

COMMENT JE TRAITE ...

une hypoglycémie grave chez un patient diabétique

R.P. RADERMECKER (1), J.C. PHILIPS (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Les hypoglycémies sévères sont définies par la nécessité d'une intervention d'une tierce personne et peuvent aller jusqu'au coma profond. Elles peuvent survenir chez le patient traité par insuline, généralement pour un diabète de type 1, ou chez le patient traité par sulfamide, pour un diabète de type 2. Le diagnostic est souvent évident, au moins chez le patient insulino-traité, et doit amener une intervention urgente de la part de l'entourage. Celle-ci doit comprendre un resucrage oral si l'état de conscience le permet ou, à défaut, l'injection de glucagon. Si nécessaire, l'entourage doit faire appel à un médecin qui fera une injection intraveineuse de glucose hypertonique. Le coma hypoglycémique lié à un surdosage absolu ou relatif en insuline devrait, dans la plupart des cas, pouvoir être traité à domicile. Au contraire, le coma induit par un surdosage en sulfamide impose toujours une hospitalisation pour assurer une surveillance adéquate et mettre en route une perfusion intraveineuse prolongée de glucose. Il est indispensable que l'entourage de tout sujet à risque d'hypoglycémie reçoive l'éducation adéquate pour pouvoir appliquer promptement et correctement le meilleur traitement susceptible de permettre au patient diabétique de récupérer rapidement et sans séquelle d'un éventuel coma hypoglycémique.

INTRODUCTION

L'hypoglycémie représente la complication métabolique la plus fréquente chez le patient diabétique et son incidence pourrait encore augmenter avec l'insulinothérapie intensive (1). Les malaises hypoglycémiques, bien ressentis et passant rapidement au resucrage, sont communs chez le patient diabétique de type 1 et représentent souvent le prix à payer pour obtenir un bon contrôle métabolique au long cours (hémoglobine glyquée ou $HbA_{1c} < 7,0\%$, voire idéalement $< 6,5\%$ pour une valeur normale entre 4 et 6 %). Ils sont plus rares chez le patient diabétique de type 2 caractérisé par une obésité et une insulino-résistance. L'hypoglycémie sévère est heureusement plus rare, mais par définition plus grave. Elle est classiquement définie comme une hypoglycémie qui nécessite l'intervention d'une tierce personne pour aider le patient diabétique à s'en sortir, soit en l'aidant au resucrage oral, soit en injectant du glucagon par voie sous-cutanée ou intramusculaire ou encore du glucose par voie intraveineuse (2). Selon le rapport du Groupe d'Etude EURODIAB consacré au diabète de type 1, la proportion de patients avec au moins une hypoglycémie sévère par an est en moyenne de 32 %, avec une valeur minimale de 12 % dans un centre et une valeur maximale de 48 % dans un autre centre (3). Son incidence est

(1) Assistant, (2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine.

HOW I TREAT ... A SEVERE HYPOGLYCAEMIA IN A DIABETIC PATIENT

SUMMARY : Severe hypoglycaemic episodes are defined as need of assistance and may progress to profound coma. They can occur in patients treated with insulin, generally for type 1 diabetes, or in patients receiving sulphonylureas, for type 2 diabetes. Diagnosis is usually obvious, at least in insulin-treated patients, and requires an urgent intervention from the entourage. Such an intervention should comprise the oral administration of carbohydrates with high-glycaemic index if consciousness allows it or, if not, the injection of glucagon. When necessary, people should ask the help of a physician who will inject hypertonic glucose intravenously. Hypoglycaemic coma related to an absolute or relative excess of insulin should, in most cases, be treated at home. In contrast, a hypoglycaemic coma due to a too high dosage of sulphonylurea always requests a hospitalisation in order to carefully supervise the patient and to provide a prolonged intravenous infusion of glucose. It is mandatory that family or entourage members of any diabetic patient at risk to develop severe hypoglycaemia receive a specific education in order to promptly apply the best treatment capable of a rapid and safe recovery from hypoglycaemic coma.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus - Glucagon - Hypoglycaemia - Insulin - Sulphonylurea*

estimée entre 0,1 et 1,2 épisodes par patient et par an chez les patients diabétiques traités par pompe à perfusion continue sous-cutanée d'insuline (4).

L'hypoglycémie résulte d'un taux circulant d'insuline anormalement élevé par rapport à la glycémie ambiante (2). Cette insuline circulante provient soit d'une injection chez le patient insulino-traité (type 1 insulino-dépendant ou type 2 insulino-requérant), soit de la stimulation exagérée de la sécrétion insulino-gène par un médicament insulino-sécrétagogue, le plus souvent un sulfamide hypoglycémiant (sulfonylurée), plus rarement le répaglinide. L'analyse de la littérature et l'expérience clinique révèlent que le risque d'hypoglycémie est très faible chez les patients diabétiques traités par metformine, glitazones ou inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales, sauf si ces médicaments sont pris en association avec l'insuline ou un sulfamide (4). Les causes d'hypoglycémie peuvent être multiples. La plupart du temps, cependant, les hypoglycémies résultent de l'injection d'insuline ou de l'ingestion d'une sulfonylurée à la dose habituelle alors que le patient a pris un repas apportant trop peu de glucides et/ou a pratiqué un exercice physique plus important que d'habitude (fig. 1).

L'hypoglycémie s'accompagne généralement de signes d'alarme induits par la stimulation sympathique, à savoir sensation de fringale, suda-

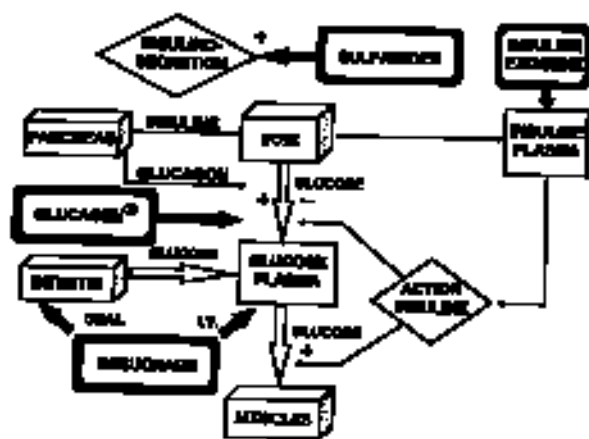


Fig. 1. Représentation schématique de la régulation de la glycémie avec les principaux mécanismes expliquant la survenue d'une hypoglycémie grave (en haut à droite) et les solutions pour assurer une récupération rapide (en bas à gauche).

tions, palpitations, tremblement, ... (2). Ces signes peuvent cependant être absents chez certains patients diabétiques, ou passer inaperçus, ou encore être trop fugaces pour permettre une réponse appropriée de la part du patient. Des signes de neuroglucopénie peuvent alors apparaître (lenteur d'idéation, diplopie, troubles de la conscience, ...), qui peuvent conduire le patient au coma. Contrairement au coma hyperglycémique qui survient lentement, en quelques heures, le coma hypoglycémique survient brutalement, en quelques minutes. Outre cette cinétique d'installation différente, les deux comas se différencient aussi par quelques signes cliniques assez caractéristiques : respiration de Kussmaul, douleurs abdominales et vomissements dans le coma acidocétosique, agitation, contractures musculaires, parfois crises convulsives dans le coma hypoglycémique. Le coma hypoglycémique est rarement mortel et le patient finit généralement par récupérer, suite à l'élimination progressive de l'insuline ou du sulfamide et suite à l'action des divers processus de contre-régulation. Néanmoins, il est important de le diagnostiquer aussi rapidement que possible pour mettre en route le traitement approprié et limiter le risque de séquelles, neurologiques notamment.

Le but du traitement est de rétablir aussi rapidement que possible un état de conscience normal (traitement d'urgence), d'éviter une rechute rapide de l'hypoglycémie (traitement de consolidation) et de prévenir une récurrence de l'accident (traitement de prévention). Les moyens de prévention des accidents hypoglycémiques chez le patient diabétique de type 1, de loin le plus exposé, seront explicités dans un prochain article (5). La présente mise au point rappelle les modalités de prise en charge d'une hypoglycémie grave, non pas par le patient diabétique qui est

incapable de réagir à ce moment, mais bien par l'entourage, qu'il soit médical ou non. Par souci de clarté, nous envisagerons séparément le traitement d'un patient diabétique traité par insuline et celui d'un patient traité par sulfamide.

HYPOGLYCÉMIE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR INSULINE

Le traitement d'un coma hypoglycémique lié à un surdosage absolu ou relatif en insuline repose sur trois modalités qui ont chacune leur spécificité : le resucrage oral, l'injection de glucagon et l'administration de glucose par voie intraveineuse. Dans toute la mesure du possible, le traitement sera fait à domicile, sans hospitaliser le patient, sauf circonstances particulières aggravantes.

Si le patient est encore suffisamment conscient pour ingurgiter une boisson ou des aliments sans risque de fausse route, il convient de privilégier le resucrage par voie orale. Il est généralement conseillé d'administrer l'équivalent de 10 à 20 g de glucose. L'administration peut se faire sous forme solide, généralement 2 à 4 morceaux de saccharose ou mieux de "Dextroenergen", plus facile à administrer et fondant rapidement au contact de la muqueuse buccale. Généralement, cependant, la forme "solution" sera préférée, avec administration de boisson sucrée (100 à 200 ml, par exemple de limonade ou de "coca cola"). Le retour à la conscience sera consolidé par la prise d'un aliment contenant des sucres à résorption plus lente. La difficulté consiste souvent à ne pas tomber dans le piège d'un resucrage excessif qui conduira à une hyperglycémie importante et prolongée. Il faut cependant savoir que l'hyperglycémie suivant le resucrage ne résulte pas seulement de celui-ci; le rebond hyperglycémique post-hypoglycémique (appelé aussi effet Somogyi) s'explique également par la riposte tardive des hormones de la contre-régulation. Aussi, même si le resucrage est raisonnable, une hyperglycémie secondaire est souvent difficile à éviter et l'entourage ne doit pas s'en culpabiliser outre mesure.

Si le patient en est coma, le risque de fausse route est trop important et le resucrage oral forcé sera évité. Il conviendra alors que l'entourage recoure à une injection de glucagon par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire (6). Tous les patients diabétiques traités par insuline, à tout le moins tous les sujets avec un diabète de type 1, devraient recevoir une prescription de glucagon et l'entourage immédiat devrait recevoir l'éducation minimale pour pouvoir se servir utilement de ce médicament aux propriétés salvatrices. Un entraî-

nement préalable est d'autant plus important que le coma hypoglycémique, *a fortiori* s'il est accompagné d'agitation et de convulsions, est une situation particulièrement stressante pour l'entourage, ce qui risque de faire perdre pas mal de moyens à la tierce personne susceptible d'apporter l'aide indispensable. Le glucagon est une hormone qui exerce une puissante stimulation de la glycogénolyse hépatique et de la gluconéogenèse, deux voies biochimiques qui augmentent la production de glucose par le foie (fig. 1). Cette action est extrêmement rapide, permettant une augmentation de la glycémie de 20-40 mg/dl dans les 10-20 minutes suivant l'injection de 1 mg de glucagon, ce qui permet généralement le retour à un état de conscience quasi normal. Néanmoins, cette action est relativement fugace (maximum 1 - 1,5 heures) de telle sorte qu'il convient de consolider l'effet du glucagon par un resucrage oral de consolidation (20 g de glucides dès que l'état de conscience le permet). Cette charge permettra de rétablir un stock suffisant de glycogène hépatique et évitera de voir le patient récidiver son hypoglycémie 1 à 2 heures plus tard. Le glucagon est maintenant fabriqué par génie génétique, tout comme l'insuline, et présenté sous une forme quasi prête à l'emploi (Glucagen® Hypokit, Novo Nordisk, 1 mg) (fig. 2). Il faut savoir que l'injection de glucagon peut donner lieu, chez certains patients, à des vomissements importants (le glucagon est connu pour donner une sidération du transit gastro-intestinal, raison pour laquelle cette hormone est d'ailleurs parfois utilisée en imagerie digestive). Chez les sujets qui tolèrent mal le glucagon sur le plan digestif, il peut être conseillé d'injecter une demi-ampoule et de n'injecter l'autre moitié que si la première est insuffisante et ne permet pas de récupérer un état de conscience suffisant pour permettre un resucrage oral de consolidation.

Enfin, si on ne dispose pas de glucagon ou si le glucagon ne permet pas une restauration suffisante de l'état de conscience, la seule solution sera de recourir à l'administration de glucose par voie intraveineuse. En pratique, ce traitement ne pourra être administré que par un médecin, soit le médecin traitant appelé d'urgence à domicile, soit le médecin urgentiste du SMUR ou au service d'urgences. Le médecin sollicité utilisera du glucose hypertonique et injectera environ 20 à 50 ml à 30-50 %, de façon à administrer de l'ordre de 10 à 25 g de glucose en bolus intraveineux (la dose recommandée chez l'enfant est d'environ 0,5 g de glucose par kilo de poids). Si nécessaire, un relais sera pris par la mise en place d'une perfusion de glucosé à 5 ou 10 % durant quelques heures. La récupération est rapide dans l'immense majorité des cas. Dans le cas contraire, une hospitalisation

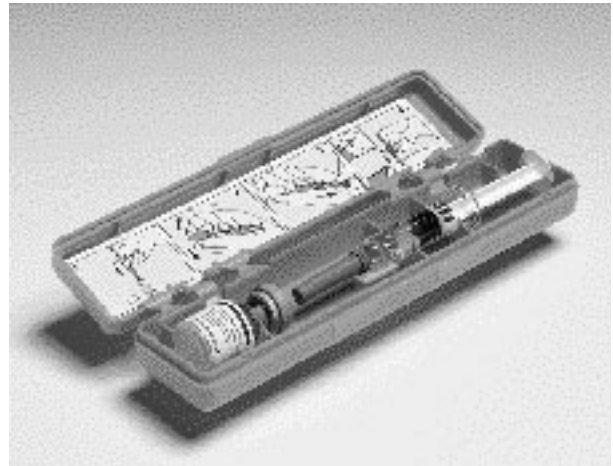


Fig. 2. Illustration du Glucagen® Hypokit, à utiliser par l'entourage en cas de coma hypoglycémique ne permettant plus le resucrage oral.

devra être envisagée. Si le patient reste en coma, il faut suspecter une lésion secondaire cérébrale (notamment chez le patient âgé) et un scanner cérébral devra être programmé dès que possible. Il pourra s'avérer utile d'administrer des corticoïdes de façon à limiter l'œdème cérébral : par exemple, injection intraveineuse de fortes doses d'hydrocortisone (100 mg toutes les 4 heures) ou de méthylprednisolone (40 mg toutes les 6 heures). Il est évident que le pronostic est alors réservé.

HYPOGLYCÉMIE CHEZ UN PATIENT TRAITÉ PAR SULFAMIDE

Les sulfamides hypoglycémisants stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans de façon pharmacologique et non physiologique. En fermant directement les canaux potassiques, ils favorisent l'exocytose de l'insuline alors même que la concentration plasmatique de glucose est déjà basse. Les hypoglycémies qui en résultent sont généralement prolongées en raison de la demi-vie souvent de plusieurs heures de ces médicaments dont certains ont, par ailleurs, des métabolites actifs et/ou pénètrent à l'intérieur de la cellule B. Ainsi, contrairement à ce que l'on pourrait penser de premier abord, les comas hypoglycémiques induits par des sulfamides sont plus graves que ceux induits par l'insuline et requièrent toujours une hospitalisation pour optimiser la prise en charge sur une durée suffisante. Ils surviennent, en général, chez des sujets plus âgés, fragiles sur le plan cardiologique et surtout neurologique, de telle sorte que les séquelles sont souvent plus importantes. Les hypoglycémies induites par les sulfamides peuvent être favorisées, comme pour celles sous insuline, par le saut d'un repas ou par la pratique d'une activité physique intense.

D'autres causes sont plus spécifiquement d'ordre pharmacocinétique, comme une insuffisance rénale retardant l'élimination de la sulfonilurée ou de son métabolite actif ou encore une interaction médicamenteuse par une molécule à forte liaison aux protéines susceptible de déplacer la sulfonilurée et d'augmenter sa fraction libre active (7). Les hypoglycémies induites par les sulfamides sont d'autant plus dangereuses qu'elles concernent des molécules avec longue demi-vie (chlorpropamide) ou avec métabolites actifs (glibenclamide) ou qu'elles surviennent chez des patients âgés, souffrant d'autres pathologies notamment vasculaires (patients coronariens ou avec ischémie cérébrale) (8). Un des avantages des nouveaux insulinosécrétagogues de la famille des glinides (répaglinide, le seul commercialisé en Belgique) consiste en un moindre risque d'hypoglycémie grave en raison d'une demi-vie extrêmement courte (environ 1 heure) et d'une influence négligeable de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du produit (9).

L'hypoglycémie induite par un sulfamide ne sera pas traitée par l'administration de glucagon, contrairement à celle provoquée par l'insuline (4, 6). En effet, l'effet du glucagon sera trop fugace par comparaison à la durée d'action de la sulfonilurée. De plus, le glucagon risquerait de stimuler la sécrétion endogène d'insuline dès que la glycémie remonte. En cas de coma empêchant le resucrage oral, la seule solution consistera donc en l'injection intraveineuse de glucose.

Une autre différence essentielle réside, en effet, dans le fait que le coma, suite à un surdosage absolu ou relatif en sulfamide, est habituellement beaucoup plus prolongé que le coma secondaire à l'injection d'insuline. L'insuline a une demi-vie relativement courte (sauf pour les préparations retard) alors que le sulfamide a une demi-vie plasmatique qui peut atteindre 6-12 heures et une demi-vie biologique encore plus importante. Ainsi, alors que le coma hypoglycémique insulinique est, dans la plupart des cas, rapidement réversible, le coma sur sulfamide peut être caractérisé par des épisodes de résurgence durant les premières 24 à 48 heures. Dès lors, il est habituellement conseillé de maintenir le patient hospitalisé sous une perfusion intraveineuse d'une solution de glucosé à 5 ou 10 % après la phase initiale de resucrage avec du glucosé hypertonique en bolus intraveineux et de n'autoriser la sortie de l'hôpital qu'après 48 heures de surveillance.

CONCLUSION

L'hypoglycémie sévère chez un patient diabétique insulino-traité n'est pas rare et demande

l'instauration d'un traitement d'urgence. Celui-ci doit être administré, si possible par l'entourage immédiat qui doit avoir reçu l'éducation minimale indispensable. Cette dernière vise à reconnaître l'accident hypoglycémique et à appliquer le traitement le plus approprié, soit l'administration orale d'une solution riche en glucides à index glycémique élevé, soit l'injection de glucagon. Si nécessaire, il sera fait appel à un médecin qui, dans la plupart des cas, fera une injection intraveineuse d'une solution de glucosé hypertonique. Rapidement diagnostiquée, l'hypoglycémie, même apparemment grave, est toujours rapidement réversible, habituellement en quelques minutes, et sans séquelle. Les hypoglycémies secondaires à la prise de sulfamide nécessitent une prise en charge spécifique et, en cas de coma, une surveillance plus prolongée à l'hôpital, avec une perfusion de glucose pendant environ 48 heures. Enfin, tout accident hypoglycémique doit faire l'objet d'une enquête minutieuse à la recherche de la cause puis, si nécessaire, d'un ajustement thérapeutique pour prévenir toute récurrence.

RÉFÉRENCES

1. Selam J.L.— Réévaluation du risque hypoglycémique au cours de l'insulinothérapie intensive. In : Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1998.
2. Cryer PE, Fisher JN, Shamon H.— Hypoglycemia (Technical Review). *Diabetes Care*, 1994, **17**, 734-755.
3. The EURODIAB IDDM Complications Study Group.— Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*, 1994, **37**, 278-285.
4. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Hypoglycemia. In : *Ellenberg and Rifkin's Diabetes mellitus : Theory and Practice*. (Fifth Ed.) (H. Rifkin, D. Porte Jr., eds), Elsevier, New York-Amsterdam-London, 1997, 1307-1327.
5. Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, Scheen AJ.— Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, sous presse.
6. Pollack CV Jr.— Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med*, 1993, **11**, 195-205.
7. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Antihyperglycaemic agents. Drug interactions of clinical importance. *Drug Safety*, 1995, **12**, 32-45.
8. Stahl M, Berger W.— Sulfonilurées : pharmacologie et risque hypoglycémique. In : Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1995, 107-119.
9. Scheen AJ.— Le répaglinide (NovoNorm®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 456-459.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.