

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologique

Spécialité/Option : Biologie Moleculaire et Cellulaire

Département : Biologie

Thème

Contribution à l'Etude de l'Hypoglycémie Chez les Jeunes non diabetiques : Causes et Traitements

Présenté par : Bouras Nada

Devant le jury composé de :

Président : BENOUARETH. D.E

Pr.

Université de Guelma

Examinatrice : GRARA N.

Pr.

Université de Guelma

Encadreur : SOUIKI L.

Pr.

Université de Guelma

Juin 2024

Remerciement

*Je remercie en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir
Illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le
Courage d'élaborer ce travail.*

*Je tiens à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont
Participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement*

Mes profonds remerciements s'adressent en premier lieu

*Au président de jury professeur **BENOUARETH DJAMEL EDDINE***

d'avoir accepté de présider ce travail.

*Mes sincères remerciements au professeur **GRARA NEDJOU** d'avoir accepté
d'examiner ce travail.*

*Avec tous mes respects je tiens à remercier et
d'exprimer mes sentiments de profonde gratitude*

*au professeur **LYNDA SOUIKI***

de m'avoir soutenu et m'encourager

Tout au long de la réalisation de ce mémoire.

*Je tiens à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation
de ce modeste travail de près ou de loin.*

Dédicace

Ce mémoire est dédié

à mon marie

Merci de croire en moi et de toujours être si fier de moi.

Et

A mes deux adorables enfants

Badreddine et lyna

Merci pour vos encouragements

A mes chers amis et à ma grande famille.

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des Abbreviations	
Introduction	1
CHAPITRE I GENERALITES	
I.1.Généralites sur l'hypoglycémie	4
I.2.Définition	4
I.3.Généralités sur la physiologie anatomique humaine	5
I.3.1.Structure de pancréas	5
I.3.2.Histologie de pancréas	6
I.3.3.Physiologie de pancréas	7
I.3.4.Insuline et métabolisme glucidique	8
I.4.L'HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE:	8
I.4.1.Definition	8
I.4.2.Classification du degré de gravité de l'hypoglycémie	9
I.4.3.Homéostasie glucidique	9
I.4.4.Les organes de la regulation glycemique	11
I.4.5.Reactions hepatique	12
I.4.6.Reactions pancreatique:	12
I.4.7.Histochimie pancreatique.....	12

Chapitre II: Exploration Hypoglycémie organique Et réactionnelle

Chapitre II. Les syndromes d hypoglycémies	21
II.1.Hypoglycémie organique ou a jeun	21
II.1.1.Insulinome	21
II.1.2.Tumeurs extra pancréatiques	21
II.1.3.Pathologie hépatique et rénale	21
II.1.4.Pathologie endocrinienne	21
II.1.5.Sepsis	21
II.2.Exploration de l hypoglycémie organique	22
II.2.1.Insulinémie et peptide C basse	22
II.2.2.Insulinémie anormalement élevée inadaptée à l hypoglycémie	22
II.3.Tests d exploration différentiel	22
II.3.1.Test de jeûne sur 72 heures	22
II.3.2.Test de suppression de l'insulino – sécrétion	23
II.4.Hypoglycémie réactionnelle :	23
II.5.Exploration de l hypoglycémie réactionnelle	23
II.5.1.Une HGPO prolongée sur 5 à 6 heures	23
II.5.2.Hypoglycémie auto _ immunes :	23
II.5.3.Les autoAc anti _ insuline : syndrome d'Hirata	23

Chapitre III: Hypoglycémie Facteurs et causes

III.1. Les facteurs de risque d'une Hypoglycémie chez non diabétique	26
III.2. Etiologie d hypoglycémie non diabétique	26
III.3. Les causes d'hypoglycémie non diabétique	28
III.3.1. L'hypoglycémie de jeûne	28
III.3.2. L'hypoglycémie réactionnelle ou fonctionnelle	28
III.3.3. Les symptômes d'une hypoglycémie sans diabète	30

III.3.4. Symptômes adrenergiques.....	30
III.3.5. Symptômes neuro /glycogéniques.....	30
III.4. Les maladies liées à l'hypoglycémie non diabétique	30
III.4.1. Insulinome	31
III.4.2. Syndrome d'hypoglycémie pancréatogène non insulinome :	31
III.4.3. Hypoglycémie post bariatrique	31
III.4.4. Hypoglycémie tumorale hors cellules des îlots (NICTH) :	32
III.4.5. Hypoglycémie auto-immune à l'insuline :	32
III.4.6. Hypoglycémie en cas de maladie grave et de défaillance d'un organe:	32
III.5. Démarche diagnostique	33
III.5.1. Protocole du diagnostic d'hypoglycémie non diabétique.....	33
Conclusion.....	36
Références	38

ملخص

مستويات الجلوكوز في الدم قد تتغير خلال اليوم، وعندما تنخفض هذه التغيرات تحت حد معين، يحدث انخفاض سكر الدم. وغالباً ما يرتبط انخفاض سكر الدم بتقليل في جودة الحياة وحتى خطر الموت. علاوة على ذلك، يرتبط انخفاض سكر الدم بالمرض الجسدي و/أو النفسي. وعادة ما يكون نتيجة للتفاعل المعقد بين فرط إفراز الأنسولين والاستجابات الفسيولوجية والسلوكية المتضررة التي تحاول تقليل مستويات الجلوكوز. ومع ذلك، يمكن أن تسبب العديد من الحالات انخفاض سكر الدم، سواء في حالات المرضى السكري أو غير السكري. وبالتبادل، يعتبر انخفاض سكر الدم شائعاً بين المصابين بالسكري وغير المصابين بالسكري والعديد من الأسباب منها تناول الكحول، والأمراض الحرجة، وأورام الخلايا غير البيتا.

لذلك يجب تحديد مقدار السكر في الدم ثم نوعه وبعدها تحديد التقنية المناسبة لإثبات التشخيص الصحيح.

الكلمات الرئيسية

انخفاض مستوى السكر في الدم ليس بسبب السكري	ورم البنكرياس	الانخفاض في مستوى السكر بسبب الدواء	انخفاض مستوى السكر في السكري
---	------------------	-------------------------------------	---------------------------------

Abstract

Blood glucose levels may vary during the day, when this variation goes below a specific limit, hypoglycemia occurs. Hypoglycemia is often associated with reductions in quality of life and even the risk of death. Moreover, hypoglycemia is correlated with physical and/or psychological morbidity. It is usually a result of the complex interaction between hyperinsulinemia and the compromised physiological and behavioral responses attempting to reduce glucose levels. Nevertheless, several conditions can cause hypoglycemia, both in diabetic and non-diabetic patients. Mutually, diabetic and non-diabetic hypoglycemia is common in terms of several medications, alcohol ingestion, critical illnesses, and non-B cell tumors.

Keywords

Hypoglycemia	Insulinome	Drug -induced hypoglycemia	non diabetic hypoglycemia
--------------	------------	----------------------------	---------------------------

Résumé

Les niveaux de glucose sanguin peuvent varier au cours de la journée ; lorsque cette variation descend en dessous d'une limite spécifique, une hypoglycémie se produit. L'hypoglycémie est souvent associée à une réduction de la qualité de vie et même au risque de décès. De plus, l'hypoglycémie est corrélée à une morbidité physique et/ou psychologique. Elle est généralement le résultat de l'interaction complexe entre l'hyperinsulinémie et les réponses physiologiques et comportementales compromises visant à réduire les taux de glucose. Néanmoins, plusieurs conditions peuvent provoquer une hypoglycémie, tant chez les patients diabétiques que non diabétiques. À la fois chez les diabétiques et les non diabétiques, l'hypoglycémie est courante en termes de plusieurs médicaments, de l'ingestion d'alcool, de graves maladies et de tumeurs non B.

Mots-clés

Hypoglycémie	Insulinémie	Hypoglycémie induite par médicament	Hypoglycémie non diabétique
--------------	-------------	-------------------------------------	-----------------------------

Liste des figures

Figure 1: anatomie du pancréas	5
Figure 2 : Histologie du pancréas	6
Figure 3: fonction du pancréas	7
Figure 4:Reaction hepaticque	12
Figure 5: reaction pancreatique	12
Figure 6 :Histochimie pancreatique	13
Figure 7: Hémeostasie Glucidique	15
Figure 8: Mecanisme de contre regulation	17
Figure 9: Seuil glycemique de la secretion des hormones de contre- regulation et de L'apparition de la symptomatologie chez le sujet sain	19
Figure 10:Horaires d hypoglycemies	28
Figure 11: les causes d hypoglycemies non diabetique	29
Figure 12: triade De Whipple	34

Liste des tableaux

Tableau 1:systeme Hypoglycemiant et hyperglycemiaqnt 14

Tableau 2 Etiologies de HND 27

Liste des Abbreviations

SPACI = selective pancreatic arterial calcium injection

Ac = anticorps,

IGF = insulin-like growth factor

S/p = status post.

NICTH=

g/l= gramme par litre

HND=hypoglycémie non diabétique

Glu =transporteur spécifique d'adipocyte, muscle strié

Introduction

Générale

Introduction

Le glucose est le principal substrat énergétique du cerveau (600 kcal/jour = 150 g d'hydrates de carbone) nécessaire à son bon fonctionnement et à sa survie. Les réserves cérébrales en glycogène sont très faibles, nécessitant le maintien constant d'une concentration plasmatique minimale de glucose. Ce maintien est le résultat de l'effet de nombreuses hormones dont l'insuline et le glucagon, de l'apport nutritionnel et de l'utilisation des réserves (glycogénolyse et néoglucogenèse) durant les périodes de jeûne. Une glycémie abaissée prolongée doit faire évoquer un déséquilibre des hormones régulant la glycémie (c'est-à-dire : hyperinsulinisme de jeûne dans l'insulinome) ou une altération des mécanismes neuro-humoraux compensatoires (c'est-à-dire hypocorticisme dans l'insuffisance surrénalienne).

L'hypoglycémie organique ou non diabétique (HND) est une entité rare lorsqu'elle est confirmée et est souvent confondue avec un abaissement de la glycémie (entre 3 et 4 mmol/l), quant à lui beaucoup plus fréquent. L'HND est définie par la triade de Whipple (glycémie plasmatique < 2,8 mmol/l, présence de symptômes neuroglycopéniques et leur disparition à la prise de sucre) définie par la triade de Whipple, l'hypoglycémie constitue un motif de consultation assez fréquent en endocrinologie, qui nécessite une enquête étiologique rigoureuse. **(Dufey, 2013)** L'approche diagnostique différenciera l'individu « sain » de l'individu « malade », dont les causes d'hypoglycémie sont multiples et fréquentes : médicamenteuses, toxiques (OH), atteinte d'organe, dénutrition et sepsis. Lorsqu'une HND est suspectée sans cause évidente chez le sujet « Sain », elle doit être investiguée par un test de jeûne afin d'orienter le diagnostic. L'imagerie n'intervient qu'après confirmation d'un hyperinsulinisme endogène et exclusion des autres diagnostics alternatifs. Quoique les hypoglycémies d'origine fonctionnelle soient assez fréquentes, les causes organiques doivent être systématiquement recherchées du fait de leur gravité et leur curabilité. L'hypoglycémie est rare chez les personnes non diabétiques qui ne suivent pas de traitements hypoglycémiant. Les personnes qui répondent aux critères diagnostiques d'hypoglycémie spontanée en l'absence de traitements hypoglycémiant doivent subir une évaluation plus approfondie. L'insulinome comme cause d'hypoglycémie récurrente chez les personnes non diabétiques. Les patients atteints d'insulinome présentent des épisodes hypoglycémiques, plus typiquement des hypoglycémies à jeun récurrentes. L'insulinome est généralement diagnostiqué par des tests biochimiques en cas de forte suspicion clinique. L'hypoglycémie réactive, également appelée hypoglycémie postprandiale, se caractérise par un ensemble de symptômes courants qui apparaissent généralement après un repas. Ces symptômes comprennent des manifestations

Introduction Générale

végétatives telles que faiblesse, fatigue, faim, nausées, palpitations, anxiété, tremblements, transpiration et sueurs froides, qui apparaissent généralement une à deux heures après un repas riche en glucides. De plus, les personnes peuvent présenter des symptômes adrénergiques et neuroglycopeniques, la glycémie chutant en dessous de 70 mg/dl au cours d'un épisode. Le syndrome est souvent associé à une gêne postprandiale et peut être déclenché par la consommation de glucides simples, entraînant une augmentation rapide de la sécrétion d'insuline et une hypoglycémie ultérieure. Ces symptômes peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des personnes atteintes et peuvent nécessiter des modifications alimentaires ou des interventions médicales pour la prise en charge.

Ce travail se compose en trois chapitres

Chapitre I : traite des généralités sur l'hypoglycémie l'anatomie et physiologie de l'organe qui sécrète les hormones de régulation glycémique. Aussi les principales voies métaboliques du glucose avec la définition d'une hypoglycémie sévère et la classification des degrés de gravité de l'hypoglycémie. On parle d'homéostasie glycémique en postprandial et durant un jeûne prolongé ou un effort physique. L'histochimie permet de localiser les points de sécrétion des hormones de régulation. On termine par le mécanisme de régulation et contre-régulation chez un sujet sain.

Chapitre II : on parle des facteurs de risque des symptômes des causes d'une hypoglycémie non diabétique telle que l'insulinome, ainsi que la citation de quelques maladies liées à ce syndrome qui est rare. On termine ce chapitre par la démarche à diagnostiquer l'hypoglycémie non diabétique.

Chapitre III : consacré aux syndromes d'hypoglycémie fonctionnel et réactionnel et à l'exploitation des paramètres biologiques.

Ce travail est terminé par une conclusion et conduite à tenir.

Chapitre I GENERALITES

I.1. Généralités sur l'hypoglycémie

Historiquement, l'hypoglycémie est définie dans les années 30 par Allen O. Whipple, pionnier dans la chirurgie pancréatique, par un abaissement anormal de la glycémie veineuse, la présence de symptômes neuroglycopéniques et leur disparition avec la prise de sucre. Cette triade dite «de Whipple » définit encore aujourd'hui l'hypoglycémie organique ou non diabétique (HND). La valeur-seuil de l'hypoglycémie varie d'un individu à l'autre et est donc débattue. Cependant, le seuil de glycémie veineuse entre (2,8 - 3 mmole/l)est actuellement retenu, (2,8 mmol) étant la limite glycémique à laquelle apparaissent les symptômes neuroglycopéniques chez les volontaires sains. Dans l'investigation d'une hypoglycémie non diabétique, seule la valeur plasmatique de la glycémie est fiable : les glucomètres capillaires sont souvent imprécis à des valeurs basses. Sur le plan physiologique, l'abaissement de la glycémie va engendrer, chez le sujet sain, une réponse contre-régulatrice afin de maintenir une glycémie plasmatique minimale. En effet, lorsque la glycémie atteint 4,5 mmol/l, la sécrétion d'insuline est inhibée, ce qui ralentit l'utilisation périphérique du glucose et lève le frein sur la néoglucogenèse hépatique. Il s'ensuit une série de sécrétions d'hormones de contre-régulation, dont la plus importante est le glucagon, produite par les cellules alpha du pancréas, stimulant la production hépatique de glucose par la glycogénolyse. L'hormone de croissance et le cortisol sont sécrétés à des glycémies approchant 3 - 3,5 mmol et sont nécessaires principalement en cas de jeûne prolongé, lorsque les réserves en glycogène sont épuisées. **(Romero, 2022)**

L'activation du système nerveux autonome va être responsable des symptômes neurovégétatifs, qui surviennent normalement avant les symptômes neuroglycopéniques (figure 1). Sur le plan clinique, il est souvent difficile de différencier entre ces deux types de symptômes qui sont, par ailleurs, assez peu spécifiques. La présence d'une amnésie ou d'une confusion est toutefois évocatrice de souffrance cérébrale et signe de neuroglycopénie. En conclusion, l'hypoglycémie sans diabète est une condition qui peut toucher tout le monde, même ceux qui ne sont pas diabétiques. Il est essentiel de connaître les causes potentielles, les symptômes et les mesures à prendre en cas de crise. **(Vezzosi, 2016)**

I.2. Définition

L'hypoglycémie non diabétique (HND) est une affection rare mais qui risque d'être sous-diagnostiquée car elle peut être confondue avec des symptômes peu spécifiques. Cela peut avoir des conséquences graves au vue du fait que des hypoglycémies répétées peuvent entraîner une augmentation de la morbidité et la mortalité. L'hypoglycémie est une diminution anormale

du taux sanguin de glucose. L'hypoglycémie correspond à un taux de glucose dans le sang inférieur à ces valeurs normales, soit une glycémie à jeun inférieure à 0.70 gramme par litre de sang. (vezzosi, 2016)

I.3. Généralités sur la physiologie anatomique humaine

I.3.1. Structure de pancréas

Le pancréas est une glande double, à la fois exocrine et endocrine, située dans une anse du

Duodénum. La glande endocrine est représentée par de petits îlots cellulaires disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300 µm et dont le total ne représente guère que 1% environ de la glande, soit un poids total de 1 à 2 g (Kebèche, 2009). Le pancréas mesure environ 15 cm de long, 6 à 7 cm de hauteur et 2 à 3 cm d'épaisseur. Son poids est d'environ 70 à 80 grammes (Halbron, 2000). Le pancréas endocrine est caractérisé par la sécrétion des hormones pancréatiques (Lévy, 2009). Dans un îlot, on distingue quatre types cellulaires (A, B, D et F) qui ne sont pas représentés de manière uniforme, les cellules β (B) étant en très large majorité (75% des cellules des îlots). Les îlots de Langerhans sont donc à l'origine de la sécrétion de nombreuses hormones telles que : l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. (Klein, 2009). Les enzymes pancréatiques dégradent les protéines, les glucides, les lipides et les acides nucléiques selon le processus de digestion intraluminal (Ader et Carré, 2006).

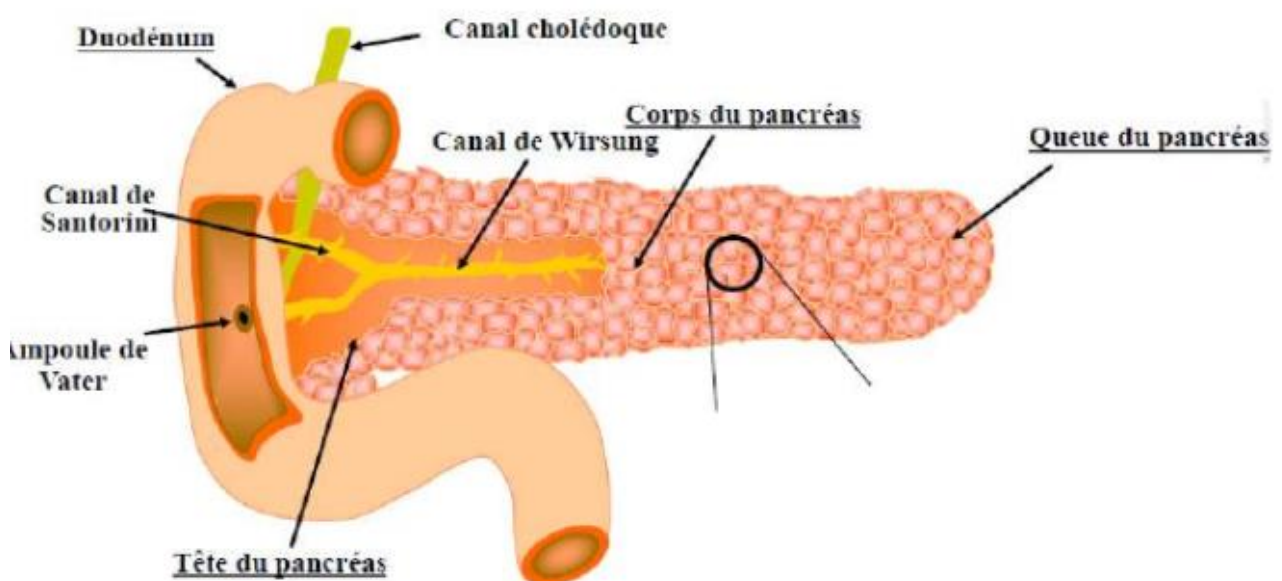


Figure 1: anatomie du pancréas (Rigalleau, 2010)

I.3.2. Histologie de pancréas

Le pancréas est organisé en lobules séparés par du tissu conjonctif, dans les lobules, il y a

Principalement des acini qui représentent 85 % de la masse pancréatique. Les cellules acineuses, formant les acini, synthétisent et contiennent les enzymes pancréatiques. Elles ont un cytoplasme rose et granulaire. La sécrétion enzymatique (exocrine) est drainée par les canaux excréteurs jusqu'à la papille (canaux intra lobulaires puis inters lobulaires et enfin canaux collecteurs). Les canaux sont bordés par des cellules cubiques ou cylindriques qui sécrètent de l'eau, du clore et des bicarbonates. Le pancréas endocrine est constitué des îlots de Langerhans, dispersés au sein du

parenchyme pancréatique. Ces îlots ne représentent que 1 à 2 % de la masse pancréatique. Ils apparaissent sous forme de travées associées à des petits capillaires. Les cellules des îlots de Langerhans se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent. Les quatres principales hormones sécrétées par le pancréas sont l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (PP). Le pancréas contient du tissu adipeux dont la proportion augmente avec l'âge. (D Magis, 2003)

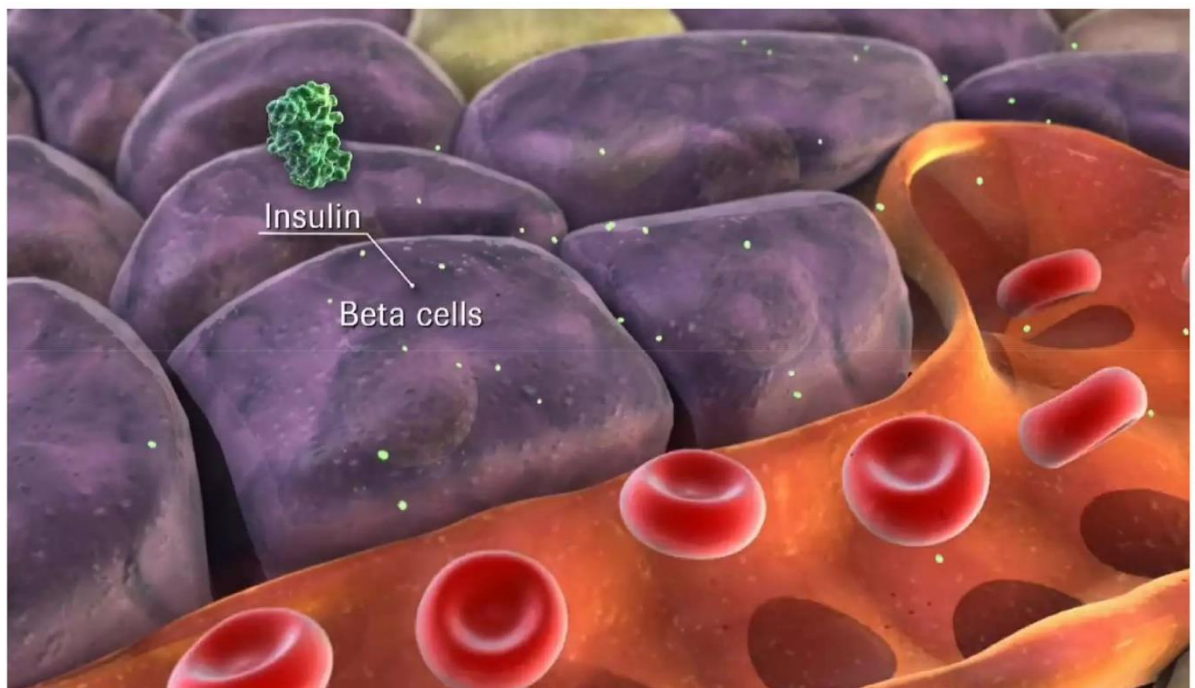


Figure 2 : Histologie du pancréas (Rigalleau, 2010)

I.3.3. Physiologie de pancréas

I.3.3.1. Sécrétion exocrine

Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant de deux mécanismes sécrétoires distincts : les sécrétions électrolytique et enzymatique. Le débit sécrétoire varie en fonction des repas, pour un volume quotidien d'environ 1,5 litre. Le pH du suc pancréatique est situé entre 8,2 et 8,4, notamment du fait de la sécrétion bicarbonatée. Ce pH est optimal pour l'action des enzymes dans la lumière Intestinale. (Kumar, et al., 2022)

I.3.3.2. Sécrétion endocrine

La sécrétion endocrine du pancréas est assurée par les cellules des îlots de Langerhans. Les cellules bêta sécrètent de l'insuline, les cellules alpha du glucagon. L'insuline et le glucagon sont les deux hormones clés de l'homéostasie glucidique. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiant de l'organisme : elle augmente l'utilisation périphérique du glucose et inhibe la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Le glucagon est libéré dans

le sang en réponse à une diminution de la glycémie, il s'agit d'une hormone hyper glycérinant, qui agit en stimulant la production hépatique de glucose . (Kumar, et al., 2022)

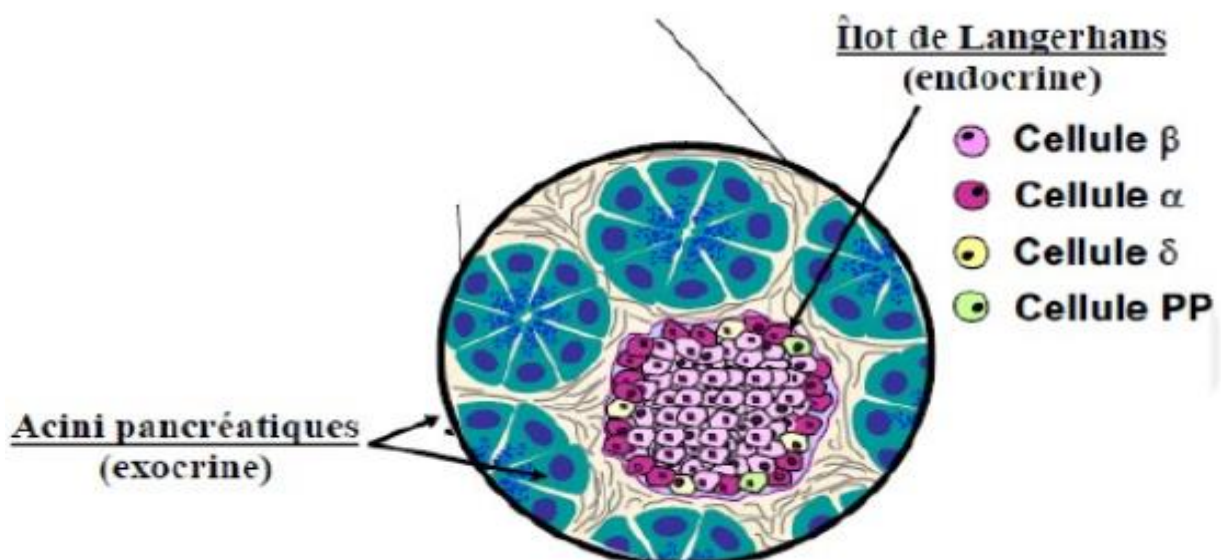


Figure 3: fonction du pancréas (Rigalleau, 2010)

I.3.4. Insuline et métabolisme glucidique

I.3.4.1. L'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas. Elle agit comme une clé qui ouvre la porte des cellules pour laisser entrer le glucose, ce qui fournit au corps l'énergie nécessaire pour fonctionner. Elle contribue donc à contrôler le taux de glucose dans le sang (glycémie). Dans le cas d'une personne diabétique, l'insuline n'est pas sécrétée de façon suffisante par le pancréas ou elle ne remplit pas son rôle adéquatement. (Kumar, et al., 2022)

I.3.4.2. Principales voies métaboliques du glucose

Par le biais de la circulation sanguine et plus précisément de la veine porte hépatique, le foie reçoit le glucose issu de l'alimentation, son rôle est de retenir le glucose excédentaire après un apport important et de le libérer lors de périodes de jeun alimentaire, afin que la glycémie reste constante et égale à sa valeur normale. Pour ce faire, le foie régule la production et le stockage de glucose grâce à cinq voies métaboliques : (charpentier, 2006)

- **La glycogénogénèse** : elle permet le stockage de glucose dans le foie sous forme de Glycogène, cette synthèse est sous le contrôle du glycogène synthétase par sa forme active Déphosphorylée.
- **La glycogénolyse** : libère le glucose sous forme de glucose-1-phosphate par phosphorylations du glycogène.
- **La néoglucogénèse** : produit le glucose à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol ou en dernier recours d'acides aminés. Elle est déclenchée par une baisse de la glycémie associée à un épuisement de réserve de glycogène.
- **La glycolyse** : consiste en l'oxydation à 6 carbones en deux molécules de pyruvate à 3 carbones. La glycolyse a pour but de transférer et libérer une partie d'énergie de glucose.
- **Voie pentoses phosphates** : (première réaction de la partie oxydative) ce qui maximise la formation de NADPH. Le glycéraldéhyde 3-phosphate et le fructose 6-phosphate formé sont convertis en pyruvate par la glycolyse pour la synthèse d'ATP. (Hecketweiler, 2004).

I.4. L'HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE:

I.4.1. Définition

Physiologiquement, la glycémie varie de 0,8g/l (4,4mmol/l) en fin de nuit à 1,2g/l (6,6mmol/l) environ en postprandial. Le seuil de glycémie basse retenu pour étayer le diagnostic

d'hypoglycémie est compris entre 2,8 et 3,9mmol/l (soit 0,5 à 0,7g/l) selon les auteurs. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure au seuil et une résolution rapide de la symptomatologie à la normalisation de la glycémie.

I.4.2. Classification du degré de gravité de l'hypoglycémie

Le degré de gravité de l'hypoglycémie est classée comme suit: **(Louis Monnier1 , 2022)**

Hypoglycémie relative: présence de symptômes du système nerveux végétatif(autonome) tout en étant en mesure de s'auto-traiter, glycémie > 3,9mmol/l (0,7g/l).

Hypoglycémie symptomatique probable: présence d'une symptomatologie typique sans confirmation du taux de glycémie, le patient pouvant s'auto-traiter.

Hypoglycémie asymptomatique: glycémie <3,9mmol/l (0,7g/l) sans symptôme évocateur.

Hypoglycémie symptomatique documentée: taux confirmé de glycémie <3,9mmol/l (0,7g/l) associé à une symptomatologie typique.

Hypoglycémie sévère: glycémie < 2,8mmol/l (0,5g/l), nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour l'administration du traitement.

Durant toute la phase de régulation, le niveau de glycémie n'entraînera pas de perturbation du fonctionnement cérébral. Les signes observés seront dits adrénrgiques (tremblements, pâleur, anxiété, palpitations, poussée tensionnelle, tachycardie) associés à des signes cholinergiques (sueurs, sensation de faim, paresthésies). Cette symptomatologie polymorphe est non spécifique de l'hypoglycémie; ils sont rencontrés dans toute situation mettant en jeu cette régulation secondairement. lorsque le seuil de glycémie deviendra critique, les symptômes neuro-glucopéniques émergeront de façon hiérarchique à chaque palier de la glycémie allant des signes corticaux aux myélocéphaliques. **(vezzosi, 2016)**

I.4.3. Homéostasie glucidique

Les glucides sont des molécules plus au moins longues constituées de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. au cours de la digestion les glucides contenus dans les aliments sont transformés en glucose qui passe dans le sang grâce aux villosités tapissant la paroi de l'intestin grêle au moment de l'absorption digestive pour alimenter les cellules du corps humain parce que le glucose est une molécule indispensable au fonctionnement cellulaire. c'est un substrat énergétique essentiel au corps humain. Les sources du glucose sont représentées par la production exogène et

endogene. Concernat la production exogene presentee principalement par l'alimentation humaine qui comporte un apport des glucides d'environ 50% de la ration alimentaire totale soit un apport moyen de 200 – 300 gramme par jour. L'autre production endogene va etre presente par la glycogénolyse qui veut dire la degradation du glycogène stocke dans le foie et le muscle ou bien par la néoglycogène c'est à dire la production du glucose par des substrats non glucidique comme des acides aminées, les lipides du pyruvate du glycerol. On parle de la glycémie pour la concentration moyenne du glucose dans le sang. C'est un parametre à etudier se varie au cour de la journee avec une valeur moyenne aux alentours de 1 gramme par litre de sang afin de prevenir toute accumulation c'est à dire une elevation du taux du glucose on parle d'hyperglycémie ou bien à l'inverse tout effondrement c'est à dire diminution de la valeur par rapport à la normal on parle d'hypoglycémie chose qui est vraiment vitale pour le cerveau et pour le corps humain avec une valeur moyenne maintenu à 1 gramme par litre ca se fait grace à l'intervention de la regulation physiologique etroite metabolique et hormonal on parle d'homeostasie glucidique dont la capacité d'un organisme à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des variations est appelée homéostasie. Des mécanismes hormonaux et nerveux sont déclenchés afin d'assurer le maintien des paramètres physiologiques à un niveau optimal. La moindre perturbation de cet équilibre homéostatique déclenche une réponse rapide du système de régulation, avec pour objectif un retour le plus rapide possible à la valeur de consigne de 1 g de glucose par litre de sang. L'homéostasie glycémique constitue une boucle de régulation. L'homéostasie du glucose en tant que nouvelle métrique pour évaluer le contrôle glycémique dysfonctionnel. **(Jaycee M. Kaufman, Lennaert van Veen, & and Yan Fossat, 2023)**

Plusieurs systèmes de régulation hormonale interviennent pour maintenir la glycémie dans l'intervalle de normalité. En considérant, l'importance de glucose dans le métabolisme cérébral, on comprend qu'il est essentiel que la glycémie ne diminue pas trop. Toutes les hormones qui agissent sur le métabolisme glucidique sont hyperglycémiantes, sauf l'insuline. Ces hormones hyperglycémiantes comprennent le glucagon, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les glucocorticoïdes (principalement le cortisol...) **(Pocock, 2004)**.
Homeostasie glycémique

est basé sur l'équilibre dynamique assurée par les voies consommatrices et les voies génératrices du glucose sanguin qui est basé à son tour sur le stockage et le destockage selon la nécessité du glucose. c'est à dire la concentration du glucose dans le sang la glycémie le parametre qui doit etre en regulation continue avec une valeur relativement stable ou le taux normal doit varier

entre (0.80 et 1.10) gramme par litre qui peut être tolérée par le corps humain. Donc la base de la régulation de cette glycémie se fait par l'intervention de deux mécanismes antagonistes à base hormonale. (Louis Monnier1, 2022)

I.4.4. Les organes de la régulation glycémique

Les principaux organes de régulation glycémique sont le foie et le pancréas. Le foie et le pancréas jouent un rôle permanent dans la régulation de la glycémie par une gestion fine de stockage et de déstockage du glucose déjà stockés dans le foie et ce se fait suite à l'action des hormones antagonistes sécrétées par le pancréas. Le pancréas mesure en permanence le taux de glucose dans le sang et sécrète dans le sang des hormones qui sont susceptibles d'en faire varier la valeur glycémique durant des situations majeures qui peuvent provoquer un dérèglement glycémique tel que un effort physique ou un jeûne prolongé qui vont puiser le glucose à l'intérieur de l'organisme et donc faire diminuer la glycémie ou bien le contraire après un repas la valeur glycémique augmente forcément. Donc il y a deux situations qui peuvent amener un dérèglement glycémique post prandial et un jeûne prolongé. (Louis Monnier1, 2022)

I.4.4.1. Post prandial

Après apport alimentaire un repas copieux la glycémie augmente au-delà de 1.10 gramme par litre. C'est grâce à la production exogène après l'absorption digestive dès que le taux de glucose franchit la barre de 1 gramme par litre le pancréas va la détecter et il va déclencher immédiatement la sécrétion de l'insuline libre dans le sang c'est lui la clé qui permettra au glucose de pénétrer dans les cellules de l'organisme. Elle favorise la mise en réserve du glucose dans des organes de stockage principalement le foie et les muscles. L'ensemble de ces mécanismes fait baisser la glycémie. (Cryer PE, 2008)

I.4.4.2. Un jeûne prolongé et effort physique:

À l'inverse dans un jeûne prolongé ou lors d'un effort physique l'organisme va utiliser le glucose déjà stocké et le pancréas détecte facilement la baisse de la glycémie moins de 0.7 gramme par litre de sang, il se remet à sécréter une hormone du glucagon dont le rôle est la libération du glucose stocké dans le sang dans le foie car c'est le seul organe capable de restituer dans le sang du glucose tandis que les muscles stockés sont pour leur utilisation au moment de nécessiter. (Cryer PE, 2008)

I.4.5. Reactions hepatiche

Il ya le glucose a utilise et le glucogene à stocker

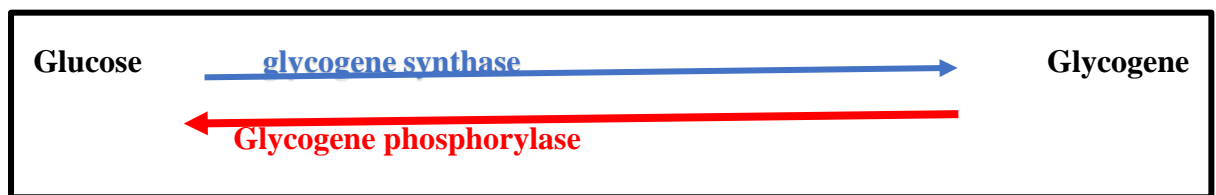


Figure 4:Reaction hepatiche (Abiel, 2019)

I.4.6. Reactions pancreatique:

Le pancreas est une glande amphicrine a doublé secretion.

- Cellules acineuses \geq Suc pancréatique-Exocrine-
- Ilots de Langerhans \geq Hormones-Endocrine-

Figure 5: reaction pancreatique (Abiel, 2019)

I.4.7. Histochemie pancreatique

Aujourd'hui grâce à l'histochemie en utilisant des anticorps marqués dirigés contre les hormones du pancreas il est possible de detecter et localiser presisament le lieu de production de ces hormones au niveau du pancreas .l insuline qui secrete par les cellulesdu cntre des ilot de langerhans .cellules beta .en revanche le glucagon et produit par les cellues situees a la peripherie des ilots .cellules alpha.(figure6) (Carolina Rueda RomeroDr. Christophe Kosinski, 2022)

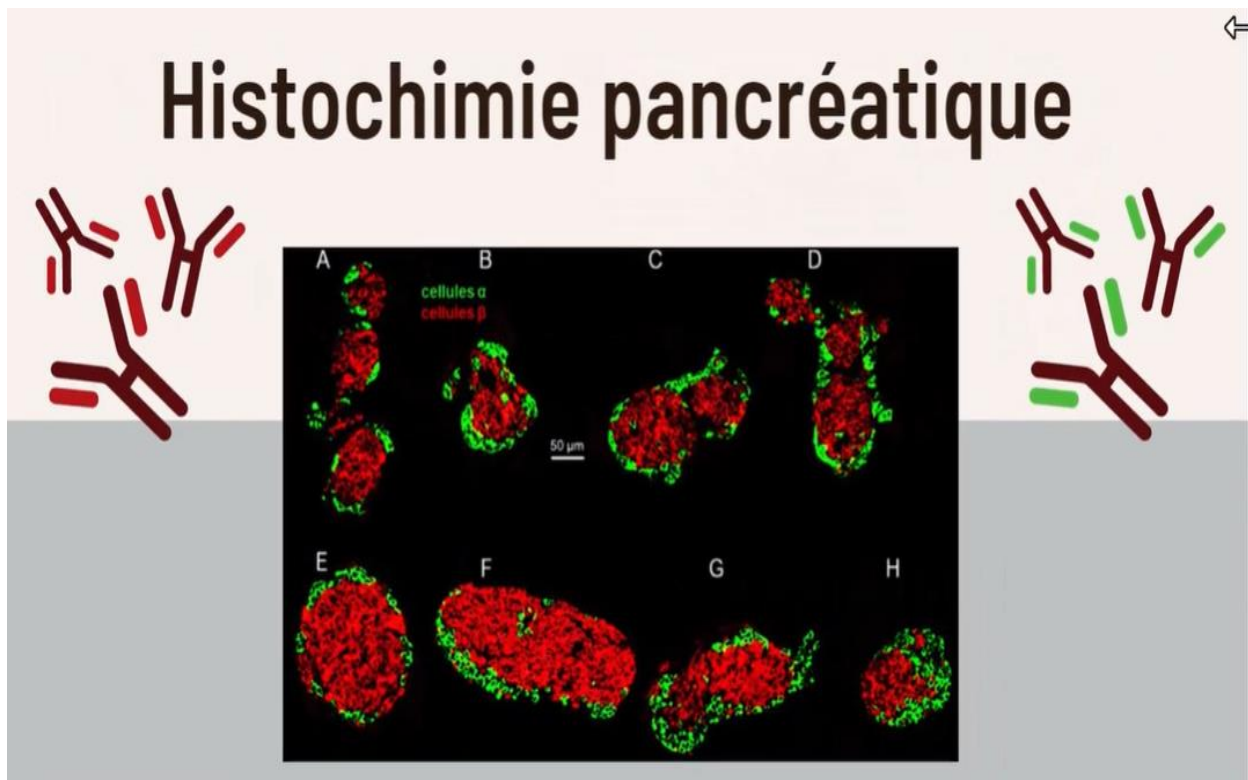


Figure 6 :Histochimie pancréatique

a)- Glucagon:

- 29 acides amines.
- Liberation pendant le jeune prolonge/acivite physique.
- Action hyperglycemiante. (figure4)

b)- Insuline:

- 2 chaines polypeptidiques relier entre elles par un pont dissulfure.
- Chaine alpha 21 AAs et chaine beta 30AAs.
- Liberation post -prandiale.
- Secrete sous forme de precurseur 84 AAs: pro-insuline.
- Action hypoglycemiante. (figure5)

**Tableau 1: système Hypoglycémiant et hyperglycémiant
(Carolina Rueda Romero Dr. Christophe Kosinski, 2022)**

Action hypoglycémiant	Action hyperglycémiant
<ul style="list-style-type: none">• L'insuline se fixe sur son récepteur membranaire.• Déclenchement des nombreuses cascades d'activation des protéines kinase.• Translocation des transporteurs membranaire de type GLUT4 vers la membrane plasmique.• Afflux du glucose.• Glycolyse et la synthèse du glycogène et les acides gras.	<ul style="list-style-type: none">• Les corticoïdes.• Les catécholamines.• Hormones de croissance.• Hormone thyroïdienne.

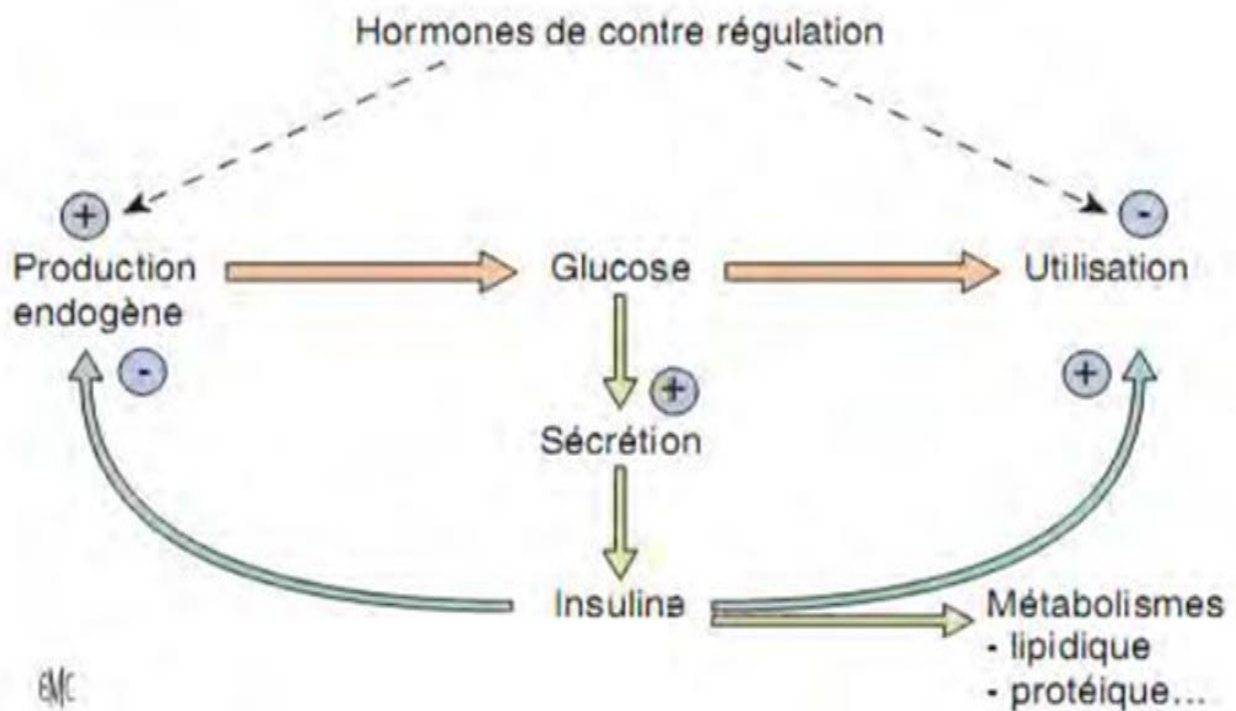


Figure 7: **Hémostase Glucidique (Rigalleau, 2010)**

I.4.7.1. Mécanisme d'action de l'insuline

L'insuline, seule hormone hypoglycémisante dans l'organisme, contrôle aussi le métabolisme des lipides par la stimulation de la lipogenèse et l'inhibition de la lipolyse (**Marshall et Bangert, 2005**). Elle intervient dans la régulation de la synthèse de NO (Monoxyde d'azote) qui intervient dans les phénomènes inflammatoires. Elle fait aussi diminuer la production des radicaux libres induit par l'hyperglycémie (**Andreelli et all ; 2006**). Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme des protéines (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance et le contrôle de l'apoptose (**Capeau, 2003**).

I.4.7.2. Mécanisme contre régulation

Le glucose est le principal substrat énergétique du cerveau (600 kcal/jour = 150 g d'hydrates de carbone) nécessaire à son bon fonctionnement et à sa survie. Les réserves cérébrales en glycogène sont très faibles, nécessitant le maintien constant d'une concentration plasmatique minimale de glucose. Ce maintien est le résultat de l'effet de nombreuses hormones dont l'insuline et le glucagon, de l'apport nutritionnel et de l'utilisation des réserves (glycogénolyse et néoglucogenèse) durant les périodes de jeûne (figure 5). Une glycémie

abaissée prolongée doit faire évoquer un déséquilibre des hormones régulant la glycémie. **(Henin, Verschuren, Huberlant, Maréchal, & Hantson, 2018)**. De multiples mécanismes de contre-régulation préviennent et corrigent rapidement toute hypoglycémie en situation normale. Les étapes de cette contre-régulation sont chronologiquement, une inhibition de la sécrétion d'insuline, une sécrétion de glucagon et de catécholamines puis, en cas d'hypoglycémie prolongée, d'hormone de croissance (GH) et de cortisol. Cette adaptation physiologique permet de rétablir

l'euglycémie (Présence d'un taux normal de glucose dans le sang).

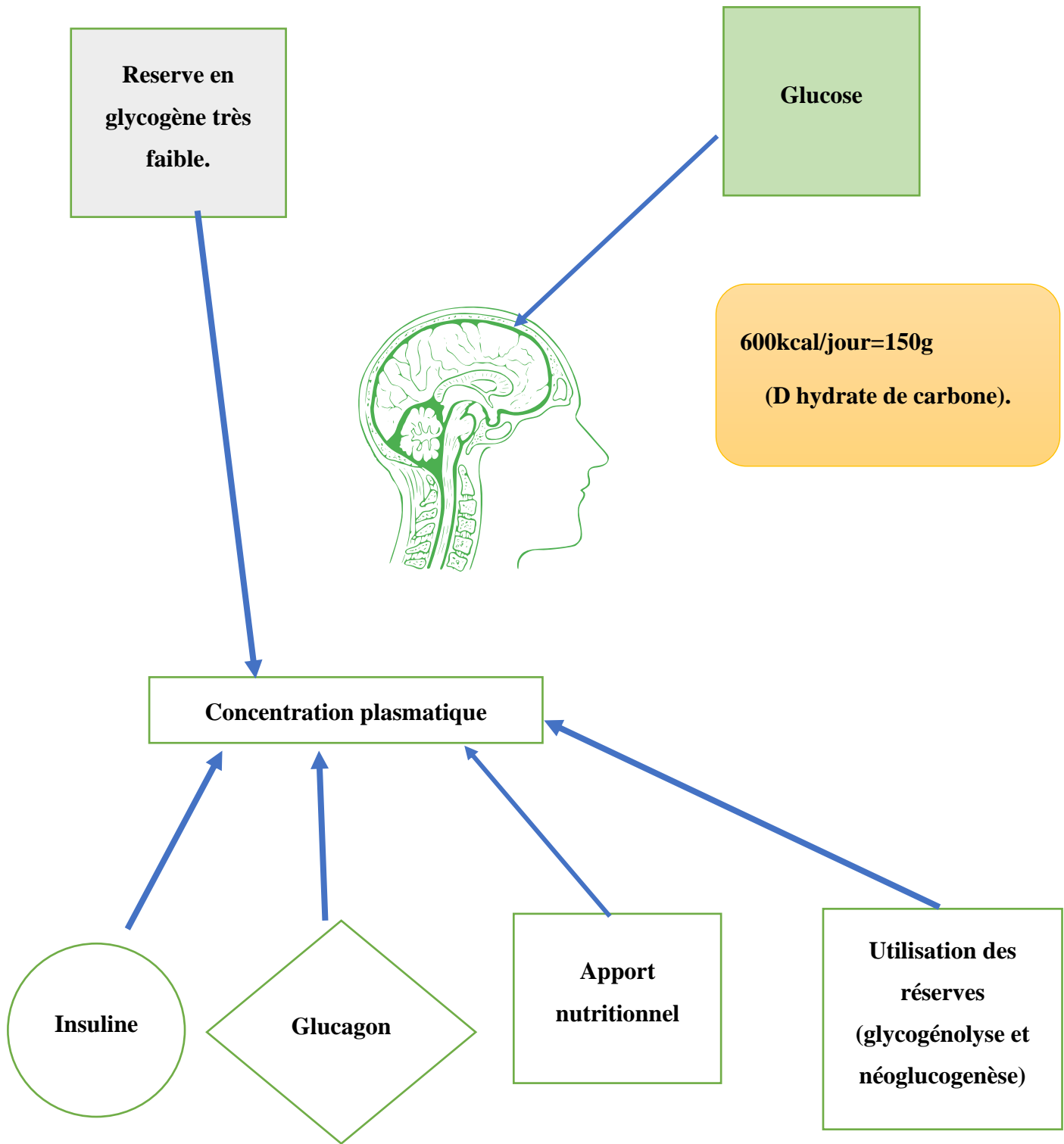


Figure 8: Mecanisme de contre regulation
(Pérez-Calatayud ÁA, 2017)

I.4.7.3. Chez le sujet sain

Le glucose est le métabolite obligatoire du cerveau car il n'a pas la capacité ni de le synthétiser ni de le stocker plus de quelques minutes sous forme de glycogène.

La glycémie fluctue au cours du nyctémère en se majorant après les repas ou par la mise en jeu des hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol, adrénaline) et de manière physiologique dans les diverses circonstances de la vie quotidienne (stress, douleur, activité physique...). À l'inverse, elle descend lentement entre les repas ; l'hypo parvient en fin d'après-midi et en milieu de nuit. Ce qui explique qu'un individu puisse atteindre 2,8mmol/l (0,5g/l) sans aucune symptomatologie.

Lorsque le niveau de la glycémie s'abaisse (4-6mmol/l ou (0,72-1,08g/l), en moyenne à 4,5mmol/l (0,81g/l), la première phase est la diminution progressive de la sécrétion d'insuline par le pancréas ; ainsi, la production de glucose se produit à partir de la glycogénolyse ou la néoglucogenèse hépatique. Pour un seuil atteignant 3,6-3,9mmol/l (0,65-0,70g/l), les hormones de contre-régulation interviennent. En premier lieu, la sécrétion de glucagon par les cellules du pancréas va permettre l'activation des enzymes de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique. C'est la plus importante hormone de contre-régulation. Puis d'autres hormones, comme l'épinéphrine (hormone sécrétée par la médullosurrénale), opéreront également dans la production de glucose par le foie et la mise à disposition du foie des substrats néoglucoformateurs comme le lactate et l'alanine . Si jusque-là, la contre-régulation ne palie pas l'hypoglycémie, le cortisol (à 3mmol/l ou 0,54g/l) et l'hormone de croissance (à 3,57mmol/l ou 0,64g/l) entraveront l'action de l'insuline périphérique pour diminuer la captation du glucose par les tissus périphériques. Elles interviennent essentiellement lors des hypoglycémies prolongées. **(Cryer PE, 2008)**

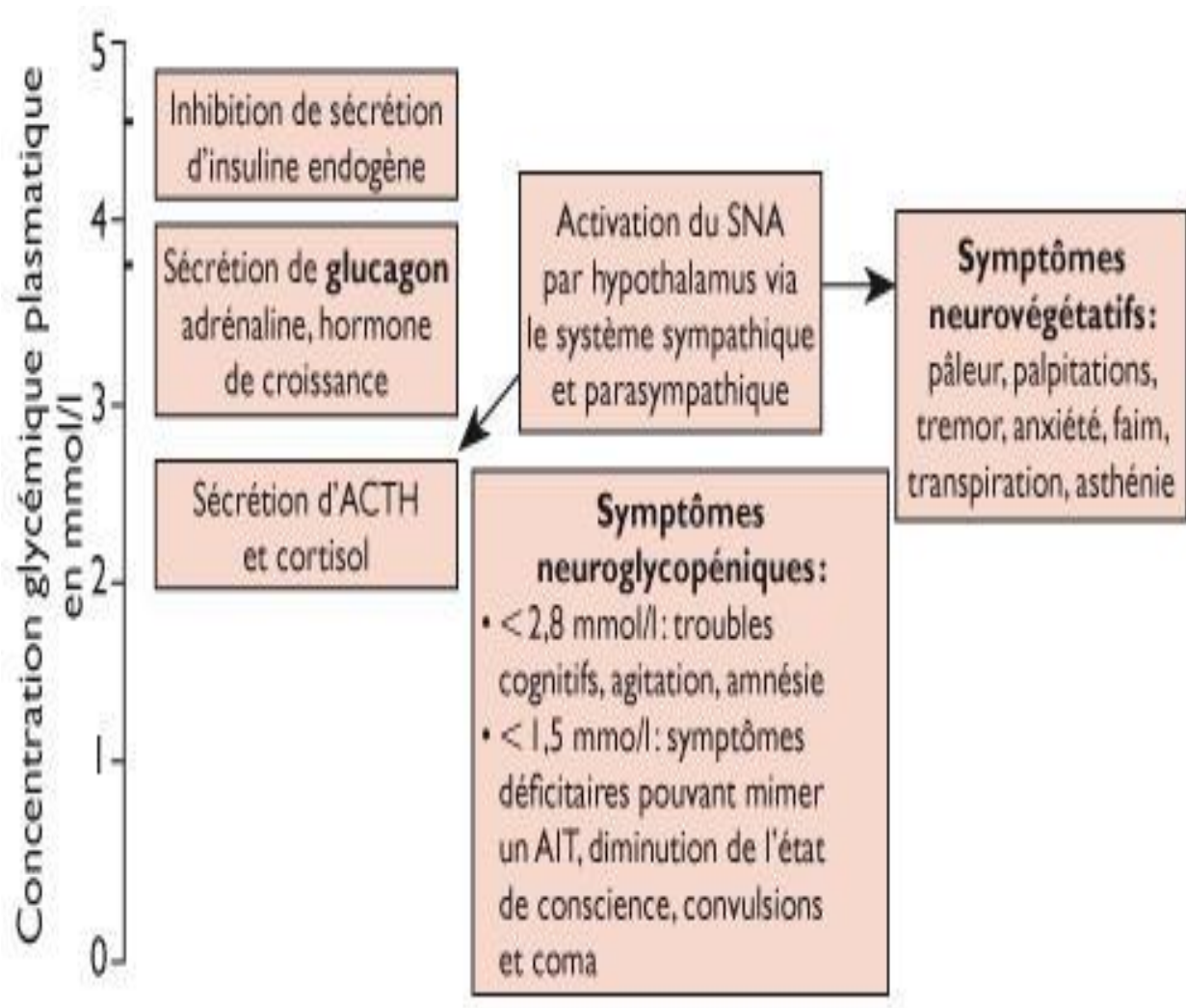


Figure 9: Seuil glycémique de la secretion des hormones de contre- regulation et de L'apparition de la symptomatologie chez le sujet sain (Abiel, 2019)

Chapitre II
Exploration
Hypoglycémie organique
Et réactionnelle

Chapitre II. Les syndromes d hypoglycémies

Parmi les syndromes on trouve :

II.1. Hypoglycémie organique ou a jeun

Survient a jeun ou apres un exercice physique. Elle se definit par une glycémie a jeun $<0.6g/l$.

II.1.1. Insulinome

- C est une tumeur secretante des cellules Bdes ilots de Langerhans.il associe :
 - Un hyperinsulinisme $>20pmol/l$ et une glycémie $<2.2mmol/l$.
 - Un peptideCest secrete en quantites equimolaires que l insuline.



II.1.2. Tumeurs extra pancreatiques

- Carcinome hepatocellulaire et surrnaliens :
 - Ces tumeurs soit consommatrice de glucose.
 - Soit elle produit des facteurs mimant l action de l insuline
 - Igf-2 et tnfalpha sont incriminés.

II.1.3. Pathologie hepatiche et rénale

- L'hypoglycémie est liee au role que joue le foie dans l homeostasie glucidique .ainsi au fait que le rein realise la néoglucogenese : ceci explique en prtie la survnue occasionne d hypoglycémie severe dans l IRC.

II.1.4. Pathologie endocrinienne

- Deficit en cortisol
 - Primaire  insuffisance surrenalienne.
 - Secondaire hypopituitarisme
- Hypothyroidie (thyroidie d hashimoto)
- Deficit en Ghet en adrenaline
- Hypoglycémie a jeun induit par l alcool :
 - L alcool inhibe la néoglucogenese.

II.1.5. Sepsis

Liberation de cytokines qui stimulent l insulino secretion ou agissent directement sur la production hepatiche de glucose.

II.2. Exploration de l'hypoglycémie organique

Peut être réalisé par un dosage de la glycémie à jeun qui est inférieur à 0.6 g/l en plus le dosage de l'insulinémie à jeun ou elle permet de dégager deux possibilités

II.2.1. Insulinémie et peptide C basse

Ce qui explique la cause principale de l'hypoglycémie n'est pas liée à une tumeur pancréatique mais à plusieurs causes telles : pathologie hépatique ou rénale, prise d'alcool, pathologie endocriniennes.

II.2.2. Insulinémie anormalement élevée inadaptée à l'hypoglycémie

En parlera ici d'une tumeur pancréatique un insulinome qui sera confirmé par le dosage du peptide C si seulement le dosage du peptide C est élevé avec l'insulinémie.

II.3. Tests d'exploration différentiel

Plusieurs peuvent être réalisés afin de proposer un diagnostic différentiel dont on présente les plus utilisés dans les études de recherche :

II.3.1. Test de jeûne sur 72 heures

1. Pratiquer en milieu hospitalier où le sujet est soumis au jeûne pendant trois jours, seule la prise hydrique est autorisée.
2. Un prélèvement à jeun puis un prélèvement toutes les 6 heures.
3. Dosage de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C.
4. Recherche d'une cétonurie afin de surveiller le respect du jeûne.
5. L'élément le plus déterminant pour le diagnostic positif est la présence d'une sécrétion inappropriée d'insuline mise en évidence en établissant des rapports entre l'insuline et la glycémie :
6. Les valeurs normales sont :
 - Insuline (mU/l) / glycémie (mg/dl) < 0.3
 - Glucagon (mg/dl) / insulinémie (mU/l) > 4
 - Coefficient de Turner : insulinémie (mU/l * 100) / glycémie (mg/dl) - 30 < 50

En dehors des normes en parlera alors de la présence d'une tumeur pancréatique. (Figure 13)

II.3.2. Test de suppression de l'insuline – sécrétion

- Chez un sujet sain, l'injection d'insuline freine la sécrétion insulinoïque des cellules Beta de Langerhans.
- En cas d'insulinome, il y a perte de rétrocontrôle sur les cellules Beta, la sécrétion d'insuline continue.
- La sécrétion endogène est évaluée par le dosage du peptide C.

II.4. Hypoglycémie réactionnelle :

Se définit comme une glycémie $< 0.5 \text{ g/l}$ 2 à 3 heures après un repas avec une glycémie à jeun normale.

II.5. Exploration de l'hypoglycémie réactionnelle

Plusieurs examens peuvent être réalisés afin de confirmer ce type d'hypoglycémie :

II.5.1. Une HGPO prolongée sur 5 à 6 heures

Prise par voie orale de 15 grammes de sucre dans un verre d'eau.

Dosages de la glycémie : dans les deux premières heures les résultats sont supérieurs à la normale vers les 4 à 5 heures la glycémie est inférieure à 0.4 g/l ($< 2.2 \text{ mmol/l}$).

Donc l'hypoglycémie est en relation avec une sécrétion retardée d'insuline.

II.5.2. Hypoglycémie auto-immunes :

Dans ce cas les Ac anti _ récepteur de l'insuline mimant l'action de l'insuline ce qui provoque une hypoglycémie confirmée par la baisse de l'insuline et peptide C lors du dosage.

II.5.3. Les autoAc anti _ insuline : syndrome d'Hirata

Les complexes Ag _ Ac s'accumulent et par moment il y a relargage de l'insuline vers le sang périphérique. Se rencontre au Japon et en Corée. On observe sur le plan biologique insuline et peptide C élevés ce qui confond avec l'insulinome et reste juste une hypothèse.

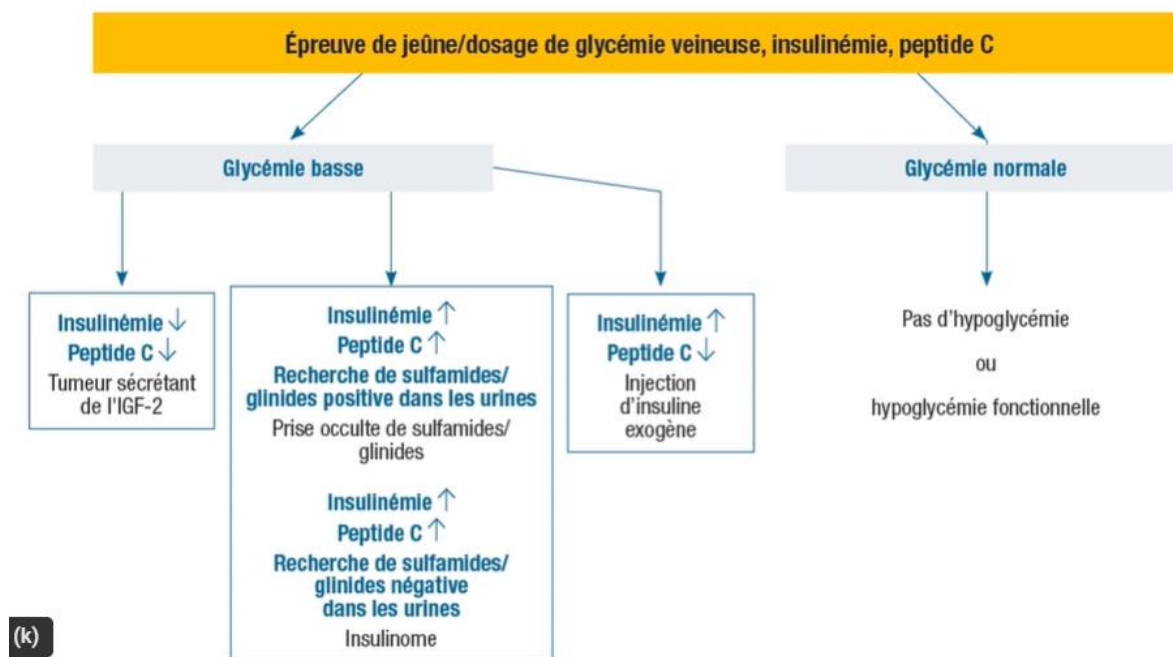


Figure 13 : démarche diagnostique (Dufey A., 2013)

Chapitre III

Hypoglycémie

Facteurs et causes

III.1. Les facteurs de risque d'une Hypoglycémie chez non diabétique

L'hypoglycémie chez les patients non diabétiques peut être causée par de nombreux facteurs, notamment la malnutrition, l'abus d'alcool, l'insuffisance hépatique et la septicémie. Une étude récente a suggéré que l'hypoglycémie sévère chez les patients gravement malades qui ne reçoivent pas de traitement à l'insuline pourrait être associée à une mortalité accrue. **(Tetsuro Tsujimoto et all)**. L'hypoglycémie peut être secondaire à des médicaments, à des maladies débilitantes, à une insuffisance en cortisol, à un insulinome, une chirurgie bariatrique ou gastrique, une transplantation pancréatique, un déficit en glucagon, ou une cause factice. Ces Facteurs peuvent inclure des anomalies dans la sécrétion ou l'action du glucagon, une hormone qui augmente la glycémie, ou une sensibilité accrue à l'insuline. Certaines conditions médicales, comme les troubles du pancréas ou les maladies hépatiques, ainsi que certains médicaments, peuvent également contribuer à l'apparition de l'hypoglycémie réactionnelle. Parmi les facteurs de risque :

- Dépendance à l'alcool
- Insuffisance rénale
- Septicémie
- Insuffisance hépatique
- Grossesse
- Tumeurs non cellulaires des îlots de Langerhans :
- Endocrinopathies
- Tumeur pancréatique

III.2. Etiologie d hypoglycémie non diabétique

Face à une suspicion clinique d'HND, il convient premièrement de différencier l'individu « malade » de l'individu apparemment en « bonne santé » qui reposera sur l'interrogatoire avec la recherche d'antécédents. Cette distinction est nécessaire pour orienter la démarche diagnostique. Dans les étiologies extrêmement rares d'hypoglycémie de jeûne chez les patients « malades », il faut encore rechercher une étiologie tumorale de type NICT (non islet cell tumor) : tumeur généralement solide, de grande taille, et d'origine mésenchymateuse ou épithéliale. ».

(Dufey A. B., 2013)

Tableau 2 Etiologies de HND (exogène et pathologique) (Henin, Verschuren, Huberlant, Maréchal, & Hantson, 2018)

Causes exogène	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Médicaments.
Tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinome • D'autres...
Déficit hormonal	<ul style="list-style-type: none"> • Hypocorticisme • Déficit en glucagon et adrénaline
Production hépatique de glucose	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose • D'autres
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-immune (Ac-anti-insuline ou a ses récepteurs) • Post by-pass gastrique • Nesidioblastose

Lorsque le sujet est apparemment « en bonne santé » il est nécessaire de déterminer l'horaire des hypoglycémies : à jeun, en postprandial (réactives) ou lors d'exercice ? Cette démarche initiale va aider à catégoriser son patient en individu « malade » ou « apparemment sain ». (Dufey A. B., 2013)

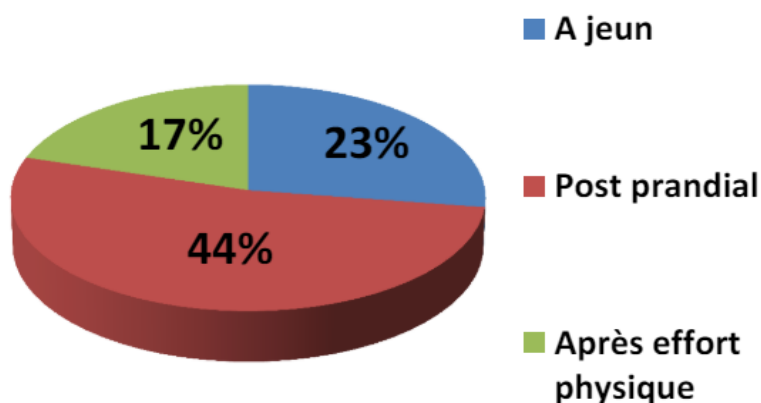


Figure 10: Horaires d hypoglycémies (S. Atraki, 2018)

III.3. Les causes d'hypoglycémie non diabétique

Les causes chez le sujet malade on trouve l'alcool, certains maladies graves une insuffisance en cortisol des tumeurs autres que les ilots de langerhance, dénutrition et sepsis . Tandis que les causes chez le sujet sains comprennent l'insulinome, les troubles fonctionnels des cellules Beta de longerhance, l'hypoglycémie auto-immune, l'ingestion accidentelle clandestine ou malveillante de médicaments hypoglycémiant L'hypoglycémie sans diabète peut survenir pour diverses raisons. Voici quelques-unes des causes les plus courantes : (Carolina Rueda RomeroDr. Christophe Kosinski, 2022)

III.3.1. L'hypoglycémie de jeûne

Lors d'un jeûne prolongé, l'organisme peut se retrouver dans l'incapacité ponctuelle de maintenir le taux de sucre dans le sang dans les valeurs de référence. Ce type d'hypoglycémie se produit en particulier chez les personnes qui s'alimentent peu et boivent beaucoup, qui consomment des boissons alcoolisées, ou chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique. (Desimone ME, 2016).

III.3.2. L'hypoglycémie réactionnelle ou fonctionnelle

L'hypoglycémie chez les non-diabétiques, qu'elle soit fonctionnelle ou réactionnelle, se caractérise par une baisse anormale du taux de glucose dans le sang. Cette condition peut survenir chez des individus sains, sans diabète, et se manifeste souvent après un repas riche en glucides ou en réponse à un jeûne prolongé. Les symptômes varient selon la sévérité de

L'hypoglycémie et peuvent inclure des signes tels que la faiblesse, la confusion, des palpitations, et dans les cas graves, des convulsions ou une perte de conscience. Le traitement de l'hypoglycémie non diabétique vise principalement à rétablir le taux de glucose sanguin normal et à prévenir les épisodes futurs. Cela peut impliquer l'adoption de mesures diététiques telles que la réduction de la consommation d'aliments à indice glycémique élevé, le fractionnement des repas, et l'augmentation de l'apport en fibres. Dans certains cas, il peut être nécessaire de suspendre la consommation d'excitants et de limiter la prise d'aliments sucrés .Il s'agit d'une autre forme d'hypoglycémie sans diabète qui se produit souvent en réaction à un repas riche en glucides. (Desimone ME, 2016). Elle résulte d'un excès d'insuline dans le sang, entraînant une baisse de la glycémie. Cela peut survenir en cas de prédiabète, de sepsis et d'insuffisance organique critique, notamment l'insuffisance rénale ou hépatique. Il survient également rarement en cas de déficit en cortisol et de tumeurs à cellules β dues à un hyperinsulinisme endogène. De plus, l'hypoglycémie peut être accidentelle, subreptice ou même malveillante. L'hypoglycémie peut survenir après une chirurgie bariatrique, c'est-à-dire un pontage gastrique, ou même en raison d'une maladie auto-immune. (Figure11).

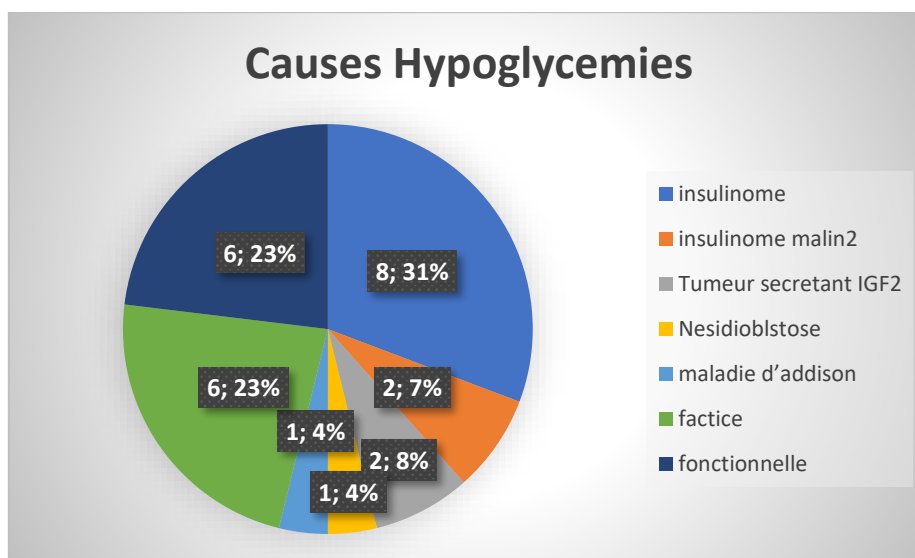


Figure 11: les causes d hypoglycemies non diabetique (Ala' Abu-Odeh, 2022)

III.3.3. Les symptômes d'une hypoglycémie sans diabète

L'hypoglycémie non diabétique peut avoir diverses causes, et les symptômes varient de légers à sévères. Voici quelques facteurs qui peuvent contribuer à l'hypoglycémie chez les personnes sans diabète

III.3.4. Symptômes adrenergiques

- Nausées
- Confusion
- Tremblements
- Transpiration
- Palpitations
- Sensation de faim.

III.3.5. Symptômes neuro /glycogéniques

- Troubles visuels.
- Confusion
- Symptômes comportement inhabituels
- Faiblesse.
- Coma

L'hypoglycémie sans diabète est une condition qui peut toucher tout le monde, même ceux qui ne sont pas diabétiques. Il est essentiel de connaître les causes potentielles, les symptômes et les mesures à prendre en cas de crise. (Cryer PE, 2008)

III.4. Les maladies liées à l'hypoglycémie non diabétique

Différentes méthodologies de classification ont été proposées pour aider à comprendre les causes sous-jacentes de l'hypoglycémie. Traditionnellement, l'hypoglycémie a été classée cliniquement en fonction de son lien avec les repas ; elle peut être post-absorbante (à jeun) ou postprandiale (auparavant parfois appelée hypoglycémie réactive). Cette méthode est utile pour affiner le diagnostic différentiel des faibles taux de glucose plasmatique ; cependant, toutes les causes d'hypoglycémie ne peuvent pas être classées avec précision. Ces symptômes apparaissent généralement lorsque la glycémie chute en dessous des valeurs normales, ce qui entraîne un apport énergétique insuffisant pour le cerveau et les autres organes vitaux. La reconnaissance rapide de ces signes est essentielle pour traiter efficacement l'hypoglycémie et

prévenir les complications telles que la perte de conscience ou les convulsions. (Desimone ME, 2016)

III.4.1. Insulinome

III.4.1.1. Définition

L'insulinome est une tumeur endocrinienne du pancréas dérivée des cellules β et a été décrit pour la première fois en 1927. Bien que les cliniciens soupçonnent fréquemment l'insulinome comme cause d'hypoglycémie spontanée, il s'agit en effet d'une cause très rare et peut être un défi diagnostique. L'incidence de l'insulinome est estimée entre 1 et 4 par million d'années-personnes. Les insulinome sont généralement des tumeurs sporadiques et solitaires.

III.4.1.2. Physiologie de l'insulinome :

Un insulinome est un type rare de tumeur qui se développe dans le pancréas et qui est généralement bénigne, c'est-à-dire non cancéreuse. Ces tumeurs sont généralement de petite taille et produisent des quantités excessives d'insuline, une hormone qui abaisse la glycémie. L'excès d'insuline libéré par un insulinome peut entraîner des épisodes d'hypoglycémie, au cours desquels la glycémie chute trop bas, provoquant des symptômes tels que confusion, transpiration et étourdissements. (D Magis, 2003)

III.4.2. Syndrome d'hypoglycémie pancréatogène non insulinomateux :

Le syndrome d'hypoglycémie pancréatogène non insulinomateux (NIPHS) est une maladie rare et on estime qu'il est à l'origine de 0,5 % à 5 % des cas d'hypoglycémie hyperinsulinémique endogène chez l'adulte. La présentation clinique du NIPHS peut imiter celle de l'insulinome. Cependant, l'hypoglycémie liée au NIPHS survient généralement à l'état postprandial et les études d'imagerie du pancréas sont négatives. Les tests de repas mixtes ne peuvent à eux seuls faire la distinction entre l'hypoglycémie due à l'insulinome et le NIPHS.

(Phan GQ, 1998)

III.4.3. Hypoglycémie post bariatrique

L'hypoglycémie hyperinsulinémique postprandiale est une complication potentielle des interventions chirurgicales bariatriques. L'incidence et la prévalence exactes de l'hypoglycémie après des interventions chirurgicales bariatriques sont inconnues. L'hypoglycémie survient le plus souvent après un pontage gastrique de Roux-en-Y (RYGB), mais est également observée après une gastrectomie en manchon (SG)

(DeFronzo RA, 2016).

III.4.4. Hypoglycémie tumorale hors cellules des îlots (NICTH) :

L'hypoglycémie due à des tumeurs des cellules autres que les îlots, abrégées en NICTH, est considérée comme rare ; il s'agit d'un syndrome paranéoplasique rare rencontré dans le cadre d'une grande variété de tumeurs et est plus fréquent dans les tumeurs d'origine mésenchymateuse ou hépatique. L'hypoglycémie dans ce domaine est initialement attribuée à la consommation de glucose par la tumeur et à la sécrétion tumorale d'un facteur « insulin-like » par la suite, ce facteur est un précurseur de l'IGF-2, appelé Big-IGF-2. Bien que la sécrétion de Big-IGF2 soit la cause la plus fréquente du NICTH, la sécrétion de somatostatine ou d'IGF1 peut également en être responsable. Habituellement, l'hypoglycémie liée à l'IGF-2 se manifeste lorsque la tumeur devient assez volumineuse. **(Urgences endocriniennes : reconnaissance et traitement., 2021)**

III.4.5. Hypoglycémie auto-immune à l'insuline :

L'hypoglycémie peut également être causée par un anticorps dirigé contre l'insuline ou ses récepteurs, une maladie connue sous le nom de syndrome auto-immun à l'insuline (IAS) et également connue sous le nom de maladie de Hirata ou d'hypoglycémie auto-immune à l'insuline (IAH). Il s'agit essentiellement d'une maladie auto-immune rare causée par la production spontanée d'anticorps anti-insuline et anti-récepteurs de l'insuline qui se lient aux récepteurs de l'insuline/proinsuline et/ou de l'insuline et fonctionnent comme un insulino-mimétique conduisant à une hypoglycémie hyperinsulinémique principalement postprandiale. [La maladie de Basedow est fréquemment présente dans le syndrome de Hirata et semble être particulièrement répandue au Japon. **(Paudyal B, 2016)**

III.4.6. Hypoglycémie en cas de maladie grave et de défaillance d'un organe:

Chez les patients gravement malades, la septicémie, un mauvais état nutritionnel et un dysfonctionnement d'organes, notamment une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, peuvent entraîner une hypoglycémie. La septicémie entraîne une élévation des cytokines, qui sont initialement associées à une production accrue de glucose, mais peuvent être suivies d'une hypoglycémie due à une utilisation accrue du glucose périphérique. Une gluconéogenèse altérée et une diminution des réserves de glycogène peuvent également contribuer au risque d'hypoglycémie au cours d'une maladie grave. **(Pérez-Calatayud ÁA, 2017)**

III.5. Démarche diagnostique

Face à une suspicion clinique d'HND, il convient premièrement de différencier l'individu « malade » de l'individu apparemment en « bonne santé ». Cette distinction est nécessaire pour orienter la démarche diagnostique. Chez l'individu « apparemment sain » avec une HDN de jeûne, le diagnostic principal à évoquer est l'insulinome. Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'un hyperinsulinisme endogène par le test de jeûne et l'imagerie (CT et IRM en première intention) n'intervient qu'après cette confirmation biologique. (Abiel, 2019)

III.5.1. Protocol du diagnostique d hypoglycémie non diabétique

L'hypoglycémie chez les jeunes non diabétiques est un phénomène moins courant que chez les personnes atteintes de diabète, mais elle nécessite une attention particulière car elle peut indiquer d'autres problèmes de santé sous-jacents. Elle est souvent caractérisée par Whipple, on se trouve rarement confronté, en pratique, à la triade de Whipple (figure 12) (hypoglycémie inférieure à 0,50 g/l, associée à des symptômes typiques et calmée par la prise de sucre) qui permet de déclencher les examens complémentaires nécessaires. Son diagnostic positif repose sur la présence d'une triade de Whipple

(Urgences endocriniennes : reconnaissance et traitement., 2021)

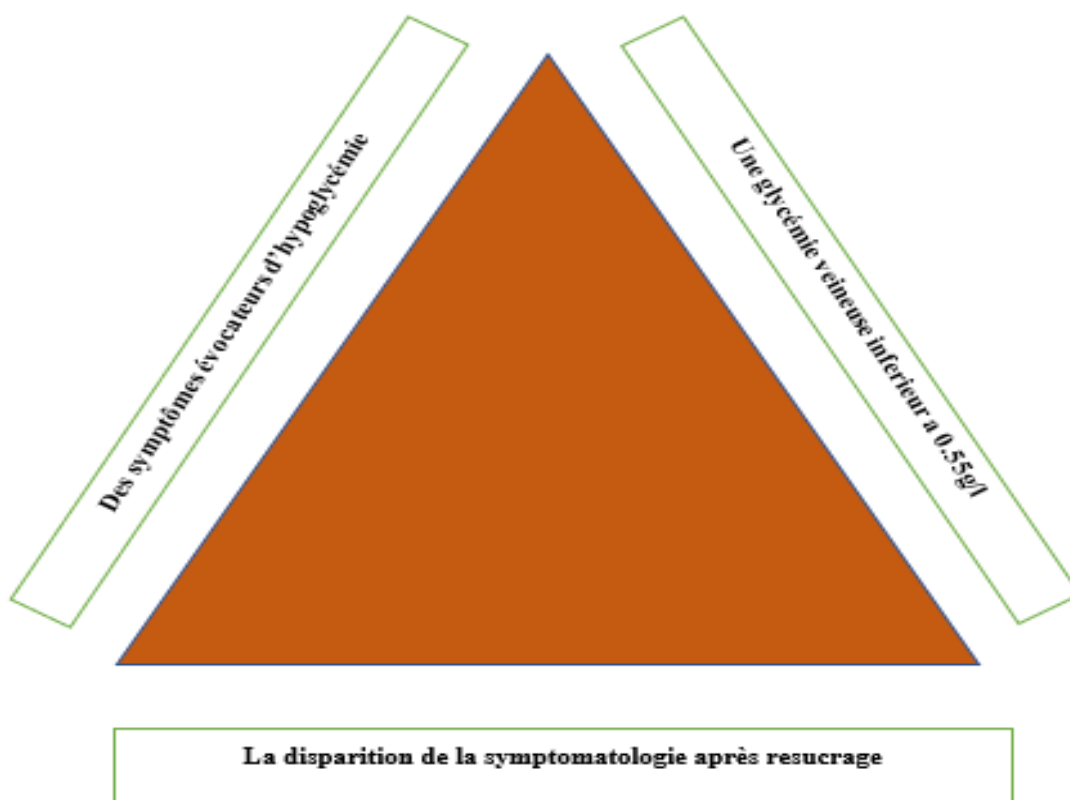


Figure 12: triade De Whipple
(Urgences endocriniennes : reconnaissance et traitement., 2021)

CONCLUSION
GENERALE

Conclusion

A travers cette recherche nous avons constaté que le syndrome de l'hypoglycémie est très fréquente chez les sujets non diabétiques et jeunes. Ce syndrome peut être provoqué par plusieurs facteurs directs et indirects causant ainsi une pathologie discrète qui se traduit en cours des années en maladies incurables. Cependant nous incitons les gens à tenir compte des recommandations suivantes :

- 1) interroger soigneusement le patient présentant des symptômes évocateurs d'une hypoglycémie.
- 2) authentifier l'hypoglycémie, idéalement dans les conditions de vie habituelle (utilisation d'un lecteur de glycémie à mémoire);
- 3) éventuellement, explorer le patient par une hyperglycémie provoquée par voie orale, un test au saccharose
- 4) proposer un traitement approprié, en privilégiant les mesures hygiéno-diététiques et en réservant les approches pharmacologiques aux cas réfractaires. . (Abiel, 2019)

Comme perspectives, il est nécessaire d'élargir l'étude des effets par l'utilisation des autres moyens en biotechnologie afin de permettre à un grand nombre de sujets qui présentent une hypoglycémie non diabétique répétitive dans la population.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références

- Abiel, B. M. (2019). Ciprofloxacine et risque d'hypoglycémie chez les patients non diabétique. *Journal des rapports de cas médicaux*, 13256-019-2083-.
- Ala' Abu-Odeh, D. A. (2022). *Causes de l'hypoglycémie*. france: Alok Raghav.
- Carolina Rueda RomeroDr. Christophe Kosinski, D. S. (2022). Hypoglycémie non diabétique en médecine ambulatoire. *SWISS MEDICAL*, 630-633.
- Cryer PE, P. K. (2008). Homéostasie du glucose et hypoglycémie. *Manuel Williams d'endocrinologie*, pages 1589-1590.
- D Magis, B. J. (2003). Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Revue Médicale de Liège*, (54, 55.
- D.C. MAGIS (1), B. J. (2003). ALCOOL, SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET diabète. *Rev Med Liege*, 58 : 7-8 : 501-507.
- DeFronzo RA, T. J. (2016). Quantification de la sensibilité des cellules bêta pancréatiques au glucose et de la sensibilité des tissus à l'insuline. *Intolérance au glucose dans l'urémie.*, 0021-9738 (Print).
- Desimone ME, W. R. (2016). Hypoglycémie non diabétique. *Le Journal d'endocrinologie clinique et du métabolisme.*, 98(10):39A.
- Dufey, A. (2013). Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *REVUE MÉDICALE SUISS*, 389.
- Dufey, A. B. (2013). Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *Med Suisse*, 1186–1191.
- Falconi, M. (2016). enets-consensus-guidelines-update-for-the-management-of-26i0ksndvo. *neuro endocrinologie*, 153–171.
- Henin, P. -Y., Verschuren, F., Huberlant, V., Maréchal, M., & Hantson, P. (2018). Méthadone et hypoglycémie. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30.
- Hitesh, S. M. (2022). Approche de l'hypoglycémie réactive. *Exclusive Real World Evidence* , 0204-10039.

- Jaycee M. Kaufman, M., Lennaert van Veen, P., & and Yan Fossat, M. (2023). Dépistage de l'homéostasie du glucose altérée : une nouvelle mesure du contrôle glycémique. est ce que je. *MAYO CLINIC PROCEEDINGS: DIGITAL HEALTH*, 189-200.
- Kumar, R. 1., Chatterjee, A. 1., Kishore, K. 2., Chatteraj, A. K., Séparateur, A. 3., & Jakka. (2022). Insulinome : se présentant comme une hypoglycémie chez un patient non diabétique : à propos d'un cas rare. *ournal of Family Medicine and Primary Care*, p 6564-6567,.
- l'Etudian, L. c. (2015). RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE. *etudiant*, 20.
- Louis Monnier¹ , C. C. (2022). La variabilité glycémique : un facteur de risque singulier à conjuguer au pluriel Variabilité glycémique : Faut-il traduire au pluriel cette entité singulière ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15-31.
- Noda, T. T.-H. (2015). prediction de la mortalite a 90 jours chez le patient non diabetique par hypoglycemie severe. *acta diabetol*, 307-314.
- Noda, T. T.-H. (2015). prediction de la mortalite a 90 jours chez les paitients non diabetique par hypoglycemie severe. *springlink acta diabetol*, 307-3015.
- Paudyal B, S. M. (2016). Hypoglycémie spontanée chez un patient atteint de la maladie de Basedow. *Rapports de cas du BMJ* , bcr2016214801.
- Pérez-Calatayud ÁA, G.-V. A.-F.-M.-E. (2017). Contrôle métabolique chez le patient gravement malade et mise à jour : hyperglycémie, hypoglycémie de variabilité du glucose et hypoglycémie relative. *électronique Le Journal d'endocrinologie clinique et du métabolisme.*, 1535-4970.
- Phan GQ, Y. C. (1998). Expérience chirurgicale des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et péripancréatiques. *revue de 125 patients. Journal de chirurgie gastro-intestinale. 1998*, 473-482.
- Romero, c. r. (2022). hypoglycemie non diabetique en medecine ambulatoire. *medical*, 50-53.
- S. Atraki, S. E. (2018). Hypoglycémies sévères chez le patient non diabétique. *elsevier*, 452.
- Saeed, C. S. (2020). Hypoglycémie sévère due à l'administration de bromocriptine chez un patient non diabétique. *Clearbit*, 513.4361.
- Urgences endocriniennes : reconnaissance et traitement. (2021). *Springer*, 50.

- vezzosi, d. (2016). hypoglycemies chez le sujet non diabetique : quand faut il realiser une epreuve de jeune et comment l interpreter? *press med*, 588-594.
- /. (2011). Que faut-il savoir sur l insuline? *Agence de la santé et des services sociaux de Montréal Québec*.
- Abiel, B. M. (2019). Ciprofloxacin et risque d'hypoglycémie chez les patients non diabétique. *Journal des rapports de cas médicaux*, 13256-019-2083-.
- Ala' Abu-Odeh, D. A. (2022). *Causes de l'hypoglycémie*. france: Alok Raghav.
- Carolina Rueda RomeroDr. Christophe Kosinski, D. S. (2022). Hypoglycémie non diabétique en médecine ambulatoire. *SWISS MEDICAL*, 630-633.
- Cryer PE, P. K. (2008). Homéostasie du glucose et hypoglycémie. *Manuel Williams d'endocrinologie*, pages 1589-1590.
- D Magis, B. J. (2003). Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Revue Médicale de Liège*, (54, 55.
- D.C. MAGIS (1), B. J. (2003). ALCOOL, SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET diabète. *Rev Med Liege*, 58 : 7-8 : 501-507.
- DeFronzo RA, T. J. (2016). Quantification de la sensibilité des cellules bêta pancréatiques au glucose et de la sensibilité des tissus à l'insuline . *Intolérance au glucose dans l'urémie.*, 0021-9738 (Print).
- Desimone ME, W. R. (2016). Hypoglycémie non diabétique. *Le Journal d'endocrinologie clinique et du métabolisme.*, 98(10):39A.
- Dufey, A. (2013). Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *REVUE MÉDICALE SUISS*, 389.
- Dufey, A. B. (2013). Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *Med Suisse*, 1186–1191.
- Falconi, M. (2016). enets-consensus-guidelines-update-for-the-management-of-26i0ksndvo. *neuro endocrinologie*, 153–171.
- Henin, P. -Y., Verschuren, F., Huberlant, V., Maréchal, M., & Hantson, P. (2018). Méthadone et hypoglycémie. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30.

- Hitesh, S. M. (2022). Approche de l'hypoglycémie réactive. *Exclusive Real World Evidence* , 0204-10039.
- Jaycee M. Kaufman, M., Lennaert van Veen, P., & and Yan Fossat, M. (2023). Dépistage de l'homéostasie du glucose altérée : une nouvelle mesure du contrôle glycémique. est ce que je. *MAYO CLINIC PROCEEDINGS: DIGITAL HEALTH*, 189-200.
- Kumar, R. 1., Chatterjee, A. 1., Kishore, K. 2., Chatteraj, A. K., Séparateur, A. 3., & Jakka. (2022). Insulinome : se présentant comme une hypoglycémie chez un patient non diabétique : à propos d'un cas rare. *ournal of Family Medicine and Primary Care*, p 6564-6567,.
- l'Etudian, L. c. (2015). RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE. *etudiant*, 20.
- Louis Monnier¹ , C. C. (2022). La variabilité glycémique : un facteur de risque singulier à conjuguer au pluriel Variabilité glycémique : Faut-il traduire au pluriel cette entité singulière ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15-31.
- Noda, T. T.-H. (2015). prediction de la mortalite a 90 jours chez le patient non diabetique par hypoglycemie severe. *acta diabetol*, 307-314.
- Noda, T. T.-H. (2015). prediction de la mortalite a 90 jours chez les paitients non diabetique par hypoglycemie severe. *springlink acta diabetol*, 307-3015.
- Paudyal B, S. M. (2016). Hypoglycémie spontanée chez un patient atteint de la maladie de Basedow. *Rapports de cas du BMJ* , bcr2016214801.
- Pérez-Calatayud ÁA, G.-V. A.-F.-M.-E. (2017). Contrôle métabolique chez le patient gravement malade et mise à jour : hyperglycémie, hypoglycémie de variabilité du glucose et hypoglycémie relative. *électronique Le Journal d'endocrinologie clinique et du métabolisme.*, 1535-4970.
- Phan GQ, Y. C. (1998). Expérience chirurgicale des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et péripancréatiques. *revue de 125 patients. Journal de chirurgie gastro-intestinale. 1998*, 473-482.
- Romero, c. r. (2022). hypoglycemie non diabetique en medecine ambulatoire. *medical*, 50-53.
- Saeed, C. S. (2020). Hypoglycémie sévère due à l'administration de bromocriptine chez un patient non diabétique. *Clearbit*, 513.4361.
- Urgences endocriniennes : reconnaissance et traitement. (2021). *Springer*, 50.

- vezzosi, d. (2016). hypoglycemies chez le sujet non diabetique : quand faut il realiser une epreuve de jeune et comment l interpreter? *press med*, 588-594.
- Abiel, B. M. (2019). Ciprofloxacine et risque d'hypoglycémie chez les patients non diabétique. *Journal des rapports de cas médicaux*, 13256-019-2083-.
- Ala' Abu-Odeh, D. A. (2022). *Causes de l'hypoglycémie*. france: Alok Raghav.
- Carolina Rueda RomeroDr. Christophe Kosinski, D. S. (2022). Hypoglycémie non diabétique en médecine ambulatoire. *SWISS MEDICAL*, 630-633.
- Cryer PE, P. K. (2008). Homéostasie du glucose et hypoglycémie. *Manuel Williams d'endocrinologie*, pages 1589-1590.
- D Magis, B. J. (2003). Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Revue Médicale de Liège*, (54, 55.
- D.C. MAGIS (1), B. J. (2003). ALCOOL, SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET diabète. *Rev Med Liege*, 58 : 7-8 : 501-507.
- DeFronzo RA, T. J. (2016). Quantification de la sensibilité des cellules bêta pancréatiques au glucose et de la sensibilité des tissus à l'insuline . *Intolérance au glucose dans l'urémie.*, 0021-9738 (Print).
- Desimone ME, W. R. (2016). Hypoglycémie non diabétique. *Le Journal d'endocrinologie clinique et du métabolisme.*, 98(10):39A.
- Dufey, A. (2013). Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *REVUE MÉDICALE SUISS*, 389.
- Dufey, A. B. (2013). Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. *Med Suisse*, 1186–1191.
- Falconi, M. (2016). enets-consensus-guidelines-update-for-the-management-of-26i0ksndvo. *neuro endocrinologie*, 153–171.
- Henin, P. -Y., Verschuren, F., Huberlant, V., Maréchal, M., & Hantson, P. (2018). Méthadone et hypoglycémie. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 30.

- Hitesh, S. M. (2022). Approche de l'hypoglycémie réactive. *Exclusive Real World Evidence* , 0204-10039.
- Jaycee M. Kaufman, M., Lennaert van Veen, P., & and Yan Fossat, M. (2023). Dépistage de l'homéostasie du glucose altérée : une nouvelle mesure du contrôle glycémique. est ce que je. *MAYO CLINIC PROCEEDINGS: DIGITAL HEALTH*, 189-200.
- Kumar, R. 1., Chatterjee, A. 1., Kishore, K. 2., Chatteraj, A. K., Séparateur, A. 3., & Jakka. (2022). Insulinome : se présentant comme une hypoglycémie chez un patient non diabétique : à propos d'un cas rare. *ournal of Family Medicine and Primary Care*, p 6564-6567,.
- l'Etudian, L. c. (2015). RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE. *etudiant*, 20.
- Louis Monnier¹ , C. C. (2022). La variabilité glycémique : un facteur de risque singulier à conjuguer au pluriel Variabilité glycémique : Faut-il traduire au pluriel cette entité singulière ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15-31.
- Noda, T. T.-H. (2015). prediction de la mortalite a 90 jours chez le patient non diabetique par hypoglycemie severe. *acta diabetol*, 307-314.
- Noda, T. T.-H. (2015). prediction de la mortalite a 90 jours chez les paitients non diabetique par hypoglycemie severe. *springlink acta diabetol*, 307-3015.
- Paudyal B, S. M. (2016). Hypoglycémie spontanée chez un patient atteint de la maladie de Basedow. *Rapports de cas du BMJ* , bcr2016214801.
- Pérez-Calatayud ÁA, G.-V. A.-F.-M.-E. (2017). Contrôle métabolique chez le patient gravement malade et mise à jour : hyperglycémie, hypoglycémie de variabilité du glucose et hypoglycémie relative. *électronique Le Journal d'endocrinologie clinique et du métabolisme.*, 1535-4970.
- Phan GQ, Y. C. (1998). Expérience chirurgicale des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et péripancréatiques. *revue de 125 patients. Journal de chirurgie gastro-intestinale. 1998*, 473-482.
- Romero, c. r. (2022). hypoglycemie non diabetique en medecine ambulatoire. *medical*, 50-53.
- Saeed, C. S. (2020). Hypoglycémie sévère due à l'administration de bromocriptine chez un patient non diabétique. *Clearbit*, 513.4361.
- Urgences endocriniennes : reconnaissance et traitement. (2021). *Springer*, 50.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

vezzosi, d. (2016). hypoglycemies chez le sujet non diabetique : quand faut il realiser une epreuve de jeune et comment l interpreter? *press med*, 588-594.