

LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE, UN PHÉNOMÈNE PAROXYSTIQUE REDOUTÉ CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

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

RÉSUMÉ : Le coma hypoglycémique est une complication redoutée par les patients diabétiques de type 1. Bien que rarement mortel, il peut être la cause d'accidents divers, potentiellement dangereux, en particulier lors de la conduite automobile. L'hypoglycémie altère certainement la qualité de vie par son caractère anxiogène, à la fois pour le patient et pour son entourage. Elle est considérée comme un frein important dans la quête de la normoglycémie chez le patient diabétique de type 1. Étant la résultante de la conjonction de nombreux facteurs, le coma hypoglycémique n'est pas toujours facile à prévenir et survient parfois de manière paroxystique, sans réelle cause évidente. Après avoir défini les différents seuils d'hypoglycémie, nous aborderons la physiopathologie de l'hypoglycémie insuliniq ue et de sa contre-régulation hormonale et nous décrirons le phénomène de désensibilisation vis-à-vis de l'hypoglycémie observée chez certains sujets. Ces éléments permettront de mieux comprendre les raisons d'une survenue rapide, et parfois inattendue, d'un coma hypoglycémique chez un patient diabétique. Quelques conseils pratiques seront également donnés pour limiter le risque de ce phénomène paroxystique chez le patient diabétique de type 1.

HYPOGLYCAEMIC COMA, A FEARED PAROXYSMAL PHENOMENON IN TYPE 1 DIABETIC PATIENT

SUMMARY : The hypoglycaemic coma is a severe complication for type 1 diabetic patients. Rarely fatal, it may be associated with various paroxysmal accidents, potentially harmful, especially during driving. Hypoglycaemia certainly alters the quality of life because it markedly increases the anxiety of both the patient and his/her family. It is considered as a major limiting factor in the glycaemic management of type 1 diabetic patients. Being the consequence of numerous causal factors, hypoglycaemic coma is not always easy to prevent and may occur as a paroxysmal phenomenon, sometimes without obvious contributing circumstances. After having defined the various hypoglycaemic thresholds, we will analyse the pathophysiology of insulin-induced hypoglycaemia and of its hormonal counterregulation, and we will describe the hypoglycaemia unawareness phenomenon. These elements should help to better understand why a hypoglycaemic coma may suddenly occur in a diabetic patient. Some advices will also be given to reduce the risk of such a paroxysmal complication in patients with type 1 diabetes.

KEYWORDS : *Coma - Driving - Hormonal counterregulation - Hypoglycaemia - Insulin - Type 1 diabetes*

INTRODUCTION

Le patient diabétique de type 1 est confronté à une maladie chronique dont la prise en charge est particulièrement difficile. En effet, il doit faire face à deux objectifs opposés : d'une part, il doit éviter l'hyperglycémie chronique pour prévenir les complications tardives; d'autre part, il doit éviter les hypoglycémies susceptibles de le précipiter rapidement vers un coma hypoglycémique. De nombreux patients, notamment les adolescents, préfèrent privilégier le court terme (en l'occurrence éviter les hypoglycémies) au détriment du long terme, ce qui les amène souvent à consacrer une hyperglycémie au long cours, extrêmement dommageable à terme. Mettre en œuvre des stratégies pour éviter les phénomènes paroxystiques hypoglycémiques chez le patient diabétique de type 1 représente donc un objectif primordial en diabétologie (1).

L'hypoglycémie fait partie intégrante de la vie du patient diabétique de type 1 (2). Diverses études ont estimé que la plupart des sujets avec ce type de diabète passent 10 % de leur temps avec une glycémie inférieure à 60 mg/dl (3,3 mmol/l), phénomène particulièrement bien révélé depuis peu par le monitoring continu de la concentration de glucose interstitiel (3). De plus,

les patients diabétiques de type 1 présenteraient, en moyenne, deux hypoglycémies symptomatiques par semaine et une hypoglycémie sévère par an (2,4). L'hypoglycémie est certainement le problème métabolique sévère le plus fréquent lors d'une insulinothérapie intensifiée. Comme cela est clairement établi depuis le « Diabetes Control and Complications Trial » (DCCT), une insulinothérapie intensifiée retarde la survenue des complications micro- et, dans une moindre mesure, macro-vasculaires (5). Cependant, ce bénéfice est obtenu au prix d'une augmentation de l'incidence et de la gravité des hypoglycémies. En effet, dans cette étude, la fréquence des hypoglycémies sévères était multipliée par trois dans le groupe bénéficiant du traitement intensif par rapport au groupe bénéficiant du traitement conventionnel (62 *versus* 19 épisodes pour 100 patients et par an). Au vu de ces résultats, l'hypoglycémie constituerait pratiquement le prix à payer pour obtenir un contrôle adéquat du diabète dans le but de prévenir les complications à long terme. Même si ce point reste controversé, l'hypoglycémie représente un facteur limitant à l'obtention d'un bon contrôle glycémique (4).

Les principales causes d'hypoglycémie, tout comme les modalités de les prévenir et les traiter, ont été abordées dans deux articles récents de la revue (6,7). Après un bref rappel des définitions de l'hypoglycémie, nous décrirons la physiopathologie de la contre-régulation glycé-

(1) Assistant clinique

(2) Professeur, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège

mique afin de mieux éclairer les mécanismes sous-tendant l'apparition brutale du coma hypoglycémique. Nous insisterons sur l'importance de l'éducation du patient diabétique de type 1, seule garante de l'atteinte des deux objectifs définis ci-dessus.

DÉFINITIONS

HYPOGLYCÉMIE

L'hypoglycémie est un syndrome clinique et biologique consistant en un abaissement anormal de la concentration en glucose du plasma, associé à des manifestations cliniques. Les troubles que l'on peut attribuer avec certitude à une hypoglycémie, grâce au dosage simultané de la concentration plasmatique de glucose, sont divers et protéiformes. Ils ne sont jamais pathognomoniques si bien que le critère d'hypoglycémie ne peut être que biologique (< 3 mmol/l ou 55 mg/dl). L'hypoglycémie est désagréable, impressionnante et anxiogène et, à ce titre, elle altère significativement la qualité de vie et constitue un frein dans la quête de la normoglycémie (4).

HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE

Une hypoglycémie est qualifiée de sévère lorsqu'elle requiert l'intervention d'une tierce personne pour la juguler. L'hypoglycémie sévère peut donc regrouper toutes les hypoglycémies responsables d'un état de vigilance inadéquat, avec l'impossibilité de se resucrer soi-même. Le cas extrême est le coma hypoglycémique où il existe une perte de conscience du patient. Souvent spectaculaire, surtout s'il s'accompagne de crises convulsives, il est exceptionnellement dangereux. Cependant, certaines études estiment que 2 à 4 % des décès chez les patients diabétiques de type 1 pourraient résulter, directement ou indirectement, d'un coma hypoglycémique (4). La correction de l'hypoglycémie sévère est obtenue soit par un resucrage oral (uniquement si l'état de conscience le permet) avec une aide extérieure, soit par l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de glucagon, soit encore par l'injection de glucose par voie intraveineuse (7).

SIGNES NEUROVÉGÉTATIFS OU ADRÉNERGIQUES

L'hypoglycémie entraîne différentes manifestations cliniques résultant de l'activation du système neurovégétatif, adrénérgerique et cholinergique (8). Les signes et symptômes autonomes en relation avec l'hypoglycémie sont repris dans le tableau I. Ces réactions neurové-

gétatives représentent des signes d'alerte pour le patient, lui permettant d'entreprendre les démarches nécessaires de resucrage adéquat pour corriger l'hypoglycémie. Ces manifestations sont associées à l'activation de la contre-régulation hormonale, avec libération de glucagon, d'ACTH («adrenocorticotrop hormone») et de cortisol, d'hormone de croissance (GH ou «growth hormone») et, principalement, des catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Cette contre-régulation permet de contrecarrer l'hypoglycémie par les effets hyperglycémisants des hormones citées, même en l'absence de resucrage.

Le seuil glycémique déclenchant ces réactions neurovégétatives et hormonales varie d'un patient à l'autre. Il est surtout lié à l'équilibre glycémique antérieur du patient (tableau II). En effet, un sujet mal contrôlé (hyperglycémie chronique) pourra ressentir ces symptômes et présenter ces signes bien avant que la concentration du glucose sanguin n'atteigne le seuil d'hypoglycémie biologique (< 55 mg/dl). Ce type de patient peut être difficile à équilibrer en raison de resucrages prématurés basés sur la symptomatologie adrénérgerique et non sur le dosage de la glycémie capillaire, ce qui contribue à entretenir l'hyperglycémie au long cours. A l'inverse, un patient trop bien équilibré - proche de la normoglycémie, ce qui s'accompagne généralement de longues périodes hypoglycémiques asymptomatiques, décelées par le monitoring continu du glucose (3), pourra ne plus ressentir ces symptômes d'alerte, par limitation, voire absence, de contre-régulation hormonale (« hypoglycaemia unawareness » des auteurs anglo-saxons) (9,10). La solution sera alors d'autoriser une certaine remontée de la moyenne glycémique (et donc du taux d'hémoglobine glyquée) de façon à restaurer le seuil de sensibilité à l'hypoglycémie et à éviter des accidents hypoglycémiques graves.

SIGNES NEUROGLUCOPÉNIQUES

Les signes et symptômes neuroglucopéniques sont repris dans le tableau I. Les manifestations de la neuroglucopénie se répartissent par étapes topographiques de gravité croissante, dépendant de la carence relative en glucose de la zone cérébrale correspondante : corticale, puis sous-corticale, puis mésencéphalique puis, enfin, myélocéphalique (11). Le seuil neuroglucopénique étant directement en relation avec la concentration en glucose, il est peu variable chez le même patient ou d'un patient à l'autre, hormis en cas de désensibilisation à court terme (Tableau II).

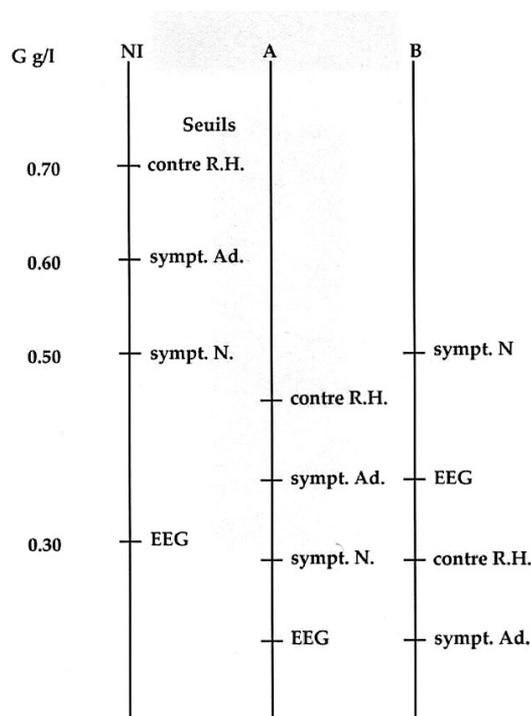
TABLEAU I : SIGNES ET SYMPTÔMES NEUROGLUCOPÉNIQUES EN FONCTION DE LA LOCALISATION CÉRÉBRALE (COLONNE DE GAUCHE) ET MANIFESTATIONS CLINIQUES NEURO-VÉGÉTATIVES PAR ORDRE DE FRÉQUENCE DÉCROISSANTE (COLONNE DE DROITE).

Hypoglycémie Signes de neuroglucopénie	Réponse neurogène Signes neurovégétatifs
Cortical - Désorientation, confusion, trouble de la concentration - Parole incohérente - Perception vague, paresthésies - Somnolence - Perte de contact avec l'environnement	Sudation Tremblements Fatigue Pâleur
Sous-corticoencéphalique - Incapacité à discriminer les sensations et à répondre aux stimuli - Activité motrice non contrôlée - Signes d'activité sympathique accrue - Dilatation pupillaire	Fringale Vertiges
Mésencéphalique - Spasmes toniques - Déviation des yeux - Réflexe plantaire en extension - Perte des mouvements oculaires conjugués	Anxiété Nervosité Palpitations Paresthésies Nausées Vomissements
Préméyéncéphalique - Spasmes en extension des extrémités induits par rotation de la tête	Soif
Myélocéphalique - Coma, respiration superficielle - Bradycardie - Myosis fixe - Hypothermie - Hyporéflexie	Hypertension artérielle Trouble du rythme cardiaque Œdème aigu pulmonaire Hypertension artérielle pulmonaire Angor

Tout patient diabétique traité par insuline présentant brutalement un comportement anormal (coup de fatigue, propos incohérents, désorientation ou confusion, incoordination motrice, ...) doit, *a priori*, être considéré comme présentant un malaise hypoglycémique. Dans toute la mesure du possible, l'hypoglycémie doit être authentifiée par une mesure capillaire avant d'entreprendre rapidement un resucrage. Si la mesure glycémique ne peut être réalisée, un resucrage oral doit être proposé d'emblée pour éviter l'évolution rapide vers un coma hypoglycémique qui nécessitera alors, comme seul recours, l'injection de glucagon ou de glucose (7).

TABLEAU II : MODIFICATIONS DES SEUILS NEUROVÉGÉTATIF ET NEUROGLUCOPÉNIQUE EN FONCTION DU TYPE DE DÉSENSIBILISATION DU PATIENT DIABÉTIQUE.

- Chez le sujet normal (NI),
- Chez le patient diabétique avec désensibilisation aiguë transitoire (A),
- Chez le patient diabétique avec désensibilisation chronique (B)



A = désensibilisation globale telle qu'on l'observe en quelques jours ou même quelques heures d'hypoglycémie modérée. L'ensemble des seuils est abaissé, de façon transitoire.

B = désensibilisation chronique, avec désensibilisation hypothalamo-hypophysaire mais seuils de neuroglucopénie restant normaux ou même plus élevés. On l'observe fréquemment chez le diabétique insulino-dépendant ancien ne percevant plus les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie.

Contre R.H. = contre régulation hormonale
Sympt. Ad. = symptômes neurovégétatifs.
Sympt. N. = symptômes neuroglucopéniques.
EEG = signes électro-encéphalographiques

EVOLUTION DE LA CONTRE-RÉGULATION HORMONALE

L'homme sain est doté d'un système très performant de contre-régulation à l'hypoglycémie, mettant en jeu plusieurs hormones hyperglycémiantes dont la sécrétion se fait selon une hiérarchie bien établie (glucagon, puis catécholamines, puis cortisol et hormone de croissance). Une hypoglycémie induite par une perfusion d'insuline chez l'homme sain entraînent systématiquement des symptômes neurovégétatifs avant l'apparition des manifestations neuroglucopéniques (12). De plus, la contre-

régulation lui permettra de récupérer de son hypoglycémie sans intervention extérieure.

Chez le patient diabétique de type 1, la contre-régulation s'altère au long cours. La réponse en glucagon est la première à être déficiente. Normalement, le glucagon représente la première ligne de défense contre l'hypoglycémie: cette hormone exerce un effet hyperglycémiant rapide par augmentation de la production hépatique de glucose, en stimulant d'abord la glycolyse, puis la gluconéogenèse. L'atteinte de la seconde ligne de défense (catécholamines) apparaît plus tard, surtout lorsque s'installe une neuropathie autonome (13). L'adrénaline et la noradrénaline exercent des effets hyperglycémiant précoces via un effet agoniste sur les récepteurs β_2 et α , ce qui conduit à une stimulation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'utilisation périphérique de ce substrat. On comprend donc les dysfonctionnements qui peuvent arriver chez les patients diabétiques de type 1 privés des réponses sécrétoires en glucagon et en catécholamines. Il en résultera un émoussement, puis une disparition des signes d'alarme adrénergiques, associés à une réduction, puis à une absence de l'effet hyperglycémiant précoce de ces deux hormones. L'abolition des signaux d'alarme (privant le patient d'un resucrage préventif) et l'absence de contre-régulation hormonale adéquate aggravent l'hypoglycémie en importance et en durée. En outre, le délai de récupération sera fonction des caractéristiques de la cause iatrogène (par exemple, la dose et la durée d'action de l'insuline injectée).

Lorsque les signes neuroglucopéniques (par ailleurs tardifs) sont les seuls restants, ils sont souvent mal perçus par le patient diabétique de type 1 qui ne les reconnaît pas, les interprète mal ou n'est plus à même d'y faire face. Le paroxysme de cette anomalie aboutit au coma hypoglycémique, sans signes avant-coureurs, traduisant l'atteinte myélocéphalique. La riposte tardive en ACTH, cortisol et hormone de croissance est incapable de prévenir le coma hypoglycémique, mais pourra contribuer à en limiter la durée. La plupart du temps, le patient diabétique sortira, tôt ou tard, de son coma hypoglycémique suite à cette contre-régulation hormonale tardive et l'épuisement de l'action de l'insuline injectée. Les modifications des seuils neurovégétatif et neuroglucopénique chez le patient diabétique de type 1 sont illustrées dans le tableau II.

COMA HYPOGLYCÉMIQUE

Contrairement au coma hyperglycémique, le coma hypoglycémique survient presque toujours brutalement. Il est la conséquence d'un excès relatif ou absolu en insuline par rapport aux besoins du patient. Même s'il survient plus fréquemment chez le patient diabétique privé de la contre-régulation hormonale qui vient d'être décrite, il peut être observé chez tout patient diabétique de type 1. Dans ce cas, la chute glycémique est tellement rapide que le délai entre l'apparition des signes adrénergiques et des signes neuroglucopéniques est insuffisant, ce qui limite le temps disponible pour entreprendre la démarche de resucrage. Chez le sujet avec une neuropathie autonome qui ne présente plus aucun signe d'alerte adrénergique, la neuroglucopénie conduit insidieusement au coma. L'éducation diabétique joue un rôle primordial et est la garante d'une limitation de ce nombre d'événements (6).

Le coma hypoglycémique peut certainement avoir des conséquences à court terme et, peut-être aussi, à long terme. L'innocuité des comas hypoglycémiques à répétition a été mise en doute depuis que plusieurs travaux ont fait apparaître un risque de détérioration des fonctions intellectuelles au long cours (10). Il s'agit cependant là d'une problématique complexe, par ailleurs controversée (14), qui sort de la thématique spécifique de cet article. Dans ce numéro consacré aux phénomènes paroxystiques, nous centrerons plutôt notre attention sur les conséquences immédiates du coma hypoglycémique.

La carence en glucose peut entraîner des dommages cérébraux irréversibles, voire le décès. Il est cependant rare que le patient diabétique émerge d'un coma hypoglycémique avec des séquelles neurologiques irréversibles (un foyer de focalisation neurologique transitoire peut parfois être observé avec récupération habituellement rapide). Par contre, les accidents liés à un coma hypoglycémique sont probablement beaucoup plus fréquents, comme les chutes, les accidents domestiques ou les accidents de voiture. La problématique de la conduite automobile chez le patient diabétique traité par insuline et du risque d'hypoglycémie susceptible d'occasionner des accidents de la route est un sujet particulièrement critique qui a fait l'objet de nombreuses publications au cours de ces dernières années (15,16). Il a été démontré qu'une hypoglycémie progressive, induite expérimentalement chez des sujets en situation de conduite sur un simulateur, entraîne une diminution des performances de conduite, non reconnue par le

sujet par ailleurs, pour des valeurs glycémiques comprises entre 47 et 65 mg/dl (17). Une étude de la même équipe a montré un retard important dans les manœuvres correctrices (resucrage) qui ne sont entreprises par le sujet que lorsque la glycémie descend en-dessous de 50 mg/dl (18). Ces deux études montrent donc que le patient diabétique de type 1 est susceptible de conduire de nombreuses minutes en état d'hypoglycémie modérée, parfois responsable de conduites automatiques ou inappropriées, dangereuses pour lui-même ou pour autrui (16). Il n'est donc pas étonnant que le risque d'accidents de voiture chez des patients diabétiques de type 1 (contrairement aux patients diabétiques de type 2, même insulino-traités) soit supérieur à celui d'une population témoin non diabétique (19), même si une telle différence n'a pas été rapportée dans toutes les études (15). L'éducation des patients diabétiques, ici plus que partout ailleurs, est donc capitale. Il est recommandé de pratiquer une autosurveillance de la glycémie avant toute prise du volant et de façon intermittente en cas de conduite prolongée. Enfin, tout patient diabétique traité par insuline doit avoir dans son véhicule un matériel de resucrage et s'arrêter immédiatement en cas de la moindre suspicion d'hypoglycémie débutante.

CONCLUSIONS

Le coma hypoglycémique est une complication sévère. Rarement fatal, il peut néanmoins être responsable de comorbidités et altère significativement la qualité de vie des patients diabétiques de type 1. Sa survenue rapide et souvent inattendue en fait une complication paroxystique qu'il n'est pas toujours aisé de prévenir. Un rôle important incombe néanmoins à l'éducation du patient diabétique et surtout, en cas de coma, à l'éducation de son entourage afin que ce dernier prenne les mesures d'urgences qui s'imposent, si possible l'administration de glucagon. La peur du coma hypoglycémique reste un frein majeur à l'obtention d'un bon équilibre glycémique garant de la limitation de la survenue de complications micro- et macro-angiopathiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Grimaldi A, Slama G, Tubiana-Rufi N, et al.— L'hypoglycémie du patient diabétique. *Diabetes Metab*, 1997, **23**, 100-108.
2. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. — Frequency and morbidity of severe hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabetic Med*, 1993, **10**, 238-245.
3. Radermecker RP, Magis D, Selam JL, Scheen AJ. — Comment j'explore ... la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 164-167.
4. Cryer PE.— Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 937-948.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and the progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
6. Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, et al.— Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 361-368.
7. Radermecker RP, Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite...une hypoglycémie grave chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 119-122.
8. Service FJ.— Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1144-1152.
9. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, et al.— Defective glucose counterregulation after strict control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 1376-1383.
10. Smith D, Amiel SA. — Hypoglycaemia unawareness and the brain. *Diabetologia*, 2002, **45**, 949-958.
11. Virally ML, Guillausseau PJ.— Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab*, 1999, **25**, 477-490.
12. Cryer PE.— Glucose counterregulation : the prevention and correction of hypoglycaemia in humans. *Am J Physiol*, 1993, **264**, E 149-E 155.
13. Luyckx A, Scheen A, Castillo M, et al.— *Les hormones de la contre-régulation et le métabolisme des glucides*. In : Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1985, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, p. 35-52.
14. Selam JL.— Risque cognitif des hypoglycémies répétées chez le diabétique. *Diabetes Metab*, 1998, **24**, 167-172.
15. MacLeod KM.— Diabetes and driving : towards equitable, evidence-based decision-making. *Diabet Med*, 1999, **16**, 282-290.
16. Frier BM.— Hypoglycemia and driving performance. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 148-150.
17. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W.— Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes*, 1993, **42**, 239-243.
18. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, et al.— Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness, and correction. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 163-170.
19. Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, et al.— Diabetes and driving mishaps : frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2329-2334.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr RP Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège
E-mail : Regis.Radermecker@student.ulg.ac.be