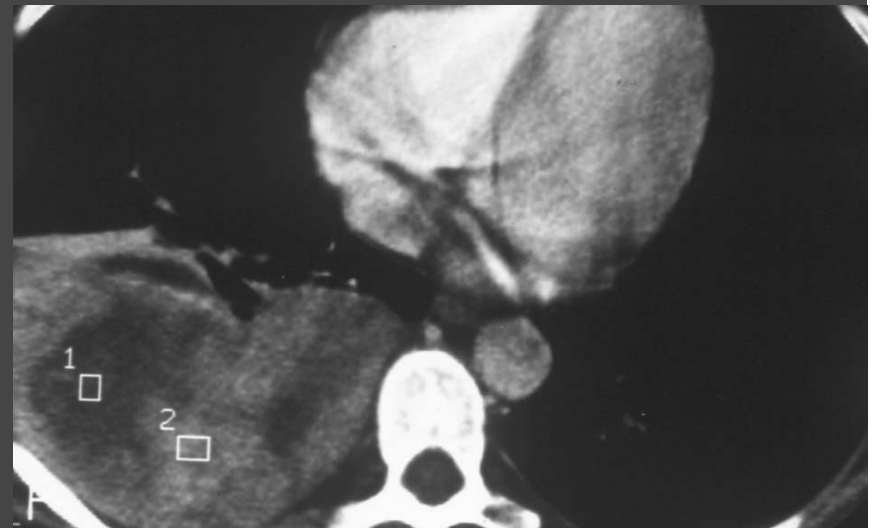
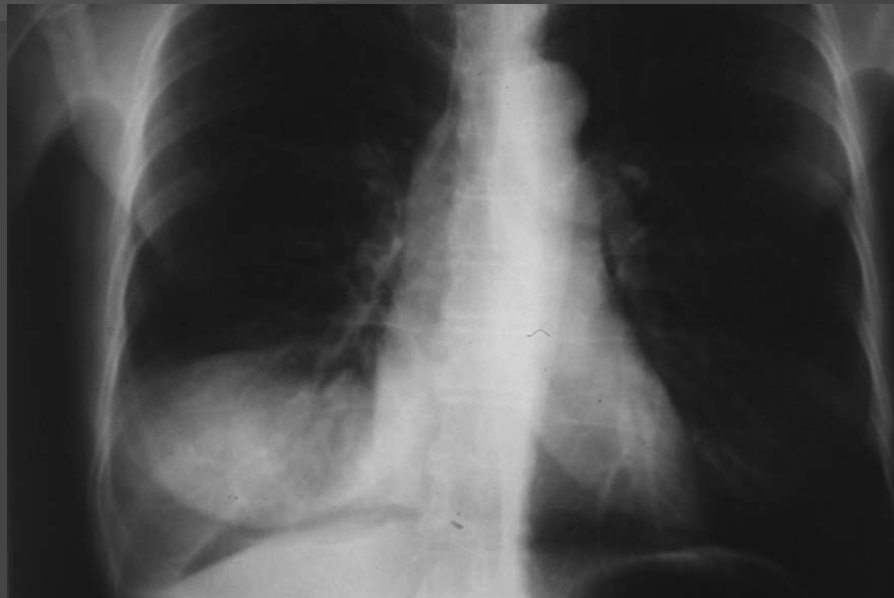


Mesothelioma



HYPOGLYCEMIE CHEZ UN SUJET NON DIABETIQUE

JEUNE (+ 5h)

AVEC CONTEXTE PATHOLOGIQUE

**Atteinte hypophysaire
surrénalienne
Insuffisance hépatique
Dénutrition
Exercice physique +++
(septicémie, grossesse,
insuffisance cardiaque
+ acidose lactique)**

**Tumeurs
mésenchymateuses**

SANS CONTEXTE PATHOLOGIQUE

Insulinome

Factice

Médicaments

**Auto
immune**

Fasting test

Conditions

- Patient admitted under medical and paramedical surveillance
- Total fast
 - Sufficient non-calorific fluid intake
 - Interruption of non-essential medication
- Duration: 72 hours in absence of hypoglycaemia

Examinations

- Capillary glycemia every 2h
- Venous glycemia every 6h until glycemia $< 0.60\text{g/L}$ then every 2h and in case of clinical symptoms
- If venous glycemia $< 0.60\text{g/L}$, assay insulinemia, C-peptide, proinsulin, hydroxybutyrate + screen for sulfonamides and meglitinides
- According to context, anti-insulin antibodies and anti-insulin-receptor antibodies

Hypoglycemia: Interpretation of laboratory tests*

Symptoms, signs, or both	Glucose (mg/dL)/(mmol/L)	Insulin (microU/mL)/(pmol/L)	C-peptide (nmol/L)/(ng/mL)	Proinsulin (pmol/L)	Beta-hydroxybutyrate (mmol/L)	Glucose increase after glucagon (mg/dL)/(mmol/L)	Circulating oral hypoglycemic agent	Antibody to insulin	Diagnostic interpretation
No	<55/3	<3/20.8	<0.2/0.6	<5	>2.7	<25/1.4	No	No	Normal
Yes	<55	>>3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg (Pos)	Exogenous insulin
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PGBH
Yes	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Yes	Neg	Oral hypoglycemic agent
Yes	<55	>>3	>>0.2 [¶]	>>5 [¶]	≤2.7	>25	No	Pos	Insulin autoimmune
Yes	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg	IGF ^Δ
Yes	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	Not insulin (or IGF)-mediated

Neg: negative; Pos: positive; PGBH: post gastric bypass hypoglycemia; NIPHS: noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome; IGF: insulin-like growth factor.

* Patterns of findings during fasting or after a mixed meal in normal individuals with no symptoms or signs despite relatively low plasma glucose concentrations (ie, Whipple's triad not documented) and in individuals with hyperinsulinemic (or IGF-mediated) hypoglycemia or hypoglycemia caused by other mechanisms.

¶ Free C-peptide and proinsulin concentrations are low.

Δ Increased pro-IGF-II, free IGF-II, IGF-II/IGF-I ratio.

Original table modified for this publication to include mmol/L equivalent data. Reproduced with permission from: Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709. Copyright © 2009 The Endocrine Society.

Fasting test: results

Venous glycaemia

<0.45 g/l

Insulin <3 mIU/l and
C-peptide < 0.6 ng/ml

Hypoglycaemia non
related to endogenous
hyperinsulinism
Or
Injections of insulin
analogues not
recognised by assay
Or
Healthy subject

Insulin > 3 mIU/l and C-
peptide C > 0.6 ng/ml

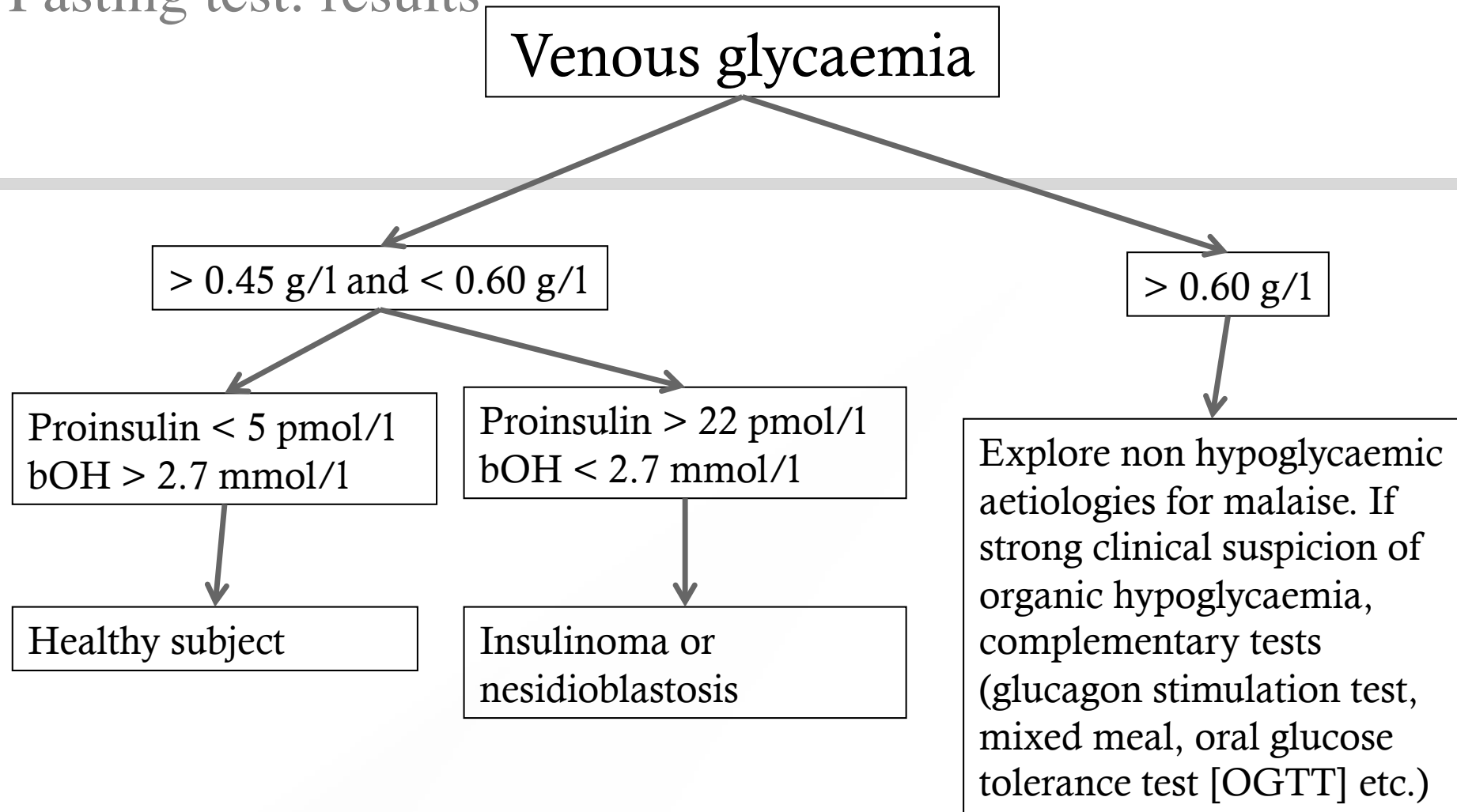
Insulinoma nesidioblastosis
Or
Occult intake of
sulfonamide or glinide
Or
Auto-immune
hypoglycaemia

Insulin >> 3mIU/l and
C-peptide < 0.6 ng/ml

Injection of exogenous
insulin

d'après A Agin Ann Endocrinol 2013

Fasting test: results



d ' après A Agin Ann Endocrinol 2013

Imagerie des insulinomes

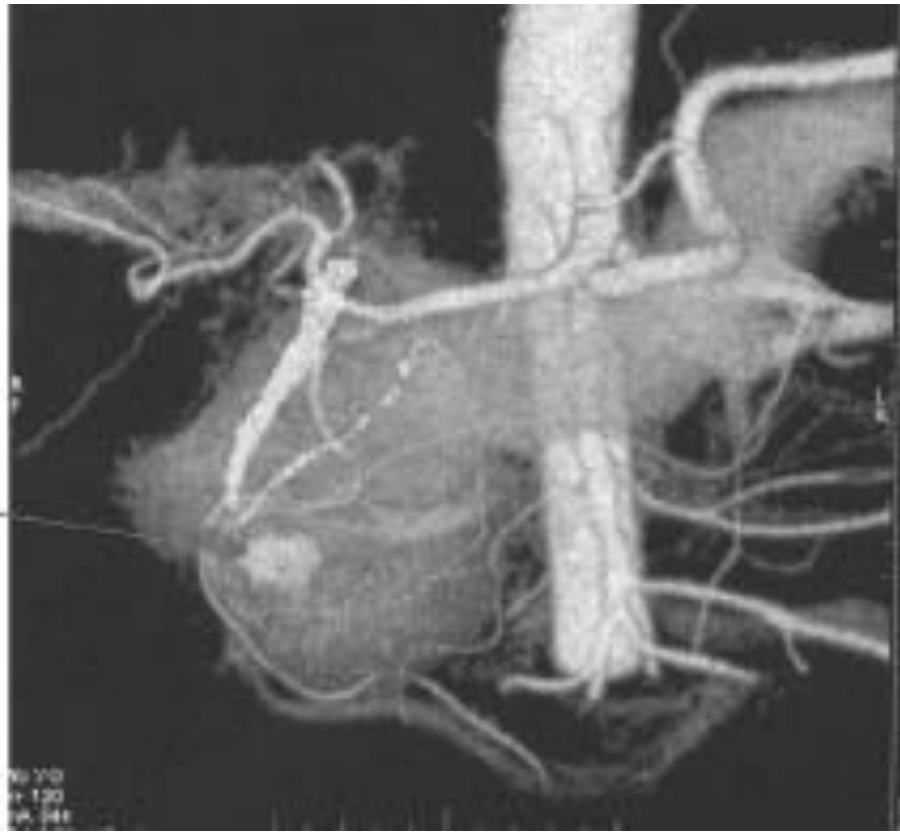
- **TDM hélicoïdal ,multidetecteur avec coupes fines** sensibilité de 94% ,
- Coupes jointives de 0,6 à 7mm
- Séquences d' acquisition : injection temps précoce, retour veineux, séquence tardive
- Temps artériel :20-30sec ,temps pancréatique : 40-50 sec, temps portal :70-80 sec , temps tardif : 3 à 7 mn
- Insulinome =hypervasculaire bien limité,parfois kystique avec calcifications

Imagerie des insulinomes

- **Échographie endoscopique (AG)** sensibilité 80 à 94% 2 à 3mm le plus svtt homogène, hypoechogène, régulière les t isoéchogènes (6%) mal visualisées ou t pédonculées ,t de tête visualisation de 83-100%, mais queue que 37-60%
- Permet relations structures vasculaires et ponction guidée (Ki67)
- **Combinaison TDM coupes fines et échoendo: sensibilité 100%**

Imagerie des insulinomes

- **IRM** 2^{ème} intention ,séquence en diffusion, T1,T2 , fatfree, injection Gadolinium
- Hypo en T1, Hyper en T2,



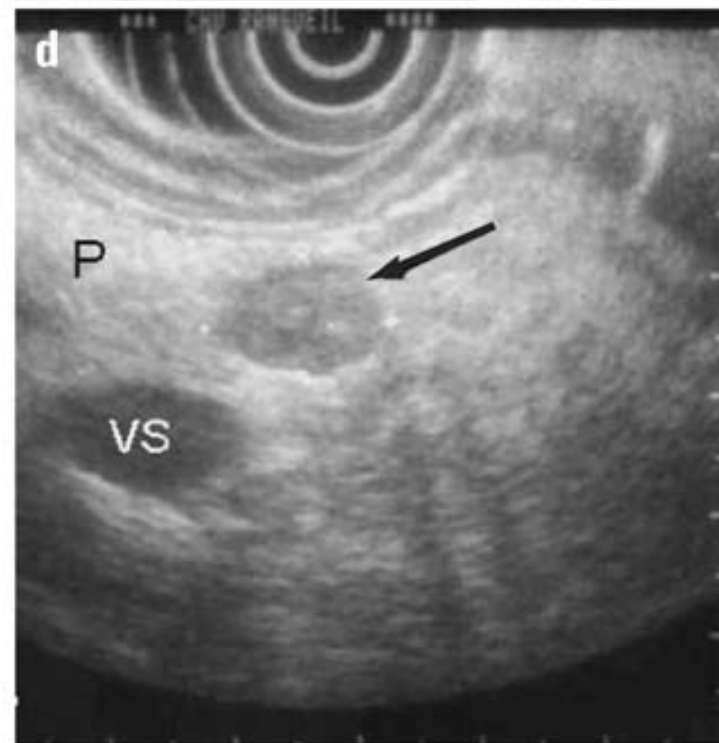
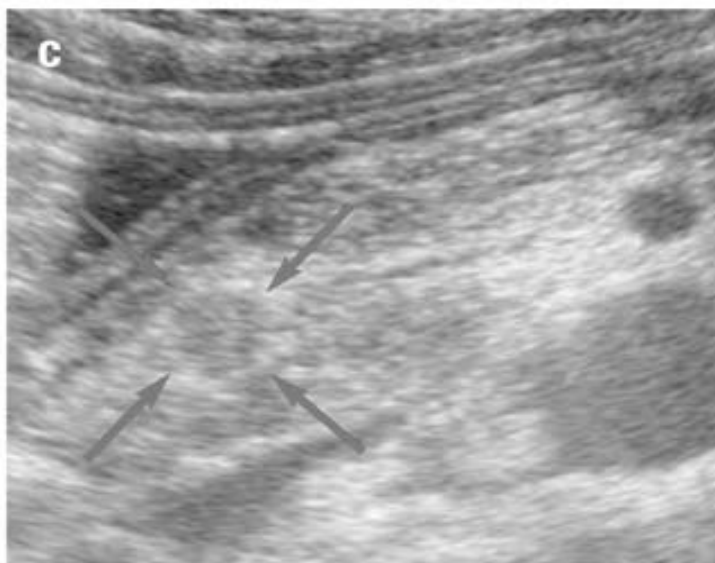
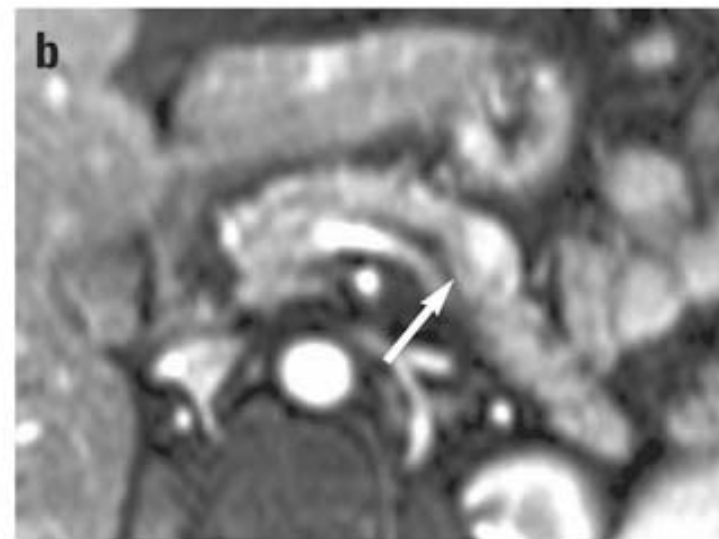
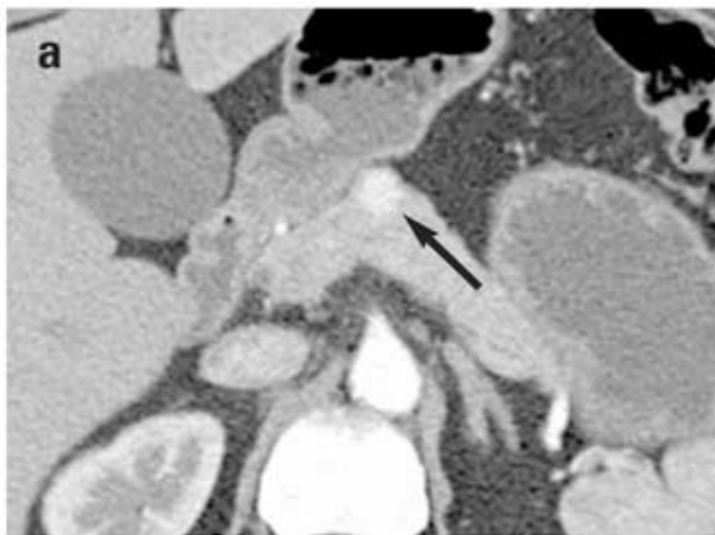


Figure 1. Diagnostic topographique des insulino-
mes : a) examen tomodensitométrique (temps arté-
riel), b) IRM pancréatique, c) échographie transpa-
riétale, d) échoendoscopie pancréatique.

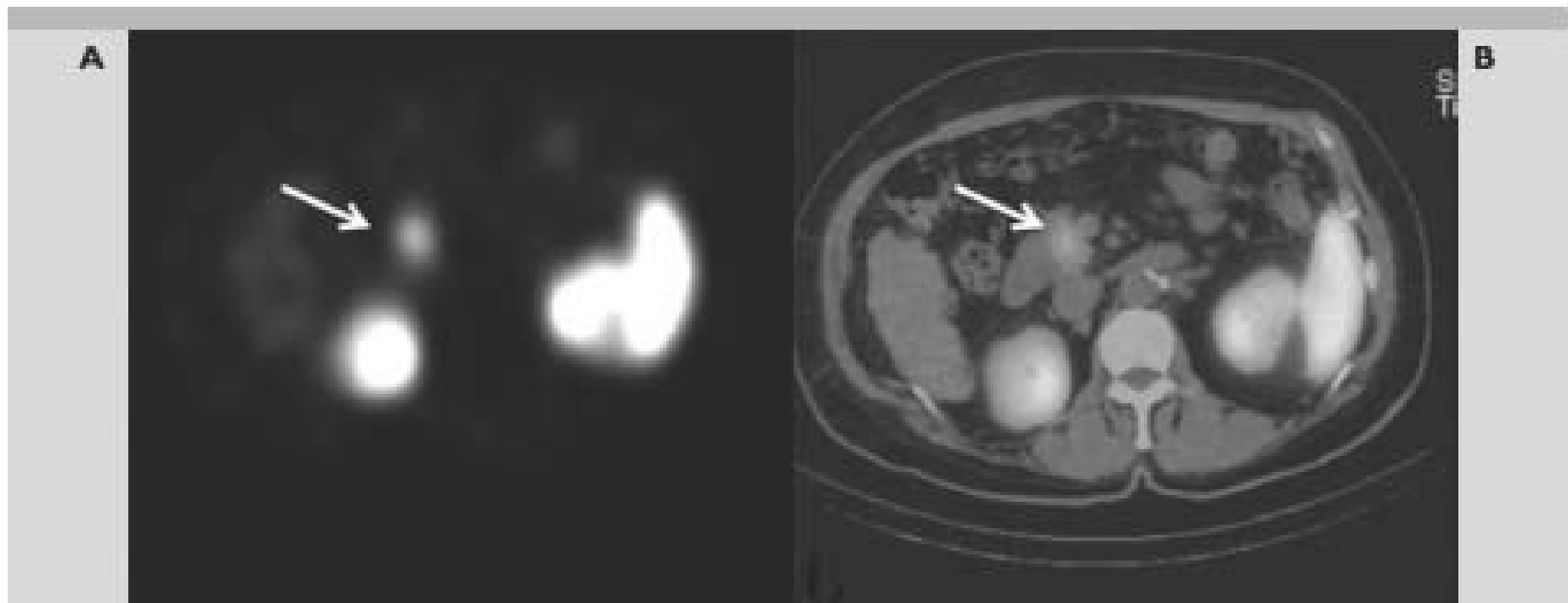


Figure 4. Image d'insulinome, CT et scintigraphie à l'ostreoscan

(Tirée de réf.¹¹ avec autorisation).

A. Insulinome dans la tête du pancréas (cf. flèche), scintigraphie à l'ostreoscan (SPECT). **B.** Images fusionnées SPECT/CT.

A Dufey Rev Med Suisse 2013

Imagerie des insulinomes

- Stimulation artérielle calcique avec prélèvements veineux hépatiques: sensibilité 87.5-100%, **mais invasif, pas utilisée en routine**, réservée pour une forte suspicion d'insulinome occulte malgré les différents moyens d'imagerie préop et lésions multiples d'aspect bénin (celle qui secrète !)
- Scintigraphie à somatostatine: que 50% insulinomes ont des récepteurs somatostatine
- Scintigraphie Dotatoc meilleur examen ?

Localisation et chirurgie/insulinomes

B Abdoud, world J Gastroenterol, 2008;14(5):657-665

- Peropératoire pour prévoir enucleation ou pancreatectomie(distance du Wirsung)
 - échographie intraopératoire :sensibilité > 95% tête, tumeur > 2-3 mm
 - Palpation chirurgical: sensibilité de 90% (difficultés si atcds de pancréatite)
 - Combinaison : sensibilité proche 100%

Hypoglycémie auto-immune ou Maladie de Hirata

- Rapportée initialement 1970 par des Japonais (souvent associée à d'autres maladies auto-immunes: maladie de Basedow, polyarthrite rhumatoïde, lupus)
- Plus de 200 cas rapportés (Japonais et Coréens)
- Porteur de l'allèle HLA-DR4 dans 96% (typage HLA 10-30 X plus chez Japonais et Coréens/caucasiens)
- Dans 70% cas, patients exposés à certains médicaments qui possèdent un groupement SH (méthimazole 48%, alpha mercaptopropionyl glycine 43%, glutathion 8%, pénicillamine, imipénème)
- Pas d'injection d'insuline antérieure
- *Cavaco 2001 Eur j Endocrinol 145:311-316*

Hypoglycémie auto-immune ou Maladie de Hirata

- Caucasiens, peu HLA DR4 (2/6), pas d'auto-immunité autre mais médicament ayant une possible antigénicité croisée avec l'insuline (médicament contenant un radical SH et ayant un pont disulfure)
- 80% des patients rémission 3 mois après arrêt des médicaments incriminés
- 3 cas (7 pancréatectomies) hyperplasie des cellules- β , rôle des AC présents de longue date qui induisent prolifération des cellules? Explique le taux de peptide C augmenté)

Moreira, 2004, Sao Paulo Med J; 122(4): 178-180

Hypoglycémie auto-immune ou Maladie de Hirata

- Diagnostic : Ac anti Insuline = Ac polyclonaux ou monoclonaux, mêmes caractéristiques que ceux du diabétique insulinotraité
Ac antirecepteur de l'insuline plus rares
- Traitement : corticoïdes, immunosuppresseurs (rituximab ?), plasmaphérèse, octréotide, diazoxide

Exceptionnelle pancréatectomie partielle associée à une splénectomie voire pancréatectomie subtotale

Hypoglycémie auto-immune ou Maladie de Hirata

- Insuline liée à des auto-anticorps et se délite à distance des repas, malaises postprandiaux tardifs

Insulinémie très élevée et peptide C effondré (ou non)

- HYPOGLYCÉMIES POST-STIMULATIVES OU FONCTIONNELLES TARDIVES ?

- Due à un asynchronisme entre la digestion et les hormones gastro-intestinales (GIP, GLP1)
- Signes neuro-adréneriques, mais sans signes neuroglucopéniques

Physiologie de l'hypoglycémie réactive ou fonctionnelle

- Imparfaitement comprise
- S'associe souvent à une hyper-réactivité β -adrénergique postprandiale
- Déficience de réponse du glucagon (sécrétion retardée glucagon après repas et diminution de sensibilité)
- Sensibilité élevée à l'insuline (dans 50 à 70% cas)
- Hyperactivité GLP1 ? (favorise ↗ insuline et ↘ glucagon)

HGPO/ hypoglycémie réactive

HGPO : non

Intérêt glycémie capillaire , CGMS ?

Petit déjeuner test hyperglycémique ?

Diagnostic

- symptomatologie évocatrice d'hypoglycémie
- Horaires post prandiaux
- Amélioration de la symptomatologie par resucrage
- Prévention par mesures diététiques et/ou inhibiteurs des alpha-glucosidases digestives

Scheen A J, Rev Med Liege, 2004;59:237-242

Conseils diététiques/ hypoglycémie réactive

- Fractionnement de l'alimentation en 3 repas et 3 collations (évite une période de jeûne trop importante)
- Éviter sucres à index glycémique élevé (surtout au petit déjeuner)
- Éviter boissons sucrées alcoolisées
- Enrichir son alimentation en fibres
- +/- acarbose à chaque repas

Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)

- 0.5-5% des hypoglycémies hyperinsuliniques
- 10 premiers cas rapportés par JF Service (JCEM 1999) (dans revue 2004 Jabri seuls 71 cas rapportés)
- Âge 16-78 ans
- 70% hommes
- Symptômes neuroglucopéniques post prandiaux (rarement à jeun)
- Test de jeûne de 72h N
- Imagerie N

Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)

- Anapath: pas de tumeur identifiée, mais nesidioblastose : hypertrophie des cellules insulaires et neoprolifération des cellules endocrines à partir des canaux pancréatiques)
- idem hypoglycémie hyperinsulinique de l'enfant persistant mais pas de mutations de Kir6.2 et SUR1 retrouvées
- Nesidioblastose (N) peut se voir à l'autopsie de sujets non hypoglycémiques mais dans les N symptomatiques expression de facteurs de croissance (IGF2 , IGF1, TGF ..)
- Nesidioblastose apres Bypass , prédominance féminine

Nesidioblastosis: Findings on histopathology



Positive insulin immunostaining of a hypertrophied islet (upper right) and two beta cells budding from an acinar duct (arrows).

Courtesy of F John Service, MD.

UpToDate®

Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)

Diagnostic

- Glycémie basse avec insuline, C peptide, proinsuline élevés, beta-hydroxybutyrate abaissés, Ac anti insuline, sulfamides et glinides négatifs
- Imagerie négative
 - Cathétérisme des veines hépatiques avec dosage étagé de l'insuline en réponse à l'injection intra artérielle de calcium : confirme origine pancréatique de l'hypoglycémie
- Le gradient obtenu peut guider la pancréatectomie

Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)

- Règles diététiques
- Acarbose
- Verapamil
- Diazoxide
- Octréotide
- Traitement par pancréatectomie partielle 60-80%

HYPOGLYCÉMIE FACTICE

- Par auto injection d'insuline, insulinémie très élevées (sauf analogues non reconnus), C-peptide indosable
- Par auto administration de sulfamides ou de glinides :insulinémie et C-peptide sont élevés, → dosages plasmatiques ++ pendant l` hypoglycémie

Hypoglycémies par erreur innée du métabolisme

- Surtout chez l'enfant mais peuvent se révéler à l'âge adulte

M.-C. Vantyghem^{a,*,b}, C. Mention^b, D. Dobbelaere^b, C. Douillard^{a,b}

Annales d'Endocrinologie 70 (2009) 25–42

Figure 1A

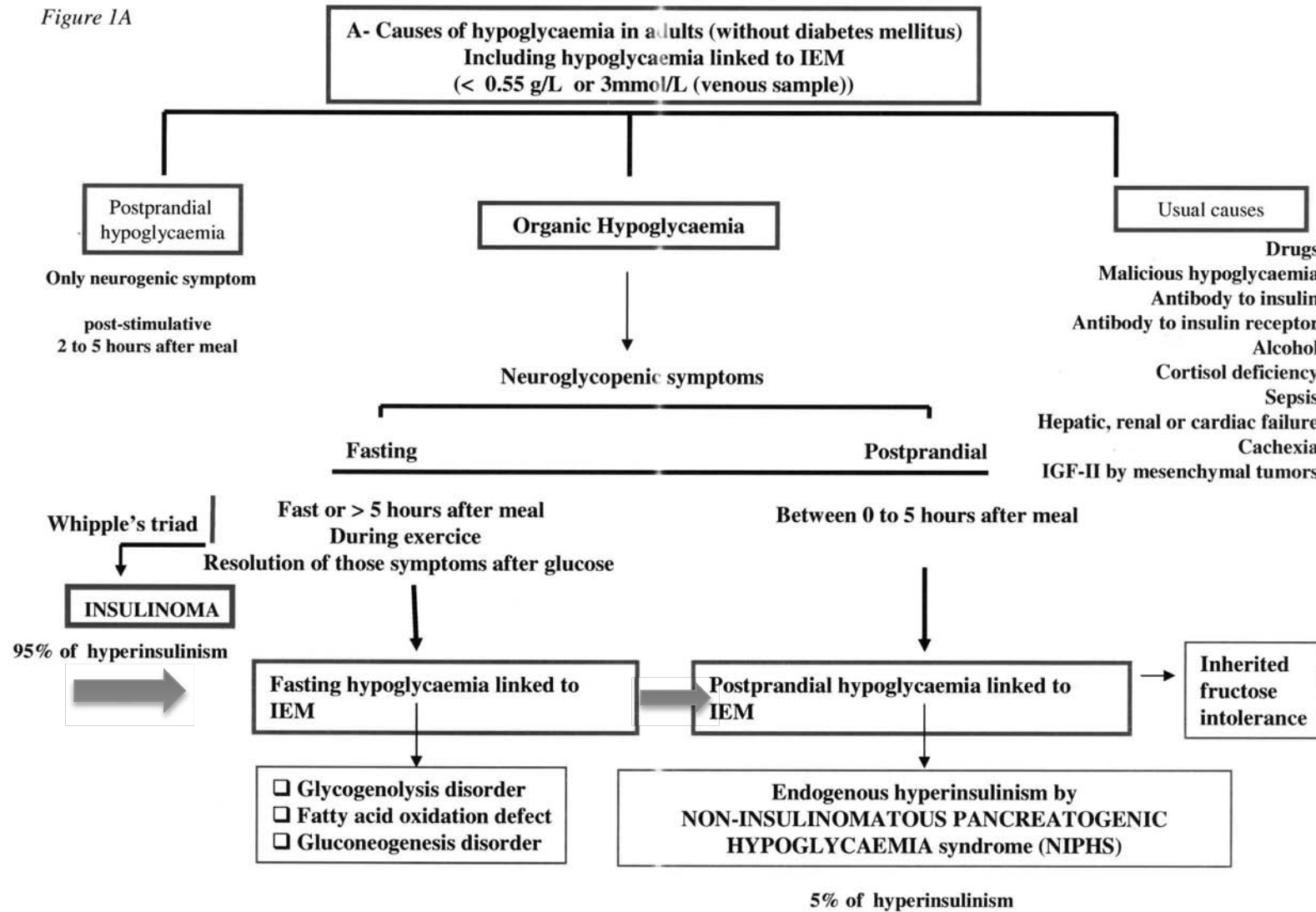


Figure 1B

B- Diagnosis of an IEM-linked hypoglycaemia in adults

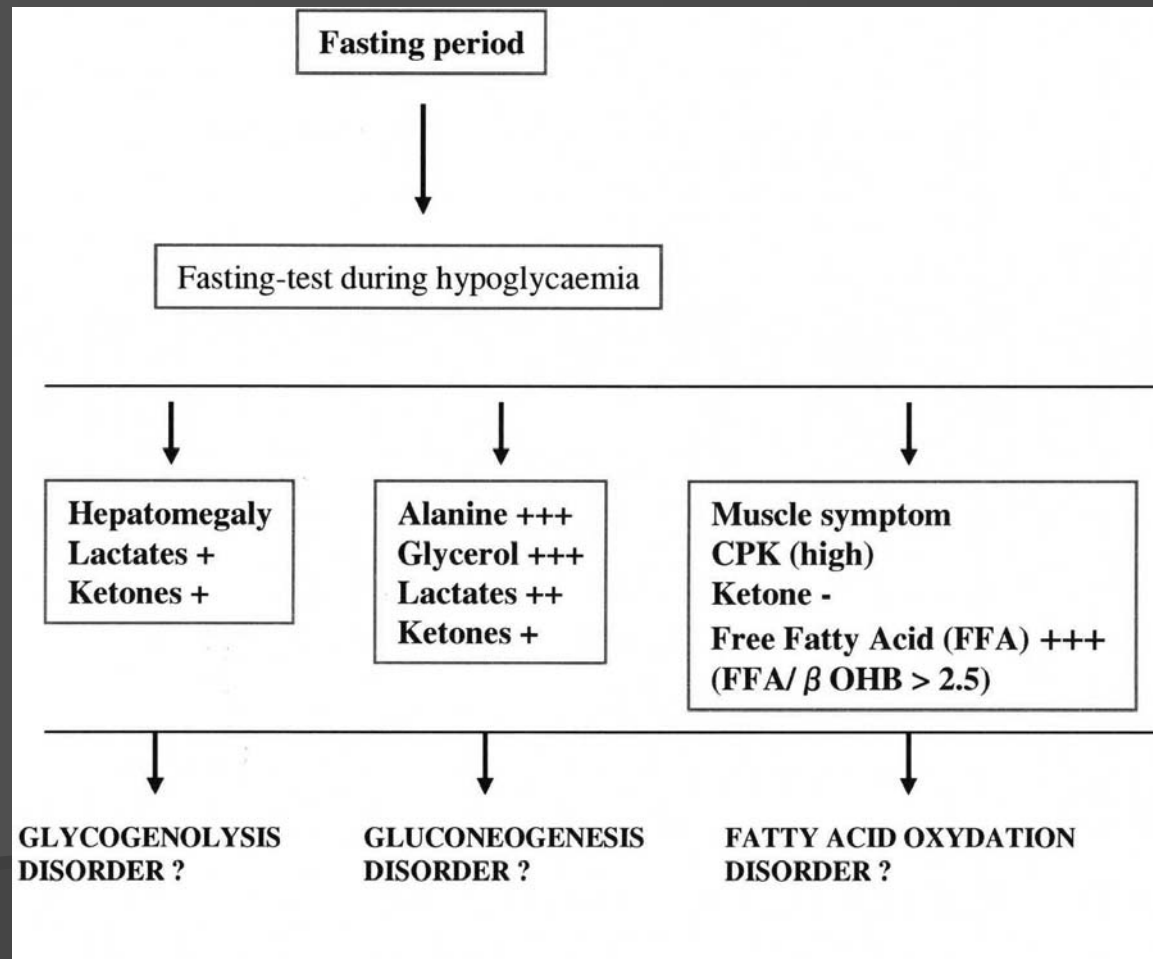


Figure 1B

B- Diagnosis of an IEM-linked hypoglycaemia in adults

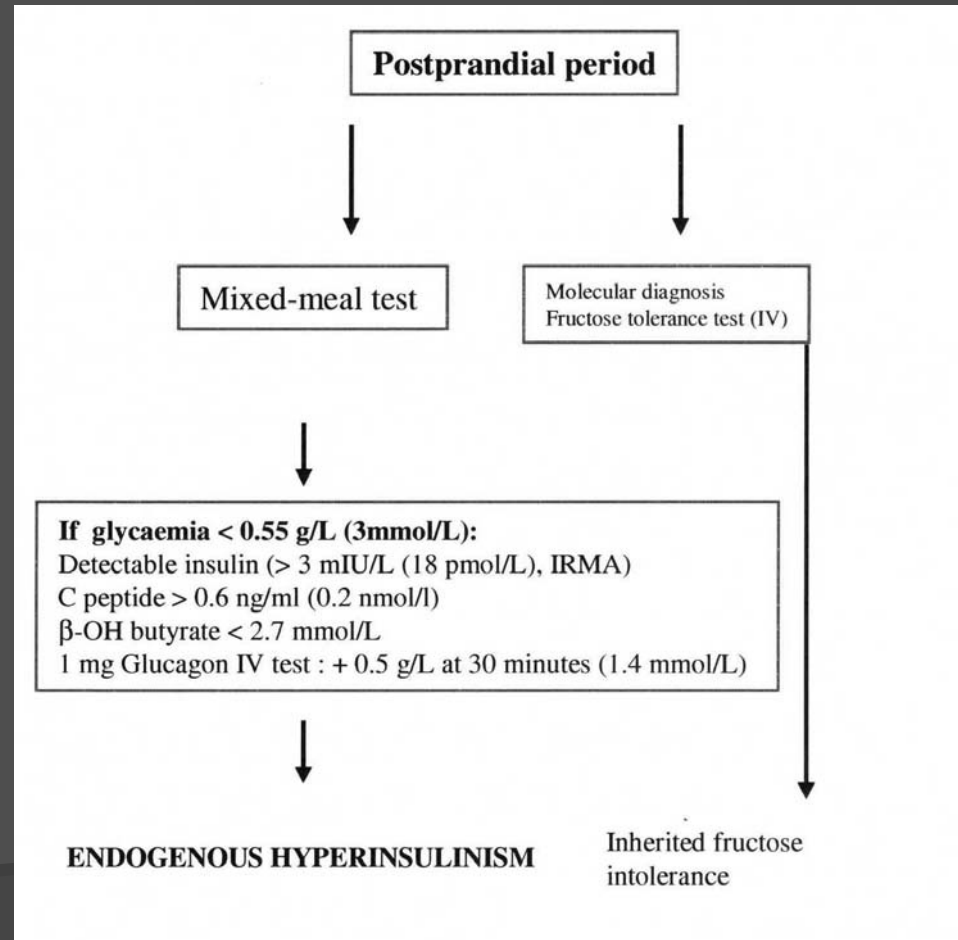
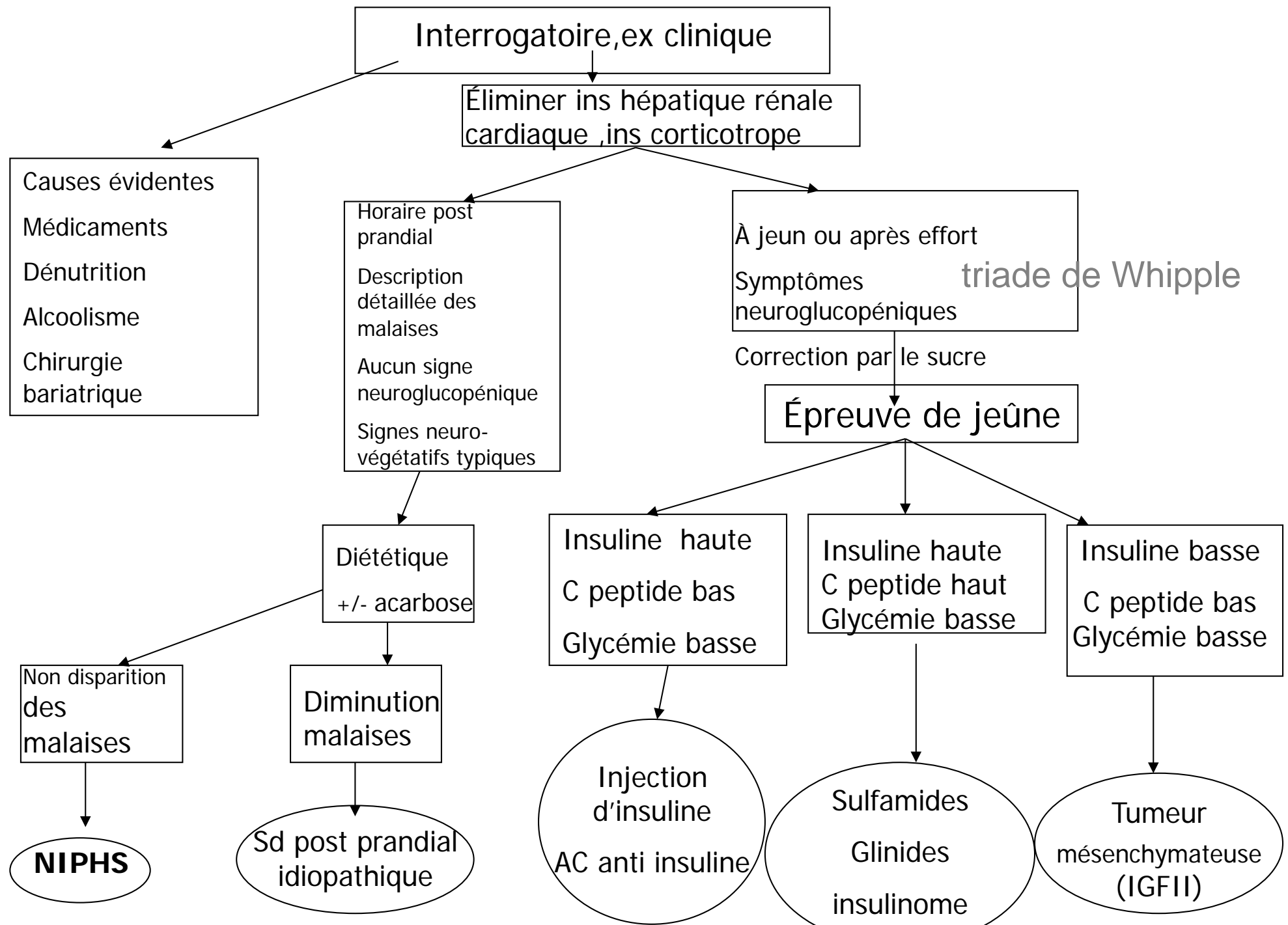


Tableau 4

Orientation diagnostique devant une hypoglycémie par erreur innée du métabolisme.

Diagnostic orientation of hypoglycemia related to inborn errors of metabolism.

Cétose « normale » (basse) ou insuffisamment élevée		<p><i>AG libres relativement bas</i> Hyperinsulinisme, hypopituitarisme <i>AG libres très élevés :</i> Déficit de l'oxydation des acides gras et de la cétogenèse</p>
Corps cétoniques élevés		« Hypoglc cétotique » : aciduries organiques, diminution des hormones de contre-régulation (après la 1 ^{re} année), glycogénose de type III et 0
Lactates élevés >2 mmol/l	Pas d'hépatomégalie	Aciduries organiques, déficits de la cétolyse, déficit de la chaîne respiratoire, déficit de l'oxydation des acides gras (LCHAD)
	Hépatomégalie	Glycogénose type 1, déficit de la néoglucogenèse
Atteinte hépatique (insuffisance hépatocellulaire, cholestase, hépatomégalie massive)		Intolérance au fructose, déficit de la chaîne respiratoire, déficit de l'oxydation des acides gras à chaîne longue, tyrosinémie de type 1 Glycogénoses type I, III, VI, IX



d' après N Chastang, M Lejeune