

I Revues générales

Quels diagnostics évoquer devant une hypoglycémie non iatrogène ?

RÉSUMÉ : L'hypoglycémie non iatrogène est un symptôme banal en pédiatrie. Certains contextes, comme la période néonatale, ou certaines étiologies sont cependant à risque de séquelles neurologiques (hyperinsulinisme congénital, glycogénose...).

Par ailleurs, une hypoglycémie peut également être le premier symptôme d'une maladie plus générale et dont le diagnostic à cette occasion permettra d'éviter des complications et des décompensations plus sérieuses, dans l'insuffisance surrénalienne ou les déficits de la β -oxydation des acides gras par exemple. Des questions simples (jeûne court/jeûne long? Hépatomégalie? Contexte et autres défaillances d'organes associées? Présence d'une cétose?) permettent d'orienter le diagnostic rapidement.



J.-B. ARNOUX

Centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

■ L'homéostasie glycémique

Elle se définit par un équilibre entre :

>>> Des facteurs hypoglycémiantes : l'insuline, qui intervient en postprandial, permet aux tissus d'absorber le sucre délivré par les aliments de l'intestin. À noter que le plus gros consommateur de sucre de l'organisme, le cerveau, n'est pas sensible à l'insuline.

>>> Des facteurs augmentant la glycémie : les apports alimentaires, le degré de résistance périphérique à l'insuline, l'efficacité des mécanismes intra-hépatiques de production du glucose qui est sous l'influence des hormones hyperglycémiantes (GH, glucagon, cortisol, catécholamines). Au jeûne court, la glycogénolyse va permettre de remettre en circulation le glucose, qui avait été stocké sous forme de glycogène. Au jeûne long, ce stock étant épuisé, la néoglucogenèse dans le foie va produire du glucose à partir du lactate et de certains acides aminés. Cette néoglucogenèse requiert de l'énergie : celle-ci est fournie par la β -oxydation des acides gras qui, en parallèle, produit également les corps cétoniques.

Ces corps cétoniques servent de substrats énergétiques alternatifs au glucose dans certains tissus (cerveau, cœur...).

Tout dysfonctionnement de ces mécanismes peut conduire à une hypoglycémie.

Glycogénolyse et néoglucogenèse permettent une production hépatique de glucose stable au cours du jeûne : jusqu'à 8 mg/kg/min chez le nouveau-né, 10 chez le nourrisson, 6 chez l'enfant et 3 à 4 chez l'adolescent et l'adulte [1]. Ces débits doivent être connus, puisque ce sont les débits de glucose à perfuser dans les suites d'une hypoglycémie (une fois que celle-ci a été traitée par resucrage), afin d'éviter une récurrence d'hypoglycémie et éviter l'aggravation d'une potentielle maladie métabolique ou endocrinienne sous-jacente.

■ Définition de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie repose traditionnellement sur la triade Whipple, à savoir une glycémie au diagnostic < 0,5 g/L (2,8 mmol/L) associée à des signes neuroglucopéniques, et la normalisation des

symptômes avec la normalisation de la glycémie.

Il est clair que cette triade n'est pas adaptée à la pédiatrie :

– le seuil d'hypoglycémie est de 0,4 g/L (2,2 mmol/L) pendant les 48 h suivant la naissance puis de 0,5 g/L (2,8 mmol/L) le reste de la vie ;

– les symptômes neuroglucopéniques apparaissent à des seuils habituellement < 0,4 g/L, et les nouveau-nés et jeunes enfants ne pourront exprimer que les symptômes les plus sévères (perte de conscience, convulsions, léthargie). À noter également que les symptômes adrénergiques (sueurs, pâleurs, palpitations) sont absents chez les patients présentant des hypoglycémies pluri-quotidiennes.

Une hypoglycémie apparemment asymptomatique devra donc être contrôlée immédiatement avant resucrage, et sera explorée selon les mêmes modalités que les hypoglycémies symptomatiques.

Risque de séquelles neurologiques liées à l'hypoglycémie

Il dépend de trois facteurs [2] :

>>> La présence, au moment de l'hypoglycémie, de substrats énergétiques accessoires (cétonémie > 2,5 mmol/L) protège le cerveau de l'hypoglycémie. Certaines maladies sont ainsi plus à risque de séquelles neurologiques puisqu'elles empêchent la formation de corps cétoniques (hyperinsulinisme, déficit de la β -oxydation des acides gras), quand d'autres entraînent des hypoglycémies à un jeûne trop court pour permettre l'apparition d'une cétose suffisante (glycogénose sous traitement). La présence d'une cétose (cétonémie, cétonurie à la bandelette) sera donc systématiquement recherchée.

>>> L'âge du patient, puisque le cerveau du nouveau-né est particulièrement

fragile face aux hypoglycémies : le cerveau consomme à lui seul 90 % des apports glucidiques du nouveau-né bien portant. En période néonatale, le dépistage de l'hypoglycémie est donc indispensable chez tous les nouveau-nés... sauf les nouveau-nés eutrophes, en bonne santé et ayant bon appétit.

>>> Le risque de séquelles neurologiques en période néonatale sera d'autant plus grand qu'il existe un contexte d'augmentation des besoins énergétiques : sepsis, crise convulsive, souffrance fœtale. Le traitement devra être intensif pour normaliser au plus vite la glycémie et éviter les récurrences.

■ Fréquence de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est fréquente : à la naissance, 8 % des macrosomes et des prématurés et 14 % des nouveau-nés avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) feront une hypoglycémie. Plus tard dans la vie, en dehors de toute pathologie, 80 % des enfants de moins de 2 ans soumis à un jeûne de 24 h feront une hypoglycémie au cours de l'épreuve, cette proportion tombe à 50 % entre 2 et 6 ans et à 10 % entre 7 et 8 ans : il s'agit le plus souvent d'hypoglycémie hypercétotique idiopathique de l'enfant, banale et sans conséquence, au cours du jeûne lié aux vomissements d'une gastro-entérite par exemple [3].

Si les hypoglycémies de l'enfant sont fréquentes, toutes ne sont pas à explorer.

■ Les hypoglycémies à explorer

Ce sont celles sortant de l'ordinaire [4].

>>> À la naissance :

– les hypoglycémies cliniquement sévères : très profondes, symptomatiques (léthargie, convulsion) ou associées à des défaillances d'autres organes (cardiaque, hépatique, rhabdomyolyse...);
– en cas d'impossibilité à maintenir la glycémie dans les valeurs normales ;

– en cas d'antécédents familiaux d'hypoglycémie de cause génétique ;
– en cas d'anomalies congénitales à l'examen clinique associées à des hypoglycémies (par exemple anomalie de la ligne médiane et panhypopituitarisme, omphalocèle et syndrome de Beckwith-Wiedemann).

>>> Le reste de la vie, les points précédents mais également :

– la présence d'une hépatomégalie ;
– l'absence de cétose associée ;
– l'apparition des hypoglycémies pour un jeûne pas assez long pour l'âge (< 6 h à la naissance, < 12 h à 1-5 ans et < 24 h à 5-10 ans. Après 10 ans, il ne devrait plus y avoir d'hypoglycémie de jeûne).

■ Diagnostics à évoquer chez un nouveau-né (fig. 1) [5]

>>> Dans un contexte pathologique connu ou évident (3 causes) :

– une alimentation insuffisante, surtout en cas de prématurité et de RCIU (peu de réserve pour alimenter la néoglucogénèse) ;
– un excès de consommation de glucose : sepsis, hypothermie, détresse respiratoire... ;
– une insuffisance hépatique quelle qu'en soit la cause.

>>> Si hypoglycémies répétées, plusieurs par jour (3 causes) :

– un panhypopituitarisme ;
– une glycogénose : à la naissance, l'hépatomégalie caractéristique de la maladie n'a pas eu le temps de se constituer. Sont habituellement associées aux hypoglycémies une hyperlactatémie, une cytolysé hépatique, une hyperuricémie et une hypertriglycéridémie (glycogénose Ia), avec en plus une neutropénie pour la glycogénose Ib ou une rhabdomyolyse modérée pour la glycogénose de type III ;
– un hyperinsulinisme (HI) quelle qu'en soit la cause (mère diabétique, souffrance périnatale, génétique isolé ou lié à un syndromique). Un débit de glucose nécessaire à la normalisation de la glycémie supérieur au débit de production

Revue générale

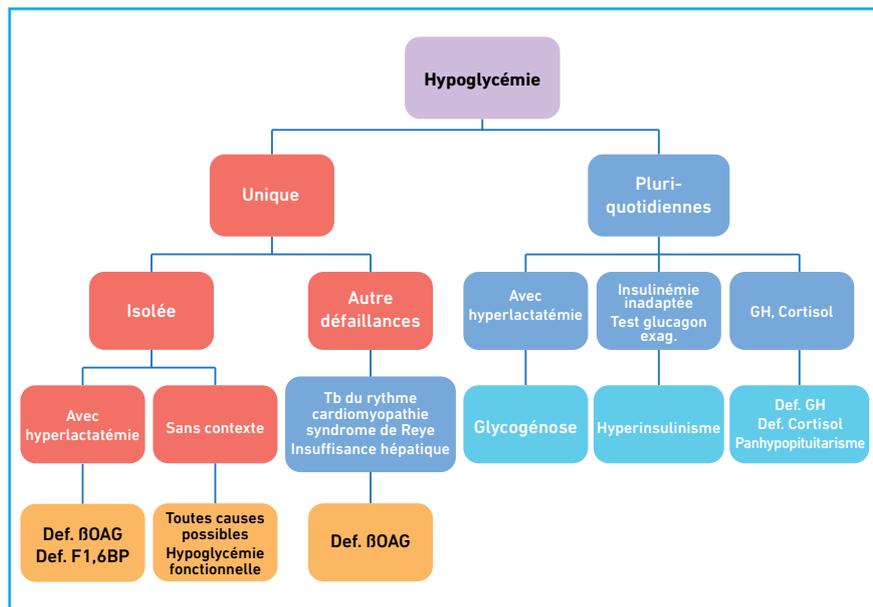


Fig. 1 : Arbre diagnostique devant une hypoglycémie chez le nouveau-né (F1,6BP : fuctose 1,6 biphosphatase ; βOAG : β-oxydation des acides gras).

hépatique de glucose, est inconstant mais pathognomonique de l’HI. Ainsi, si le débit de glucose nécessaire est > 8 mg/kg/min, le diagnostic d’HI est assuré. En moyenne, les patients avec HI nécessitent 16 mg/kg/min (soit 2 à 4 fois les besoins normaux) [6].

Les examens biologiques à visée diagnostique seront réalisés uniquement une fois l’hypoglycémie initiale traitée et la situation stabilisée. Deux hypoglycémies modérées seront provoquées en baissant prudemment les apports en glucose : glycémie, lactate, GH, cortisol, insuline, peptide-c, suivi d’un test au glucagon (0,3 mg/kg, maximum 1 mg) en sous-cutanée ou en IV, dextro à m0, m5, m10, m15, m30. En cas d’hyperinsulinisme, la glycémie devrait bondir de plus de 30 mg/dL (1,6 mmol/L), tandis qu’en cas de glycogénose, le test sera habituellement arrêté avant la fin puisque la glycémie continuera à chuter et nécessitera rapidement un resucrage.

>>> Si hypoglycémie unique (3 causes) :
 – un déficit de la β-oxydation des acides gras, l’hypoglycémie est associée à des défaillances d’organes : troubles du

rythme cardiaque, cardiomégalie, insuffisance hépatique, syndrome de Reye... La prise en charge en urgence requiert l’appel d’un centre de référence ou de compétence en maladies héréditaires du métabolisme. Le diagnostic se fait sur un profil des acylcarnitines plasmatiques (1 mL de sang sur tube hépariné) ;
 – un déficit primaire de la néoglucogénèse (associée à une hyperlactémie uniquement au moment de l’hypoglycémie) ;
 – toute les causes listées ci-dessus.

Le déficit de la β-oxydation des acides gras est une urgence thérapeutique absolue. Le traitement est simple et non toxique : toute situation suspecte doit être traitée comme telle. Après normalisation urgente de la glycémie, l’enfant doit être perfusé avec un débit glucidique de 8 mg/kg/min (ce qui nécessite un glucosé au moins à 10 % avec ions), associé à de la L-carnitine 50 mg/kg/j en intraveineuse continue. Par exemple, pour un nouveau-né de 3 kg, les besoins en glucides sont de 8 x 3 x 60 soit 1 440 mg de glucose/h soit 14,4 mL/h d’un glucosé à 10 % avec ions. Ce traitement sera poursuivi ou non en fonction du résultat du

profil des acylcarnitines plasmatiques qui sera obtenu sous 48 h [5].

À noter que ce débit de perfusion (8 mg/kg/min chez le nouveau-né) est recommandé dans le traitement de toutes les maladies héréditaires du métabolisme sujettes à hypoglycémies, avec deux exceptions : les hyperinsulinismes congénitaux qui nécessitent en moyenne le double d’apport glucidique à la naissance, et les rares cytopathies mitochondriales avec hypoglycémies pour lesquelles il est conseillé de baisser de moitié ce débit, l’état général du patient pouvant se dégrader en cas d’apports glucidiques importants.

Diagnostiques à évoquer chez un enfant

Ces diagnostics sont déterminés par 4 questions (fig 2) : durée du jeûne (court ou long) ? Hépatomégalie ? Cétose (urinaire et/ou sanguine) ? Hyperlactémie ?

L’obtention d’un prélèvement sanguin per-critique – au moment même de l’hypoglycémie, si l’état du patient l’autorise – permet d’affiner les orientations diagnostiques obtenues à l’interrogatoire et à l’examen clinique. Ce bilan sanguin en hypoglycémie comprend : glycémie veineuse, insuline, peptide-c, GH, cortisol, lactate, cétonémie. Le profil des acylcarnitines plasmatiques, indispensable également, ne nécessite pas obligatoirement d’être prélevé en per-critique [7].

>>> Hypoglycémie de jeûne court sans hépatomégalie : probable hypoglycémie par hyperinsulinisme, à confirmer par un dosage d’insuline et de peptide-c au moment d’une hypoglycémie, avec une cétose insuffisante, et par une réponse exagérée au glucagon au moment d’une hypoglycémie (détail du test plus haut). L’hyperinsulinisme peut être lié à une anomalie génétique (hyperinsulinisme congénital isolé le plus souvent, ou dans le cadre d’un syndrome comme Beckwith-Wiedemann ou Kabuki)

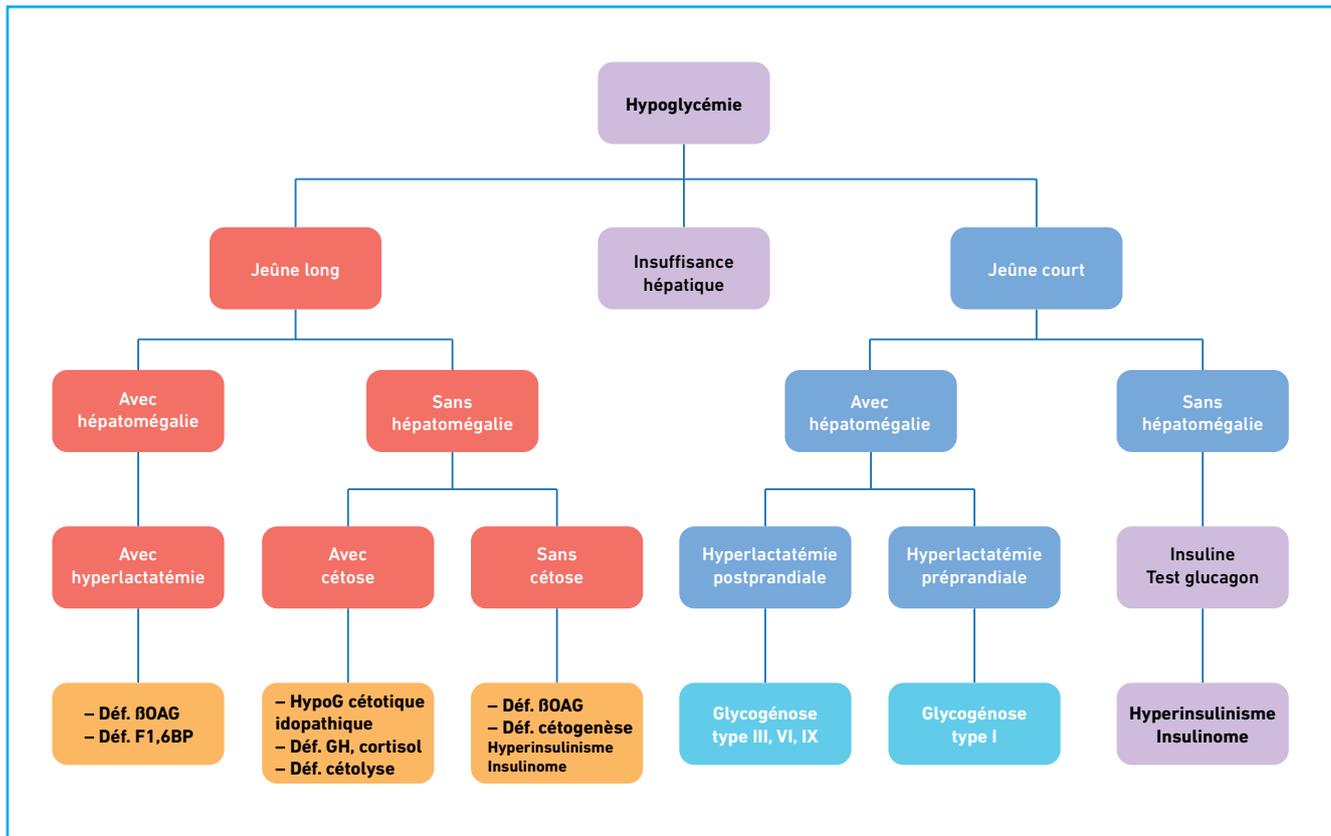


Fig. 2 : Arbre diagnostique devant une hypoglycémie chez l'enfant (F1,6BP : fuctose 1,6 biphosphatase ; βOAG : β-oxydation des acides gras).

ou, après l'âge de 4 ans, à un insulinoïdome [6, 8]. À noter que certaines glycogénoses rares ne s'accompagnent pas constamment d'une hépatomégalie : glycogénose de type VI et de type IX. Quant au type 0, l'hépatomégalie est toujours absente [9].

>>> Hypoglycémie de jeûne court avec une hépatomégalie : une glycogénose est probable. Le type précis de glycogénose pourra être approché par une mesure de la glycémie et des lactates avant et après les repas. Le lactate étant un substrat de la néoglucogénèse, la lactatémie sera donc basse en hypoglycémie lorsque la néoglucogénèse est fonctionnelle : glycogénose de type III, VI et IX. Tandis que dans les glycogénoses de type Ia et Ib, il y a une hyperlactatémie en hypoglycémie, puisque la néoglucogénèse y est autant bloquée que la glycogénolyse [5].

>>> Hypoglycémie de jeûne long avec cétose : il s'agit du cas le plus fréquent puisque, dans la majorité des cas, il s'agit d'une variante de la normale chez les moins de 10 ans – l'hypoglycémie hypercétotique idiopathique de l'enfant, survenant après un jeûne < 24 h ou après une période de quelques jours où l'alimentation était fortement diminuée. La cétonémie est alors importante (> 2,5 mmol/L), et la lactatémie normale ou basse [3].

Cependant, l'hypoglycémie hypercétotique de jeûne long peut également être le premier signe d'une insuffisance surrénalienne ou d'un déficit en hormone de croissance. Enfin, les déficits de la cétolyse (déficit en enzyme SCOT ou MAT, ou en transporteur MCT1) provoquent, au jeûne prolongé, une acidose cétose sévère en lien avec la non utilisation des corps cétoniques normalement

produits, parfois accompagnée d'une hypoglycémie [5].

>>> Hypoglycémie de jeûne long sans cétose (ou cétose insuffisante) : cette situation anormale signe le plus souvent, chez l'enfant, un déficit de la β-oxydation des acides gras (βOAG). Les déficits de la βOAG sont un groupe de maladies pouvant être sévères, voire fatales, au cours desquelles l'hypoglycémie peut être isolée (MCAD) ou survenir dans un tableau plus riche avec rhabdomyolyse et/ou insuffisance hépatique et/ou trouble du rythme cardiaque et/ou hyperlactatémie modérée (LCHAD, VLCAD, AG2, CPT2, etc.) [5].

Il est important de dépister les déficits de la βOAG devant un tel tableau clinique, et au moindre doute par un profil des acylcarnitines plasmatiques (1 mL de sang sur tube hépariné), avec d'autant

I Revues générales

POINTS FORTS

- 4 questions orientent le diagnostic : durée de jeûne (court ou long), hépatomégalie, cétose, défaillances d'organes associées.
- 2 maladies particulièrement à risque vital (jeûne long) à dépister : le déficit de la β -oxydation des acides gras et l'insuffisance surrénalienne.
- 2 maladies à risque neurologique (jeûne court) : hyperinsulinisme congénital chez le nouveau-né et glycogénose.
- Après normalisation de la glycémie, des apports glucidiques correspondant au débit de production hépatique de glucose, apportés par perfusion intraveineuse, permettent de stopper la cétose et d'éviter l'aggravation immédiate de la quasi-totalité des maladies héréditaires du métabolisme.
- Chez l'enfant, une hypoglycémie apparemment asymptomatique devra être contrôlée immédiatement avant resucrage, et sera explorée selon les mêmes modalités que les hypoglycémies symptomatiques.

moins de scrupules que depuis 2011 la Haute Autorité de Santé a reconnu la nécessité de réaliser le dépistage néonatal du déficit en MCAD, ce qui n'est toujours pas effectif en 2018 [10]. Enfin, beaucoup plus rarement chez l'enfant, une hypoglycémie de jeûne long sans cétose est parfois révélatrice d'un insulinome ou d'un exceptionnel déficit de la cétogénèse.

>>> Hypoglycémie de jeûne long avec hyperlactatémie : dans les rares cas où il existe une hyperlactatémie > 5 mmol/L au moment d'une hypoglycémie de jeûne long, un déficit primaire d'une enzyme de la néoglucogénèse est envisagé (déficit en fructose 1,6 biphosphatase, déficit en pyruvate carboxylase).

Après resucrage et normalisation de la glycémie > 60 mg/dL (3,3 mmol/L), l'enfant devra, le plus souvent, être perfusé avec des apports glucidiques correspondant au débit de la production hépatique de glucose : 10 mg/kg/min chez le nourrisson, 6 chez l'enfant et 3-4 chez l'adolescent. Ce débit glucidique permet, dans le cas le plus fréquent d'un

enfant en hypoglycémie cétotique en lien avec des vomissements de gastro-entérite, de faire disparaître la cétose et de permettre de restaurer un état d'anabolisme. Ce débit glucidique permet aussi d'éviter la récurrence d'hypoglycémie et l'aggravation clinique des patients avec maladie héréditaire du métabolisme (glycogénoses, déficits de la BOAG, de la néoglucogénèse, de la cétolyse et de la cétogénèse) [5].

La découverte d'une hypoglycémie ne doit jamais être banalisée : si le plus souvent il s'agit d'une hypoglycémie cétotique idiopathique de jeûne prolongé chez un jeune enfant, variante de la normale, l'objectif du pédiatre sera de dépister une maladie sous-jacente, ces dernières pouvant être à risque vital (insuffisance surrénalienne, déficit de la BOAG) ou à risque neurologique (hyperinsulinisme congénital, glycogénose), et de mettre à l'abri le patient en assurant un resucrage efficace et des apports glucidiques suffisant afin d'éviter une récurrence d'hypoglycémie et dans l'attente des premiers résultats biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIER DM, LEAKE RD, HAYMOND MW *et al.* Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*, 1977;26:1016-1023.
2. GATAULLINA S, DELLATOLAS G, PERDRY H *et al.* Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol*, 2012;54:1012-1017.
3. VAN VEEN MR, VAN HASSELT PM, DE SAIN-VAN DER VELDEN MG *et al.* Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics*, 2011;127:1021-1027.
4. THORNTON PS, STANLEY CA, DE LEON DD *et al.* Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*, 2015;167:238-245.
5. DELONLAY P, DUBOIS S, VALAYANNOPOULOS V *et al.* Hypoglycémie, dans Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. *Springer*, 2013:379-389.
6. ARNOUX JB, VERKARRE V, SAINT-MARTIN C *et al.* Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*, 2011;6:63.
7. ARNOUX JB. Hypoglycémie chez l'enfant, dans BOURILLON A, BENOIST G, DELACOUR C. Pédiatrie, 6^e édition. Édition Elsevier Masson, 2014:777-786.
8. FERRARA C, PATEL P, BECKER S *et al.* Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. *J Pediatr*, 2016;168:212-219.
9. BROWN LM, CORRADO MM, VAN DER ENDE RM *et al.* Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inher Metab Dis*, 2015;38:489-493.
10. HAMERS FF. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France - 1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD. HAS, 2011.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.