

Hypoglycémies iatrogènes

Iatrogenic hypoglycemias

L. Glasser¹, M. Alt-Tebacher²,
J.-L. Schlienger¹

¹ Service de médecine interne,
endocrinologie et nutrition,
CHU Haute-pierre,
Hôpitaux universitaires de Strasbourg.
² Centre de pharmacovigilance,
CHU de Strasbourg.

Résumé

Les hypoglycémies iatrogènes sont la première cause d'hypoglycémie chez l'adulte. Fréquentes chez les diabétiques traités, elles peuvent également être induites chez des sujets non diabétiques par des médicaments d'usage courant, agissant selon des mécanismes très variés. De nombreux médicaments potentialisent également les traitements antidiabétiques, et sont donc de possibles pourvoyeurs d'hypoglycémies. Plus rarement, les hypoglycémies iatrogènes sont factices. Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec les hypoglycémies organiques, d'autant plus que leur fréquence est identique à celle de l'insulinome. Elles peuvent survenir chez des sujets diabétiques traités.

L'alcool est la principale cause d'hypoglycémie toxique. Due à une consommation excessive d'alcool, ponctuelle ou régulière, chez un sujet diabétique ou non, elle est secondaire à une inhibition de la néoglucogénèse.

Ces causes d'hypoglycémie iatrogène doivent être connues pour être à même de les dépister et les prévenir, notamment chez les patients les plus à risque que sont les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et les sujets dénutris.

Mots-clés : Hypoglycémies iatrogènes – hypoglycémies factices – hypoglycémies et alcool – hypoglycémies toxiques.

Summary

Iatrogenic hypoglycemia is the leading cause of hypoglycemia in adults.

Hypoglycemia may occur in people without diabetes with drugs commonly used, through very different mechanisms. Many drugs also potentiate antidiabetic drugs and are potential providers of hypoglycemia. Iatrogenic hypoglycemia may also be factitious and it is a crucial differential diagnosis with organic hypoglycemia especially. Noteworthy, their frequency is identical to that of insulinoma. Alcohol-induced hypoglycemia is the main cause of toxic hypoglycemia.

Knowledge of these causes of iatrogenic hypoglycemia should permit to prevent and detect them, especially in patients at greatest risk, malnourished or with renal or hepatic insufficiency.

Key-words: Drug-induced hypoglycemia – factitious hypoglycemia – toxic hypoglycemia – Alcohol-induced hypoglycemia.

Correspondance :

Jean-Louis Schlienger

Service de médecine interne,
endocrinologie et nutrition

CHU Haute-pierre

Hôpitaux universitaires de Strasbourg

1, avenue Molière

67098 Strasbourg cedex

jean-louis.schlienger@chru-strasbourg.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

Les médicaments sont la première cause d'hypoglycémie chez l'adulte. Près de 20 % des hospitalisations pour iatrogénèse sont la conséquence d'une hypoglycémie [1].

L'hypoglycémie est principalement un effet indésirable des médicaments antidiabétiques (insuline, sulfonylurées et glinides), mais peut également survenir au cours de traitements à visée antalgique, anti-infectieuse, cardiologique ou psychotrope. Dans ce cas de figure,

Hypoglycémies

96 % des cas surviennent à la posologie habituelle [2]. La multiplicité des prescripteurs, l'automédication et la méconnaissance de cet effet chez des patients fragiles sont les principaux facteurs de risque des hypoglycémies iatrogènes.

Les hypoglycémies peuvent également être « factices », secondaires à une prise volontaire d'agents hypoglycémisants.

La consommation d'alcool, ponctuelle ou régulière, peut également induire des hypoglycémies.

Ces trois types d'hypoglycémies iatrogènes – induites par les agents non antidiabétiques, factices, ou liées à l'alcool – sont encore relativement méconnus.

Hypoglycémies induites par les agents non antidiabétiques

De nombreux médicaments ont été tenus pour responsables d'hypoglycémies, de façon parfois anecdotique, ou plus fréquente, par l'intermédiaire de mécanismes plus ou moins bien caractérisés (tableau I).

Mécanismes d'action

De nombreux mécanismes, directs ou indirects, sont impliqués dans la pathogenèse des hypoglycémies iatrogènes. Pour une même molécule, différents mécanismes s'associent volontiers [3].

Mécanismes directs

• Hyperinsulinisme

Il est dû à une augmentation de la sécrétion d'insuline et/ou à la baisse de la dégradation de celle-ci. Il peut être la conséquence d'une action directe sur les canaux potassiques des îlots de Langerhans, ou d'une toxicité avec lésion de la cellule β -pancréatique, entraînant un relargage d'insuline. L'hyperinsulinisme est le mécanisme des hypoglycémies provoquées par la quinine, la quinidine, le sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®), la pentamidine, les β 2-mimétiques et les antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

• Inhibition de la néoglucogenèse

Le blocage de la néoglucogenèse hépatique est le mécanisme des hypoglycémies provoquées par le dextropropoxyphène et la méfloquine.

Tableau I : Principaux médicaments non diabétiques (selon leur dénomination commune internationale, DCI), dont certains ne sont pas commercialisés en France, susceptibles d'induire une hypoglycémie [6, 7].

Antalgiques	Indométacine Propoxyphène/dextropropoxyphène Aspirine
Antibactériens	Gatifloxacine Ceftriaxone Ciprofloxacine Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) Doxycycline Éthionamide Isoniazide Pipéracilline-tazobactam Sparfloxacine
Antiviraux	Amprénavir Entécavir Ganciclovir Stavudine Zalcitabine Zidovudine
Antifongiques	Kétoconazole Voriconazole
Antiparasitaires	Quinine Pentamidine Méfloquine Hydroxychloroquine Sulfadoxine/pyriméthamine
Agents cardiovasculaires	Cibenzoline Alprénolol Amiodarone Carvédilol Clonidine Disopyramide Acide éthacrinique Félodipine Hydralazine Procainamide Nadolol Nifédipine Perhèxilline Pindolol Propranolol Telmisartan
Antiépileptiques	Gabapentine Phénytoïne Topiramate Valproate
Psychotropes	Lithium Paroxétine
Autres	Insulin-like growth factor (IGF-1) Mifépristone Héparine 6-mercaptopurine

Les DCI des médicaments le plus fréquemment en cause sont indiqués **en caractères gras**.

• Autres mécanismes

L'augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline, l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, la diminution de la sécrétion de glucagon ou l'intervention d'une substance insulino mimétique peuvent également être responsables d'hypoglycémies.

Mécanismes indirects

• Potentialisation des agents antidiabétiques

Il s'agit du mécanisme le plus fréquent chez les patients traités par des sulfamides hypoglycémisants, *via* une compétition au niveau des protéines de liaison plasmatiques ou au niveau des cytochromes CYP2C8 et CYP2C9.

• Toxicité hépatique et pancréatique

Une cytolysé hépatocytaire massive altère les grandes fonctions hépatiques, dont la néoglucogenèse. Une lyse des cellules endocrines du pancréas provoque une libération de l'insuline stockée dans les cellules β -pancréatiques.

Les agents le plus fréquemment en cause

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'aspirine est une cause rare d'hypoglycémie symptomatique chez l'adulte et chez l'enfant. Son mécanisme est multifactoriel. Un surdosage en aspirine peut entraîner une hypoglycémie par inhibition de la néoglucogenèse hépatique, *via* la diminution de production de la prostaglandine E_2 , par un hyperinsulinisme par augmentation de la sécrétion d'insuline, diminution de sa clairance et augmentation de l'insulinosensibilité des tissus. Chez les patients diabétiques, les hypoglycémies sous aspirine sont la conséquence d'un déplacement des sulfamides hypoglycémisants de leurs protéines vectrices. C'est ce mécanisme qui explique la survenue d'hypoglycémies, lors d'une prise d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), chez les diabétiques traités par sulfonyleurées.

Les antalgiques

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés après un surdosage important en paracétamol, responsable d'une nécrose hépatique. Des hypoglycémies

au paracétamol, à des doses thérapeutiques, ont également été décrites chez des enfants.

Des cas d'hypoglycémie ont également été rapportés avec le tramadol [4]. Les mécanismes sont hypothétiques et extrapolés à partir d'études faites chez l'animal. Le tramadol est un mélange racémique, dont la forme dextrogyre possède une activité modérée sur les récepteurs μ aux opioïdes et inhibe la recapture de la sérotonine, tandis que la forme lévogyre inhibe la recapture de la noradrénaline. Les hypothèses avancées impliquent, soit la sérotonine, car elle augmente la concentration d'insuline, soit une interaction avec les récepteurs μ aux opioïdes. En effet, plusieurs cas d'hypoglycémies ont été décrits avec des molécules opioïdes, par inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Même si ces mécanismes ne sont qu'hypothétiques, les cas sont réels et il est important de connaître cet effet potentiel du tramadol, dont l'usage risque d'augmenter après le récent retrait du marché de l'association paracétamol-dextropropoxyphène (Di-Antalvic[®]), qui était particulièrement utilisée en France.

Les antibiotiques

• **Les fluoroquinolones**, et plus particulièrement la gatifloxacine (Tequin[®]), sont pourvoyeuses d'hypoglycémies.

Le mécanisme, encore mal compris, impliquerait un hyperinsulinisme. En effet, les fluoroquinolones ont une haute affinité pour le canal potassique ATP-dépendant des cellules β -pancréatiques. Cet effet survient surtout chez les patients insuffisants rénaux et/ou sous traitement antidiabétique.

• **La tétracycline** peut induire des hypoglycémies, en diminuant les besoins en insuline et en induisant une insuffisance hépatique.

• **Le cotrimoxazole** potentialise l'action des sulfamides hypoglycémisants par compétition au niveau des cytochromes CYP2C9 et CYP2C8 et des protéines de liaison. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim[®]) illustre le fait que l'analogie structurale entre sulfamides antibactériens et sulfamides hypoglycémisants peut mimer, ou potentialiser, l'action des seconds et entraîner des hypoglycémies.

Les antipaludéens

Le traitement antipaludéen, tout comme l'infection malarique elle-même, peuvent induire des hypoglycémies. La quinine et le sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar[®]) sont particulièrement impliqués. Les hypoglycémies induites par la quinine sont dose-dépendantes, et surtout observées chez les femmes enceintes. En effet, des hypoglycémies sévères sont constatées chez 50 % des femmes enceintes présentant une forme grave de paludisme. Les autres facteurs de risque sont :

- le jeune âge ;
- la dénutrition ;
- l'insuffisance rénale.

Le mécanisme en serait un hyperinsulinisme par stimulation des canaux calciques voltage-dépendants au niveau du pancréas.

Les analogues de la somatostatine sont un traitement validé de ce type d'hypoglycémie [5].

La pentamidine

L'hypoglycémie est un effet indésirable fréquent de la pentamidine (Pentacarinat[®]), antiparasitaire utilisé dans le traitement de la trypanosomiase africaine, de la leishmaniose et de la pneumocystose chez l'immunodéprimé. Elle est d'apparition brutale, précoce ou tardive, jusqu'à plusieurs jours après le début du traitement, récidivante, et parfois fatale. Les facteurs de risque sont :

- la durée du traitement ;
- la posologie ;
- l'insuffisance rénale ;
- l'hypoxie ;
- l'état de choc.

L'hypoglycémie induite par la pentamidine est expliquée par une toxicité directe sur les cellules β -pancréatiques, avec libération de leur contenu en insuline. C'est d'ailleurs en raison de cet effet que la pentamidine est de moins en moins utilisée.

Les antiarythmiques

Les antiarythmiques, au premier rang desquels figure la cibenzoline (Cipralan[®], Exacor[®]), peuvent être hypoglycémisants à doses toxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale. Le disopyramide (Rythmodan[®]) entraîne des hypoglycémies sévères, même à dose

Hypoglycémies

thérapeutique, par une action quinidine-like. En effet, ces molécules stimulent les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β -pancréatiques, d'où une augmentation de la sécrétion d'insuline. Les facteurs de risque sont :

- l'insuffisance rénale ;
- l'insuffisance hépatique ;
- la dénutrition ;
- l'association avec certains antibiotiques.

Les β -bloquants

Des hypoglycémies ont été observées sous β -bloquants chez des sujets non diabétiques, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques ou dénutris, après un jeûne prolongé ou un exercice physique intense.

Plusieurs mécanismes sont en cause :

- augmentation de la réponse à l'insuline ;
- augmentation de la capture musculaire du glucose ;
- diminution de la production hépatique de glucose ;
- inhibition de la lipolyse.

Ces hypoglycémies ne doivent pas être confondues avec les manifestations hypoglycémiques sévères, survenant chez les sujets diabétiques traités par des β -bloquants en raison de l'atténuation ou de la méconnaissance du syndrome adrénérgique d'alerte de l'hypoglycémie. Plus que les hypoglycémies elles-mêmes, les β -bloquants augmentent l'incidence des hypoglycémies sévères chez le diabétique traité par insuline, sulfonylurée ou glinide.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Quelques observations rapportent des accidents hypoglycémiques chez des patients traités par insuline ou sulfamides hypoglycémiant, et également traités par captopril (Lopril®), lisinopril (Zestril®) ou énalapril (Renitec®).

L'effet hypoglycémiant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), controversé par certains, serait lié à une augmentation de la sensibilité à l'insuline par une inhibition de la dégradation de la bradykinine, qui possède une action insulino-mimétique [6].

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine peuvent induire des hypoglycémies. En effet, plusieurs observations de coma hypoglycémique ont été rapportées chez des patients diabétiques également traités par la fluoxétine (Prozac®).

Le mécanisme serait une stimulation de la sécrétion d'insuline, suggérée par la mise en évidence de sérotonine au niveau des îlots de Langerhans [6].

Hypoglycémies factices

L'hypoglycémie factice est un diagnostic différentiel à évoquer devant un tableau d'hypoglycémie d'allure organique avec hyperinsulinisme. Elle est secondaire à une prise cachée et volontaire d'un médicament hypoglycémiant chez un sujet indemne de

toute affection métabolique ou chez des diabétiques traités qui réalisent sciemment un surdosage.

Le tableau est celui d'un hyperinsulinisme organique, avec une épreuve de jeûne le plus souvent positive.

- **La prise cachée d'insuline** est prouvée biologiquement par la coexistence d'une hypoglycémie et d'une hyperinsulinémie avec un taux effondré – de façon inappropriée – du peptide C, qui est un bon marqueur de la synthèse endogène d'insuline. Des traces d'injection, voire des lipodystrophies, peuvent attiser la suspicion, tout comme la présence d'auto-anticorps anti-insuline polyclonaux ou spécifiques, selon que l'insuline utilisée est d'origine animale ou humaine.

- **La réalité d'une prise cachée de sulfamides hypoglycémiant** est prouvée par leur dosage dans le sang et/ou les urines. La prise cachée de sulfamides hypoglycémiant ne perturbe pas la réponse du peptide C au cours du test à l'insuline, comme c'est le cas dans l'insulinome. En 2000, une étude prospective, sur 56 patients présentant des hypoglycémies organiques, a pu retrouver des sulfamides hypoglycémiant dans les urines de sept d'entre eux [8]. Il est remarquable de noter que la prévalence des hypoglycémies induites par une prise cachée de sulfamides hypoglycémiant est la même que celle des insulinomes [9].

Quelques caractéristiques contribuent à suspecter cette étiologie, qui s'intègre dans le vaste domaine des pathomimies ou syndrome de Münchhausen. Les patients sont souvent en contact avec le milieu médical, voire exercent une profession médicale, s'expriment parfois en utilisant des termes médicaux d'initiés et ont des antécédents psychiatriques. De plus, les symptômes d'hypoglycémies sont de début brutal, sans prodromes, et il existe une résistance paradoxale lors du test de jeûne.

Leur prise en charge est difficile. Elle doit se faire avec tact, en collaboration avec les psychiatres. Elle a pour objectif de ne pas aboutir à une laparotomie inutile à la recherche d'un insulinome.

Le diagnostic des hypoglycémies factices est particulièrement difficile chez les diabétiques traités.

Les points essentiels

- La iatrogénèse est la première cause d'hypoglycémie chez l'adulte.
- Des hypoglycémies peuvent être induites chez des sujets non diabétiques, à la suite de traitements d'usage courant, à dose thérapeutique.
- De nombreux médicaments majorent le risque d'hypoglycémies chez les diabétiques traités par sulfonylurées ou glinides.
- L'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique et la dénutrition sont des facteurs de risque majeur d'hypoglycémie iatrogène.
- L'hypoglycémie factice est le principal diagnostic différentiel des hypoglycémies organiques. Elle doit également être évoquée en présence d'hypoglycémies chez un sujet diabétique traité.
- L'intoxication éthylique, aiguë ou chronique, peut induire d'authentiques hypoglycémies, aussi bien chez les sujets diabétiques que non diabétiques.

Toxiques et hypoglycémies

Le foie joue un rôle capital dans l'homéostasie glucidique, grâce à sa capacité de glycogénolyse et de néoglucogenèse. Au cours du jeûne, la capacité de néoglucogenèse hépatique est primordiale. Sa déficience peut induire une hypoglycémie [10].

- **Toutes les substances toxiques** responsables d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë peuvent être à l'origine d'une hypoglycémie : intoxication accidentelle ou volontaire au paracétamol, à l'éthylène-glycol, au tétrachlorure de carbone, à l'amanite phalloïde, etc.

- **La consommation excessive d'alcool**, qu'elle soit isolée ou régulière, est l'intoxication la plus commune, pouvant induire, chez le sujet diabétique ou non diabétique, de véritables hypoglycémies en interférant de façon complexe avec le métabolisme glucido-lipidique. Par ailleurs, les troubles du comportement associés à une alcoolisation aiguë retardent la prise en charge de l'hypoglycémie. Le sujet alcoolisé n'en perçoit pas – ou mal – les symptômes, et ne réagit pas par un comportement adapté (prise de glucides). Quant à l'entourage, il a tendance à confondre les symptômes de l'hypoglycémie avec un état d'ébriété.

Intoxication éthylique aiguë

Lors d'une consommation alcoolique excessive, l'oxydation de l'éthanol au niveau hépatique par la voie de la NAD⁺-ADH (*Nicotinamide adenine dinucleotide-dependent alcohol dehydrogenase*) génère une augmentation du taux cytosolique de la NADH, élevant le rapport NADH/NAD⁺, ce qui inhibe la néoglucogenèse hépatique [11].

Ainsi, la consommation de 45 g d'alcool (4 verres) diminue la néoglucogenèse hépatique de 45 %. Il peut en résulter une hypoglycémie, en particulier chez les sujets dénutris, à jeun, ou en situation d'hypercatabolisme (exposition au froid).

Par ailleurs, une consommation massive d'alcool au cours d'un repas riche en glucides stimule la sécrétion d'insuline et peut induire une hypoglycémie 2 à 3 heures après le repas.

Enfin, des études récentes montrent que l'alcool induit une diminution des acides gras libres circulants, d'où une plus grande dépendance au glucose et une diminution de la néoglucogenèse (dont les acides gras libres circulants sont l'un des substrats).

L'ensemble de ces mécanismes explique l'action hypoglycémiant d'une intoxication alcoolique aiguë, pouvant survenir aussi bien chez un sujet sain que chez un sujet diabétique traité. Dans cette circonstance, l'administration de glucagon

s'avère inefficace pour corriger l'hypoglycémie, en raison de la disparition des réserves glycogéniques [12].

Intoxication éthylique chronique

Le mécanisme des hypoglycémies induites par l'éthylisme chronique est moins bien connu et varie selon la quantité d'alcool consommé. Le paradoxe veut qu'il existe une relation, selon une courbe en J, entre la consommation régulière et modérée d'alcool et la sensibilité à l'insuline.

Déclaration d'intérêt

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

Références

- [1] Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Saf* 2011;34:21-45.
- [2] Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:741-5.
- [3] Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:753-66.
- [4] Grandvilllemin A, Jolimoy G, Authier F, et al. Hypoglycémie lors d'un traitement par tramadol. À propos de deux cas. *Presse Méd* 2006;35:1842-4.
- [5] Henquin JC. Quinine and the stimulus-secretion coupling in pancreatic β -cells: glucose-like effects on potassium permeability and insulin release. *Endocrinology* 1982;110:1325-32.
- [6] Bosquet F, Heurtier A, Tournant F. Effets endocriniens et métaboliques iatrogènes des médicaments. In: AKOS. *Traité de Médecine*. EMC. Elsevier-Masson 2008;3-0940.
- [7] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28.
- [8] Trenque T, Grances C, Millart H, et al. Prevalence of factitious hypoglycaemia associated with sulphonylurea drugs in France in the year 2000. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:548.
- [9] Harrop JS, Golding PR, Goodall P, et al. C-peptide suppression test and sulphonylurea-induced factitious hypoglycaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:940-1.
- [10] Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, Jun 3 [Epub ahead of print].
- [11] Van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:263-7.
- [12] Halimi S. Hypoglycémie et alcool. *Médecine des maladies Métaboliques* 2011;5:389-92.

Conclusion

De véritables hypoglycémies sont donc possibles chez des sujets indemnes de tout diabète et ce, à l'occasion d'un traitement par des médicaments courants.

De nombreuses hypoglycémies chez le patient diabétique sont également dues à un effet synergique entre les médicaments antidiabétiques et d'autres traitements. Ceci est d'autant plus fréquent que le sujet est atteint d'une insuffisance rénale ou hépatique, et/ou est dénutri.

Les hypoglycémies factices, de diagnostic difficile, sont à évoquer, de principe, devant un tableau d'hypoglycémie organique. Elles sont également possibles chez les sujets diabétiques traités.

Quant à l'alcool, d'authentiques hypoglycémies lui sont imputables, dans un contexte d'intoxication aiguë ou chronique, que le sujet soit ou non diabétique.

L'hypothèse d'une hypoglycémie iatrogène doit donc toujours être envisagée avant d'entreprendre le bilan d'une hypoglycémie présumée organique.