

Hypoglycémies réactionnelles ou fonctionnelles

Reactive or functional hypoglycemias

G. Slama

Professeur émérite
à l'Université René Descartes – Paris V ;
Centre de diagnostic,
Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris.

Résumé

Le présent article revisite la question des hypoglycémies post-prandiales fonctionnelles ou réactionnelles (HR), dont l'existence est connue depuis près d'un siècle, et dont le diagnostic a été jadis très en vogue. Si le diagnostic est souvent évoqué de nos jours, il est rarement retenu de façon indiscutable. Les HR ont une symptomatologie habituellement très gênante, mais sans gravité médicale ; les HR sévères se rencontrant exclusivement dans le cadre des hypoglycémies organiques ou médicamenteuses. Ce cadre a été récemment bouleversé par la description d'hypoglycémies récurrentes sévères après chirurgie bariatrique par *by-pass*.

Le diagnostic de HR repose sur la conjonction d'une symptomatologie évocatrice et de la mise en évidence simultanée, éventuellement confirmée, d'une glycémie < 0,54 g/l. Le traitement des HR, qu'elles soient spontanées ou post-chirurgie bariatrique, passe avant tout par la prescription de mesures diététiques appropriées, que nous décrivons. Parmi les médicaments éventuellement adjuvants, on retient l'utilisation de l'acarbose dans tous les cas, et celle des antidiabétiques oraux, avant tout non insulinosécréteurs, dans les hypoglycémies réactionnelles associées à une dysrégulation glycémique.

Mots-clés : Hypoglycémie réactionnelle – hypoglycémie fonctionnelle – malaises post-prandiaux – chirurgie bariatrique – inhibiteurs des alpha-glucosidases – acarbose.

Summary

This paper revisits the issue of functional or reactive postprandial hypoglycemia (RH). This clinical entity has been known for almost one century, thereafter often overdiagnosed for decades. Even though such a diagnosis is frequently evoked nowadays, it is rarely unequivocally established. Symptoms of RH are often felt as distressing by the patients but are rarely severe. Symptoms of profound hypoglycemia are essentially observed during organic or iatrogenic causes. This clinical opposition has recently been challenged by the description of severe hypoglycemic attacks following surgical digestive bypass in obese subjects.

The firm diagnosis of RH requires the conjunction of classical clinical signs of hypoglycemia and demonstration, preferably on repeated samples, of values below 54 mg/dl in venous plasma or capillary blood. The treatment of RH should be essentially based on specific dietary modifications which should be clearly explained to the patient. If a drug prescription seems necessary, acarbose could be indicated in all types of RH; other oral antidiabetic drugs, excluding insulinsecretory ones, as first line choice, can be envisaged in patients with dysglycemia.

Key-words: Reactive hypoglycemia – functional hypoglycemia – postprandial reactions – bariatric surgery – alpha-glucosidase inhibitors – acarbose.

Correspondance :

Gérard Slama

Centre de diagnostic
Hôtel-Dieu
Place du Parvis Notre-Dame
75181 Paris cedex 4
gerard.slama@htd.aphp.fr

Hypoglycémies

Introduction

Être amené à diagnostiquer une hypoglycémie réactionnelle (HR), c'est être dans une situation médicale où un patient consulte pour la survenue de troubles variés, désagréables, mais rarement invalidants, survenant après l'absorption d'un repas, de façon plus ou moins systématique. Il s'agit d'une situation « floue », où le médecin doit tenter d'amener une clarification physiopathologique pour conduire à un diagnostic probable et à des propositions thérapeutiques efficaces. Il doit, pour cela, naviguer entre deux positions extrêmes :

- celle de n'accepter le diagnostic qu'exclusivement sur des critères stricts (c'est de cette position que le médecin doit être le plus proche, sans arriver à la conclusion, inacceptable, qui consisterait à dire au patient : « *vous n'avez rien* ») ;
- celle d'accepter trop facilement le diagnostic d'hypoglycémie, sans preuves suffisantes, position qui aboutit à « coller une étiquette » très difficile ensuite à invalider.

Il existe une très abondante littérature, en Français et en Anglais, sur un sujet connu depuis près de 90 ans. Dans cet article, j'éviterai de trop longues considérations théoriques, pour essayer de résumer l'attitude la plus pratique, en insistant cependant sur un aspect de description récente : les hypoglycémies post-prandiales après chirurgie de dérivation gastrique (*by-pass*) dans l'obésité.

Je signale au lecteur deux excellentes références, auxquelles il pourra se reporter pour compléter les informations apportées ici : un article très détaillé de J.-F. Brun *et al.* (en Anglais) [1], dans la revue *Diabetes & Metabolism*, pour la discussion critique des différents critères diagnostiques de l'hypoglycémie réactionnelle, ainsi que l'article de A. Scheen et P.-J. Lefebvre [2] (en Français), dans la *Revue médicale de Liège*, pour les aspects cliniques et thérapeutiques.

Historique

La première description du syndrome HR a été faite, en 1924, par Harris. Ce syndrome a connu un « succès » exponentiel dans les décennies qui ont suivi,

au point de constituer une « maladie à la mode » ; ces excès ont conduit, en réaction, J.-F. Cahill, en 1974, à nier même l'existence du syndrome, en le qualifiant de « non-hypoglycémie ».

La réalité est aujourd'hui de se situer entre ces deux extrêmes, les HR existent certainement, mais sont en fait beaucoup plus rares qu'on ne le pensait alors, même si le diagnostic est souvent invoqué. En 1988, un groupe européen publiait les résultats d'une réunion de consensus donnant définition, limites, diagnostic et traitement des HR [3]. Nous en serions restés là si, en 2005, Service *et al.* [4] n'avaient décrit, dans la *New England Journal of Medicine*, la survenue d'hypoglycémies post-prandiales sévères dans les suites d'interventions de chirurgie bariatrique. Cette dernière entité mérite une place à part et doit être connue : de nombreuses publications sur ce sujet sont disponibles [4-13].

Présentation clinique

- Les signes cliniques pouvant conduire au diagnostic de HR sont variés et peu spécifiques. Il peut s'agir :
 - de symptômes de type adrénergique ;
 - de malaise général avec sueur ;
 - de « tête qui tourne » ;
 - de tremblements ;
 - de crise anxieuse ;
 - d'irritabilité ;
 - de palpitations...

Lorsque ces symptômes sont seuls à exister, sans que soit faite la preuve d'une hypoglycémie clinique, on peut classer ces malaises dans un cadre nosologique strictement clinique de syndrome post-prandial sans hypoglycémie.

- Plus évocateurs, sont les symptômes de neuroglycopénie (faim, malaise, picotements, troubles de la vue, lenteur à l'idéation et sensation d'évanouissement).
- Il est tout à fait exceptionnel d'observer les signes plus profonds, rencontrés dans les hypoglycémies sévères, que sont perte de connaissance et convulsions : dans ce dernier cas, le diagnostic de HR ne peut être qu'un diagnostic d'élimination, retenu avec réticence.

Diagnostic de certitude

Il ne peut être fait que sur la mise en évidence simultanément des signes de malaise et de chiffres glycémiques bas, < 0,54 g/l, d'autant plus probants que les chiffres sont plus bas (< 0,40 g/l ou < 0,30 g/l, voire plus bas). Cette démonstration doit, au mieux, être apportée par une détermination sur sang veineux au laboratoire ; ceci n'est pas toujours possible. L'on peut alors se contenter des données de l'autosurveillance glycémique, ou de la pratique d'une glycémie capillaire par une tierce personne, avec un lecteur de glycémie et des bandelettes. Dans ce cas, plusieurs valeurs dans la zone diagnostique, à l'occasion de malaises différents, peuvent emporter la conviction.

Il a récemment été proposé l'utilisation d'un enregistrement continu de la glycémie – en fait du glucose interstitiel – par *Continuous glucose monitoring system* (CGMS), pour se trouver au plus près des conditions habituelles de survenue des malaises dans la vie de tous les jours.

L'hyperglycémie provoquée orale est un test peu fiable pour la mise en évidence de l'hypoglycémie, tant est fréquente la survenue de glycémies basses à l'occasion de sa pratique en dehors de toute plainte des sujets. Elle constitue, tout au plus, un argument de suspicion. Il faut au minimum exiger, si l'on a recours à ce test, la constatation d'une glycémie < 0,54 g/l, d'une sensation de malaise **reproduisant assez exactement les sensations pour lesquelles le patient consulte, et disparaissant en même temps que la glycémie remonte** ; bien évidemment, l'apparition de nausées, voire de vomissements, étant en soi une situation de « malaise », est trop banale et ne suffit pas au diagnostic de HR.

Aux limites du syndrome HR authentifié, figurent :

– les malaises post-prandiaux sans hypoglycémie biologique caractérisée ;

– le malaise conduisant à une perte de connaissance ou des convulsions.

- En cas de syndromes cliniques post-prandiaux, sans mise en évidence d'une glycémie $\leq 0,54$ g/l, il n'est pas licite de parler de HR : on peut, tout au plus, parler de malaise post-prandial (sans

hypoglycémie), même si la glycémie est < 0,70 g/l, et même < 0,60 g/l. Ces malaises sont fréquents chez les jeunes filles plutôt maigres, que l'on disait jadis « neurotoniques », et chez lesquelles une prise en charge médico-psychologique d'écoute de réassurance peut suffire à les améliorer ; quelques conseils diététiques peu contraignants sont toujours les bienvenus à cet âge !

- La survenue d'une perte de connaissance et/ou d'une crise comitiale doit faire rechercher une cause neurologique, cardiaque, une hypoglycémie organique (insulinome) ou autre, voire induite par un médicament. On peut exceptionnellement observer de telles hypoglycémies dans le cadre des HR, en particulier après chirurgie bariatrique (voir le dernier chapitre de cet article).

Physiopathologie

Nous ne pouvons faire mieux que de citer, *in extenso*, A. Scheen et P.-J. Lefebvre [2] : « *Les mécanismes par lesquels la glycémie retourne à sa valeur de départ après un repas ont été bien étudiés. L'ingestion d'aliments, surtout riches en glucides, représente une source de glucose exogène qui, par la stimulation de l'insulinosécrétion qu'elle entraîne, inhibe la production endogène (hépatique) de glucose. À distance du repas doit s'opérer une transition harmonieuse vers un processus inverse : l'épuisement progressif de la source de glucose exogène doit faire place à une ré-augmentation de la production hépatique de glucose. Tout asynchronisme dans cette dynamique risque de faire apparaître une hypoglycémie réactionnelle. Cette dernière peut être favorisée dans certaines circonstances particulières, comme après l'ingestion simultanée de glucides et d'alcool.* ».

Les mécanismes conduisant à l'hypoglycémie ne sont pas toujours faciles à mettre en évidence, mais, schématiquement, l'on peut distinguer les circonstances suivantes.

- **HR survenant dans le cadre d'une dysrégulation de la sécrétion d'insuline ou hyperinsulinisme, en dehors de tout diabète** : ces hypoglycémies semblent résulter d'une sécrétion excessive

d'insuline en réponse à un bol alimentaire riche ou très riche en glucides à fort index glycémique, surtout pris sous forme liquide (consommation de grandes quantités de pain accompagnées de boisson sucrée ou de jus de fruit, par exemple). Cette situation survient surtout chez des patients ayant une surcharge pondérale de type périviscéral, donc une insulino-résistance (dans ce cas, sans diabète).

- **HR survenant chez un sujet diabétique de type 2, ou porteur d'une intolérance au glucose (pré-diabète)** : cette situation est très fréquente, là encore chez des patients en surcharge pondérale, avec obésité abdominale. On peut distinguer deux circonstances particulières dans ce cas :

- les malaises et les hypoglycémies surviennent spontanément chez un patient ne prenant aucun antidiabétique oral : c'est dans ce cas que l'on peut espérer qu'un traitement par metformine, par acarbose, ou par incrétino-mimétique, pourra, à la fois corriger la dysglycémie et faire disparaître les malaises ;

- les malaises surviennent chez un patient traité par un insulinosécréteur, sulfamide hypoglycémiant ou glinide : ils indiquent un surdosage médicamenteux et doivent conduire à diminuer la dose du médicament incriminé (une surcharge modérée en sulfamide hypoglycémiant donne souvent des hypoglycémies post-prandiales, légères et tardives, entre la 3^e et la 5^e heure après le repas). Leur dépistage doit être clinique, par un interrogatoire systématique : « *Avez-vous des fringales ? Un coup de pompe ? Des petites sueurs ou tremblements en fin de matinée ou en fin d'après-midi ?* » et par la mesure, par exemple mensuelle, d'une glycémie entre 17 et 19 heures. Un surdosage plus important en sulfamides hypoglycémiant peut provoquer des hypoglycémies, aussi bien à jeun que post-prandiales. Les glinides ne sont responsables que d'hypoglycémies à l'effort, à jeun ou post-prandiales.

- **HR probablement liée à une hypersensibilité à l'insuline** : ce type d'hypoglycémie, démontré dans quelques cas exemplaires [14], dont il n'est pas toujours nécessaire d'imiter la méthodologie diagnostique, peut être suspecté chez les jeunes personnes très minces

ou maigres, consommatrices de boissons sucrées « classiques » riches en caféine. On peut également suspecter ce mécanisme chez les patients obèses, ayant hypothétiquement récupéré une sensibilité à l'insuline grâce à une perte de poids importante récente.

- On peut classer parmi les HR, **les cas d'hypoglycémies survenant chez les patients ayant subi une gastrectomie ou une pyloroplastie, voire une vagotomie**, interventions beaucoup moins pratiquées de nos jours, en dehors de la gastrectomie pour cancer. Ces hypoglycémies sont souvent qualifiées d'« hypoglycémies alimentaires » [1, 2]. Les antécédents chirurgicaux de ces patients permettent de rapporter les malaises à leurs causes.

« *Un déficit des hormones de la contre-régulation représente une hypothèse alternative intéressante, mais qui n'a jamais pu vraiment être objectivée. Rappelons que c'est le glucagon qui représente la première hormone de défense vis-à-vis de l'hypoglycémie, suivi par les catécholamines [...]* » (A. Scheen et P.-J. Lefebvre) [2].

- **Un déficit en cortisol, dans le cadre d'une insuffisance surrénale**, peut être à l'origine d'une hypoglycémie, alors à classer comme organique, survenant surtout à jeun et à l'occasion des efforts, dans le cadre d'une atteinte périphérique ou centrale hypothalamo-hypophysaire, c'est-à-dire hors du cadre des HR.

Circonstances favorisant des hypoglycémies réactionnelles

Nous citerons, là encore *in extenso*, ce qu'écrivent A. Scheen et P.-J. Lefebvre [2] : « *La pratique clinique fait clairement apparaître que tous les sujets ne sont pas égaux vis-à-vis du risque d'hypoglycémie réactionnelle. Tout d'abord, le sexe ratio met en évidence une nette prépondérance féminine. Ensuite, les plaintes d'hypoglycémie réactionnelle concernent prioritairement des individus relativement jeunes. Enfin, il semble évident que des événements intercurrents favorisent l'apparition des symptômes (et donc des plaintes) en relation avec une éventuelle*

Hypoglycémies

hypoglycémie réactionnelle. Une anamnèse minutieuse démontre souvent que les malaises sont exacerbés durant des périodes de surmenage ou encore de stress, en relation avec des soucis familiaux ou professionnels. Dans ces conditions, il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel avec des crises d'anxiété. Une hypersensibilité des récepteurs β -adrénergiques a été rapportée chez des sujets se plaignant d'hypoglycémie réactionnelle et présentant souvent des troubles émotionnels divers [15]. Par ailleurs, il n'est pas exceptionnel d'observer aussi des symptômes d'hypotension orthostatique chez les sujets se plaignant de malaises attribués à une hypoglycémie réactionnelle, le tout pouvant rentrer dans le cadre d'une certaine "dysautonomie neurovégétative" ».

Le patient avec hypoglycémie réactionnelle doit être rassuré. L'expérience montre, en effet, que la fréquence et l'intensité des malaises ont généralement

tendance à diminuer avec le temps, souvent parallèlement à une amélioration de la situation psychologique globale du patient. Il est extrêmement rare que ce dernier soit invalidé par des hypoglycémies réactionnelles toute sa vie durant, même en l'absence de tout traitement.

Traitement des hypoglycémies réactionnelles

Le traitement des HR, dès lors qu'elles ont été authentifiées, doit être choisi, autant que faire se peut, selon l'arrière-pensée physiopathologique que l'on a. Dans tous les cas cependant, la diététique a un rôle central, sinon exclusif.

Les mesures diététiques

Les mesures diététiques passent, d'abord, par l'éviction des repas hyperglucidiques (par exemple, sandwich,

boisson sucrée), pour les remplacer par des repas moins riches en glucides et dont les constituants sont à faible index glycémique.

• **La question se pose souvent pour le petit-déjeuner**, repas traditionnellement hyperglucidique, en France, du moins. Nous pouvons conseiller, pour ce repas :

– le remplacement de la baguette courante ou du pain de mie industriel en tranches, par du pain au levain, du pain de seigle ou, dans tous les cas, du pain aux céréales complètes ou, mieux encore, par du muesli, acheté de préférence dans un magasin *bio* (c'est dans ce type de magasin que l'on trouve une grande diversité de mueslis non sucrés, faits d'un mélange de graines entières, très favorables) ;

– un yaourt, ou plutôt une part de fromage blanc (moins riche en glucides que le yaourt) ;

– un peu de beurre sur la tartine, mais sans confiture (non pas pour supprimer des sucres soi-disant rapides, ils ne le sont pas, mais pour diminuer la ration glucidique tout court) ;

– une boisson chaude, sans sucre, ou édulcorée par un substitut (pour les mêmes raisons que précédemment), fera l'affaire.

• **Pour les repas principaux**, les aliments à limiter sont, là encore, le pain classique, les pommes de terre en trop grande quantité et les boissons sucrées, dont les jus de fruits, en favorisant les aliments à faible index glycémique (riz basmati, pâtes alimentaires **au blé dur**) et/ou riches en fibres (lentilles, pois, haricots blancs).

• **Les collations**, si elles semblent nécessaires, peuvent s'adresser à des « goûters à bas index », comme il en existe maintenant dans le commerce, ou à une galette croustillante aux fibres et agrémentée, s'il n'y a pas de problème de poids, d'un morceau de fromage. L'on peut également tenter de donner un fruit, comme une pomme, et vérifier que les HR n'en sont pas affectées.

• **L'utilisation de fibres ajoutées**, sous forme de capsules ou de granulés est possible. Leur usage prolongé est rarement poursuivi avec régularité, d'autant qu'ils ne doivent pas être pris une fois par jour, comme au dîner, pour traiter, par

Les points essentiels

- Le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle (HR) est plus souvent évoqué que réellement posé et étayé. S'il s'agit d'une affection gênante, elle est exceptionnellement grave.
- La suspicion du diagnostic est clinique, basée sur les plaintes du patient, qui ressent des « malaises post-prandiaux », évocateurs, mais les signes ne sont pas spécifiques d'une hypoglycémie.
- Le diagnostic de certitude est clinico-biologique, basé avant tout sur la mise en évidence d'une glycémie basse ou très basse, < 0,54 g/l, concomitante des symptômes évocateurs et disparaissant avec la correction de l'hypoglycémie biologique.
- Le diagnostic étiologique d'une HR doit évoquer :
 - une HR dans le cadre d'une dysrégulation glycémique en dehors de tout diabète ou dans le cadre d'un diabète de type 2 débutant, voire d'une simple intolérance au glucose ;
 - une HR liée à une hypersensibilité à l'insuline : ce type d'hypoglycémie survient chez des jeunes personnes très minces ou maigres ;
 - une HR survenant après gastrectomie ou pyloroplastie ;
 - un déficit en cortisol, qui rentre davantage dans le cadre des hypoglycémies organiques, bien qu'associant des malaises post-prandiaux à des hypoglycémies matinales ou survenant après un effort physique.
- La survenue de HR après chirurgie bariatrique est nouvellement apparue et renouvelle le cadre diagnostique. Il peut s'agir d'hypoglycémies sévères ; elles sont liées à une sécrétion inappropriée d'insuline, probablement par hypersécrétion de GLP-1, et s'accompagnent d'une nésidioblastose.
- Le traitement des HR est avant tout diététique, avec parfois recours à la prescription secondaire d'acarbose, plus rarement d'antidiabétiques non insulinosécréteurs. Une pancréatectomie est rarement indiquée.

exemple, une constipation, mais que ces fibres doivent être prises avec chaque repas glucidique. En tout état de cause, il faut choisir des fibres solubles (pectines, gomme guar, psyllum...), et non pas des fibres insolubles, sans effet sur la glycémie, comme le son, par exemple.

- **À ces mesures diététiques générales, il faut rajouter le fractionnement des repas**, c'est-à-dire le fractionnement des prises glucidiques, quelles qu'elles soient, ainsi que, chez les patients en surcharge pondérale ou franchement obèses, une réduction significative des apports caloriques quotidiens.

- **L'usage simultané d'alcool et d'une boisson sucrée doit être formellement déconseillé** (là encore, parce que tout glucide sous une forme liquide est fortement hyperglycémiant, et que l'alcool potentialise l'insulinosécrétion et diminue la gluconéogenèse).

C'est seulement lorsque ces mesures diététiques semblent inefficaces, ou insuffisamment efficaces, après quelques semaines d'essai, que l'on est en droit de proposer l'adjonction d'un médicament.

La prescription, éventuelle, d'un médicament

De nombreux médicaments ont été proposés dans la prise en charge des HR résistantes aux mesures diététiques.

- **La première place doit être donnée à l'acarbose**, qui a montré son efficacité dans de nombreuses publications [1, 2, 16-20]. Ce type de traitement est, habituellement, très efficace. Il ne doit cependant pas être prescrit indéfiniment, et son usage doit être réapprécié après quelques mois de traitement pour juger de l'intérêt de sa pérennisation pendant une période supplémentaire : des fenêtres thérapeutiques doivent donc être aménagées.

- **Pour les autres médicaments que l'on peut envisager**, la situation dépend de l'existence ou non d'une dysrégulation glycémique (diabète, ou pré-diabète), de l'existence ou non d'une surcharge pondérale, de l'existence ou non d'un mécanisme physiopathologique certain, tel qu'une chirurgie digestive :

- en dehors d'une dysrégulation glycémique, les autres médicaments utilisables sont l'atropine ou des médicaments atropiniques à toutes petites doses,

de faibles doses de propranolol, ou la prescription d'antagonistes (bloqueurs) calciques ; l'utilisation de la metformine a également été proposée, mais l'on ne voit pas trop quelle efficacité cette molécule pourrait avoir en l'absence d'une obésité avec insulino-résistance ou d'un pré-diabète [1] ;

- en cas de dysrégulation glycémique, diabète non traité ou pré-diabète, un traitement oral antihyperglycémiant peut raisonnablement être envisagé, qu'il s'agisse, là encore, d'acarbose ou de metformine, diminuant l'hyperglycémie et la riposte hyperinsulinémique, on comprendrait alors qu'il puisse faire disparaître les HR.

Hypoglycémies post-prandiales après chirurgie bariatrique par *by-pass*

La description *princeps* a été faite en 2005, par G.-J. Service *et al.* [4], sur six patients souffrant de malaise profond (dans deux cas, perte de connaissance ; trois cas de confusion mentale ; un cas de vision tunnelaire) ayant bénéficié, quelques mois à quelques années plus tôt (extrême : 6 mois-8 ans) d'un *by-pass* digestif pour traitement d'une obésité. Les glycémies spontanées les plus basses mesurées ont toutes été < 0,50 g/l (dont trois fois < 0,40 g/l), l'insulinémie

Conclusion

Les hypoglycémies réactionnelles sont une situation fréquemment évoquée, plus rarement prouvée, l'affection étant moins « à la mode » que ces dernières décennies. Leur diagnostic repose sur la confrontation entre des symptômes présentés par le patient, le plus souvent de type adrénérurgique (palpitations, sueurs post-prandiales), beaucoup plus rarement neuroglucopéniques (confusion mentale) et, de façon très exceptionnelle, de signes neuroglucopéniques profonds (coma, convulsions), avec la constatation simultanée d'une, ou mieux, de plusieurs glycémies mesurées < 0,54 g/l, symptômes disparaissant en même temps que l'hypoglycémie se corrige.

Les causes des HR sont les gastrectomies (rarement pratiquées de nos jours, en dehors des cancers), le pré-diabète et le diabète de type 2 non traité, mais également l'obésité avec syndrome métabolique et insulino-résistance. Il peut s'agir, également, d'une probable hypersensibilité à l'insuline, chez des jeunes femmes très minces ou maigres, ou chez des obèses ayant récemment perdu beaucoup de poids.

L'intérêt pour les HR a été récemment renouvelé par la description d'hypoglycémies sévères post-prandiales, survenant dans les suites plus ou moins lointaines (1 à 2 ans) d'une chirurgie bariatrique par *by-pass*. Dans ce dernier cas, l'enchaînement physiopathologique suivant la chirurgie serait l'installation très précoce (quelques semaines) d'une sécrétion excessive de GLP-1, responsable d'une nésioblastose, alors même que l'amaigrissement entraîne une perte de poids massive et une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Le traitement des HR repose, avant tout, sur la prescription de mesures diététiques – qui doivent être soigneusement expliquées au patient – centrées sur la fragmentation des repas, l'exclusion de la prise de grandes quantités de glucides en un seul repas, *a fortiori* l'exclusion des boissons sucrées et, l'utilisation préférentielle d'aliments à faible index glycémique. La prise simultanée d'alcool et de glucides sous forme de boissons est particulièrement nocive. L'adjonction de fibres solubles à chaque repas peut être envisagée. Parmi les mesures médicamenteuses, l'acarbose, dans tous les cas, et les antidiabétiques oraux, chaque fois qu'il existe une dysglycémie, peuvent être très efficaces.

Dans les HR post-chirurgie bariatrique, la pancréatectomie partielle a eu pour avantage de démontrer l'existence d'une nésioblastose, voire de formations adénomateuses. Ce traitement mutilant tend à être remplacé par la prescription efficace des mesures diététiques et de l'acarbose.

Hypoglycémies

était dosable (donc pathologique), comprise quatre fois entre 3 et 4 $\mu\text{U/ml}$ et deux fois très élevée (16 et 28 $\mu\text{U/ml}$, avec un taux de peptide-C également élevé). Une pancréatectomie partielle a été le traitement (efficace) proposé, démontrant, dans cinq cas, une hyperplasie des cellules β -pancréatiques (nésidioblastose) et, dans le dernier cas, une nésidioblastose avec des adénomes multiples.

De nombreuses autres publications ont confirmé cette constatation [5-10]. La physiopathologie de ces hypoglycémies a ainsi pu être précisée, liée aux modifications de la disponibilité des nutriments induite par le *by-pass* [9], responsable d'une sécrétion excessive de l'hormone digestive (incrétine), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) [6, 7, 12, 13]. Rubino *et al.* [13] ont pu démontrer, en étudiant l'insulinosécrétion et la sécrétion de GLP-1 précocement après l'intervention de *by-pass*, que les modifications endocriniennes précédaient l'amaigrissement, et n'en étaient donc pas la conséquence. Le traitement des hypoglycémies survenant après chirurgie bariatrique repose, dans ce cas également, sur les conseils diététiques indiqués précédemment, mais peut aussi conduire à des propositions thérapeutiques plus complexes. Tel a été le cas, compte tenu de la gravité des symptômes observés, dans la publication *princeps* de Service *et al.* [4] qui ont traité ces malaises à répétition par une pancréatectomie partielle. D'autres auteurs les ont suivis dans cette voie [5]. Cependant, des traitements moins mutilants ont ensuite démontré, dans plusieurs publications, leur efficacité dans cette indication, basée sur la prescription des mesures diététiques associées à l'acarbose [21]. Après un diagnostic affiné par la mesure en continu du glucose (CGMS) [22], l'utilisation de

la diététique, éventuellement associée à des médicaments, a été proposée. Les doses d'acarbose prescrites sont souvent modestes, de l'ordre de 25 mg, trois fois par jour [7, 8].

Déclaration d'intérêts

Les seuls conflits d'intérêts de l'auteur dans la rédaction de cet article pourraient être d'avoir donné plusieurs conférences ces trois dernières années sur le traitement du diabète et/ou l'intérêt de mesurer la glycémie post-prandiale, invité par les laboratoires Bayer Pharma/Maghreb.

Références

- [1] Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 2000;26:337-51.
- [2] Scheen AJ, Lefèbvre PJ. L'hypoglycémie réactive : un phénomène critique mystérieux, insidieux, mais non dangereux. *Rev Med Liège* 2004;59:237-42.
- [3] Lefèbvre PJ, Andreani D, Marks V, Creutzfeldt W. Statement on postprandial hypoglycemia. *Diabetes Care* 1988;11:439-40.
- [4] Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-54.
- [5] Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005;48:2236-40.
- [6] Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4678-85.
- [7] Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2479-85.
- [8] Z'graggen K, Guweidhi A, Steffen R, et al. Severe recurrent hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2008;18:981-8.
- [9] McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1851-5.
- [10] Ritz P. Hypoglycémies après chirurgie gastrique. *Diabète et Obésité* 2010;5:83-8.
- [11] Roslin M, Damani T, Oren J, et al. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc* 2011;25:1926-32.
- [12] Kim SH, Liu TC, Abbasi F, et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* 2009;19:1550-6.
- [13] Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
- [14] Tamburrano G, Leonetti F, Sbraccia P, et al. Increased insulin sensitivity in patients with idiopathic reactive hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:885-90.
- [15] Berlin I, Grimaldi A, Landault C, et al. Suspected postprandial hypoglycemia is associated with beta-adrenergic hypersensitivity and emotional distress. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1428-33.
- [16] Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4678-85.
- [17] Gérard J, Luyckx AS, Lefèbvre PJ. Acarbose in reactive hypoglycemia: a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984;22:25-31.
- [18] Richard JL, Rodier M, Monnier L, et al. Effect of acarbose on glucose and insulin response to sucrose load in reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 1988;14:114-8.
- [19] Lee A. Preventive treatment with acarbose in diabetic reactive hypoglycemia. *J Am Med Assoc* 2010;303:377-8.
- [20] Lefebvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest* 1994;24:40-4.
- [21] Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:492-9.
- [22] Hanaire H, Dubet A, Chauveau ME, et al. Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg* 2010;20:126-9.