne n'a aucun antécédent de diabète. Il a pris 100 mg/jour de doxycycline après le petit déjeuner pendant une semaine quand les **symptômes d'hypoglycémie se sont manifestés.** Une diaphorèse ainsi qu'une léthargie et des tremblements ont été associés à une fringale. Après une collation, ces symptômes ont régressé. Le patient précise que ces symptômes apparaissent rarement le matin mais plutôt pendant les activités sportives ou **bien s'il oublie de prendre un repas. Il a essayé de contrôler ses symptômes** en augmentant la fréquence des prises alimentaires.

Environ un mois après le début de ces symptômes, il présente à **nouveau une diaphorèse et des tremblements à la suite d'un stress cardiaque provoqué.** Ces symptômes ont régressé après la prise d'un verre de jus d'orange. En monitorant son niveau de glucose dans le sang, on s'est aperçu que ces symptômes apparaissaient quand il était hypoglycémique et que quand sa glycémie matinale était normalement comprise entre 80-100 mg/dl, sa glycémie le soir chutait à 40-60 mg/dl.

Le jeune homme a continué à manger fréquemment afin d'alléger ses symptômes et après 7 mois il a pris 21 lb (soit 9,5kg). A ce moment son **traitement à la doxycycline a été arrêté. Le jour suivant l'arrêt, ses problèmes d'hypoglycémie ont été réglés.** Les symptômes ont disparu même pendant les activités sportives, et il était euglycémique toute la journée (64).

IV/ C. 8. Anti dépresseurs

Des hypoglycémies sont parfois observées chez certains patients sous antidépresseurs inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine (IRS), **sous antidépresseur tricyclique, notamment l'amitriptyline, ou sous inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase (iproniazide) ou sélégéline, un inhibiteur de la monoamine oxydase B (IMAO) (22).**

Les antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine) stimuleraient directement les cellules bêta-pancréatiques.

Ce risque ne semble pas rapporté avec le moclobémide, un IMAO sélectif A.

IV/ C. 8. a. Fluoxétine

C'est une molécule de la classe des inhibiteurs spécifiques de la recapture de 5-HT, appelé ISRS. Lorsque la recapture de sérotonine est inhibée, sa concentration au niveau de la synapse augmente. Cette augmentation entraîne des effets postsynaptiques ainsi que présynaptiques, notamment une stimulation des récepteurs 5-HT_{1A}, ce qui réduit sa propre libération et vient en quelque sorte contrecarrer l'inhibition de sa recapture (65).

La sérotonine conduit à la libération d'endorphine, en se fixant sur les récepteurs 5-HT₇, et stimule l'utilisation du glucose au niveau du muscle par l'activation des récepteurs opioïdes.

Un cas peut être rapporté, associé à la fluoxétine avec un patient souffrant de diabète de type II, présentant les symptômes suivants : transpiration, tremblement, anxiété. Ces signes sont présents dans 10% des cas chez les patients prenant de la fluoxétine et peuvent être facilement **confondu avec de l'hypoglycémie (66) (67).**

Dans le cas suivant, une hypoglycémie symptomatique associée à une **augmentation de la concentration d'insuline pendant 72 heures alors que le patient était traité par de la fluoxétine. Il s'agit d'un homme de 53 ans** diagnostiqué diabétique de type II depuis 6 ans et traité par glyburide 20mg par jour. 4 mois plus tôt, un traitement à base de fluoxétine 20mg par jour, a été initié pour cause de dépression. Le patient a présenté des épisodes de confusion, fatigue, bouche sèche et vision trouble. La concentration de glucose dans le sang était de 2,36 mmol/l. Le glyburide a été arrêté mais les

symptômes ont continué. Une fois hospitalisé, la fluoxétine a été continué. **Plusieurs épisodes d'hypoglycémies ont été relevés.** Lors de l'arrêt de la fluoxétine pendant 24 heures, aux symptômes d'hypoglycémie n'a été observé. Le glucose sanguin était de 3,8 à 7,8 mmol/l et la concentration d'insuline de 43 à 108 pmol/l. **Le traitement à base de glyburide a été** réintroduit, cependant à des doses plus faibles. La fluoxétine également. Le patient **a à nouveau eu des épisodes d'hypoglycémie** mais beaucoup moins sévères (68).

Peu de cas concernant la fluoxétine et le risque d'hypoglycémie ont été relevés sur Ovid.

IV/ C. 8. b. Citalopram

Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (5-HT) ISRS, comme la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline. Il n'a pas de propriétés atropiniques (69).

Ce cas tiré de la base de données du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy nous montre un patient de 56 ans développant une hypoglycémie en suivant un traitement de Citalopram.

L'homme qui souffre d'un diabète de type II, de dépression, d'une insuffisance rénale terminale, d'une infection au VIH, et aux hépatites B et C, a été hospitalisé du au déclin de ses constantes d'hémoglobine. Le patient devient de plus en plus somnolent, le citalopram 20 mg/j a été remplacé par de la sertraline. Il a montré des signes d'anxiétés, d'agitation, des sueurs avec un glucose sanguin compris entre 37 et 56 mg/dl, une semaine plus tard. L'hypoglycémie a disparu lors de la prise alimentaire. La glycémie a chuté de nouveau à 45 mg/dl, après la réintroduction du citalopram.

Ce traitement a été arrêté et en 24 heures, les épisodes d'hypoglycémie du patient se sont résolus.

IV/ C. 8. c. Paroxétine

Une femme de 82 ans a développé une hypoglycémie et présente un état **de confusion et d'agitation** depuis son traitement de paroxétine pour dépression. Le cas a été trouvé à partir de la plateforme Ovid.

La patiente a montré des épisodes récurrents de confusion et d'agitation, 4 jours après l'initiation d'un traitement à base de paroxétine 10mg, surtout les matins. Elle n'a jamais eu d'antécédents de cet ordre ou de diabète de type II. Elle était traitée par du bumétanide, perindopril, lactulose et lorazepam. Les examens ont montré une chute du glucose sanguin, une créatinine légèrement augmentée ainsi qu'une clairance à la créatine basse (31,3 mL/min/1,73m²). La surveillance de sa glycémie a montré des hypoglycémies récurrentes les matins associées à une confusion, juste après les administrations de paroxétine.

Cette molécule a été retirée de son traitement et l'hypoglycémie ainsi que les épisodes de confusion se sont résolus.

Ce cas montre une fois de plus que beaucoup de médicaments courants, comme les antidépresseurs, produisent des effets indésirables de type confusion et chute glycémique. Cela peut être très grave surtout pour des personnes âgées, comme la patiente de ce cas.

CONCLUSION

Nous avons présenté certaines des étiologies les plus fréquemment rencontrées lors d'une hypoglycémie. Nous avons vu qu'elles pouvaient provenir d'un dérèglement de l'homéostasie glucidique.

Ce dérèglement peut être d'origine pathologique (insuffisances d'apports exogènes/endogènes, présence d'auto-anticorps anti-insuline, tumeur pancréatiques). Ce sont des notions que le pharmacien se doit de reconnaître afin de pouvoir les différencier des hypoglycémies iatrogènes, provoquées par la prise de substances.

Après le travail de cette thèse, nous avons vu que les injections d'insuline, quand elles sont mal gérées (à la suite d'un repas peu copieux, ou dans le cadre d'un effort trop intense) peuvent donner lieu à des symptômes propres aux hypoglycémies. Néanmoins, ces troubles de la glycémie ne sont pas aussi graves et profonds que ceux provoqués par les ADO. Ces symptômes sont par ailleurs rapidement corrigés par la prise orale de glucides (morceau de sucre, bonbon, jus de fruit). Le recours à l'injection intramusculaire de glucagon ainsi que la perfusion intraveineuse de solution glucosée à 30% restent utiles dans des cas très rares dans lesquels le patient est inconscient ou refuse de s'alimenter.

Il ressort aussi de cette étude que les SH et les glinides sont les plus incriminés car ce sont des substances hypoglycémiantes, à la différence de la metformine qui est normoglycémiante. Ils induisent des hypoglycémies profondes, proches du coma et durables. D'où toute l'urgence de la prise en charge de ces malaises. C'est dans ce genre de cas que le rôle du pharmacien est plus que jamais indispensable et déterminant pour avoir accès au traitement complet du patient.

Les autres ADO comme les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les analogues des incrétines, ou encore les gliptines ne comprennent pas de cas particulièrement graves d'hypoglycémies.

Parmi les antihypertenseurs, il s'agit surtout des beta-bloquants non sélectifs comme le propranolol qui vont masquer les signes de l'hypoglycémie en plus d'inhiber certains mécanismes de défense de l'organisme comme la lipolyse et la glycogénolyse musculaire.

D'autres classes, couramment rencontrées en officine, comme les anti-inflammatoires sont responsables de certaines hypoglycémies. Ainsi nous avons vu que les salicylés diminuent la glycémie et stimulent la sécrétion

d'insuline. C'est le cas aussi du tramadol, autre antalgique très courant, qui augmenterait l'utilisation du glucose par les tissus périphériques avec inhibition de la néoglucogenèse.

En clair ce sont des médicaments couramment délivrés à l'officine qui donnent des hypoglycémies.

Les cas cliniques présentés tout au long de ce travail illustrent les principales classes. Ils ont été choisis en fonction de leur pertinence et en fonction de leur qualité informative.

Ce que l'on retiendra de ces cas, c'est que dans une grande majorité, ces médicaments sont prescrits de plus en plus souvent à des sujets âgés, polymédicamentés ou présentant des comorbidités associées (insuffisants rénaux ou hépatiques, hypercholestérolémie, désordres métaboliques).

En France c'est la pharmacovigilance qui vise à prévenir et réduire les risques liés aux médicaments. La mission générale des centres régionaux de pharmacovigilance est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux.

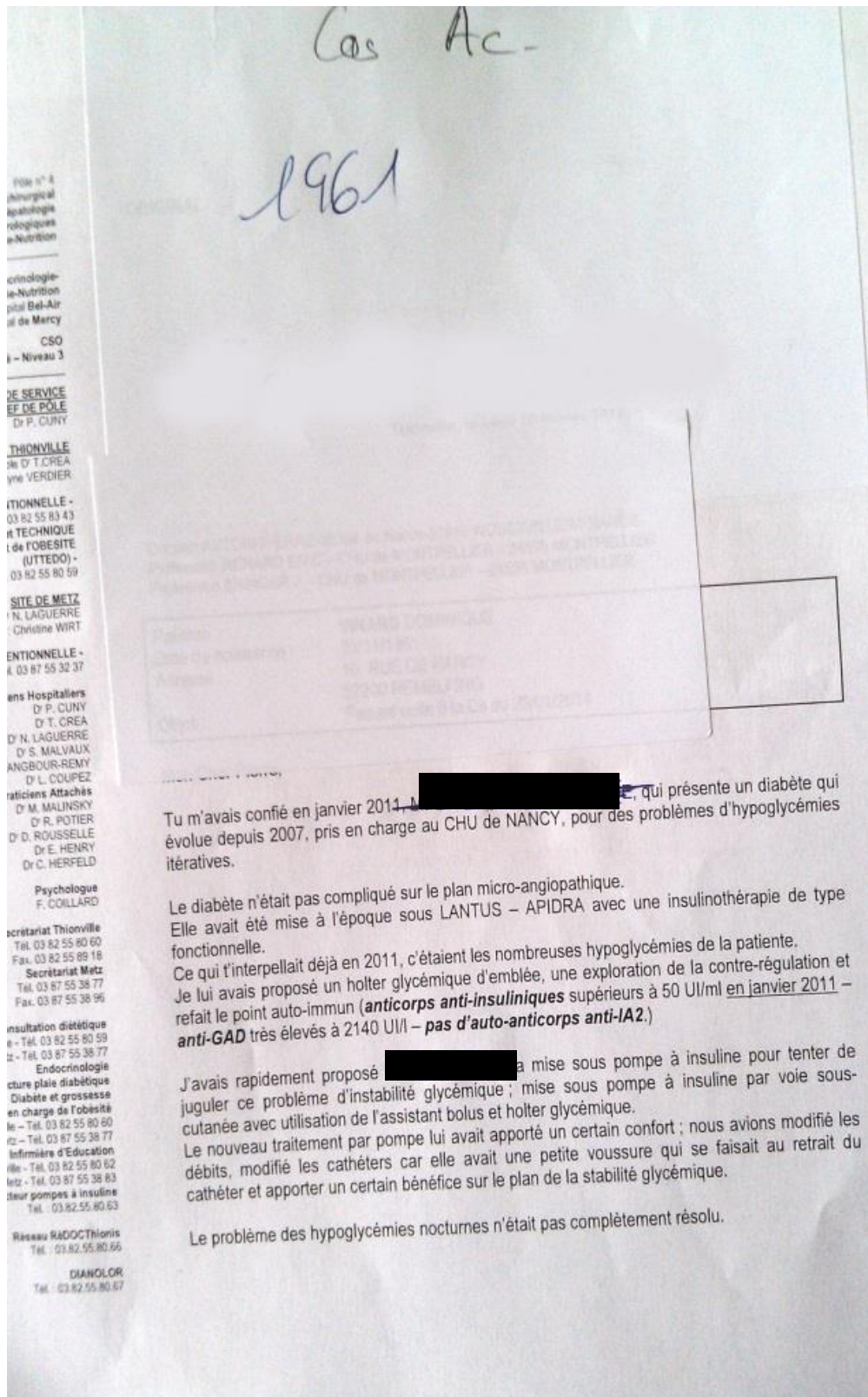
D'où le rôle indispensable du pharmacien dans cette chaîne de notifications, lui qui a accès à l'historique du patient.

Ceci pose alors la question de la place de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie dans la prévention et l'information de ce type d'accidents. Pour améliorer ce service et ce devoir de santé publique, les professionnels de santé devraient notifier chaque cas d'hypoglycémie suspect, en renseignant les données sur le malade, les médicaments pris ainsi que la voie d'administration, la posologie, la chronologie, l'indication, la description précise de l'hypoglycémie, ainsi que des données sur le notificateur en tant que tel.

Malheureusement, la sous-notification est une caractéristique commune à tous les systèmes de surveillance passive, la pharmacovigilance en faisant évidemment partie.

On peut s'interroger si le fait de notifier plus spontanément et plus régulièrement des hypoglycémies iatrogènes, qu'elles soient graves ou bénignes, ne pourrait pas améliorer les connaissances des différentes classes médicamenteuses susceptibles d'en induire, et ainsi de diminuer les risques chez les patients.

ANNEXES



Diète n° 4
Biologique
Pathologie
Endocrinologie
Nutrition

Endocrinologie
Nutrition
Hôpital Bel-Air
de Mercy

CSO
Niveau 3

SERVICE
DE POLE
D'P. CUNY

MONVILLE
D' T. CREA
et VERNIER

MONVILLE -
82 55 83 43
TECHNIQUE
D'OBESITE
(UTTEDO) -
82 55 83 59

E. DE METZ
LAGUERRE
notine WIRT

MONVILLE -
87 55 32 37

Hospitaliers
D' P. CUNY
D' T. CREA
LAGUERRE
S. MALVAUX
BOUR-REMY
L. COUPEZ
ns Attachés
I. MALINSKY
Y. R. POTIER
ROUSSELLE
Dr E. HENRY
C. HERFELD

Psychologue
I. COILLARD

Hôpital Thionville
3 82 55 80 60
3 82 55 89 18
Médecin Médecin
3 87 55 38 77
3 87 55 38 96

Service diététique
3 82 55 80 59
3 87 55 38 77
Endocrinologie
diabétique
et grossesse
Service de l'obésité
3 82 55 80 60
3 87 55 38 77
Service d'Education
3 82 55 80 62
3 87 55 38 83
Service à insuline
3 82 55 80 63

RéfectoThionis
03 82 55 80 66

DIANOLOR
03 82 55 80 67

Nous lui avons mis une PRT pour une surveillance renforcée, fourni des capteurs, remis de l'insuline humaine dans la pompe.

Avec ces différentes modifications, nous avons discrètement amélioré les cétones, mais il persistait le problème des hypoglycémies nocturnes itératives malgré l'arrêt anticipé de la pompe la nuit.

En terme d'hémoglobine glyquée nous avons en juillet 2008, une hémoglobine glyquée à 10.40 % ; des hémoglobines glyquées supérieures à 7.50 % jusqu'en 2011, minorées par des hypoglycémies, alors que nous obtenions une à 6.90 % en août 2012, trop basse minorée par des hypoglycémies, une remontée avec moins d'hypoglycémies en janvier 2013 avec 7.80 % mais nous avions toujours des problèmes d'hypoglycémies nocturnes malgré l'arrêt de la pompe la nuit.

Nous avons lorsqu'elle était en normo-glycémie 2 H 00 après le repas, modifié le fractionnement des repas mais des hypoglycémies inexplicables surviennent quand même dans la nuit ou en post-prandial, cela nous a conduit à se poser la question comme je te le disais dans mon précédent courrier, de mettre en place une autre voie d'administration de l'insuline car nous avons une instabilité glycémique nocturne authentifiée par les tracés, peu reproductible, elle se retrouve en hypoglycémie la nuit alors qu'elle a de 0 H 00 à 3 H 30, 0 unités d'insuline et des tout-petits bolus.

Après maintes discussions avec la patiente, je pense qu'il faut changer la voie d'administration de l'insuline pour essayer de réguler ce problème d'instabilité glycémique notamment nocturne, d'hypoglycémies alors qu'il n'y a plus de débit de base de pompe. Je me suis posé la question de savoir s'il pouvait y avoir une pompe implantée à proximité, malheureusement à NANCY, il n'y a pas d'implantation de prévue.

J'adresse donc cette patiente, avec son accord, au CHU de MONTPELLIER, pompe implantable ? Cathé implanté ?
J'espère avoir une réponse.

Je la rends à votre surveillance.

Bien amicalement.

BIBLIOGRAPHIE

1. **G.Seng, P.Gross, J.Louis, C.Couet et P.Drouin.** Mécanismes et conséquences des hypoglycémies. *Rev. Prat.* 35, 1985, Vol. 31, 1851-1920.
2. **G.Jean.** Effets métaboliques différentiels des sucres. *Cah. Nutr. Diet.* Hors série 2, 2008, Vol. 43.
3. **G.Seematter, R.Chioléro, L.Trappy.** Métabolisme du glucose en situation physiologique. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* 2009.
4. **B.Sanae.** Les principaux transporteurs du glucose et de leur localisation. [En ligne] 2012-2013. [Citation : 04 02 2015.] <http://slideplayer.fr/slide/176390/>.
5. **T.Yamauchi, J.Kamon, Y.Minokoshi, Y.Ito, H.Waki, S.Uchida, et al.** Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002, Vol. 8, 1288-95.
6. **G.Zhou, R.Myers, Y.Li, Y.Chen, X.Shen, J.Fenyk-Melody, et al.** Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001, Vol. 108, 1167-74.
7. **WW.Winder.** Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2001, Vol. 91, 1017-28.
8. **A.Bouglé, D. Annane.** Les effets de l'insuline: de la cellule à l'organisme entier. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* 2009.
9. **P.Allain.** Hormones d'origine digestive. *Pharmacorama.* [En ligne] CdM Editions, 2000-2014. [Citation : 21 07 2014.] http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Glycemiea5_1.php.
10. **D.Cani, C.Knauf, R.Burcelin.** Les hormones du tube digestif. *Diabète&Obésité.* Janvier 2007, Vol. vol.2, n°5.
11. **André J. Scheen, Régis P. Radermecker, Philippe Ernest, Bernard J. Jandrain.** Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2011;7:1621-1629.
12. **JM.Kuhn, LM.Wolf.** Hypoglycémies: aspects cliniques et stratégie. *Rev. Prat.* 35, 1985, Vol. 31, 1851-1920.

13. **P.Galassetti, D.Tate , RA.Neill, S.Morrey, DH.Wasserman, SN.Davis.** Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type1 diabetes. *Diabetes.* 2003, Vol. 52, 1761-9.
14. **PE.Cryer.** Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999, Vol. 28, 495-500.
15. **SN.Davis, C.Shavers, R.Mosqueda-Garcia, F.Costa.** Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes.* 1997, Vol. 46, 1328-35.
16. **M.Odièvre.** Hypoglycémies du nourrisson et de l'enfant. *Rev. Prat.* 1985, Vol. 35, 31.
17. **M.Hautecouverture, D.Huet.** Les hypoglycémies fonctionnelles. *Rev. Prat.* 1985, Vol. 35, 31.
18. **Ph.Passa, E.Abadie.** Les hypoglycémies médicamenteuses. *Rev. Prat.* 1985, Vol. 35, 31.
19. **GF.Cahill, JS. Soeldner.** A non editorial on non hypoglycemia. *N. Engl. J. Med.* 291, 1974, 905-906.
20. **PJ Lefebvre, AS Lucky, J Gerard.** Le syndrome d'hypoglycémie réactionnelle, mythe ou réalité. *Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.* Flammarion éd., 1983, Vol. I, 111-118.
21. **AM.Permutt.** Post prandial hypoglycemia. *Diabetes.* 25, 1976, 719-733.
22. Hypoglycémies d'origine médicamenteuse. *La revue Prescrire.* septembre 2008, p. 669.
23. **A.Dufey, B.Köhler Ballan, J.Philippe.** Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse 2013;9:1186-1191.*
24. **KV.Allen, BM.Frier.** Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract.* 2003 Nov-Dec; 9(6): 530-43.
25. **D.Dunger, R.Hovorka.** La fin du cauchemar : la prévention de l'hypoglycémie nocturne chez l'enfant. *Diabetes Voice.* Mai 2007, Vol. 52, numéro spécial.

26. **F.Boussema, O.Cherif, G.Ben Amor, L.Rokbani.** ORAUX ET SUJET AGE. *Société Tunisienne de Médecine Interne*. [En ligne] [Citation : 25 06 2014.] <http://www.stmi.org.tn/docs/Vcongres/adoboussema.htm>.
27. **Farlane, A.Mc Philip.** Le diabète et l'insuffisance rénale. *La Fondation Canadienne du Rein*. 2009.
28. COMPLICATIONS METABOLIQUES AIGUES DU DIABÈTE. *Facultés de Médecine de Toulouse*. [En ligne] [Citation : 14 07 2014.] http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap07_COMPLIC_METAB_AIG_DIAB.pdf.
29. Sulfonylureas for type 2 diabetes. *NPSMedicineWise*. [En ligne] 2010. [Citation : 26 07 2014.] <http://www.nps.org.au/conditions/hormones-metabolism-and-nutritional-problems/diabetes-type-2/for-individuals/medicines-and-treatments/sulfonylureas>.
30. **D.Clerc, O.Hugli, L.Trueb, B.Yersin.** Place de l'octréotide dans le traitement des hypoglycémies induites par les sulfonylurées. *Rev Med Suisse* 2008;4:1764-1767.
31. **PP.Dougherty, SC.Lee, D.Lung, W.Klein-Schwartz.** Evaluation of the use and safety of octreotide as antidotal therapy for sulfonylurea overdose in children. *Pediatr Emerg Care*, Vol. 2013 Mar; 29(3): 292-5.
32. **PJ.Boyle, K.Justice, Krentz.** Octreotide reverse hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylureas overdose. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:752-6.
33. **CM.Blume-Odom, AJ.Scalzo, JA.Weber.** Euglycemia after Late Octreotide Use in Pediatric Glipizide Toxicity. North American Congress of Clinical Toxicology: abstr. 244 : s.n., 7 oct 2010.
34. **JJ.Neumiller, PS.Odegard, ST.Haines.** Weighing the potential benefits and risks of antidiabetic agents in older adults. *Diabetes spectrum* 25. Aug 2012, Vol. n°3, 172-179.
35. **P.Allain.** Hypoglycémiantes - Autres médicaments. *Pharmacorama*. [En ligne] CdM Editions , 2000-2014. [Citation : 08 10 2014.] <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Glycemiea3.php#593419>.
36. Chapitre 14 - Traitement du diabète de type 2. *Faculté de médecine Pierre et Marie Curie*. [En ligne] [Citation : 08 10 2014.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.4.3.html>.

37. **J.Philippe.** Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale Suisse.* [En ligne] 2009. [Citation : 08 10 2014.] <http://rms.medhyg.ch/numero-206-page-1260.htm>.
38. **P.Allain.** Les gliptines, sitagliptine et vildagliptine, antidiabétiques. *Pharmacorama.* [En ligne] [Citation : 08 10 2014.] <http://www.pharmacorama.com/ezine/gliptines--sitagliptine-vildagliptine--antidiabetiques.php>.
39. Chapitre 10 - Système nerveux autonome. *Faculté de médecine Pierre&Marie Curie.* [En ligne] [Citation : 21 02 2015.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmacopolypoly/POLY.Chp.10.1.3.2.html>.
40. **P.Allain.** Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Pharmacorama.* [En ligne] [Citation : 01 10 2014.] http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Angiotensine4_1.php.
41. **A.Grimaldi, G.Slama, N.Tubiana-Rufi, A.Heurtier, J.L.Selam, A.Scheen, C.Sachon, B.Vialettes, J.J.Robert, L.Perlemuter.** L'HYPOGLYCEMIE DU PATIENT DIABETIQUE. *Alfediam.* 2008.
42. **PS.Leung, PO.Carlsson.** Pancreatic islet renin angiotensin system: its novel roles in islet function and in diabetes mellitus. *Pancreas.* 2005; 30(4): 293-8.
43. **M.Schupp, J.Janke, R.Clasen, T.Unger, U. Kintscher.** Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor activity. *Circulation.* 2004; 109(17): 2054-7.
44. **Y.Miura, N.Yamamoto, S.Tsunekawa, S.Taqushi, Y.Equchi, N.Ozaki, et al.** Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005; 28(3): 757-8.
45. **R.Yazbeck, I.Tauveron, S.Hors, D.Hillaire-Buys, J.P.blayac, Ph.Thieblot.** Hypoglycémie sous cibenzoline: rôle de l'hyperinsulinisme. *Presse Med.* 28, 1999, Vol. 1017, 8.
46. **G.Bertrand, R.Gross, P.Petit, MM.Loubatières-Marian, G.Ribes.** Evidences for a direct stimulatory effect of cibenzoline on insulin secretion in rats. *Eur J Pharmacol.*
47. **M.Takahashi, H.Echizen, K.Takahashi, S.Shimada, N.Aoyama, et al.** Extremely prolonged elimination of cibenzoline at toxic concentrations in

patients with renal impairments. *Therapeutic Drug Monitoring*. Aug 2002, Vol. 24, 492-496.

48. **P.Lefort, M.Haissaquerre, J.Floro, P.Beauffigeau, JF.Warin, JL.Latapie.** Hypoglycemia caused by overdose of a new anti-arrhythmia agent: cibenzoline. *Press Med*. 1988; 17(14):687-91 .

49. **Physician's desk. Oradell.** New Jersey : Medical Economics Company, 1979.

50. **I.Strathman, E.N.Schubert, A.Cohen, D.M.Nitzberg.** Hypoglycemia in patient receiving disopyramide phosphate. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1985, Vol. 17, 635-638.

51. **I.J.Goldberg, C.K.Brown, E.J.Rayfjeld.** Disopyramide (NORPACE) Induced Hypoglycemia. *Am J Med*. 1980, Vol. 69, 463-466.

52. **M.Rubin, G.Lakheim, C.Pitchumonic.** Disopyramide induced profound hypoglycemia. *N.Y. State J Med* . 1983, Vol. 83, 10527-28.

53. **TA.Maurer, ME.Winter, J.Koo, TG.Berger, et al.** Refractory hypoglycemia: a complication of topical salicylate therapy. *Archives of Dermatology*. Nov 1994, Vol. 130, 1455-1457.

54. **Kelley, K.Helms and Kristi.** Drug-Induced Hypoglycemia. Auburn University, Harrison School of Pharmacy : s.n.

55. **Crpv1.** Hypoglycémies sévères au tramadol. *Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine*. [En ligne] 08 12 2011. [Citation : 07 10 2013.] <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/hypoglycemies-severes-au-tramadol>.

56. **D.Vital Durand, C.Le Jeunne.** *DOROSZ Guide pratique des médicaments*. 75006 Paris, France : Maloine, 2012. ISBN: 978-2-224-03260.

57. **DB.Costa, MS.Huberman.** Improvement of type 2 diabetes in a lung cancer patient treated with erlotinib. *Diabetes Care*. Jul 2006 USA, Vol. 29, 1711.

58. **M.Haap, B.Gallwitz, C.Thamer, K.Müssig, H-U.Häring, L.Kanz, JT.Hartmann.** Symptomatic hypoglycemia during imatinibmesylate in a non diabetic female patient with gastrointestinal stromal tumor. *Journal of Endocrinological Investigation*. 30, Sep 2007 Germany, Vol. 8, 688-692.

59. **GC.Dogru, M.Dikilitas, M.Ozkan, O.Karahan, Z.Karaca, N.Gunay, O.Er.** Hypoglycemia in a patient with metastatic gastrointestinal stromal

tumor: Is chemotherapy a reasonable option for symptom control?
Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 20:48-51, No.1, 2010-Turkey.

60. Voriconazole. **Vidal**. [En ligne] [Citation : 27 10 2014.]
<http://www.vidal.fr/substances/21915/voriconazole/>.

61. P.**Allain**. Antibiotiques agissant sur la paroi des mycobactéries - Antituberculeux. *Pharmacorama*. [En ligne] [Citation : 01 10 2014.]
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Paroia2_3.php#105801.

62. **A.Sarayaa, M.Yokokuraa, T.Gonoib, S.Seinoa**. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell. *Science Direct*. European Journal of Pharmacology 497 (2004), 18 June 2004.

63. **Garber, M.Seth, Pound, W.Melanie, Miller, M.Susan**. Hypoglycemia associated with the use of levofloxacin. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 66, 2009, Vol. 11, 1014-9.

64. **S.Basaria, M.Braga, WT.Moore**. Doxycycline-induced hypoglycemia in a nondiabetic young man. *Southern Medical Journal*. 95, Nov 2002, 1353-1354.

65. Sérotoninomimétiques indirects. *Pharmacorama*. [En ligne] CdM Edition P. Allain, 2000-2014. [Citation : 05 06 2014.]
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea4.php>.

66. **G-L.Cooper**. The safety of fluoxetine-An update. *J. Psychiatry*. 153(suppl 3):77-86, 1988.

67. **J-F.Wemicke**. The side effect profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1985, Vol. 46(pt 2):59-67.

68. **A.Mark, Deeg, W.Edward, Lipkin**. Hypoglycemia associated with the use of Fluoxetine. 3, Seattle, Washington : s.n., March 1996, Vol. 164.

69. **P.Allain**. Sérotoninomimétiques indirects. *Pharmacorama*. [En ligne] [Citation : 21 10 2014.]
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea4.php>.

70. **Analyste**. La gestion du risque médicamenteux grave. *La revue Prescrire*. 2012, Vol. Tome 32, 343.

71. **K.Bouchou, P.Cathébras, C.Guy, J-L.Michel, S.Charmion, H.Rousset**. Hypoglycémies asymptomatiques dues à la cibenzoline. *Rev Méd Interne*. 1993.



72. Organisation de la pharmacovigilance nationale. **ANSM**. [En ligne] [Citation : 12 12 2013.] <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/%28offset%29/0>.

73. insulines. **HUG Hôpitaux Universitaires de Genève**. [En ligne] 1998-2011. [Citation : 01 12 2014.] <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/insulines.pdf>.

74. β -bloquants : RETENIR L'ESSENTIEL POUR LA PRATIQUE. **Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique - Bêta-bloquants**. [En ligne] 17 11 2011. [Citation : 20 02 2015.] http://unt-ori2.crihan.fr/unsp/2010_Angers_Faure_Betabloquants/co/10-resume.html.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 juin 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : PIERRE Isabelle</p> <p><u>Sujet</u> : Hypoglycémies : principales étiologies et hypoglycémies iatrogènes</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Juges : Mme Teresa CREA, Docteur en Médecine M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences M. Jean-Claude SONNTAG, Pharmacien Titulaire</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 18/05/2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. S. GIBAUD M. S. GIBAUD</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.05.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Francine PAULUS</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le - 2 JUIN 2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p>  <p align="center">Martine DELIGNON</p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6907.</p>

N° d'identification :

TITRE

HYPOGLYCEMIES : PRINCIPALES ETIOLOGIES ET HYPOGLYCEMIES IATROGENES

Thèse soutenue le 25 juin 2015

Par PIERRE Isabelle

I. RESUME :

La iatrogénie se définit comme étant un ensemble de conséquences néfastes non désirées sur l'état de santé d'un individu, prescrit ou administré par un professionnel de santé.

De nombreuses classes thérapeutiques induisent des hypoglycémies, que cela soient des traitements du diabète ou non. Parmi les médicaments incriminés on trouve les sulfamides hypoglycémisants. Ils provoquent des hypoglycémies profondes et longues, en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Ce sont les hypoglycémies les plus sévères.

Beaucoup d'autres d'incidents hypoglycémiques sont dus à une mauvaise appréciation du patient par rapport à son traitement insulinique, soit par manque de repas soit par un effort inhabituel sans adaptation de la dose d'insuline injectée. Mais c'est une erreur de penser que seuls les médicaments antidiabétiques seraient la source d'hypoglycémies : en effet d'autres classes comme des anti-inflammatoires, des antiarythmiques, des hypotenseurs, anticancéreux et anti-infectieux entre autres, facilitent les accidents hypoglycémiques par le biais de comorbidités associées : insuffisances rénales et hépatiques et certains troubles du métabolisme.

Le discernement du pharmacien est donc capital pour orienter et différencier les étiologies hypoglycémiques et dresser la liste des médicaments à risque.

MOTS CLES : hypoglycémies, médicaments, iatrogénie, diabète, insuline, pharmacien

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Stéphane GIBAUD	Faculté de Pharmacie 5 rue Albert Lebrun 54000 Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle