

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1990

THESE N° 71/1

**HYPOGLYCEMIE PAR
AUTOANTICORPS ANTI-INSULINE,
A PROPOS D'UN CAS.
RESPONSABILITE DES MEDICAMENTS CONTENANT
UN GROUPEMENT THIOLE ?**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 12 OCTOBRE 1990

PAR

Marie Claude MARDON, épouse HUC.
Née le 8 Septembre 1960 à Cognac le Froid (87).



106 004833 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE.....
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD.....
Monsieur le Professeur LATAPIE, Université de Bordeaux II..
Monsieur le Professeur TREVES.....
Monsieur le Professeur VANDROUX.....

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

THESE MED LIMOGES 1990 n° 71/1



Ex 2
Bibl : 257 393

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 71

**HYPOGLYCEMIE PAR
AUTOANTICORPS ANTI-INSULINE,
A PROPOS D'UN CAS.
RESPONSABILITE DES MEDICAMENTS CONTENANT
UN GROUPEMENT THIOL ?**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 12 OCTOBRE 1990

PAR

Marie Claude MARDON, épouse HUC,
Née le 8 Septembre 1960 à Cognac le Froid (87).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE.....	Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD.....	Juge
Monsieur le Professeur LATAPIE, Université de Bordeaux II...	Juge
Monsieur le Professeur TREVES.....	Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX.....	Juge

- 1 -
UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERÉT Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A LA MEMOIRE DE
MA GRAND - MERE

Je dédie ce travail,

*A HENRI, pour son soutien, son extrême patience
et sa profonde tendresse.*

A CAMILLE, qui m'a apporté joie et bonheur.

*A mon GRAND-PERE, qui m'a encouragée et aidée
affectueusement au cours de
mes études.*

*A mes PARENTS, pour m'avoir donné le sens des
valeurs.*

A FRANCIS, pour sa participation active.

*A mes BEAUX-PARENTS, qui m'ont accueillie avec
chaleur.*

A ma FAMILLE.

A ISABELLE, qui sait être toujours présente.

A mes Amis.

Avec toute mon affection.

A notre Président de Thèse, Monsieur le Professeur LAUBIE,

*Professeur des Universités d'Endocrinologie
Métabolisme et nutrition.
Médecin des Hôpitaux.
Chef de Service.*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.

*Vous avez guidé nos premiers pas en endocrinologie et nous
avez encouragée dans nos aspirations avec une grande bienveillance.*

*Veillez trouver ici le témoignage
de notre gratitude et de notre profond
respect.*

A Madame le Professeur ARCHAMBEAUD,

*Professeur des Universités
de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux,*

Directeur de ce travail.

Vos conseils tout au long de notre internat nous ont toujours été précieux.

Vos compétences et votre sérieux seront pour nous un exemple.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail ; nous souhaitons que ce travail ne déçoive pas votre confiance.

Soyez assurée de notre sincère et fidèle amitié.

A Monsieur le Professeur LATAPIE,

*Professeur des Universités
Chaire d'endocrinologie et des maladies métaboliques
Université de BORDEAUX II
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service*

Vous nous avez accueillie avec gentillesse et fait bénéficier de votre expérience.

Votre rigueur et votre compétence resteront pour nous un exemple.

Nous garderons de notre stage dans votre service un souvenir ému.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur TREVES,

*Professeur des Universités de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux.*

*Vous nous avez toujours accueillie avec gentillesse et
compréhension.*

*Nous vous en remercions et apprécions
l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

A Monsieur le Professeur VANDROUX,

*Professeur des Universités de Biophysique
Biologiste des Hôpitaux
Chef de service.*

*Nous garderons un excellent souvenir de votre accueil chaleureux
et du passage dans votre service.*

C'est pour nous une grande joie de vous avoir comme juge.

*Trouvez ici l'expression
de notre profonde gratitude.*

Remerciements

*à Monsieur le Professeur BUXERAUD, pour son aide
pour l'élaboration de la liste des médicaments
contenant un groupement thiol.*

*à tout le personnel du Laboratoire de Médecine
Nucléaire pour son accueil, sa patience et son
aide,*

*aux services de Rhumatologie et de Médecine Interne
A qui ont "prêté" leurs malades.*

*à Chantal qui a accepté de dactylographier cette
thèse.*

PLAN

I - INTRODUCTION

II - LES HYPOGLYCEMIES :

A - Définition

B - Signes Cliniques

C - Explorations biologiques :

- 1) Glycémie et insulinémie de base
- 2) Proinsuline
- 3) Peptide C
- 4) Epreuve de jeûne
- 5) Epreuve de Conn
- 6) Hyperglycémie provoquée par voie orale
- 7) Test au glucagon
- 8) Test de sensibilité à l'insuline
- 9) Epreuve au tolbutamide
- 10) Autres tests
- 11) Recherche d'anticorps anti-insuline, anti-récepteur de l'insuline, anti peptide C.

D - Etiologies :

- 1) Hypoglycémies fonctionnelles :
 - a) post gastrectomie
 - b) trouble de la tolérance au glucose
 - c) désordres hormonaux
 - d) idiopathiques
- 2) Hypoglycémies organiques :
 - a) Tumorale
 - Par insulinome
 - Par des tumeurs extra pancréatiques
 - Par sécrétion d'une substance insuline like par le pancréas.
 - b) Autoimmunes
 - Par anticorps anti-insuline.
 - Par anticorps anti-récepteur.

- c) Factices
- d) Toxiques et médicamenteuses
- e) Endocriniennes
- f) Hépatiques
- g) Lors de dénutrition
- h) Idiopathiques

III - LE CONCEPT D'AUTOIMMUNITE :

A - Introduction

B - Les cellules :

- 1) cellules effectrices
- 2) cellules régulatrices
- 3) cellules accessoires

C - Le complexe majeur d'histocompatibilité

D - Le concept de tolérance

E - L'abrogation de la tolérance : autoimmunité.

F - Mécanisme de l'autoimmunité :

- 1) Antigène
- 2) Cellules présentant l'Ag
- 3) Cellules T helper
- 4) Cellules T suppresseurs
- 5) Réseaux idiotypiques
- 6) Terrain génétique.

IV - NOTRE OBSERVATION ET LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-INSULINE IN VITRO :

A - Observation.

B - Etudes in vitro

- 1) Méthode
- 2) Résultats

V - DISCUSSION : HYPOGLYCEMIE PAR ANTICORPS ANTI-INSULINE
ET REVUE DE LA LITTERATURE :

- A - Epidemiologie
- B - Aspects cliniques
- C - Exploration biologique
 - 1) Insulinémie
Peptide C
 - 2) Anticorps anti-insuline
 - 3) Explorations fonctionnelles
- D - Aspects histopathologiques
- E - Diagnostic différentiel
- F - Evolution et traitement
- G - Physiopathologie :
 - 1) Rôle des anticorps anti-insuline et circonstances étiopathogéniques.
 - 2) Mécanismes physiopathologiques des accidents hypoglycémiques par anticorps anti-insuline
 - a) Anticorps anti idiotypique
 - b) Relargage d'insuline à partir de complexes anticorps anti-insuline
 - c) Stimulation de l'insulino-sécrétion
 - d) Action potentialisatrice par "cross-linking"
 - 3) Etiologie
 - a) Théorie des réseaux idiotypes, anti-idiotypes.
 - b) Rôle de contrôle du terrain génétique.
 - c) Anomalie structurale de l'insuline circulante.
 - d) Rôle des médicaments à groupement thiol :
 - altération de la molécule d'insuline
 - amplification de la réponse auto-immune chez les sujets prédisposés
 - réaction croisée par épitope commun
 - activation d'une maladie latente
 - court-circuit des lymphocytes T

VI - IMMUNITE ET MEDICAMENTS A GROUPEMENT THIOL :

- A - Introduction
- B - Revue de la littérature

VII - NOTRE SERIE :

- A - Introduction
- B - Patients
 - 1) Patients traités par un ou plusieurs médicaments à groupement thiol :
 - a) Carbimazole
 - b) Captopril
 - c) D Pénicillamine
 - d) Benzyl-thio-uracile, propyl-thio-uracile, tiopronine
 - 2) Patients avec une maladie autoimmune
 - 3) Témoins
 - 4) Diabétiques insulinotraités
- C - Méthodes
- D - Résultats
 - 1) Patients traités par un ou plusieurs médicaments à groupement thiol
 - 2) Patients avec une maladie autoimmune
 - 3) Témoins
 - 4) Diabétiques insulinotraités
- E - Discussion
 - 1) Sur les patients
 - 2) Sur la méthode
 - 3) Sur les résultats

VIII - CONCLUSION

I - INTRODUCTION :

La présence d'anticorps anti-insuline (A.C.A.I.), chez les diabétiques traités par insuline, est habituelle et décelable après la sixième semaine d'insulinothérapie (1).

Ces A.C.A.I. semblaient exister uniquement chez les patients immunisés par une insuline exogène (12).

L'apparition spontanée d'A.C.A.I. a été suggérée pour la première fois par HIRATA en 1970 lors de la découverte d'A.C.A.I. responsables d'hypoglycémies chez un patient n'ayant jamais reçu d'insuline (51).

Les hypoglycémies par A.C.A.I. représentent la troisième cause d'hypoglycémie organique au JAPON (111), mais sont exceptionnelles en FRANCE : deux cas ont été publiés (38, 112).

Nous rapportons ici l'observation d'une patiente caucasienne chez laquelle peut être discutée la responsabilité du pyritinol.

Des études in vitro ont permis de mettre en évidence et de caractériser les A.C.A.I. circulants pour tenter de mieux comprendre les mécanismes physiopathogéniques de cette affection.

La prédisposition des médicaments à groupement thiol ou sulfhydryl à induire un tel phénomène auto-immun nous a amenée à rechercher la présence de ces A.C.A.I. chez des sujets asymptomatiques prenant des médicaments à groupement thiol.

II - LES HYPOGLYCEMIES :

A - DEFINITION :

La définition de l'hypoglycémie est purement biologique : c'est l'abaissement de la concentration du glucose dans le plasma et les liquides extracellulaires en dessous de la limite inférieure des variations physiologiques.

Il est toujours difficile de fixer des normes en deçà ou au-delà desquelles le résultat d'un dosage doit être considéré comme pathologique car il existe des variations individuelles : des valeurs normales basses pour certains sujets peuvent chez d'autres sujets avoir une signification pathologique (78).

De plus, les résultats varient selon les techniques de dosage. Les chiffres, habituellement retenus chez l'adulte comme limites en dessous desquelles le diagnostic d'hypoglycémie est retenu, sont :

- 0,50 g/l (2,8 mmol/l) pour la glycémie plasmatique (39, 71, 103).
- 0,40 g/l (2,3 mmol/l) avant 60 ans, et 0,50 g/l après 60 ans, pour certains auteurs (103).

La symptomatologie clinique est simplement évocatrice d'une hypoglycémie.

B - LES SIGNES CLINIQUES :

Ils sont très polymorphes. Ils dépendent de la rapidité d'installation de l'hypoglycémie, de sa durée et d'une susceptibilité individuelle.

Les manifestations cliniques d'une hypoglycémie relèvent de deux mécanismes distincts : une souffrance cellulaire et les manifestations

secondaires aux réactions de contre-régulation mises en jeu.

Les signes de souffrance cellulaire sont essentiellement d'ordre neurologique. Ils sont souvent prédominants lorsque la chute de la glycémie est lente. Le seuil de sensibilité du système nerveux à l'hypoglycémie varie largement d'un individu à l'autre, l'hypoglycémie étant, entre autres, mieux tolérée par le sujet jeune que par le sujet âgé. Une hypoglycémie d'installation progressive, peut être relativement sévère sur le plan biochimique et ne donner que des manifestations cliniques très discrètes. Les signes de souffrance neurologique dépendent du fait que les neurones sont pour une large part tributaires du glucose pour leurs besoins énergétiques. L'asthénie, les céphalées, les troubles du comportement, les troubles visuels (diplopie), voire les convulsions et éventuellement la perte de connaissance font partie de ces signes de souffrance cellulaire neurologique.

Les manifestations cardiaques à type d'angor ou d'infarctus du myocarde sont parfois attribuées à une souffrance cellulaire.

Les signes tributaires de la réaction du système neurovégétatif sont prédominants lorsque la chute de la glycémie est rapide. Ici encore, la sensibilité individuelle est assez variable.

Les manifestations usuelles sont la sudation (qui relève d'un mécanisme cholinergique), le tremblement, la tachycardie, la pâleur, l'élévation transitoire de la tension artérielle (qui relèvent d'une stimulation du système adrénergique).

L'angor peut également être favorisé par cette réaction orthosympathique.

La sensation de faim, très bon signe d'hypoglycémie mais inconstante, provient de la stimulation du centre de la faim.

C - EXPLORATION BIOLOGIQUE :

1 - Glycémie et insulïnémie basales :

La détermination simultanée de la glycémie et de l'insulïnémie dans les conditions basales, à plusieurs reprises, est d'un intérêt fondamental pour le diagnostic étiologique.

Les travaux de TURNER ont montré l'intérêt du calcul de l'indice suivant :

$$\frac{\text{insuline plasmatique } (\mu\text{u/ml}) \times 100}{\text{glucose plasmatique (mg/100 ml)} - 30}$$

Selon ces auteurs, chez le sujet normal à jeûn, cet indice a une valeur inférieure à 30. Il est inférieur à 50 chez les obèses et supérieur à 200 en cas d'insulinome (114).

Pour LEFEBVRE, il est inférieur à 30 chez les sujets normaux, inférieur à 100 chez les obèses et supérieur à 150 en cas d'insulinome (71).

L'hyperinsulinisme est défini par un rapport supérieur à 50 (103).

Une étude du rapport insuline ($\mu\text{u/ml}$)/glucose (mg/100 ml) est également intéressante, normalement inférieur à 0,4 (39) voire 0,3 (103), il est très évocateur d'un insulinome s'il est supérieur à 0,75.

2 - La pro-insuline est normalement convertie en insuline et peptide C avant d'être sécrétée par les cellules B du pancréas, mais une petite partie de pro-insuline est aussi sécrétée et représente normalement moins de 20 % de l'insuline circulante dosée par méthode radio-immunologique (39). Lors des tumeurs insulinosécrétantes, la fraction pro-insulinique est plus importante, pouvant atteindre 80 % dans les adénocarcinomes insulaires (71).

La pro-insuline peut être séparée de l'insuline par chromatographie.

3 - Le peptide C : utilisé comme indicateur de l'insulino-sécrétion. Il est très utile pour différencier un hyperinsulinisme d'origine exogène et endogène.

En effet, le peptide C et l'insuline sont sécrétés par les cellules B en quantité équimolaire. A jeûn ce dosage est particulièrement intéressant car son taux de clearance est inférieur à celui de l'insuline. Les valeurs varient entre 0,5 et 2,5 pg/ml à jeûn. Son dosage sera particulièrement intéressant au cours des épreuves d'hypoglycémie insuliniques.

4 - L'épreuve de jeûne de 48 h à 72 h : c'est un des meilleurs tests diagnostics des hypoglycémies organiques. Chez le sujet normal, cette épreuve est bien supportée et les glycémies se maintiennent à leur valeur de départ ou ne diminuent que modestement. Dans les insulinomes, l'insuline ne diminuera pas et la glycémie s'abaissera au dessous de 0,5 g/l (soit 2,7 mmoles/l) (71). Ce test, avec prélèvements effectués toutes les 6 heures, ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier et sous surveillance médicale attentive. La survenue d'un malaise sérieux impose l'interruption de l'épreuve par la prise d'un repas ou une perfusion de glucose. Un échantillon sanguin sera prélevé pour dosage de la glycémie et de l'insulinémie avant d'interrompre le test. La présence d'une cétonurie témoigne d'un bon respect du jeûne. Cependant, étant donné que l'insuline est anticétogène, les patients présentant une tumeur sécrétant de l'insuline peuvent ne pas présenter de cétonurie lors de l'épreuve de jeûne même lorsqu'ils font des hypoglycémies (39).

5 - L'épreuve de Conn : régime restrictif avec 1200 K calories (soit 5000 KJ), 50 g de glucides, 50 g de protides et 88 g de lipides. Comme dans l'épreuve du jeûne, la glycémie s'abaisse alors que l'insulinémie a tendance à se maintenir chez les patients présentant une tumeur insulinosécrétante. Actuellement, l'épreuve de jeûne complet lui est préférée.

6 - L'hyperglycémie provoquée par voie orale sur 5 ou 6 heures : elle consiste en l'administration par voie orale de 75 g de glucose ou 1,75 g par kilo de poids. La nécessité d'un régime contenant au moins 150 g d'hydrates de carbone les 3 jours précédents n'est pas aussi importante que pour l'exploration d'un diabète. Un dosage couplé de la glycémie et de l'insulinémie est réalisé toutes les 30 minutes.

Classiquement utilisé pour le diagnostic des hypoglycémies réactionnelles, ce test est actuellement très décrié : 20 à 30% des sujets apparemment normaux ont des valeurs de glycémie inférieures à 0,50 g/l sans malaise (45), de plus les résultats ne sont pas reproductibles (103).

Dans les tumeurs pancréatiques insulinosécrétantes, le glucose administré par voie orale est souvent un mauvais stimulus de la sécrétion insulinique : malgré des taux d'insuline de base élevés, la réponse insulinique est souvent faible et la tolérance au glucose diminuée.

L'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse n'a pas d'intérêt dans l'exploration des états hypoglycémiques.

7 - Le test au glucagon : il consiste en l'injection de 1 mg de glucagon par voie intraveineuse en 2 mn ou par voie intramusculaire. Les prélèvements de glycémie et d'insulinémie seront réalisés au temps 0, à 5, 15, 30 et 60

minutes (103). Normalement, la glycémie s'élève avec un pic à trente minutes alors que le maximum de la réponse insulinique est à cinq minutes et ne doit pas dépasser 150 $\mu\text{u/ml}$ (71), voire 130 $\mu\text{u/ml}$ (103).

Ce test explore les réserves hépatiques en glucogène et la néoglucogénèse. Les patients avec une maladie hépatique, une dénutrition ou des tumeurs extra-pancréatiques ont une réponse glycémique très faible, voire nulle en raison de l'absence de réserve hépatique en glucogène.

Il est d'un grand intérêt dans le diagnostic des tumeurs insulino-sécrétantes : l'insulinémie y dépasse fréquemment 150 $\mu\text{u/ml}$ (71).

Ce test est moins dangereux que celui au tolbutamide car il élève la glycémie en même temps que l'insulinémie mais une hypoglycémie extrêmement sévère peut survenir tardivement.

8 - Test de sensibilité à l'insuline : il permet d'étudier la sécrétion insulinique endogène au cours d'une épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline exogène. Le peptide C est dosé toutes les dix à trente minutes pendant l'injection d'insuline par voie intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 U/kg sur une heure et pendant l'heure qui suit (103). Normalement, ce test entraîne l'inhibition de la sécrétion endogène mesurée par le peptide C. Cette inhibition ne se produit pas dans 90 % des cas d'insulinome (71). Ce test explore par ailleurs les mécanismes de contre-régulation car le retour de la glycémie à la normale est retardé en cas d'insuffisance en glucagon, ACTH, Cortisol, hormone de croissance, catecholamines. Il est dangereux en cas d'insuffisance surénalienne ou hypophysaire. Dans tous les cas, l'épreuve sera réalisée en milieu hospitalier, sous surveillance médicale rigoureuse.

9 - **Epreuve au tolbutamide** : 1 g de tolbutamide est injecté par voie intraveineuse lente chez un sujet à jeûn. Les prélèvements sont effectués cinq à quinze minutes après l'injection puis toutes les trente minutes pendant trois heures (103). Normalement la glycémie peut chuter de 50 % en trente minutes mais avec un retour à la normale en deux heures. L'épreuve doit être réalisée en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte. Elle ne sera débutée que si la glycémie à jeûn est supérieure à 0,50 g/l. Le régime ne devra pas avoir été restrictif les trois jours précédents.

La réponse glycémique ne permet pas de distinguer les différentes causes d'hypoglycémies organiques, mais la réponse insulinique est plus intéressante : les tumeurs qui sécrètent de l'insuline ont des taux élevés d'insuline alors que les patients avec des déficits endocriniens, des maladies hépatiques ou rénales, une dénutrition, n'ont pas d'hyperinsulinémie. L'hypoglycémie persistante reflète les anomalies des mécanismes de contre-régulation ou déficit de la production de glucose (39).

10 - **D'autres tests sont parfois réalisés** :

a) Epreuve à l'arginine : l'administration intraveineuse de 30 g d'arginine en trente minutes est suivie d'une hyperglycémie par stimulation de la libération de glucagon. Une baisse de la glycémie sous arginine doit faire penser à un déficit en glucagon qui sera confirmé par le dosage de cette hormone. Elle est surtout utilisée chez l'enfant.

b) Le test à la Leucine : permet le diagnostic des hypoglycémies infantiles liées à une sensibilité excessive à la leucine (71, 39). Dans les insulinomes, il entraîne une augmentation de l'insulinosécrétion avec hypoglycémie mais il présente un plus fort pourcentage de faux négatifs dans les insulinomes que les tests au tolbutamide.

c) Test de perfusion calcique (4mg/kg/heure pendant quatre heures).

Normalement une hypercalcémie n'a pas de retentissement sur l'insulinémie et la glycémie mais chez les patients ayant une tumeur sécrétant de l'insuline, l'hypercalcémie entraîne une augmentation de l'insulinémie et des hypoglycémies. Ce test aurait une valeur prédictive pour différencier tumeurs malignes et bénignes. Mais ce n'est pas confirmé par tous les auteurs (39).

d) Pancréas artificiel avec clamp euglycémique hyperinsulinique : il s'agit en fait d'une variation du test de sensibilité à l'insuline. De même il permet d'étudier l'effet d'inhibition par rétro-contrôle direct de l'insuline sur la sécrétion endogène d'insuline (103).

11 - Recherche d'anticorps : selon l'orientation et les premiers résultats biologiques, une recherche des anticorps anti-insuline, anti-récepteurs de l'insuline et anti-peptide C sera utile.

D - LES ETIOLOGIES :

Nous éliminons les hypoglycémies survenant chez les diabétiques traités par insuline ou sulfamides, pour nous consacrer aux hypoglycémies survenant chez des patients non diabétiques. De nombreuses classifications ont été utilisées. La plupart séparent les hypoglycémies survenant à jeûn et celles qui surviennent après ingestion d'hydrates de carbone. Alors que les patients qui présentent des hypoglycémies à jeûn peuvent aussi avoir des hypoglycémies à n'importe quel moment de la journée, en particulier lors d'un exercice musculaire, les patients atteints d'une hypoglycémie fonctionnelle ne font jamais de malaises à jeûn.

1 - LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES OU REACTIONNELLES :

Elles surviennent en période post prandiale, une à trois heures après le repas.

Les manifestations sont souvent mineures et de type adrénurgique. Un régime restrictif permet une amélioration.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale avec dosage couplé de la glycémie et de l'insulinémie sur cinq heures retrouve classiquement une ou plusieurs valeurs de glycémies inférieures à 0,50 g/l, avec un hyperinsulinisme dans 90 % des cas (55). Mais l'interprétation des résultats de ce test est discutable : GUILLAUSSEAU retrouve des glycémies basses inférieures à 0,50 g/l entre la troisième et la cinquième heure ne s'accompagnant d'aucune plainte subjective chez 10 à 30 % des individus (45) avec confirmation par d'autres auteurs (55, 72) ; et d'autre part, nombreux sont les patients dont "l'hypoglycémie réactionnelle" se situe dans un contexte neuropathique évident où il est difficile de déceler ce qui est cause et ce qui est effet.

Ce diagnostic est en fait souvent posé abusivement. L'authentification de l'hypoglycémie au cours d'un malaise, dans les conditions de vie habituelle représente l'élément clé du diagnostic (45, 55, 71, 72, 103).

L'épreuve de jeûne est parfaitement supportée.

Le fractionnement des repas et la suppression des sucres à absorption rapide fait disparaître les troubles. Certains associent des biguanides (55).

Les principales causes sont :

a) Les syndromes post gastrectomie ou autres chirurgies gastro-intestinales : l'insulino-sécrétion est précoce à cause de l'absorption massive et brutale du glucose (55).

b) Les troubles de la tolérance au glucose, en particulier chez les obèses : la sécrétion d'insuline est ample et retardée comme en témoigne la courbe d'hyperglycémie par voie orale. Elle est chronologiquement inadaptée (hypoglycémie post-stimulative) (55).

c) Certains désordres hormonaux : l'hyperthyroïdie, les déficits en hormone de croissance, glucagon, épinéphrine, et surtout cortisol et hormones thyroïdiennes. La sécrétion insulínique est retardée. Chez neuf patients hypothyroïdiens, les hypoglycémies ont disparu avec la substitution en hormones thyroïdiennes, l'insulino-sécrétion a diminué de 70 % et le pic insulínique a, de nouveau, coïncidé avec le pic glycémique (55).

d) Les hypoglycémies fonctionnelles idiopathiques. Ce diagnostic ne sera envisagé qu'en dernier recours. Cliniquement il s'agit de patientes souvent jeunes, chez qui les manifestations sont d'évolution capricieuse et bénigne ; un contexte de dystonie neurovégétative est souvent associé (55). Dans la moitié des cas d'hypoglycémie fonctionnelle idiopathique, la réponse insulínique est qualitativement et quantitativement normale au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie de la sécrétion des hormones de contre-régulation. L'hypothèse d'une anomalie des récepteurs de l'insuline chez ces patients a été soulevée.

2 - LES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES

Elles sont caractérisées par une sensibilité excessive au jeûne. La triade de Whipple résume la symptomatologie :

- manifestations sévères, survenant à jeûn ou à distance des repas, après un

- effort, à expression neuropsychique prédominante.
- glycémie à jeûn inférieure à 0,50 g/l (ou 3,3 mmol/l) avec une épreuve de jeûn mal supportée.
 - correction des troubles par la recharge glucidique.

a) Les causes tumorales :

* Une tumeur insulinosécrétante béta langerhansienne : elle est évoquée cliniquement devant des accidents neurologiques majeurs avec correction des troubles par le glucose chez un malade fréquemment obèse par répétition des "faims" hypoglycémiques et de l'hyperinsulinisme.

Le diagnostic repose sur la biologie : l'insulinémie est élevée contrastant avec la glycémie très basse ; le rapport de TURNER — insuline plasmatique ($\mu\text{u/ml}$) X 100/glucose plasmatique (mg/100 ml) - 30 — est supérieur à 50.

On retrouve la pro-insuline, si elle est dosée, à un taux plus élevé que ne le veut l'insulinémie (rapport pro-insuline/insuline supérieur à 0,25). La probabilité de malignité est d'autant plus grande que la pro-insulinémie est plus élevée (73).

Les tests de stimulation sont peu intéressants : tous les types de courbes peuvent se rencontrer au cours de l'HGPO.

Les tests de freinage sont les plus intéressants.

L'épreuve de jeûne réalise normalement un freinage de l'insulino-sécrétion : le rapport de TURNER dépasse presque toujours le maximum normal à la fin des 48 heures. L'épreuve sera souvent interrompue prématurément par un grand malaise avec hypoglycémie profonde qui confirme le diagnostic.

Le freinage provoqué par hypoglycémie provoquée par l'insuline est le test le plus précis : chez le sujet normal, l'insulino-sécrétion endogène appréciée par le dosage du peptide C ou de la pro-insuline se trouve partiellement supprimée. En cas d'hyperinsulinisme tumoral, le peptide C reste toujours supérieur à 1,5 mg/ml alors qu'il s'abaisse toujours au dessous de 1,2 mg/ml chez les témoins (73).

Une fois le diagnostic posé, reste le difficile problème de la localisation de la tumeur qui sera recherchée par échotomographie pancréatique, tomo-densitométrie, imagerie par résonance magnétique, artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure, voire par des prélèvements veineux étagés avec dosage de l'insulinémie et échographie per-opératoire.

Le traitement sera chirurgical.

La nature de la tumeur peut être :

- bénigne : adénomes, parfois multiples, imposant la recherche systématique d'une polyadénomatoïse ; hyperplasie diffuse des îlots de Langerhans, nésioblastome.
- maligne : adéno-carcinome de pronostic sombre : en plus des taux de pro-insuline très augmentés, le Ca 19-9 est élevé.

* Causes tumorales extra-pancréatiques : l'insuline est basse. Il s'agit de tumeurs souvent très volumineuses et donc cliniquement évidentes ; elles sont soit d'origine mésenchymateuse (volumineuses tumeurs thoraciques, abdominales ou rétropéritonéales : syndrome de Doege - Potter), soit hépatiques (syndrome de Naeller, Wolfer et Elliot), soit surrenaliennes (syndrome d'Anderson). Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes.

Le mécanisme de l'hypoglycémie peut être :

- un syndrome paranéoplasique avec sécrétion d'une substance insuline-like, non dosée en radioimmunologie,
- une consommation du glucose par la tumeur,
- la destruction des réserves hépatiques en glucogène (71).

* Sécrétion d'une substance insuline-like par le pancréas :

Un cas d'hypoglycémie avec taux d'insulinémie bas, régressif après duodéno pancréatectomie, a été rapporté par TAUVERON (109). Il semble s'agir d'une tumeur pancréatique sécrétant une substance hypoglycémiant qui n'est ni l'insuline ni l'IGF ou *insuline growth factor*.

b) Les hypoglycémies autoimmunes :

* Par A.C.A.I. : elles seront détaillées dans les chapitres IV et V.

* Par anticorps anti-récepteurs de l'insuline (A.C.A.R.) : ces anticorps ont été identifiés en premier chez des patients diabétiques ayant une insulino-résistance de type B associée à un Acanthosis Nigricans (40).

Une hypoglycémie par A.C.A.R. a été initialement décrite par TAYLOR en 1982 (110) : une vingtaine de cas ont été publiés. En dehors du cas rapporté par FLIER où il s'agissait d'une hypoglycémie réactionnelle (40), le plus souvent c'est une hypoglycémie survenant à jeûn (80, 101, 110, 117). Les signes d'ordre neurologique sont prédominants.

Contrairement aux patients avec un diabète et une insulino-résistance de type B, dans ces hypoglycémies, il n'existe pas d'acanthosis nigricans.

Dans la plupart des cas, il existe une maladie auto-immune associée : thyroïdite d'Hashimoto (110), cirrhose biliaire primitive, purpura thrombopénique auto-immun (101), lupus (57, 80). Un cas d'hypoglycémie

associée à une maladie de HODGKIN (117, 20) et un cas survenu chez un enfant ayant eu une greffe de moelle en raison d'une immunodépression sévère (93) ont été décrits. L'association à d'autres AC encore plus fréquente, FAN, Latex, Waler Rose (111). Comme pour les autres maladies autoimmunes, il existe une prédominance féminine (101).

L'épreuve de jeûn durant 72 heures permet le plus souvent de mettre en évidence une hypoglycémie comme dans les autres hypoglycémies organiques. Le peptide C plasmatique est bas, témoignant de la suppression de la sécrétion pancréatique. En revanche, l'insulinémie est parfois augmentée.

Deux hypothèses peuvent expliquer cette augmentation de l'insulinémie plasmatique alors qu'il n'y a pas d'insulinosécrétion pancréatique:

- le dosage de l'insulinémie prend en compte une substance insuline-like qui est dans ce cas les AC anti-récepteurs de l'insuline.

- la clairance de l'insuline plasmatique est diminuée : KIWOKAWA a retrouvé une demi-vie de l'insuline multipliée par 40 chez des patients avec A.C.A.R. (66).

Bien sûr, la présence d'A.C.A.R. est essentielle au diagnostic. Leur dosage est basé sur la capacité des A.C.A.R. à inhiber l'insuline fixée au récepteur de l'insuline sur des cellules lymphoblastiques humaines (IMg) (40, 93).

Il s'agit d'immunoglobulines (IgG) (40) de nature polyclonale avec des chaînes légères Kappa et Lambda (40). ELIAS rapporte un cas où il s'agit d'immunoglobulines M (IgM) (37).

Le fait que ces A.C.A.R. se fixent sur les récepteurs de l'insuline situés à la surface des cellules explique les effets qu'ils peuvent avoir sur les cellules cibles.

In vitro, trois effets de ces A.C.A.R. ont été démontrés :

- un effet insulinomimétique en reproduisant l'effet de l'insuline sur les tissus cibles (63). Ils ont une action sur l'autophosphorylation et l'activité tyrosinekinase des récepteurs (93).
- Ils diminuent la fixation de l'insuline sur son récepteur (40).
- Ils désensibilisent les tissus cibles à l'insuline (111).

De même, in vivo, les actions insulinomimétiques (66, 110) et insulinoantagonistes de ces AC sont prouvées : certains auteurs ont décrit une alternance d'hypoglycémie suivie d'hyperglycémie (63). L'action des A.C.A.R. a été étudiée sur les adipocytes BT3 - L1 in vitro : l'action insulinomimétique est précoce mais transitoire. Après 24 heures, les cellules deviennent réfractaires à l'insuline. De même, une administration chronique d'A.C.A.R. chez le rat va entraîner un diabète insulino-résistant après une phase d'hypoglycémie (36).

D'autres auteurs décrivent des cas d'hypoglycémie suivis de diabète insulino-résistant et des cas de diabète insulino-résistant non précédés d'hypoglycémie (111, 37).

Qu'est-ce qui détermine l'action insulinomimétique ou insulino-bloquante de ces A.C.A.R. ? La question n'est pas encore complètement élucidée, plusieurs facteurs semblent intervenir :

- ces AC étant de nature polyclonale, certains pourraient avoir une action agoniste et d'autres une action antagoniste (35).
- le taux des A.C.A.R. : l'action serait dose-dépendante.



Le traitement repose sur une corticothérapie à fortes doses qui suppriment les hypoglycémies (40, 101, 110).

En raison du pronostic sévère de ces hypoglycémies par A.C.A.R., certains ont traité leurs patients par plasmaphèreses (83) ou immunosuppresseurs (64). Une étude randomisée permettrait d'apprécier leur efficacité mais elle s'avère difficile en raison de la rareté de cette maladie.

c) Les hypoglycémies factices :

Elles peuvent simuler à s'y méprendre un insulinome ou une hypoglycémie autoimmune d'autant qu'il peut exister des A.C.A.I.

L'auto-administration subreptice d'insuline ou d'un sulfamide hypoglycémiant dans le but de provoquer une hypoglycémie s'observe surtout chez les membres des professions para-médicales ou de parents de diabétiques traités.

Des difficultés psychologiques sous-tendent cette forme du syndrome de Münchhausen mais elles ne sont pas toujours évidentes (115). L'histoire clinique et les explorations biologiques évoquent une hypoglycémie organique avec hyperinsulinémie.

Dans les cas de prise d'une sulfonylurée, rien ne permet de les différencier des insulinomes lors des explorations (115). Seul le dosage spécifique du sulfamide en cause sur le prélèvement contemporain d'un accident hypoglycémique permet, lorsque cela est possible, de rapporter cet accident à sa cause (45).

Dans le cas d'injection subreptice d'insuline le tableau, aussi bien clinique que biologique ressemble à s'y méprendre à celui des hypoglycémies par A.C.A.I. (44).

Nous le discuterons dans le chapitre du diagnostic différentiel.

d) Les hypoglycémies toxiques et médicamenteuses :

* Hypoglycémies toxiques :

- Les poisons cellulaires du foie (ammanite phalloïde, phosphore, méthane, fruits verts de l'Akee) entraînent des nécroses cellulaires étendues du foie et sont responsables d'hypoglycémies graves.

- Tabac ? elles seraient dûes à un effet nicotinique stimulant les îlots de Langerhans.

- L'alcool : en dehors de l'insuline et des anti-diabétiques oraux, l'alcool représente la cause la plus fréquente d'hypoglycémies exogènes. Son action résulte d'une inhibition de la glucogénèse hépatique. Les hypoglycémies engendrées par l'alcool sont favorisées par la malnutrition ou par leur ingestion à jeûn. Elles peuvent se rencontrer chez les alcooliques avérés comme chez les buveurs occasionnels. Elles sont le plus souvent accidentelles chez l'enfant mais ne sont pas exceptionnelles (102).

* Hypoglycémies médicamenteuses :

Nous ne parlerons pas des sulfamides hypoglycémiant car soit ils font partie du traitement des diabétiques et sont exclus du sujet, soit ils sont pris subrepticement et ont été traités dans le chapitre des hypoglycémies factices (II D2c). De même, nous excluons les médicaments potentialisant l'effet hypoglycémiant des sulfonurées.

Nous n'aborderons pas non plus, ici, le chapitre des médicaments susceptibles d'entraîner une hypoglycémie autoimmune qui sera traité dans le chapitre V.

Certains médicaments ont été directement reconnus responsables d'hypoglycémies iatrogènes et leur imputabilité (6) a été démontrée.

Ces hypoglycémies sont rares, survenant sur des terrains prédisposés : sujets âgés, enfants, dénutrition, insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque (102, 18).

Quinine intra-veineuse : (Quinimax*)

La perfusion de quinine peut entraîner une élévation de l'insulinémie et une chute glycémique. La fréquence des hypoglycémies sous quinine varie de 10 à 30 % selon les études en fonction des critères diagnostiques utilisés, des modalités de prescription médicamenteuses et de l'existence éventuelle de facteurs favorisants associés tels que la dénutrition (88). OKITOLONDA retrouve une incidence particulièrement élevée chez les enfants africains traités par quinine en intra-veineux pour un paludisme grave. L'effet hypoglycémiant de la quinine est attribué à une stimulation directe des cellules B. La survenue d'une hypoglycémie sous traitement est plus fréquente chez l'enfant et la femme enceinte ou encore lorsque la valeur glycémique initiale est abaissée. Dans ces cas, une perfusion de glucosé hypertonique à 10 % avec adaptation du débit en fonction des contrôles réguliers de la glycémie capillaire devrait permettre de prévenir cet accident métabolique. Une hypoglycémie peut être observée avant même tout traitement. Cette hypoglycémie initiale constitue un facteur pronostique péjoratif associé à un risque accru de mortalité et de séquelles neurologiques chez les survivants. Elle est liée à une réduction de la production hépatique de glucose (secondaire à une altération de la néoglucogénèse) et à une augmentation de la consommation de glucose par le plasmodium falciparum (18).

La pentamidine : (Lomidine*)

La pentamidine est un antibiotique utilisé dans le traitement des trypanosomiasés, des leishmaniosés et surtout des pneumopathies à pneumocystis carinii qui constituent des infections opportunistes particulièrement fréquentes au cours du SIDA.

Lors de l'administration de pentamidine par voie veineuse, 10 à 30 % des malades présentent des accidents hypoglycémiques à évolution fatale dans quelques observations (98). Ces hypoglycémies associées à des taux d'insulinémie élevés, non suppressibles et non stimulables, sont le plus souvent suivies d'un diabète insulino-dépendant. En effet, la pentamidine a une toxicité élective sur les cellules B avec une hypoglycémie initiale liée à la libération d'insuline par cytolysé des cellules B, puis apparaît un diabète insulino-prive secondaire à la destruction insulaire.

L'insuffisance rénale préexistante est une situation favorisante fréquemment retrouvée. La pentamidine en aérosol, disponible récemment, vise à réduire les effets indésirables systématiques tout en délivrant le médicament directement au site d'infection. Avec cette forme d'administration, les hypoglycémies semblent exceptionnelles (91).

Le maléate de perhexiciline : (Pexid*)

Le maléate de perhexiciline est un médicament anti-angineux efficace mais dont les indications sont restreintes par le risque d'effets indésirables graves : accidents hypoglycémiques, hépatite subaiguë, polyradiculonévrite sensitivomotrice des quatre membres.

Les hypoglycémies sont sévères et coexistent le plus souvent avec une atteinte hépatique pouvant évoluer vers le décès du malade dans un tableau de coma post-hypoglycémique avec oedème cérébral. Elles sont favorisées par

l'existence d'une insuffisance rénale et la prescription conjointe d'un traitement B-bloquant. Plusieurs mécanismes sont discutés : potentialisation de l'insulinosécrétion, altération hépatique fonctionnelle (18).

Le disopyramide : (Rythmodan*)

Le disopyramide est un anti-arythmique de classe IA de Vaughan-Williams dont les propriétés électrophysiologiques sont comparables à celles de la quinine. Il s'agit d'hypoglycémies souvent sévères avec des symptômes neuroglucopéniques ayant évolué dans deux cas vers le décès (91).

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés : un âge dépassant 70 ans, une dénutrition, des doses élevées de disopyramide (> 400 mg/j dans la moitié des cas) il faut souligner toutefois l'absence de corrélation entre le taux plasmatique du médicament et la toxicité, enfin et surtout, une insuffisance rénale(91, 18). Plusieurs hypothèses pathogéniques ont été proposées :une diminution de la néoglucogénèse hépatique, une réduction de la glycolyse hépatique en cas d'insuffisance cardiaque congestive précipitée par le disopyramide : l'élévation du rapport insuline/glycémie constatée dans certains cas suggère une action de stimulation directe des cellules B (91, 102).

La cibenzoline : (Cipralan*)

La cibenzoline, nouvel anti-arythmique de classe I, expose à des accidents hypoglycémiques dont les caractères cliniques et biologiques s'apparentent avec ceux qui sont observés avec d'autres dérivés de la même classe thérapeutique (disopyramide, quinine et dérivés). Ceci pourrait évoquer un rapport entre les activités antiarythmiques et hypoglycémiantes ; les secondes ne se manifestant qu'à doses plus fortes et sur des terrains

prédisposés. Une stimulation de l'insulinosécrétion par la cibenzoline est parfois retrouvée. Ces accidents hypoglycémiques graves sont toujours contemporains et peuvent même constituer la manifestation révélatrice d'une intoxication médicamenteuse attestée par des signes électrocardiographiques typiques (élargissement de QRS) et des taux sériques élevés (18, 49).

Le sulfaméthoxazole-triméthoprime : (Bactrim*, Eusaprim*)

Quelques observations d'hypoglycémie sous sulfaméthoxazole-triméthoprime ont été rapportées chez des malades de plus de 65 ans ayant une fonction rénale réduite. Un hyperinsulinisme inapproprié à la glycémie a été observé à plusieurs reprises. En effet, il existe des analogies structurales entre les sulfamides antibactériens et hypoglycémifiants, les premiers potentialisant les effets hypoglycémifiants des seconds (18).

Le propoxyphène : (Diantalvic*, Propofan*)

Les hypoglycémies sous propoxyphène sont exceptionnelles, surtout lorsqu'on considère la fréquence de prescription de ces médicaments antalgiques. L'existence habituelle d'autres facteurs hypoglycémifiants associés pose le problème de la responsabilité réelle de cette thérapeutique (18).

Les salicylés :

Les salicylés à fortes doses, en particulier au cours d'intoxications accidentelles chez l'enfant, peuvent être à l'origine d'hypoglycémies sévères dont le mécanisme reste mal connu. Par ailleurs, les salicylés potentialisent l'effet hypoglycémifiant des sulfonhydruées en déplaçant leur liaison à l'albumine et en interférant sur leur élimination rénale (18, 102).

Les Bêta-bloquants :

Les Bêta-bloquants non cardiosélectifs peuvent aggraver une hypoglycémie provoquée par l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiantes. En effet, ils masquent les symptômes d'alerte adrénergique et entravent la remontée glycémique après hypoglycémie en bloquant la lipolyse et la glycogénolyse musculaire avec pour conséquence une diminution des substrats nécessaires à la néoglucogénèse hépatique, et enfin en inhibant la glygénolyse hépatique. Quelques observations d'hypoglycémie sous Bêta-bloquants, essentiellement avec le propranolol (Avlocardyl*) ont été rapportées chez l'adulte et surtout chez l'enfant non diabétiques. Le mécanisme de ces hypoglycémies est méconnu. Cependant, une période de jeûne préalable est retrouvée de façon quasi constante chez l'enfant (18, 102).

La ritodrine :

La ritodrine est utilisée comme tocolytique pour prévenir les menaces d'accouchements prématurés.

Quelques cas d'hypoglycémies ont été rapportés chez la mère, le nouveau-né ou les deux (102).

Le traitement de ces hypoglycémies sera dans un premier temps, une recherche en glucose sur plusieurs jours.

Parfois des corticoïdes, du glucagon ou du diazoxide seront nécessaires (102) jusqu'à l'élimination du produit causal qui aura bien sûr été arrêté.

e) Causes endocriniennes :

L'hypoglycémie survient lors de circonstances particulières : jeûne, stress (chirurgie, traumatisme, infection).

L'insulinémie est basse et il existe une hypersensibilité à l'insuline (96).

Les étiologies sont :

- l'insuffisance surrénale : les hypoglycémies sont rares en dehors des poussées aiguës. Néanmoins, il existe une sensibilité exagérée au jeûne, même court et aux facteurs hypoglycémisants (alcool, insuline, sulfonylurées) par défaut de la néoglucogénèse (96)

- le panhypopituitarisme : les hypoglycémies qui en résultent sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. La responsabilité revient surtout à l'absence de GH, d'ACTH, et TSH.

Au moindre doute, les dosages hormonaux permettront le diagnostic (96).

f) Les insuffisances hépato-cellulaires :

Au moins 80 % du parenchyme hépatique doit être détruit pour altérer l'homéostasie glucidique.

Les causes sont les hépatites virales graves, les cirrhoses, les cancers primitifs ou les métastases, les nécroses toxiques (tetrachlorhydrate de carbone, amanite phalloïde, phosphore, halothane...) (73).

g) La dénutrition profonde et l'exercice physique intense :

L'origine est complexe au cours des dénitritions : carence d'apports, stéatose hépatique, désordres endocriniens.

L'exercice physique intense s'accompagne d'une consommation accrue de glucose et acides gras libres avec mise en jeu de mécanismes hormonaux

pour la mobilisation des substrats énergétiques à partir d'organes de réserve. Si les réserves sont insuffisantes, l'hypoglycémie peut survenir (73)

h) Les hypoglycémies idiopathiques organiques :

Certaines hypoglycémies survenant à jeûn, sévères et récurrentes, ne reçoivent pas d'explication (47). De tels cas restent heureusement rares.

III - CONCEPT D'AUTO-IMMUNITE :

A - INTRODUCTION

Les hypoglycémies par ACAI répondent au modèle physiopathologique particulier que schématise le concept de maladies auto-immunes spécifiques d'organes.

Ces maladies autoimmunes spécifiques d'organes surviennent sur un terrain génétique souvent commun. Les mécanismes immunologiques effecteurs qui commandent leur expression clinique commencent à être connus. Ils sont en partie comparables à ceux de toute réaction immunitaire dirigée contre un antigène étranger. L'originalité tient à la nature de la cible qui dans le cas des hypoglycémies par ACAI est une hormone : l'insuline.

L'évènement, qui déclenche la réaction auto-immune dirigée contre une structure moléculaire spécifique de l'organe cible, est en revanche inconnu.

B - LES CELLULES

1 - Les cellules effectrices

Les cellules effectrices de la réponse immunitaire sont les lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes, et certaines catégories de lymphocytes T. Les plasmocytes secrètent les anticorps (immunoglobulines). Un même clone de lymphocytes B secrète un seul type d'anticorps que caractérise sa spécificité stricte pour un antigène donné. L'anticorps est constitué d'une partie constante et d'une partie variable qui définit le site de reconnaissance

de l'antigène. Cette partie variable définit elle-même des sites antigéniques (idiotypes). Il existe à l'état physiologique des clones de lymphocytes B autoréactifs dont le récepteur antigénique est spécifique de ces déterminants idiotypiques et qui secrètent des anticorps anti-idiotypes (4).

La réaction de l'anticorps avec l'antigène est suivie soit de la lyse de la cible par activation en cascade des protéines complémentaires ou intervention de cellules "killer" (cellules K), soit d'actions en rapport avec la fonction de l'antigène cible. Les lymphocytes T effecteurs sont les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T effecteurs des réactions d'hypersensibilité retardée. Ces lymphocytes portent à leur surface un récepteur spécifique d'un déterminant antigénique donné. L'interaction du lymphocyte T cytotoxique avec un déterminant antigénique exprimé par une cible cellulaire est directement suivie de la lyse de cette cible. D'autres lymphocytes T, également spécifiques, sont à l'origine, par l'intermédiaire de substances qu'il secrètent (lymphokines), des phénomènes inflammatoires qui caractérisent l'hypersensibilité retardée (74).

2 - Les cellules régulatrices

Les cellules régulatrices sont les lymphocytes T inducteurs et les lymphocytes T suppresseurs. Ces cellules interviennent dans la régulation de la réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène donné en l'amplifiant (lymphocytes T "helper") ou en l'inhibant (lymphocytes T suppresseurs). Les lymphocytes T helper amplifient la réponse immunitaire en activant les lymphocytes B et les lymphocytes T cytotoxiques ayant la même spécificité antigénique. Les lymphocytes T suppresseurs exercent une action inhibitrice sur les lymphocytes B, les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T helper. Les cellules inductrices et suppressives qui contrôlent la réponse

immunitaire à un antigène donné comprennent au moins deux populations que distingue la spécificité de leur récepteur antigénique de surface. Certains clones portent un récepteur spécifique de l'antigène X vis-à-vis duquel ils contrôlent la réponse immunitaire. D'autres clones portent un récepteur "anti-idiotypique" spécifique de l'idiotype commun à l'anticorps anti-X et aux récepteurs antigéniques des lymphocytes B et T spécifiques. Une dernière catégorie de lymphocytes T (contrasuppresseurs) intervient en rendant les lymphocytes T helper réfractaires à l'action inhibitrice des lymphocytes T supprimeurs (4).

3 - Les cellules accessoires

La réaction immunitaire dirigée contre la plupart des antigènes, dits T-dépendants, fait intervenir de façon obligatoire des cellules accessoires chargées de présenter l'antigène aux clones de lymphocytes T helper spécifiques. Seuls certains antigènes, de structure chimique simple, souvent répétitive, dit T-indépendants, peuvent activer directement les lymphocytes B spécifiques.

Les premières cellules accessoires identifiées sont les macrophages. Mais d'autres types cellulaires peuvent exercer la fonction de présentation antigénique. Un caractère essentiel des cellules présentant l'antigène est l'expression d'antigènes de surface (antigènes de classe II) codés par une région génétique faisant partie du complexe majeur d'histocompatibilité (système HLA chez l'homme). Il est possible de bloquer in vitro le phénomène de présentation antigénique par des anticorps dirigés contre les antigènes de classe II. Un autre aspect est la mise en jeu de plusieurs lymphokines par l'interaction cellulaire présentant l'antigène au lymphocyte.

Les macrophages secrètent l'interleukine I qui déclenchent la production d'interleukine II par des lymphocytes T helper. L'interleukine II induit de façon caractéristique la prolifération des lymphocytes T qui va permettre le développement de la réponse immunitaire (4).

C - LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

Le complexe majeur d'histocompatibilité chez l'homme (système HLA) code deux types d'antigènes. Les antigènes de classe I associent une chaîne de poids moléculaire 12 000 (2 microglobuline) et une chaîne de poids moléculaire 44 000 sur la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Ils sont codés par les régions A, B et C. Ils jouent un rôle clé dans les interactions cellulaires entre lymphocytes T, cytotoxiques et cellules cibles. Les antigènes de classe II sont constitués par l'association d'une chaîne alpha de poids moléculaire 33-35 000 et d'une chaîne beta de poids moléculaire 27-29 000 sur la surface de cellules spécialisées participant à la réponse immunitaire, en particulier les cellules responsables des phénomènes de présentation antigénique. Ils sont codés par la région D (subdivisée en DR, DQ et DP). Les gènes de classe II jouent un rôle important dans les interactions cellulaires, cellule présentant l'antigène-lymphocyte (figure 1) ou lymphocyte-lymphocyte. Ils contrôlent le niveau de réponse (ou de suppression) immunitaire vis-à-vis d'antigènes donnés chez la souris. Ils sont hautement polymorphes parmi les individus d'une même espèce. Leur rôle de gènes de réponse immune laisse prévoir qu'ils puissent jouer un rôle dans le développement de réactions immunes.

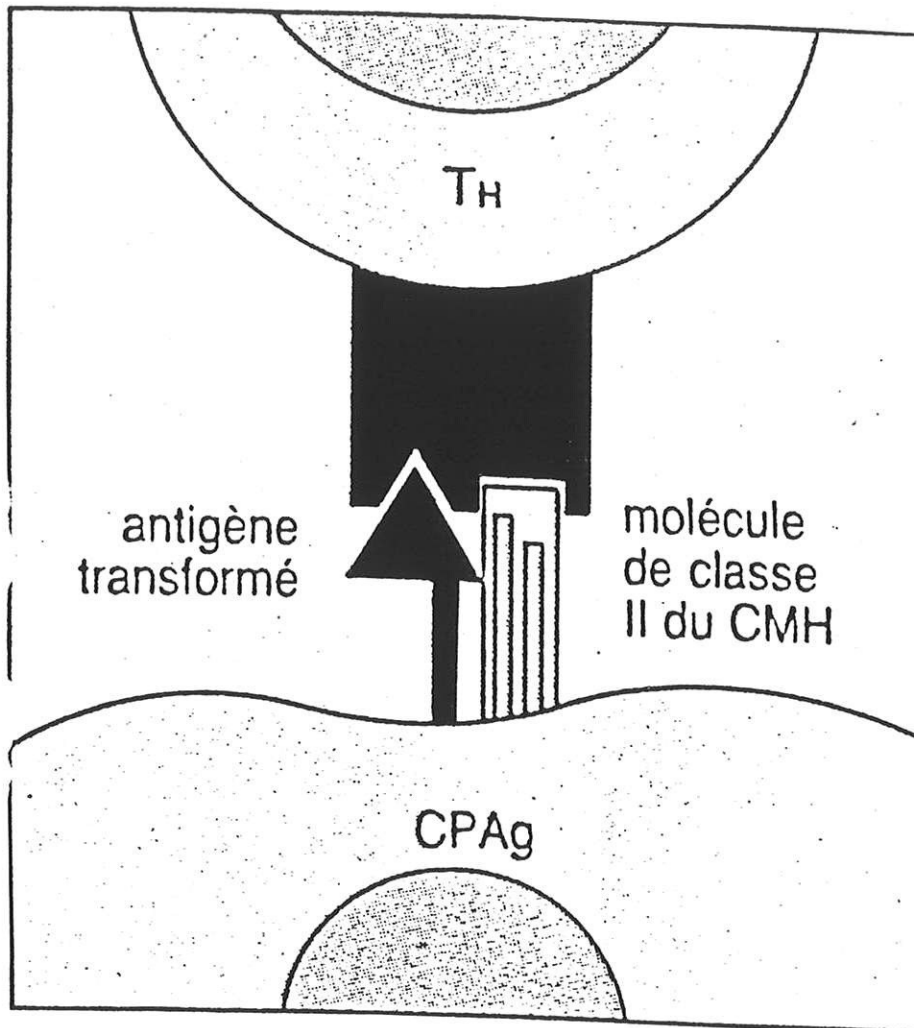


Figure 1 : La reconnaissance immune selon Mâle(74).
Les lymphocytes T auxiliaires (T4) reconnaissent l'antigène à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPAg) quand il est associé aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

D - LE CONCEPT DE TOLERANCE

La tolérance est un état de non réponse immunologique spécifique vis-à-vis d'un antigène (Ag) survenant après une rencontre initiale avec lui (74).

Les Ag du soi semblent être reconnus au cours de l'ontogénie permettant alors l'établissement de la tolérance au soi. Ce phénomène de tolérance immunitaire vis-à-vis des Ag du soi ne repose pas sur un mécanisme unique tel que le concept de déletion des clones comme cela avait été évoqué initialement. Il fait très probablement intervenir plusieurs mécanismes intervenant en série pour prévenir le développement de réactions-autoimmunes (16).

E - L'AUTOIMMUNITE

L'autoimmunité est désormais reconnue comme un des mécanismes majeurs en pathologie : c'est la rupture de la tolérance physiologique.

a) Elle se manifeste en premier lieu par la présence d'autoanticorps détectables dans les tissus cibles par immunofluorescence ou dans le sang par des techniques sérologiques.

Le rôle pathologique semble bien établi dans la plupart des maladies autoimmunes reconnues (par exemple AC-antihématies dans l'anémie hémolytique autoimmune, AC-ant substance intercellulaire cutanée dans le pemphigus) mais la responsabilité des auto-AC dans la pathogénie de nombreuses maladies est devenue problématique : l'activité clinique du lupus ou de la myasthénie est mal corrélée avec le titre des AC spécifiques anti-DNA ou antirécepteurs de l'acetyl-choline. Le meilleur argument pour affirmer le rôle pathologique des auto-Ac est la transmission de la maladie

après transfert de sérum chez l'animal ou le nouveau-né comme cela a été constaté pour la myasthénie, la maladie de Basedow (3) ou l'hypoglycémie autoimmune (84). Cependant, seulement un tiers des nouveaux nés présente une myasthénie (3) et la cyclosporine améliore l'état clinique de malades atteints de lupus ou myasthénie sans modifier le taux des AC (3). D'où l'intervention d'autres mécanismes notamment cellulaires.

b) L'intervention des cellules T effectrices est documentée dans de nombreux modèles expérimentaux tels que l'encéphalomyélite allergique expérimentale (30), le diabète et la thyroïdite d'HASHIMOTO avec mise en évidence au sein de certains organes cibles d'un infiltrat inflammatoire (insulite, thyroïdite) et de cellules T inhibant la sécrétion d'insuline par les cellules d'îlots murins (16).

Le rôle des lymphocytes T a été particulièrement souligné dans la thyroïdite autoimmune expérimentale du rat dans laquelle la réponse proliférative des lymphocytes T à la thyroglobuline in vitro est, contrairement à la présence d'auto-anticorps anti-thyroglobuline, bien corrélée au développement des lésions thyroïdiennes (16).

c) D'autres facteurs interviennent :

- terrain génétique,
- déséquilibre des sous-populations lymphocytes T comme un déficit en lymphocytes T suppresseur.
- anomalies des cellules cibles.

F - MECANISMES DE L'AUTOIMMUNITE :

La rupture de la tolérance physiologique conduisant au développement de réactions autoimmunes est susceptible de se produire à plusieurs niveaux : antigènes, cellules présentant l'antigène, lymphocytes T helper, lymphocytes T suppresseurs, réseaux idiotypes-anti-idiotypes. Des anomalies à chacune de ces étapes sont autant d'hypothèses avancées pour expliquer l'activation de phénomènes immunitaires effecteurs contre des autoantigènes.

1) Antigène :

Le rôle de l'autoantigène cible reste mal connu. Il existe peu d'arguments pour penser qu'une anomalie au niveau de l'organe cible intervienne dans le développement de maladies du type diabète. Des anomalies de la captation de l'iode sont néanmoins observées au niveau des cellules épithéliales thyroïdiennes avant l'apparition de la thyroïdite du poulet obèse. La nécessité de la présence de l'autoantigène pour observer le développement d'une réaction autoimmunitaire, attestée par l'apparition d'autoanticorps a été bien démontrée dans ce même modèle du poulet obèse (44).

2) Cellule présentant l'antigène :

L'expression des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité par des cellules autres que les macrophages ou les cellules dendritiques, a été avancée pour expliquer la présentation anormale d'autoantigènes et le développement secondaire de réactions autoimmunes. L'expression des antigènes de classe II par les cellules épithéliales thyroïdiennes a été démontrée au cours de la maladie de Hashimoto (figure 2), la maladie de Basedow ou certains goîtres simples. La prévention de

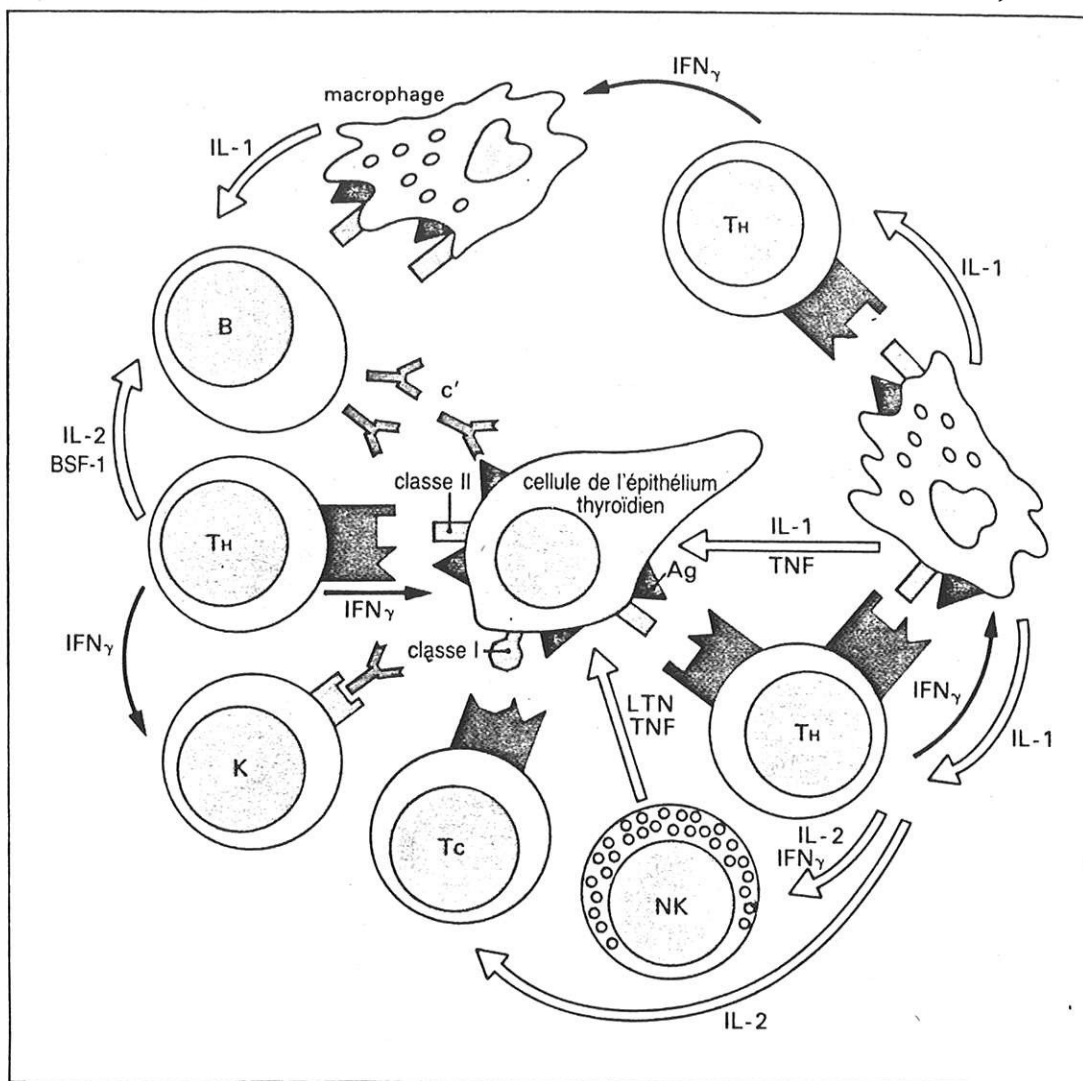


Figure 2 : Selon MALE (74) : ABROGATION D'UN ETAT DE TOLERANCE AU SOI PAR INDUCTION D'ANTIGENES DE CLASSE II :

L'expression membranaire d'antigènes de classe II du CMH peut se produire sur les cellules épithéliales de la thyroïde dans le cas de la thyroïdite d'Hashimoto. Cette expression peut être induite par de l'interféron γ , relâché par des cellules Th activées. Les cellules Th reconnaissent un autoantigène sur les cellules épithéliales et peuvent aider les cellules B à fabriquer des autoanticorps. Ces anticorps peuvent conduire à une lyse complément-dépendante ou bien "armer" les cellules K pour conduire à une cytotoxicité dite dépendante des anticorps. Les cellules NK et les cellules Tc sont induites par des molécules telles que l'IL-2 et l'interféron γ . Les cellules NK peuvent produire un facteur nécrosant les tumeurs (TNF, "Tumor Necrosis Factor") ou la lymphotoxine (LTN) ; de plus, les cellules Tc reconnaissent les antigènes de surface présents sur la cellule cible thyroïdienne. La libération de ces antigènes de surface à partir de cellules endommagées permet aux macrophages de phagocyter ces antigènes et de potentialiser le processus dans son ensemble.

plusieurs maladies autoimmunes a été obtenue chez l'animal par administration d'anticorps dirigés contre les antigènes de classe II (74).

3) Cellules T helper :

Le rôle des lymphocytes T helper dans la tolérance vis-à-vis de plusieurs autoantigènes est à l'origine de l'hypothèse du développement de réactions autoimmunes par stimulation directe des clones de lymphocytes B autoréactifs. La stimulation directe des clones de lymphocytes B autoréactifs peut résulter :

- d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B comme la réalise le lipopolysaccharide (LPS) (4, 30, 74),

- de la substitution sur la surface d'une cellule d'un déterminant porteur du soi par un déterminant étranger (un virus, un agent chimique). Ce déterminant étranger reconnu par un clone de lymphocytes T helper non tolérant, stimulerait secondairement la réponse B contre un haptène du soi présent sur la même surface cellulaire (figure 3). Un haptène est une substance généralement de faible poids moléculaire, incapable de susciter à elle seule la formation d'AC mais pouvant réagir avec un AC et devenir immunogénique par couplage avec un porteur (4).

Cette hypothèse fait intervenir un concept déjà émis par ALLISON (in 56). A la suite d'expériences sur l'animal, la production d'autoanticorps antithyroglobuline après l'injection de thyroglobuline modifiée par adjonction de déterminants étrangers, a pu être obtenue (figure 3) pour expliquer la production d'anticorps réagissant avec l'antigène, est une activation des lymphocytes T activateurs par les déterminants étrangers et une stimulation des lymphocytes B autoréactifs, possible ici car la même substance porte aussi les déterminants autoantigènes. Le même mécanisme a été invoqué par COX et KEAST (in 56) pour expliquer la survenue d'anticorps antirythrocytes

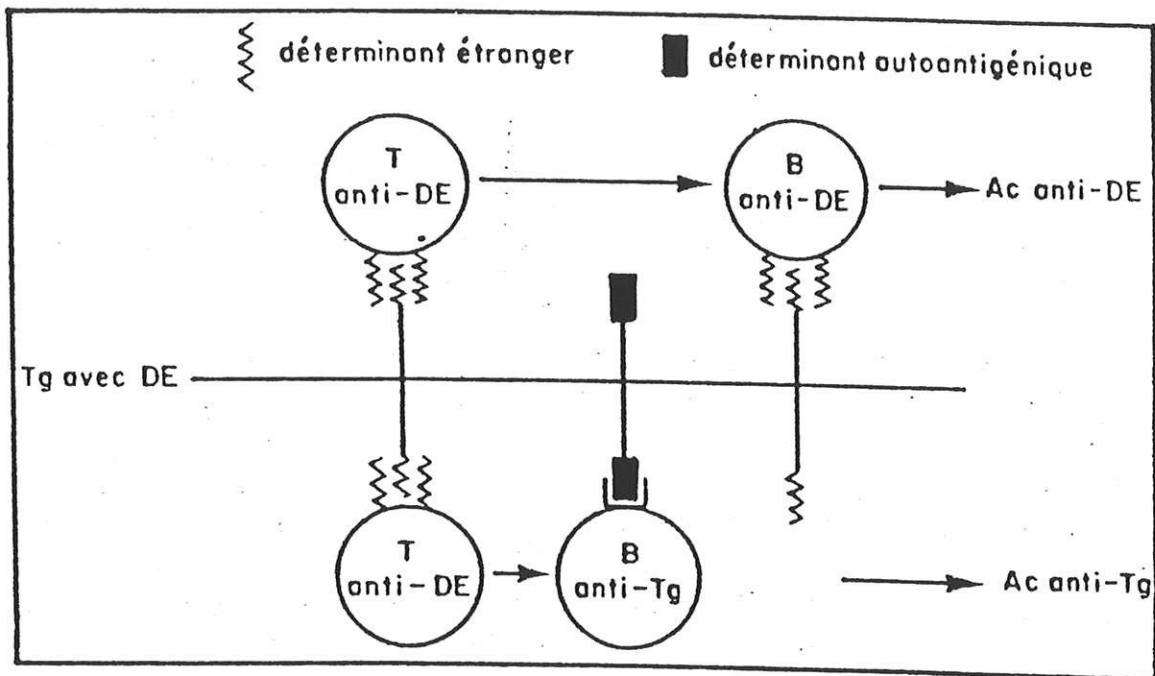


Figure 3 : D'après ALLISON (in 56), schéma hypothétique, après injection à l'animal de thyroglobuline couplée à un haptène (Tg avec DE), expliquant la formation d'anticorps antidéterminant étranger (Ac anti-DE) et d'anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg) grâce à une coopération entre lymphocyte T reconnaissant la partie étrangère (T anti-DE) et lymphocytes B spécifique de la partie étrangère (B anti-DE) ou spécifique du déterminant autoantigène (B anti-Tg).

chez la souris à la suite d'injections repérées de globules rouges de rat. Dans ce cas où les deux espèces utilisées sont proches, une même substance membranaire pourrait contenir à la fois une structure propre au rat et une structure commune aux deux animaux. Ce phénomène a été appelé court-circuit des lymphocytes ("T cell bypass") où les lymphocytes T suppresseurs autoréactifs ont été remplacés par d'autres lymphocytes T reconnaissant un motif étranger de l'autoantigène (56).

- de la modification d'un autoantigène le faisant apparaître étranger au système immunitaire (par exemple : modification de la structure de l'insuline qui devient immunogénique).

- de l'existence d'une ressemblance entre un autoantigène et un antigène étranger : soit par similitude de forme entre monomères, soit séquence de monomères commune à différents polymères (30) (exemple : encéphalite autoimmune expérimentale ou arthrite à adjuvant) (figure 4).

4) Cellules T suppresseurs :

Si le rôle des lymphocytes T suppresseurs a été démontré lors de l'induction de phénomènes de tolérance, le rôle d'un déficit T suppresseur dans le développement de réactions autoimmunes est très hypothétique. Au cours des maladies autoimmunes touchant un organe défini (cas des maladies endocrines), l'existence de déficit des fonctions suppressives a été bien démontrée dans des systèmes expérimentaux non spécifiques de l'autoantigène cible. Le rôle d'un tel déficit non spécifique dans le déclenchement d'une réaction autoimmune limitée à un petit nombre de clones lymphocytaires est difficile à accepter (3).

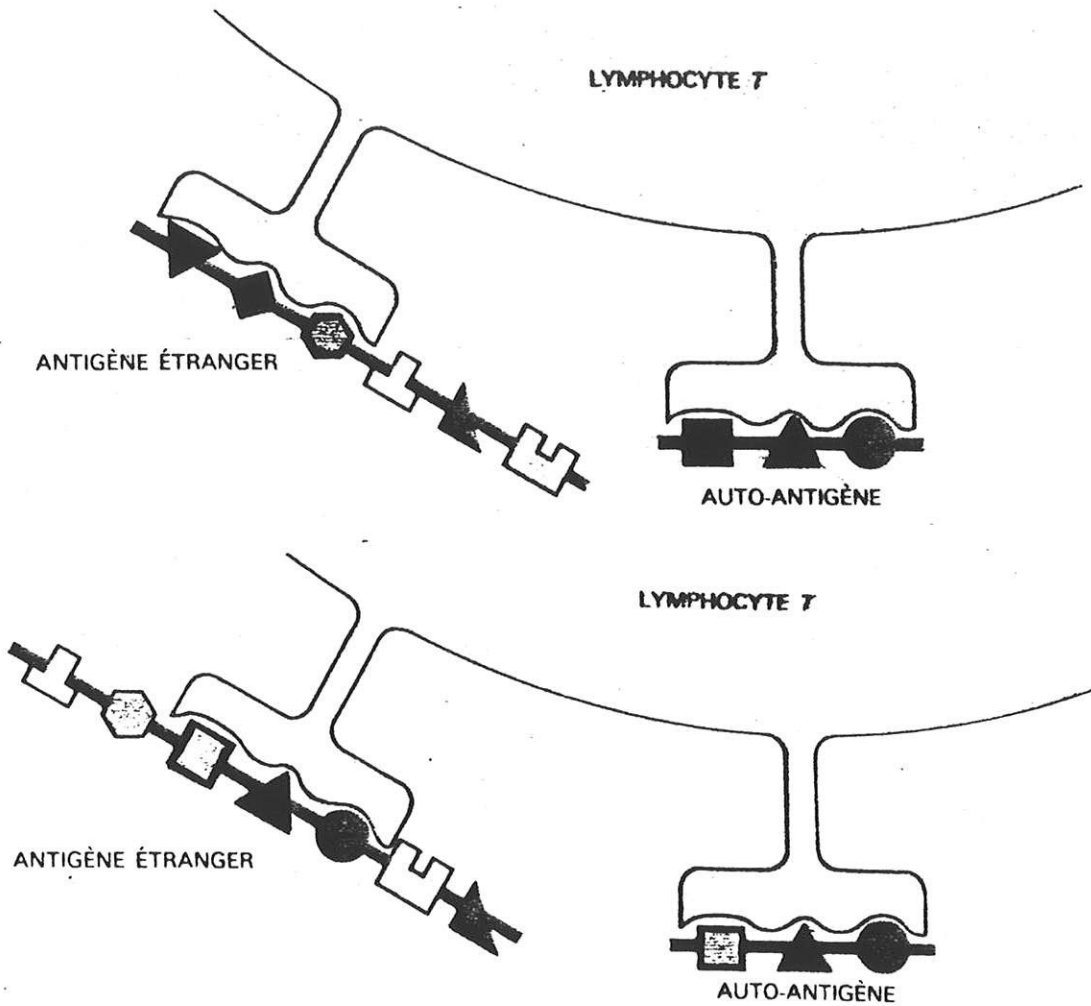


Figure 4 : LE MIMÉTISME ANTIGÉNIQUE (selon COHEN (30)) : repose sur une ressemblance entre un antigène du soi et un antigène étranger. Les antigènes sont souvent des polymères, comme les protéines ou les chaînes glucidiques ; selon la séquence de ces monomères, un antigène se lie plus ou moins bien à un anticorps ou au récepteur d'un lymphocyte (comme une clé s'adapte dans une serrure). Un auto-antigène et un antigène étranger qui se ressemblent peuvent s'adapter tous deux au même récepteur. La ressemblance résulte soit d'une similitude des formes entre monomères différents (en haut), soit d'une séquence de monomères commune à différents polymères (en bas).

5) Réseaux idiotypes :

En 1974, Jerne a élaboré une théorie de la régulation de la réponse immunitaire fondée sur l'existence d'un réseau idiotype (17).

Cette théorie non encore prouvée mais très probable explique parfaitement l'autoimmunité. En fait, étant donné la génétique, la diversité des AC, il existe des AC contre tous nos auto Ag et il existe des AC contre ces AC. Certains sont dirigés contre la partie variable des AC et vont donc représenter l'image interne de l'AC donc être semblable à l'Ag.

Dans l'organisme il existe un énorme réseau d'AC et anti AC semblables aux Ag. De même pour les lymphocytes, il existe des récepteurs anti-idiotypiques.

Donc en plus d'un jeu de récepteurs complémentaires du monde antigénique, le système immunitaire possède un jeu de récepteurs homologues (anti-idiotypiques) du monde antigénique.

Soit l'ensemble de ce système est en équilibre, d'où état de tolérance, soit il est en déséquilibre entraînant une réponse immune et si l'Ag est un autoantigène une réaction autoimmune (4, 17) (figure 5).

6) Le terrain génétique :

Il semble exister des bons et des mauvais répondeurs.

Le rôle des antigènes de classe II dans le développement des maladies autoimmunes, particulièrement endocrines, est attesté par les études familiales et par les études de populations, qui démontrent l'association endocrinopathie autoimmune-complexe majeur d'histocompatibilité, en particulier l'haplotype B8 DR3 (16). Au cours du diabète, la présence de DR3 DR4 à l'état hétérozygote multiplie par dix le risque par rapport aux homozygotes (16).

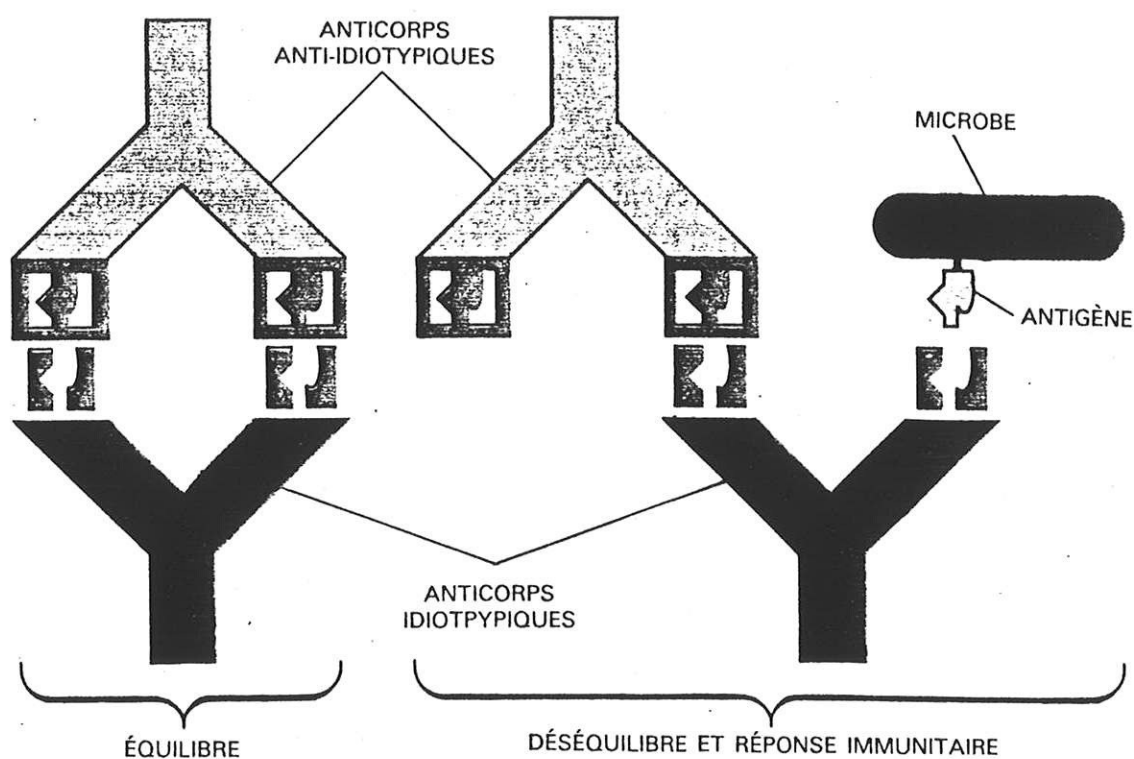


Figure 5 : UN RESEAU ANTI-IDIOTYPIQUE (selon COHEN (30)) est peut être responsable des réactions immunitaires. Un récepteur idiotypique est spécifique d'un antigène. Un récepteur anti-idiotypique est complémentaire d'un récepteur idiotypique. Dans les conditions normales d'équilibre, il est probable que l'idiotype et l'anti-idiotype sont liés, et qu'ils s'inhibent mutuellement (à gauche). Quand un antigène microbien apparaît, il se lie à un récepteur idiotypique et crée un déséquilibre à l'origine d'une réaction immunitaire (à droite). Il est également possible que l'équilibre entre idiotypes limite les effets nocifs de l'auto-immunité.

On affine, au sein de groupes à risque, des risques plus élevés par la présence de certains haplotypes transmis en bloc. Le mécanisme de ces associations n'est pas connu.

Le rôle de gènes de réponse immune des antigènes de classe II est avancé pour expliquer qu'il détermine la possibilité de développer une réaction autoimmune contre un antigène donné . C'est cependant attribuer un rôle direct non démontré de ces gènes dans le développement des maladies autoimmunes (3, 16).

Une autre hypothèse serait que ces gènes n'interviennent pas directement mais soient étroitement associés à des gènes de susceptibilité situés à proximité. L'affinement des techniques de caractérisation des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, en permettant une caractérisation génétique et non plus sérologique, permettra de trancher entre les deux hypothèses.

Il faut insister sur le caractère polygénique du terrain génétique prédisposant. Certains gènes non situés sur le complexe majeur d'histocompatibilité peuvent jouer un rôle.

IV - NOTRE OBSERVATION ET LA RECHERCHE DES A.C.A.I. IN VITRO :

A - OBSERVATION

Mme BRA..., d'origine française, âgée de 84 ans, est hospitalisée en Novembre 1985 pour un malaise à type de désorientation avec une glycémie à 3 mmoles/l.

ANTECEDENT :

- Asthme,
- Rétrécissement mitral avec fibrillation auriculaire compliqué d'un oedème aigu du poumon en 1974.
- en 1981 : polyarthralgies inflammatoires attribuées à une polyarthrite rhumatoïde séro-négative traitée par pyritinol à la dose de 600 mg/J, de Janvier à Juin 1981, date à laquelle elle a arrêté tout traitement pour sa polyarthrite rhumatoïde.
- Implantation d'un pace maker en Septembre 1985, pour des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.
- Aucun antécédent personnel ou familial de diabète ni d'injection antérieure d'insuline.

Le traitement suivi à l'entrée associe : digoxine, furosemide, dinitrate d'isonorbiol.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Malaise à type de désorientation survenu à 18 h 30. Il s'agissait d'une obnubilation avec amnésie de l'épisode qui a duré 4 à 6 heures.

Il n'existe aucun prodrome.

Depuis 6 mois, plusieurs malaises identiques sont survenus, en fin d'après midi à distance des repas, sans facteur déclenchant.

EXAMEN CLINIQUE :

L'examen, en particulier neuropsychique et articulaire, est normal.

Poids : 35 kgs.

Taille : 1 m 55.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

* Vitesse de sédimentation à 30/78.

* NFS : anémie normochrome normocytaire de type inflammatoire (Hb 10g/l)

eosinophilie à 1152/mm³ (qui a rapidement diminué sous corticothérapie).

* Le ionogramme sanguin, la fonction rénale, le bilan phosphocalcique, l'électrophorèse des protides et le bilan hépatique sont normaux.

* Sur le cycle glycémique, la glycémie est basse à 8 h, 18 h, 2 h (tableau I).

	8 H	14 H	18 H	20 H	2 H
GLYCEMIE (mmol/l)	2,6	7,9	2,3	8,4	2,9
INSULINE (μ U/ml, dosage radio-immunologique Hoechst)	<11	<11	<11	<11	<11
PEPTIDE C. (ng/ml, dosage radio-immunologique Kit Mallinckrodt)	>30	>30	>30	>30	>30

TABLEAU I : CYCLE GLYCEMIQUE. DOSAGE DE L'INSULINE
TOTALE ET DU PEPTIDE C TOTAL

Aux mêmes heures, l'insulinémie est dosée selon la méthode radioimmunologique (Kit HOECHST) d'après le principe de l'analyse compétitive par saturation et séparation des complexes par le polyéthylène glycol. Elle est toujours <11 μ U/ml. De même le peptide C plasmatique dosé par méthode radio-immunologique (Kit MALLINCKRODT) est toujours supérieur à 30 mg/ml (N = 0.5 à 3 mg/ml).

L'HGPO montre une réponse de type diabétique (tableau II) :

T. en mm	0	30	60	90	120	150
Glycémie en mmoles	3,1	5,5	7	9	1,4	11,9
T. en mm	180	210	240	270	300	330
Glycémie en mmole	11,7	13,1	9,4	9,3	6,1	5,4

TABLEAU II : HGPO SUR 5 HEURES

Les explorations antéhypophysaires et surrénaliennes dynamiques éliminent toute insuffisance endocrinienne.

Le bilan immunologique comprenant les tests de Latex, de Waaler Rose et de Coombs, la recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-thyroglobuline et antimicrosome thyroïdien, anti-îlots de Langerhans anti-SSA, anti-SSB, anti-SSM, anti-RNP, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse sont négatifs.

L'étude des groupage HLA ne retrouve pas de spécificité B13, B27.

L'échographie abdominale montre un pancréas de taille normale discrètement hétérogène sans dilatation du wirsung ni de la voie biliaire.

La tomодensitométrie abdominale montre un aspect hétérogène du pancréas (photographie n° I).

Devant la dissociation entre les taux immunoréactifs d'insuline et de peptide C, une recherche d'anticorps anti-insuline (A.C.A.I.) est réalisée (dosage immunoradiologique kit MERIEUX), et s'avère positive. Ces A.C.A.I. sont très élevés à 72,5 % (les résultats sont exprimés en % de liaison spécifique).

Le diagnostic d'hypoglycémie autoimmune est posé chez cette patiente.

EVOLUTION ET TRAITEMENT :

Le fractionnement des repas permet d'éviter de nouveaux malaises mais les glycémies restent basses (3,7 à 1,8 mmol/l).

Chez cette patiente âgée, en raison de la gravité du syndrome biologique, malgré l'absence de trouble clinique majeur, un traitement par prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/jour est institué en Mars 1986 et les glycémies se normalisent.

La corticothérapie est progressivement diminuée.

En Mai 1986 (alors qu'elle est sous 5 mg/jour de Prednisone), les A.C.A.I. sont à 55 % et les glycémies sont normales.

En Novembre 1986, alors que la corticothérapie est poursuivie à faible dose (prednisone 3 mg/J) la patiente est asymptomatique, mais la glycémie à jeun est à 2,7 mmol/l.

La corticothérapie est donc augmentée à nouveau (prednisone 6 mg/J) et la glycémie se normalise.

En Avril 1987, elle est de nouveau hospitalisée pour décompensation cardiaque et est mise sous captopril. Elle est alors sous 6 mg/J de prednisone. La glycémie est à 2,8 mmol/l à 8 h ; 8,8 mmol/l à 24 h sans



PHOTOGRAPHIE N° I

Tomodenditométrie abdominale :

Aspect hétérogène du pancréas.

manifestation clinique. L'insulinémie est inférieure à 9 μ U/ml (kit HOECHST) et le peptide C toujours supérieur à 30 mg /ml. Les A.C.A.I. sont à 33,7 %.

Les glycémies sont restées souvent basses mais sans signe clinique.

Elle est décédée le 1er Juillet 1987 d'insuffisance cardiaque globale.

B - ETUDES IN VITRO :

Des études in vitro ont permis de mettre en évidence et de caractériser les A.C.A.I. circulants de notre patiente.

1 - Methodes

L'insuline libre et totale, le peptide C libre et total ont été dosés chez notre patiente avant et après deux mois de corticothérapie, selon la méthode décrite par KUZUYA et coll. (69).

L'analyse des A.C.A.I. a comporté :

* L'étude de la liaison spécifique de l'insuline I 125 au sérum (dilué au 1/10) selon la méthode décrite par GOLDMAN et coll. (42). Cette étude a été réalisée chez cinq témoins, cinq diabétiques insulinoprives et insulinotraités depuis plus de vingt ans et chez notre patiente avant et après deux mois de corticothérapie. Les valeurs de liaison spécifique sont exprimées en pourcentage (radioactivité liée/totale x 100 , après déduction du composant non spécifique).

* La capacité totale de liaison a été calculée à partir de l'analyse, selon SCATCHARD, de la courbe d'inhibition compétitive de la liaison du traceur par des concentrations croissantes d'insuline froide (42). Cette capacité de liaison est exprimée avant et après deux mois de corticothérapie.

* Le titre de l'anticorps a été évalué en étudiant la captation de l'insuline marquée par l'I125 en présence de dilution croissante du sérum chez un témoin, un diabétique insulino-dépendant et notre patiente. Les résultats sont exprimés en pourcentage de liaison spécifique.

* La spécificité des ACAI a été établie en incubant le sérum de notre patiente dilué au 1/10 et l'insuline I125 à une concentration de 0,1 ng/ml, en présence de concentrations croissantes d'insuline porcine, bovine et humaine. Ainsi ont été obtenues des courbes d'inhibition compétitive de liaison sur lesquelles la concentration inhibant 50 % de la liaison maximale (IC50) est déterminée.

* La classe des A.C.A.I. a été caractérisée par radio-immuno-électrophorèse sur le sérum pré-incubé deux heures en présence d'insuline I125 à la concentration de 0,05 mg/ml.

Les anticorps anti-récepteurs de l'insuline ont été recherchés par la mesure de l'activité inhibitrice du sérum sur la liaison d'insuline aux lymphocytes IM9.

2 - Résultats

Les taux d'insuline totale et libre, de peptide C total et libre apparaissent sur le tableau III.

PARAMETRES	FEVRIER 1986	MAI 1986
Glucose (mmol/l)	3,1	6,6
Insuline totale (μ U/ml)	1 600	390
Insuline libre (μ U/ml)	28	16
Peptide C total (ng/ml)	80	8,8
Peptide C libre (ng/ml)	2	0,9

TABLEAU III : GLUCOSE, INSULINE, PEPTIDE C LIBRES ET TOTAUX AVANT ET APRES DEUX MOIS DE CORTICOTHERAPIE.

La dissociation insuline totale et libre suggère l'existence de ACAI.

L'étude de la liaison spécifique de l'insuline aux A.C.A.I. est donnée sur le tableau IV.

SUJETS	LIAISON SPECIFIQUE (p. 100)
Témoins (n = 5)	M : 2,2 (1 à 3,4)
Diabétiques de longue date (>20 ans) insulinoprives, insulinotraités (n=5)	M :9,4 (6 à 12,5)
Notre malade (Février 1986)	72,5
Notre malade (Mai 1986) (2 mois de corticothérapie)	55

TABLEAU IV : Etude de la liaison spécifique de l'insuline I125 (0,025ng/ml) au sérum des sujets témoins, des diabétiques insulinoprives et insulinotraités, de notre malade avant et après deux mois de corticothérapie.

La liaison est considérablement accrue chez la patiente par référence aux diabétiques qui ont des anticorps induits par 20 ans d'insulinothérapie.

L'étude de la courbe de compétition selon SCATCHARD montre une relation curvilinéaire traduisant deux sites de liaison des anticorps. La capacité totale de fixation du sérum avant et après deux mois de corticothérapie est respectivement de 480 unités/l et de 400 unités/l.

L'étude des liaisons en fonction de la dilution du sérum a montré qu'une liaison encore clairement mesurable (9 %) s'effectuait sur le sérum de la patiente dilué au 1/10. 50 % de la liaison maximale était obtenue pour une dilution de 1/10. En revanche, il n'y avait plus de liaison spécifique chez

les sujets sains pour une dilution de 1/20 et chez les diabétiques pour une dilution de 1/10.

Les courbes d'inhibition compétitives de liaison du sérum sont strictement superposables avec l'insuline porcine, bovine et humaine. L'IC50 en présence d'insuline porcine est de 9 ng/ml, d'insuline bovine de 12 ng/ml, d'insuline humaine de 14 ng/ml, soit sans différence significative.

La radioimmuno-électrophorèse montre que les A.C.A.I. de notre patiente sont des IgG.

La recherche des anticorps antirécepteur de l'insuline s'avère négative.

V - DISCUSSION

A - EPIDEMIOLOGIE :

Parmi les cent vingt cas décrits au Japon (50, 54, 107), il existe une légère prédominance féminine. Une vingtaine d'observations caucasiennes ont été rapportées (1, 38, 113) dont deux en France, deux femmes (38, 112). Il s'agit le plus souvent de sujets adultes, quelques cas ont été signalés chez le vieillard (7), la femme enceinte (42) et les enfants (42, 84, 95). Dans près de 30 % des cas japonais, un facteur médicamenteux est invoqué : méthimazole (quinze cas) (54, 27, 76, 28), tiopronine (un cas) (59). Dans les cas caucasiens ont été incriminés en outre la D pénicillamine (8), le pyritinol (38), l'hydralazine et la procaïnamide au cours d'un lupus induit (13). Une maladie auto-immune est parfois associée : maladie de Basedow (53), polyarthrite rhumatoïde (7, 8), lupus (13).

B - ASPECTS CLINIQUES :

Au cours des hypoglycémies autoimmunes par A.C.A.I., les hypoglycémies sont le plus souvent réactionnelles (1, 13, 41, 59, 106, 111) mais peuvent être spontanées (7, 8, 38, 87) ou mixtes (42). L'hypoglycémie est parfois très profonde (inférieure à 2 mmol/l) et responsable d'accidents neurologiques majeurs (7, 38, 42, 106).

C - EXPLORATION BIOLOGIQUE :

1) Insuline - Peptide C :

Les anomalies biologiques caractéristiques de ces hypoglycémies comportent une élévation importante de l'insuline totale immuno-réactive ainsi que du peptide C total. L'insuline totale peut être dix à cent fois supérieure à l'insuline libre (111). Cette différence entre les deux taux est liée à la présence des A.C.A.I. qui interfèrent avec le dosage radio-immunologique (2), la nature de l'interférence dépendant de la méthode utilisée. Une fausse élévation de l'insulinémie par interférence avec les anticorps anti-thyroglobuline a été signalée (113). D'autres kits commerciaux donnent des résultats par défaut lorsque les A.C.A.I. circulants sont présents mais non détectés du fait de l'absence de tube testant une éventuelle liaison du sérum au traceur seul. Tel était le cas chez notre patiente expliquant l'insulinémie effondrée, inférieure à $11\mu\text{u/ml}$.

L'élévation du peptide C correspond au peptide C libre et à la proinsuline liées aux A.C.A.I. alors qu'il n'existe pas d'anticorps anti-peptide C (42). L'insuline libre est normale (1, 106) ou parfois élevée comme chez notre patiente (38, 42, 59, 112) ; le peptide C libre est parfois diminué (42), le plus souvent normal (106, 111). Ces faits confirment la persistance de la sécrétion pancréatique à la différence des taux effondrés de peptide C chez les sujets qui s'injectent de l'insuline (99).

2 - Les A.C.A.I :

Ils peuvent être dosés par méthode radio-immunologique ou par méthode immunoenzymatique (*ELISA*) (42, 106, 113). L'analyse radio-immunoélectrophorétique des A.C.A.I. a montré qu'il s'agit d'IgG (13, 100, 119) comme c'est le cas chez notre patiente, alors que les A.C.A.I.

survenant après une infection virale sont surtout des IgM (15).

Malheureusement, dans notre cas, nous n'avons pas pu tester les A.C.A.I par la méthode d'isoélectrofocalisation. Pour ANDERSON, l'étude de la nature poly ou monoclonale des immunoglobulines ou de la classe des immunoglobulines ne permet pas de différencier la source exogène ou endogène de la stimulation antigénique (1); pour GOLDMAN (42), les A.C.A.I. des hypoglycémies auto-immunes sont plus souvent de nature polyclonale ; selon d'autres auteurs (13, 119) ce sont des IgG monoclonales. Dans les hypoglycémies auto-immunes, les IgG identifiées par HPLC ("High performance liquid chromatography") comporteraient le plus souvent des chaînes légères de type kappa pour BLACKSHEAR et HIRATA (13, 28, 53), de type lambda pour SKLENAR et WASADA (106, 119) alors que chez les diabétiques insulino-traités, les IgG comportent des chaînes kappa et des chaînes lambda dans les mêmes proportions que chez les diabétiques traités par l'insuline (100).

Les A.C.A.I. des hypoglycémies auto-immunes ont une affinité comparable pour l'insuline bovine, porcine ou humaine et n'ont donc pas de spécificité d'espèce (42, 59, 119), comme l'ont montré également nos études. Mais pour Goldman, il existe une différence significative dans la capacité de fixation des AC pour les trois espèces d'insuline (humaine, bovine, porcine) et le taux d'A.C.A.I. peut être sous-estimé s'il est étudié avec une seule espèce d'insuline (42). Cependant, dans certaines observations, les A.C.A.I. ont une affinité très spécifique et exclusive pour l'insuline humaine, ceci démontrant la nécessité d'utiliser un "ligand" d'insuline humaine pour les mettre en évidence (106). Par ailleurs, deux types d'A.C.A.I. sont distingués selon leur affinité et leur capacité de liaison : soit des anticorps de haute affinité et basse capacité, soit des anticorps de basse affinité et haute capacité (119).

Ces caractéristiques sont tout à fait superposables à celles des A.C.A.I. des diabétiques sous insuline (42). De même, les constantes de dissociation insuline-A.C.A.I. apparaissent identiques dans les hypoglycémies auto-immunes et chez les diabétiques insulino-traités (42). Elles sont élevées et peuvent expliquer les taux d'insulinémie libre et les hypoglycémies (42).

3) Explorations fonctionnelles :

Différentes explorations fonctionnelles du métabolisme glucidique ont été réalisées chez les sujets présentant des hypoglycémies par A.C.A.I. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée objective très souvent, comme chez notre patiente, un trouble de la tolérance glucidique (42, 87, 113) avec hypoglycémie réactionnelle (13, 42, 106, 113). Sklenar a montré, au cours de l'H.G.P.O., une augmentation des taux de proinsuline, d'insuline totale réactive et du peptide C, ceci sous la dépendance des A.C.A.I. qui entraînent une sécrétion inappropriée d'insuline (106).

L'épreuve de jeûne est bien supportée et n'entraîne pas d'hypoglycémie car l'insulinosécrétion est supprimée (7, 13, 113) sauf chez un patient qui présente une hypoglycémie après quinze heures de jeûne (7).

Dans quelques observations, les effets de l'injection d'insuline exogène ont été étudiés. Il existe une insulino-résistance (41) en particulier une résistance à l'insuline humaine alors que les patients répondent normalement à l'insuline de porc (120) ceci en raison de la possibilité de liaison spécifique des A.C.A.I. pour l'insuline humaine.

De même, on a observé une réponse hypoglycémique retardée au tolbutamide qui évoque en outre une résistance à l'insuline endogène en raison du même mécanisme (42, 87, 113). ICHIHARA n'a retrouvé aucune hypoglycémie lors du test au tolbutamide chez son patient (59).

Par la technique du glucose-clamp, il a été mis en évidence une diminution de la clairance de l'insuline quatre fois moindre que chez le sujet normal (106).

Par ailleurs, il a été observé une diminution du nombre des récepteurs à l'insuline du fait d'une contre-régulation secondaire à un hyperinsulinisme relatif permanent (113).

D - ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES :

Au cours des hypoglycémies par A.C.A.I., les données anatomopathologiques pancréatiques sont rares. Sur les trois patients ayant subi une exploration chirurgicale en raison de suspicion d'insulinome (7, 87, 106), il a été noté une hyperplasie B langerhansienne dans deux cas (7, 87). Ceci explique peut-être l'aspect hétérogène du pancréas de notre patiente lors de l'exploration tomodensitométrique (photographie n° I). Aussi, n'est-il pas impossible de penser que certaines hypoglycémies rattachées à une hyperplasie diffuse B langerhansienne sont en fait des hypoglycémies auto-immunes avec A.C.A.I.

E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Devant une hypoglycémie avec hyperinsulinisme, plusieurs hypothèses étiologiques sont possibles (tableau V), le diagnostic pouvant parfois être très difficile entre hypoglycémie par A.C.A.I. et hypoglycémie factice (5, 44, 92, 99). Dans l'hypoglycémie auto-immune, les taux d'insuline totale immuno-réactive sont souvent très largement supérieurs à ceux rencontrés au cours des insulinomes. Au cours de ces derniers, l'épreuve de jeûne entraîne des hypoglycémies contrairement aux hypoglycémies par A.C.A.I (7, 13, 113) : une

seule observation rapporte une hypoglycémie après quinze heures de jeûne (7). De même, l'épreuve au tolbutamide qui entraîne des hypoglycémies lors d'insulinome n'en provoque pas dans les hypoglycémies par A.C.A.I. ou si elles existent elles sont retardées.

Dans l'hypoglycémie par A.C.A.I., les taux d'insuline sont constamment élevés, même en dehors des périodes hypoglycémiques alors que l'hyperinsulinisme des hypoglycémies factices est transitoire, contemporain des hypoglycémies (13). L'élévation du peptide C et l'absence d'anticorps antipeptide C (présents chez 20 à 40 % des diabétiques insulinotraités) (42) ou d'anticorps antiproinsuline (présents chez 80 à 100 % des diabétiques insulinotraités) (42) permet d'éliminer les hypoglycémies factices par injection clandestine d'insuline (1, 38). Cependant, au cours d'une hypoglycémie associée à des taux élevés d'insuline totale immunoréactive, l'absence d'anticorps antipeptide C ou d'anticorps antiproinsuline n'élimine pas formellement l'éventualité d'une injection d'insuline (1, 42). De plus, le diagnostic avec les hypoglycémies factices peut aussi être difficile car les A.C.A.I. peuvent aussi lier la proinsuline et contribuer à augmenter le taux immunoréactif du peptide C (18). En période hypoglycémique, l'analyse de l'insuline circulante, en chromatographie liquide de haute performance ou en radioimmunologie avec anticorps anti-insuline spécifique d'espèce, permet de caractériser la structure de l'insuline circulante et de montrer qu'il s'agit d'une insuline humaine dans les hypoglycémies autoimmunes et d'une insuline porcine ou bovine dans les hypoglycémies factices (5, 67). Cependant, dans ce dernier cas, l'injection clandestine d'insuline humaine, maintenant largement disponible, peut invalider cette méthode. Les A.C.A.I. sont parfois positifs au cours des hypoglycémies factices ; cependant leur étude peut montrer une affinité prédominante pour

	Insuline totale	Proinsuline	C peptide total	C peptide libre	Structure l'insuline	A.C.A.I.
Hypoglycémie par A.C.A.I.	↑ ↑	↑	↑ ou N	N ou ↑	Humaine	+ affinité ++ I humaine + ou - I bovine et porcine
Hypoglycémie factice	↑	↑	↑	↑	Bovine Porcine (humaine)	+ ou - affinité ++ pour I bovine et porcine (+ ou - pour I humaine)
Insulinome	↑	↑ ↑	↑	↑	Humaine	—
Hypoglycémie par anticorps anti-récepteur de l'insuline	N ou ↑	↑	↑	↑		— AC anti-récepteur de l'insuline +

TABLEAU V

l'insuline humaine dans les hypoglycémies auto-immunes alors qu'elle reste prédominante pour l'insuline bovine ou porcine dans les hypoglycémies factices. Là encore, l'utilisation clandestine d'insuline humaine peut invalider la méthode.

F - EVOLUTION ET TRAITEMENT :

L'évolution des hypoglycémies auto-immunes par A.C.A.I. est le plus souvent favorable avec régression spontanée des hypoglycémies (7, 54) et disparition des A.C.A.I. en quatre à douze mois, parfois en trois ans (111). Les mesures thérapeutiques comprennent l'arrêt de la médication tenue pour responsable, le fractionnement des repas et la suppression des sucres d'absorption rapide. Cependant deux cas ont nécessité une corticothérapie (54) auxquels on peut ajouter notre observation. Le diazoxide a été utilisé par FAGUER (38). De façon aussi exceptionnelle, la pancréatectomie s'est avérée efficace (7, 87, 106) car les effets hypoglycémisants des A.C.A.I. nécessitent la présence d'insuline.

G - PHYSIOPATHOLOGIE :

Les mécanismes physiopathologiques des hypoglycémies restent hypothétiques.

Cependant, le rôle (direct ou indirect) des A.C.A.I. dans la pathogénie de l'hypoglycémie a été pratiquement démontré.

1 Rôle des ACAI et circonstances étiopathogéniques :

Une observation d'hypoglycémie chez un nouveau-né a pu être rattachée au passage transplacentaire d'A.C.A.I. (84). La mère ne présentait aucun symptôme d'hypoglycémie ; mais cette publication est unique. BACH ne retrouve qu'un nouveau-né atteint sur trois dans une série d'enfants de myasthéniques (3). D'où l'intervention probable d'autres mécanismes, notamment cellulaires.

La survenue des hypoglycémies semble dépendre du taux des A.C.A.I. qui doit être assez élevé (7).

Les mécanismes physiopathologiques du mode d'action des A.C.A.I. sont encore mal élucidés.

En effet, ces A.C.A.I. sont retrouvés dans plusieurs circonstances (122):

- au cours de syndromes hypoglycémiques parfois sévères surtout observés lors de traitement par methimazole au Japon (50), D pénicillamine (8), pyritinol (38), ou procainamide et hydralazine (13).

- de façon asymptomatique après une infection virale (113), chez des sujets ayant une maladie auto-immune (121, 85), lors de traitement par D pénicillamine (8) ou méthimazole (108).

- au cours des diabètes insulino-dépendants avant tout traitement par insuline (52, 89). Au moment de la découverte du diabète, ils sont présents dans 20 à 50 % des cas (89, 123). Pour WILKIN ils n'ont aucune valeur prédictive de l'évolution du diabète (122).

- enfin, au cours des traitements par insuline, en particulier au cours du diabète insulino-dépendant (68). L'utilisation récente d'insulines hautement purifiées a considérablement réduit la fréquence des insulino-résistances. Les insulines de boeuf sont nettement plus

immunogéniques que les insulines porcines ou humaines. La moitié des sujets traités par des insulines porcines ou humaines développent lentement des titres faibles d'A.C.A.I. dans les douze premiers mois de traitement. Les sujets HLA B8/DR3 développent peu d'AC (68) contrairement aux sujets HLA DR4 et surtout HLA B15/DR7 (16). Des modifications de la structure de l'insuline pourraient expliquer l'antigénicité des préparations actuelles d'insuline.

2 - Mécanismes physiopathologiques des accidents hypoglycémiques par ACAI :

En dehors d'un traitement par insuline, le mécanisme des accidents hypoglycémiques par auto-AC-anti-insuline n'est pas clair.

Il existe plusieurs hypothèses :

a) Activation des clones anti-idiotypiques et production d'AC (de type ab2B) capables de mimer les actions de l'insuline (17) (figure 6). De tels AC n'ont jamais été directement recherchés chez ces malades (105, 111).

b) L'hypoglycémie pourrait être secondaire à la libération , en dehors de tout rétro-contrôle, de l'insuline liée aux A.C.A.I. (1, 43, 53). La dissociation de ces complexes a été étudiée par GOLDMAN (43).

Lors d'une charge glucosée, l'insuline nouvellement sécrétée peut être rapidement complexée par les A.C.A.I. Ceci expliquerait dans certains cas, l'allure diabétique de la courbe d'hypoglycémie provoquée (1, 43, 13).

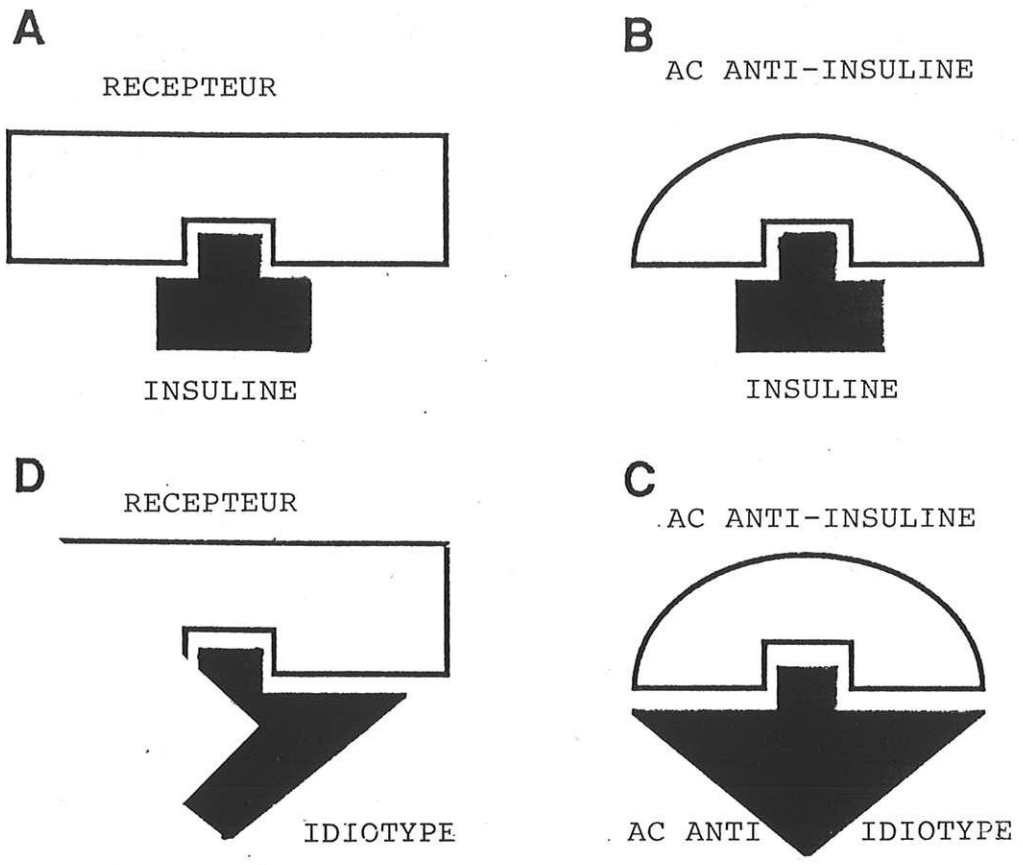


Figure 6 : Selon TAYLOR (110), la figure A montre l'insuline fixée sur son récepteur, la figure B montre une molécule d'AC.A.I. sur le site de fixation de l'insuline sur son récepteur. Sur la figure C, une molécule d'AC anti-idiotypic est fixée sur le site de fixation antigénique de l'AC.A.I. L'insuline et AC anti-idiotypic se fixent sur le même site de la molécule de l'AC.A.I. Les molécules d'insuline et d'AC anti-idiotypic "share" ont une même structure à 3 dimensions. Il est donc possible que l'AC anti-idiotypic puisse se fixer sur le site de fixation de l'insuline sur son récepteur (figure D). Cet AC anti-idiotypic peut avoir une action insulinomimétique, soit insulinoantagoniste.

A distance de cette charge glucosée, l'insuline complexée pourra être relarguée brutalement (13, 43) expliquant les hypoglycémies réactionnelles et à jeûn (figure 7).

La prolongation de la stimulation bêta-langerhansienne pour l'hypoglycémie prolongée (1) pourrait aussi rendre compte des hypoglycémies réactionnelles. Cette hypothèse n'est pas confirmée par certains auteurs qui ont trouvé des taux normaux d'insulinémie libre au cours des hypoglycémies (1). Mais ceci peut être dû à des facteurs méthodologiques ; de plus il a été observé que l'insuline liée à une substance sérique de basse affinité peut maintenir une activité biologique in vivo. Elle ne peut non plus expliquer la durée de l'hypoglycémie dans l'observation néo-natale (84).

c) Une stimulation de l'insulinosécrétion par les A.C.A.I. a été montrée in vitro (46). Elle est attestée par l'augmentation du peptide C retrouvée par certains auteurs (42) . Cette stimulation des cellules bêta-langerhansiennes est confirmée par les études histologiques : des patients opérés devant une suspicion d'insulinome avaient une hyperplasie bêta-langerhansienne avec augmentation du nombre de ces cellules (7, 87).

d) Une action potentialisatrice de l'insuline par les A.C.A.I. est probable. Elle repose sur la bivalence des anticorps qui entraînent une liaison croisée de l'insuline sur ces récepteurs par un mécanisme de "cross-linking" ou d'agrégation des récepteurs (1, 63).

Dans ces cas, la saturation partielle du récepteur par l'insuline liée aux anticorps pourrait être responsable de l'effet hypoglycémiant (62).

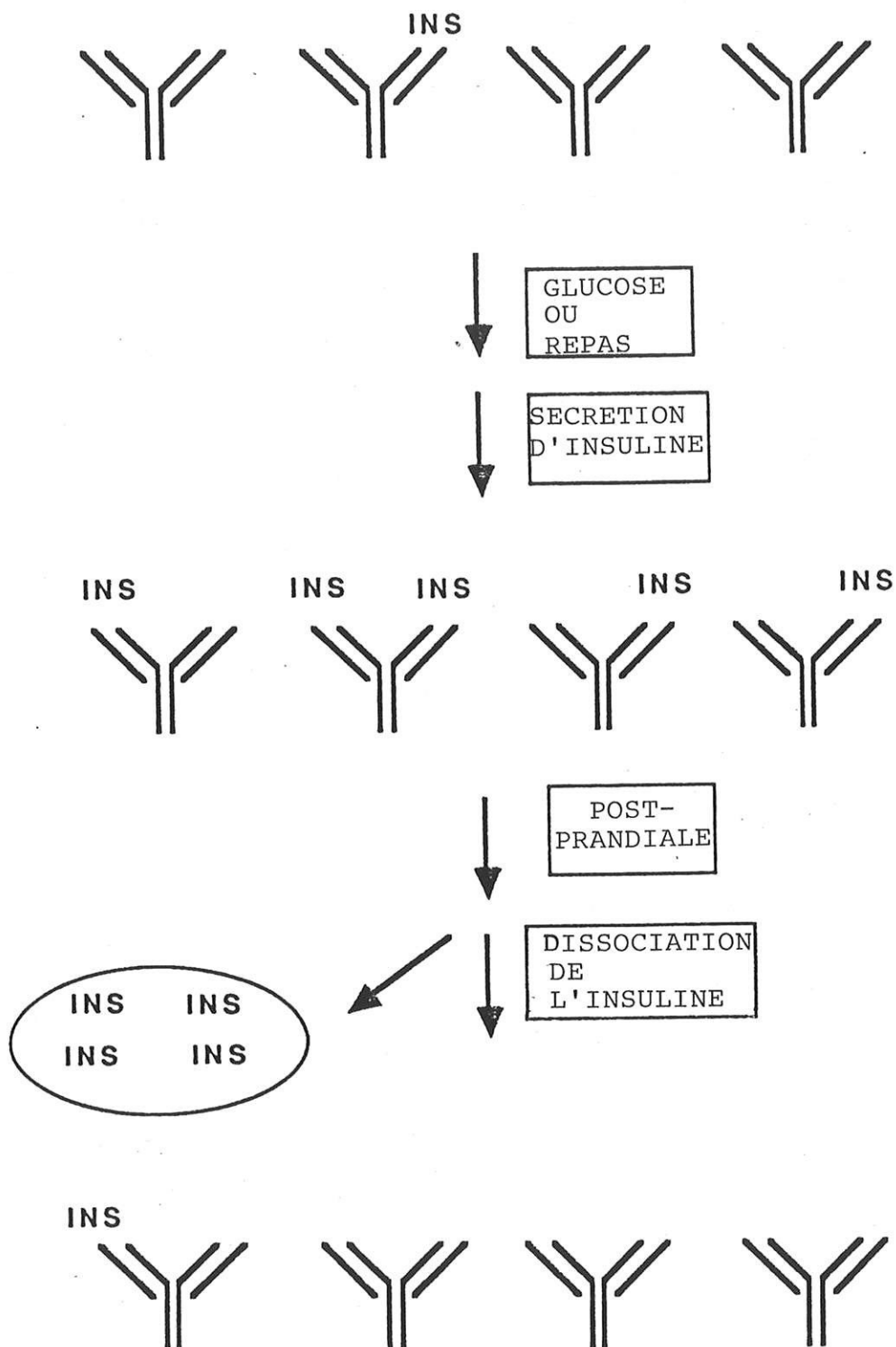


Figure 7 : d'après TAYLOR (110), libération de l'insuline plasmatique à partir des complexes insuline - anticorps anti-insuline.
A jeûn, les taux d'insuline libre sont bas, de nombreux sites de fixation de l'insuline sur les AC sont inoccupés. Après la prise de glucose, ou d'un repas, les taux plasmatique d'insuline libre augmentent et l'insuline occupe les sites de fixation libre sur les AC.
Par conséquent, en période post-prandiale, quand le taux d'insuline commence à diminuer, les complexes insuline - anticorps anti-insuline vont se dissocier. Ce réglage de l'insuline fixée sur les A.C.A.I. à un moment inapproprié peut entraîner des hypoglycémies.

In vitro, il a été montré que les A.C.A.I. à forte concentration inhiberaient l'action de l'insuline alors qu'à faible concentration ils potentialiseraient l'action de l'insuline sur les adipocytes par ce phénomène de "cross-linking" (63). L'inhibition lors de fortes concentration d'A.C.A.I. s'explique par l'encombrement spatial gênant la fixation sur les sites des récepteurs.

Cette hypothèse n'a pas encore été expérimentée in vivo (110).

3 - Etiologie :

En dehors de toute injection d'insuline, les circonstances étiologiques qui président à l'apparition des ACAI restent inconnues.

a) Les réseaux idiotypes-anti-idiotypes sont susceptibles d'être impliqués directement dans le développement de réactions autoimmunes (104, 105) (figure 5) :

- en tant que structure régulatrice de la réponse immunitaire par le jeu de réactivités croisées entre autoantigènes ou autoanticorps et des anticorps dirigés contre des antigènes étrangers ou entre antigènes étrangers et autoanticorps.

- en tant qu'images internes d'hormones ou "ligands" par action directe d'anticorps anti-idiotypes sur des récepteurs tissulaires. L'existence d'une réaction croisée entre des antigènes étrangers et des autoantigènes est étayée par plusieurs observations cliniques (31). Le concept du réseau idiotypique permet d'élargir l'intervention possible des réactivités croisées. A côté des réactivités croisées entre antigènes étrangers et autoantigènes, une réactivité croisée entre un antigène étranger et un idiotope de l'anticorps dirigé contre cet antigène étranger et un idiotope des récepteurs de clones B et T autoréactifs spécifiques d'un autoantigène pourrait provoquer la réaction

autoimmune. De même, une réactivité croisée entre un autoantigène et un idiotype exprimé par un anticorps dirigé contre un antigène étranger pourrait aboutir aux mêmes mécanismes lésionnels.

L'élément déclenchant la réaction autoimmune par réseau idiotypique peut être :

- un agent extérieur, par exemple un virus ou un agent toxique.
- une anomalie intrinsèque au système immunitaire (déficit des cellules T suppressives, hyperactivité des cellules B).

Un modèle expérimental a été développé chez la souris où l'infection par un rhéovirus déclenche l'apparition d'anticorps multiples, notamment d'anticorps anti-insuline reconnaissant des déterminants antigéniques exprimés par des cellules non pancréatiques, en particulier hypophysaire (17).

Le rôle du virus dans le déclenchement de la production des auto-anticorps anti-hormones par le jeu de l'expression sur les membranes cellulaires de protéines virales jouant le rôle de molécules porteuses reconnues par des lymphocytes T auxiliaires spécifiques peut être évoqué mais n'a reçu à ce jour aucun support expérimental (94).

L'observation d'A.C.A.I. (89) et d'antirécepteurs de l'insuline (17) chez 30 à 40 % des sujets diabétiques insulino-dépendants au moment de la découverte clinique de la maladie, avant tout traitement insulinique, reste mal comprise. On peut imaginer que ces AC, présents à de faibles titres, apparaissent comme la conséquence d'une activation de clones de lymphocytes B par des AC anti-idiotypiques de type ab1 (anti-insuline) mais le lien entre un tel réseau idiotypique et la cellule B qui est la cible de l'autoimmunité anti-pancréatique reste hypothétique. L'absence d'analogie structurale entre l'insuline et l'antigène reconnu par les AC anti-cellules d'îlots paraît établie. Leur survenue pourrait cependant être sous contrôle

génétique car en liaison avec certains groupes du système d'histocompatibilité: ainsi , chez les diabétiques insulino-dépendants, le groupe HLA DR7 prédisposerait à l'existence d'A.C.A.I.

b) Leur survenue pourrait cependant être sous contrôle génétique car en liaison avec certains groupes du système d'histocompatibilité: ainsi, chez les diabétiques insulino-dépendants, le groupage HLA DR7 prédisposerait à l'existence d'A.C.A.I. à l'inverse du groupage H.L.A. B8 qui protégerait. Une étude japonaise a montré que les hypoglycémies par A.C.A.I. sont fréquemment associées avec les groupes tissulaires HLA BW62 (ou B15), CW4, DR4 et que 86 % d'entre eux sont à la fois BW62 et CW4, 100 % DR4 (50). Ces prévalences sont significatives en comparaison avec l'incidence de ces différents groupes HLA de la population japonaise : BW62 ; 20 % ; CW4 ; 10 % ; DR4 40 %. Les types HLA sont similaires à ceux rencontrés dans les diabètes de type I au Japon (118).

c) Dans certains cas d'hypoglycémie par A.C.A.I., il a été décelé une anomalie structurale de l'insuline circulante qui deviendrait alors immunogénique (100, 118). Cette insuline, très hydrophobe, correspondrait à une agrégation d'insuline ou de pro-insuline (118). Ceci a aussi été retrouvé chez les diabétiques et dans d'autres cas d'hyperinsulinisme (118). Dans l'hypoglycémie auto-immune, l'insuline anormale disparaît après guérison, cet aspect transitoire allant contre une possible mutation du gène de l'insuline (118). Ces anomalies de l'insuline circulante sont cependant constantes dans l'hypoglycémie par A.C.A.I. (100, 106, 118) et font envisager la possibilité d'une production primitive d'A.C.A.I. Ces différents éléments sont en faveur d'une hétérogénéité vraisemblable des hypoglycémies par A.C.A.I.

d) Les médicaments contenant un groupement thiol ou sulfhydryl sont incriminés dans la survenue des hypoglycémies par A.C.A.I. Des cas ont été décrits sous méthimazole, tiopronine, et D pénicillamine, avec un risque de récurrences des hypoglycémies en cas de réadministration de ces produits (50). Le pyritinol s'en rapproche car il contient un pont disulfure qui peut se transformer en deux molécules à groupement sulfhydryl ($R = S = R' = R - SH + R' - SH$).

Notre patiente avait été traitée par du pyritinol pour une polyarthrite rhumatoïde séro-négative mais la prise de ce produit remontait à plus de cinq ans. L'imputabilité des hypoglycémies et de la présence des A.C.A.I. à la prise du pyritinol est discutable. Habituellement, les hypoglycémies disparaissent dans les jours qui suivent l'arrêt du médicament en cause (56). La diminution du titre des anticorps est plus lente demandant environ neuf mois pour une négativation (56).

Nous pouvons rapprocher le cas de THIEBLOT où la D pénicillamine était interrompue depuis un an (112).

Le mécanisme par lequel ces médicaments favoriseraient la survenue d'A.C.A.I. est hypothétique :

* Altération de la molécule d'insuline :

Ces médicaments contiennent un groupe thiol ou sulfhydryl qui interagirait avec les ponts disulfures des protéines endogènes et pourrait ainsi altérer l'insuline et la rendre immunogène. Cependant, l'incubation de l'insuline en présence de méthimazole n'a pas entraîné de modifications de la structure de l'insuline (118).

* Amplification de la réponse autoimmune chez des sujets prédisposés par l'effet immuno-modulateur du médicament : les médicaments avec un groupement thiol amplifieraient la réponse autoimmune et pourraient ainsi contribuer à l'apparition d'hypoglycémie chez certains patients prédisposés comme les Basedowiens (8, 11).

La D pénicillamine et le méthimazole sont connus pour leur effet immunomodulateur. Ces produits diminuent les fonctions T suppressives et activent de façon polyclonale les lymphocytes B. Cependant, un trouble polyclonal ne rend pas compte de la spécificité et de la restriction de la réponse auto-immune induite.

Par ailleurs, dans un cas d'hypoglycémie par A.C.A.I., une hyperactivité des lymphocytes T helper à l'insuline a été trouvée, d'où une stimulation des lymphocytes B et production d'anticorps très spécifiques d'insuline. Il est remarquable que les lymphocytes T restent sensibles aux différents types d'insuline comme chez les diabétiques traités par de l'insuline bovine ou porcine dont la stimulation lymphocytaire peut être provoquée par de l'insuline bovine, porcine ou humaine (106).

* Activation d'une maladie latente : à priori, cette hypothèse n'est pas très satisfaisante. Certes, dans quelques cas, la maladie iatrogène peut reproduire les différents aspects des affections spontanées. En particulier, la D pénicillamine est un médicament connu, comme nous le verrons au chapitre VI pour induire des affections auto-immunes : lupus induit, pemphigus et myasthénie. On connaît, en pathologie spontanée, les associations possibles entre lupus érythémateux aigu, disséminé, pemphigus et myasthénie. A l'inverse, diverses maladies auto-immunes induites n'ont aucune équivalence

dans la pathologie humaine spontanée. Dans tous les cas, la régression rapide des troubles cliniques et la disparition des autoanticorps après l'arrêt du médicament, sont à l'opposé de l'évolution habituelle d'une maladie auto-immune spontanée que l'on sait être chronique pendant plusieurs années. Il devient difficile d'admettre que la maladie latente activée par le médicament redevienne quiescente en quelques jours et disparaisse ensuite définitivement (56)

* Réaction croisée par épitope commun : Au premier abord, une réaction croisée entre médicament et autoantigène permettrait d'expliquer les caractéristiques de la réponse auto-immune observée au cours des traitements par des médicaments avec autoanticorps hautement particuliers pour chaque drogue et autoanticorps limités à quelques antigènes. La plupart des médicaments responsables de troubles de l'auto-immunité ont été obtenus par synthèse et possèdent une structure chimique différente des substances de l'organisme. Néanmoins, une partie du médicament pourrait avoir un équivalent structural semblable chez l'homme (figure 4). Aucune confirmation expérimentale n'a jusqu'ici été trouvée en faveur d'une réaction croisée (56).

* Court-circuit des lymphocytes T : Cette hypothèse plus complexe fait intervenir un concept déjà émis par ALLISON (in 56) (figure 3). Ce phénomène a été appelé court-circuit des lymphocytes ("T cell bypass") où les lymphocytes T suppresseurs autoréactifs ont été remplacés par d'autres lymphocytes T reconnaissant un motif étranger de l'autoantigène. Pour les maladies auto-immunes induites par les médicaments, les particularités de la réponse auto-immune pourraient être expliquées par la fixation élective du médicament sur une structure de l'organisme qui sera le futur autoantigène.

De la spécificité de réactivité chimique du médicament procède la spécificité de la réaction auto-immune. Aucune démonstration complète n'a encore été obtenue pour aucun médicament (56).

La procainamide et la dihydralazine ont été mises en cause dans une observation d'hypoglycémie par A.C.A.I. (13). Ils ne contiennent pas de groupement thiol. Le mécanisme d'altération de l'insuline par atteinte des ponts disulfurés ne peut donc pas être retenu. Les autres mécanismes peuvent, de la même manière que pour les médicaments à groupement thiol, être mis en cause d'autant que ces deux produits sont connus pour être responsables de lupus induit (19, 56) mais sans anti DNA natifs.

La physiopathologie des hypoglycémies par A.C.A.I induites par les médicaments est complexe. Des facteurs héréditaires rentrent aussi très probablement en jeu. Pour d'autres pathologies une relation avec le groupe majeur d'histocompatibilité a été retrouvée : par exemple, pour le lupus induit par l'hydralazine et HLA DR4 (56).

Actuellement, aucune relation avec les systèmes HLA n'a été mise en évidence lors des hypoglycémies par A.C.A.I induites par les médicaments contenant un groupement thiol mais il s'agit d'une pathologie rare. Une prédisposition génétique ou ethnique semble exister, vu le très petit nombre de cas caucasiens par rapport aux cas japonais.

VI - AUTO-IMMUNITE ET MEDICAMENTS A GROUPEMENT THIOI :

A - INTRODUCTION

Une cinquantaine de médicaments sont susceptibles d'induire l'apparition d'autoanticorps, parmi eux les médicaments contenant un groupement thiol.

La chronologie entre la prise du médicament et l'apparition de la maladie auto-immune ou des anticorps, s'ils sont recherchés, a été précisée par HOMBERG : le médicament doit être pris pendant une période assez longue de deux à neuf mois avec une moyenne de six mois pour que les manifestations cliniques apparaissent. Cette durée est en fait très variable d'un patient à l'autre (38).

L'arrêt du médicament amène une amélioration clinique souvent extrêmement rapide en quelques jours (56, 38). La diminution des autoanticorps est plus lente, demandant près de neuf mois pour une négativation (56).

La reproduction des troubles chez l'animal a le plus souvent échoué.

Certaines maladies autoimmunes autres que l'hypoglycémie par A.C.A.I. ont été décrites lors de traitement par des médications contenant des groupements thiol pris au long court. Elles se divisent en deux catégories : maladies spécifiques d'organe telles que myasthénie, polymyosite, thyroïdite et maladies non spécifiques d'organe : syndrome de Sjögren, et surtout maladie lupique.

Les mécanismes physiopathogéniques sont hypothétiques et ont été détaillés au chapitre V G 3 d.

B - REVUE DE LA LITTERATURE :

1 - D PENICILLAMINE :

Ce produit utilisé depuis 1977 comme traitement de la maladie de Wilson ou surtout comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, est bien connu pour induire des maladies auto-immunes (79) :

- lupus, myasthénie, pemphigus, hypoglycémie auto-immune, polydermatomyosite, thyroïdite, syndrome de Goodpasture, syndrome néphrotique à complexes immuns, anémie hémolytique, purpura thrombopenique, syndrome de Gougerot-Sjögren.

a) Lupus

Les lupus induits par la D pénicillamine sont plus rares depuis l'utilisation de petites doses dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (19, 27, 79) : 7 % au cours de la maladie de Wilson, 1 à 3 % au cours de la polyarthrite rhumatoïde (79).

Le lupus apparaît dans la majorité des cas entre six et douze mois après la mise en route du traitement mais il peut apparaître dès trois mois (79) et jusqu'à vingt-quatre mois de traitement (27,61).

Les signes cliniques et biologiques sont souvent un peu différents des lupus induits par les autres médicaments, en particulier les A.C. anti D.N.A. natifs sont positifs.

A l'arrêt de la D Pénicillamine les signes disparaissent avec diminution progressive des A.C.

La biologie lupique reste fréquente sous D Pénicillamine.

CLERC (29) retrouve l'apparition des F.A.N. chez 25,6 % des patients traités par la D Pénicillamine pour une polyarthrite rhumatoïde ; 1/4 d'entre eux ayant des A.C. anti D.N.A (29) (exceptionnel chez les autres auteurs).

Malgré la poursuite du traitement de quatre mois à trois ans, aucun signe clinique de maladie lupique n'est apparu. L'arrêt du traitement s'est accompagné de la disparition des anti D.N.A. dans la moitié des cas.

Pour Meyer, la fréquence d'induction des F.A.N. varie de 43 à 77 % après trois ans de traitement. Il peut s'agir d'A.C. anti D.N.A. natifs, plus rarement anti Sm ou antihistone. Camus a observé la disparition des A.C. anti D.N.A. natifs malgré la poursuite de la D Pénicillamine (23). Il ne semble pas survenir plus d'accidents d'intolérance chez ceux qui ont des F.A.N. que chez ceux qui n'en ont pas, mais cette opinion n'est pas partagée par Helmke (48).

b) Myasthénie

Une centaine de cas de myasthénie sous D pénicillamine ont été publiés (26, 33, 34, 81). La fréquence de la myasthénie induite peut être estimée à 1 % des polyarthrites rhumatoïdes traitées par la D Pénicillamine (79).

La myasthénie apparaît, le plus souvent, entre cinq et vingt mois, en moyenne huit mois (79) après la mise en route du traitement avec des extrêmes de deux jours à cinquante-quatre mois (26). La posologie de la D pénicillamine ne semble pas influencer la survenue d'une myasthénie ni la gravité de celle-ci (79).

Les signes cliniques sont identiques à ceux de la forme idiopathique mais elle survient à un âge plus avancé (souvent après 60 ans) (26, 33). La présence d'A.C. anti-récepteur d'acetyl-choline signe l'origine auto-immune de l'affection avec leur disparition progressive après sevrage (79). Mais le taux des A.C. anti-récepteurs d'acetyl-choline est inférieur à celui qui est retrouvé habituellement dans les myasthénies idiopathiques (33).

Les A.C. anti-muscles striés peuvent être positifs (79), d'autres auto A.C. sont fréquemment retrouvés : F.A.N., A.C. antithyroïdiens.

Le support génétique à la myasthénie induite est différent de celui de la forme idiopathique : prévalence augmentée de HLA Dr 1 (26).

Le rôle toxique direct de la D Pénicillamine n'a pu être mis en évidence par aucune étude expérimentale et semble exclu. Il pourrait intervenir comme facteur déclenchant d'une réaction auto-immune (26).

Une guérison stable est obtenue dans 70 % des cas par arrêt de la D pénicillamine et le recours aux anticholinestérasiques et aux corticoïdes dans deux tiers des cas (79).

Parfois la myasthénie ne régresse pas à l'arrêt de la D pénicillamine. Cela pose le problème d'une myasthénie spontanée associée à un traitement par D pénicillamine et au rôle du terrain particulier de la polyarthrite rhumatoïde (association myasthénie spontanée - polyarthrite rhumatoïde : 4 % des cas) mais la myasthénie précède la polyarthrite rhumatoïde (79). La myasthénie peut survenir lors du traitement par D pénicillamine pour maladie de Wilson ou pour cystinurie (33), ce qui va à l'encontre d'une myasthénie primitive.

c) Pemphigus :

Le Pemphigus induit par la D pénicillamine a d'abord été décrit au cours d'une maladie de Wilson. Il complique 2,5 % des polyarthrites rhumatoïdes traitées par D pénicillamine (79).

Il survient après six à douze mois de traitement (9). L'aspect réalisé est celui d'un pemphigus foliacé, précédé dans la majorité des cas par une dermatose moins spécifique.

La recherche d'A.C. sériques anti substance intercellulaire épidermique est presque constamment positive, signant l'origine auto-immune.

Par contre, la recherche systématique chez quarante patients asymptomatiques, traités par D pénicillamine et indemnes de pemphigus iatrogène est restée négative (9).

L'évolution est habituellement lentement favorable à l'arrêt de la D pénicillamine mais elle peut nécessiter l'adjonction de corticoïdes à fortes doses, voire d'immunosuppresseurs (9).

d) Poly et dermatomyosites

Ces complications sont exceptionnelles : une trentaine d'observations de dermato ou polymyosite induites par la D Pénicillamine ont été publiées dans la littérature (25).

Elles surviennent un à vingt-deux mois après le début du traitement (21), en moyenne six mois après (79)

La clinique, l'électromyogramme et l'histologie sont comparables à ceux des polymyosites idiopathiques.

Les F.A.N. sont positifs dans la moitié des cas (86).

Les antigènes J0 1 ont été exceptionnellement recherchés ; ils sont positifs chez le patient d'Oberlin (86).

Le simple arrêt de la D penicillamine permet la guérison de certains patients mais le plus souvent la corticothérapie à forte dose voire des plasmaphérèses sont nécessaires (21, 25).

e) Syndrome de Goodpasture

Il est exceptionnel (60) : une dizaine de publications dont une après

deux ans de traitement d'une cirrhose biliaire primitive (77).

En fait, il n'existe pas d'A.C. antimembrane basale.

f) Thyroïdite autoimmune :

Elle est exceptionnelle (79). Un cas de thyroïdite associée à une myasthénie a été publié par DELRIEU au cours du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde (34).

L'arrêt de la D pénicillamine amène le plus souvent la rétrocession des symptômes mais un traitement corticoïde et immuno-suppresseur peut toutefois s'avérer nécessaire (79).

2 - CAPTOPRIL

a) Lupus induit :

Comme la D pénicillamine, et contrairement à la plupart des médicaments inducteurs de lupus, il entraîne l'existence d'A.C. anti D.N.A. natifs mais il n'a jamais été responsable de lupus induits vrais (19, 61, 82).

Un cas de polyarthralgies avec une sérologie V.D.R.L. faussement positive a été décrit (75) : aucune des sérologies latex, waler-rose, F.A.N. n'était positive et deux semaines après l'arrêt du captopril le patient était asymptomatique et le V.D.R.L. négatif.

b) Pemphigus

C'est une complication exceptionnelle du traitement par captopril (3 cas) (11, 90). Il s'agit comme dans les pemphigus induits par la D

penicillamine de pemphigus foliacé (11) ou de pemphigus érythémateux (90). Il apparaît dans les deux à six mois après le début du traitement. Les anticorps sériques anti-substance inter-cellulaire épidermique sont positifs chez le patient de PARFREY (90) et négatifs chez celui de BERNARD (11). Les groupages HLA A10 et DRW4 fréquemment retrouvés dans les pemphigus étaient absents chez le patient de PARFREY.

Un cas de pemphigus lors d'un traitement par D pénicillamine et captopril a été rapporté par BLANKEN avec incrimination des deux drogues (14).

c) Myasthénie :

Elle est exceptionnelle, un seul cas a été rapporté : il s'agit d'une myasthénie induite par le pyritinol au cours d'une polyarthrite rhumatoïde qui a récidivé sous captopril (65).

La seule présence du radical S.H. du captopril ne rend pas compte du fait que ce médicament induise beaucoup plus exceptionnellement que la D pénicillamine des tableaux autoimmuns.

3 - PYRITHIOXINE : PYRITINOL

De par son pont disulfure il se rapproche des médicaments à groupement thiol.

Aucun lupus n'a été décrit mais dans quelques cas des anticorps anti D.N.A. sont retrouvés, sans retentissement clinique (24).

Ces A.C. sont retrouvés avec une fréquence moindre qu'avec la D pénicillamine (24, 29)

Plusieurs cas de pemphigus (29) et un cas de myasthénie (65) induits par le pyritinol ont été décrits.

4 - PTU : PROPYL THIO URACILE

Des syndromes lupiques ont été rapportés sous PTU (32) et semblent survenir essentiellement chez des adolescents (70).

KAHN (61) classe le PTU dans les produits à risque modéré d'induction de lupus.

Les FAN apparaissent dans les semaines qui suivent la mise en route du traitement mais peuvent apparaître des mois, voire des années après le début du traitement (32).

En revanche, en dehors de syndrome lupique, les FAN ne sont pas significativement plus fréquents lors du traitement même chez les enfants que dans la population témoin (32, 58, 116).

5 - METHIMAZOLE

De très rares cas de lupus induit ont été décrits sous Methimazole (32, 70) surtout chez des adolescents (70).

Il semble exister une réaction croisée avec le PTU : dans l'observation de LEE, les premiers symptômes sont apparus sous méthimazole mais ils ont persisté et même augmenté sous PTU. A l'arrêt du PTU, les symptômes et les cellules LE ont disparu (70).

De même que pour le PTU, la fréquence de FAN sous traitement par méthimazole n'est pas significativement différente par rapport aux populations témoins (32, 58).

Une publication rapporte des AC antiglucagon lors de traitement par méthimazole (97) sans retentissement clinique.

La plupart des cas d'A.C.A.I. en dehors de la prise d'insuline ont été décrits au Japon chez des sujets atteints d'hyperthyroïdie et traités par methimazole.

Une faible proportion seulement des patients traités développe des autoanticorps détectés à l'occasion d'un dosage sérique. Un plus petit nombre encore de ces malades va présenter une pathologie en rapport avec le processus auto-immun.

Quelle importance faut-il donner à la détection des auto-anticorps d'origine médicamenteuse ?

Quel est le rôle du terrain auto-immun sous jacent dans le développement de ces auto-anticorps sous médicaments au cours de certaines prises médicamenteuses ?

VII - NOTRE SERIE

A - INTRODUCTION :

Dans l'hypothèse que les médicaments contenant des groupements thiol pouvaient entraîner la survenue d'A.C.A.I. , nous avons voulu rechercher la présence de ces anticorps chez des patients traités par ces médicaments.

Les médicaments contenant un groupement thiol ou sulfhydryl ne sont pas actuellement répertoriés ; nous avons tenté d'établir une liste de ces médicaments dont la formule est :

R - S - H

- ACETYLCYSTEINE et ESTER ETHYLIQUE DE LA CYSTEINE :
Exomuc*, Fluimucil*, Mucolator*, Mucomust*, Solmucol*, Tixair*.
- CAPTOPRIL : Captoplane*, Lopril*, Captéa*, Ecazide*.
- MERCAPTOPURINE : Purinethol*.
- D PENICILLAMINE : Trolovol*.
- TIOPRONINE : Acadione*.
- TISOPURINE : Thiopurinol*.
- TIXOCORTOL : Pivalone*, Rectovalone*, Dontopivalone*, Oropivalone*,
Bacitracine*, Thiovalone*.
- METHIMAZOLE (en FRANCE, le produit commercialisé est le
CARBIMAZOLE : Néomercazole* dont le métabolite
actif est le METHIMAZOLE).

- PROPYLTHIOURACILE : PTU*.
- BENZYLTHIOURACILE : Basdène*.
- DIMERCAPROL : B.A.L.*
- MESNA : Mucofluid*, Uromitexan 400*.
- PYRITHIONE (produits à usage externe) : Ultrex antipelliculaire*.

Le pyritinol ou pyrithioxine (Encephabol) ne fait pas partie de cette liste car il ne contient pas directement de fonction SH libre. Il s'agit d'une molécule soufrée à pont disulfure : $R - S = S - R'$, qui est proche des groupements thiol car dans l'organisme elle se transforme en deux molécules R-S-H et R'-S-H.

Ceci explique que le pyritinol puisse être mis en cause par le même mécanisme et que dans la littérature, il soit parfois considéré comme produit à groupement thiol.

Ces médicaments sont peu nombreux, contrairement à ceux contenant un radical soufré.

B - PATIENTS

Nous avons sélectionné les patients suivants :

1 - Patients prenant un ou plusieurs médicaments contenant un groupement thiol depuis au moins deux mois :

Pour notre étude, nous n'avons pu retenir que quelques produits contenant un groupement thiol pour deux raisons :

- la durée trop brève de prescription de certains produits.
- les indications restreintes d'autres produits d'où leur prescription trop rare.

Nous avons pu recueillir les sérums de :

a) 54 patients traités par CARBIMAZOLE pour hyperthyroïdie,
dont :

- 34 maladies de Basedow, dont 4 qui récidivaient.
- 4 nodules toxiques,
- 16 hyperthyroïdies sur goitres multihétéronodulaires (GMHN).

Les données concernant l'âge, le sexe et la durée du traitement sont précisées dans les tableaux suivants :

NOMBRE DE PATIENTS	AGE EN ANNEES		SEXE		DUREE DU TRAITEMENT EN MOIS	
	Moyen	Extrêmes	F	M	Moyenne	Extrêmes
34	50,7	28 - 86	27	7	11,7	2 - 24
4	64,25	50 - 81	2	2	3,25	2 - 4
16	77,37	65 - 90	15	1	6,12	2 - 24

La posologie de carbimazole utilisé n'a pas été précisée dans le tableau car il est prescrit à doses dégressives : la dose initiale varie de 6 à 12 comprimés par jour en fonction de la gravité de l'hyperthyroïdie ; ensuite, les doses sont progressivement diminuées pour atteindre en quatre à six mois un palier qui durera douze à dix-huit mois ; ce palier varie de trois à sept comprimés par jour.

Il est à noter qu'une patiente qui présentait un goître multi-hétéro nodulaire était aussi traitée par captopril pour une HTA.

b) 5 patients traités par CAPTOPRIL pour HTA.

La posologie n'a pas dépassé 100 mg/24 H chez ces 5 patients.

NOMBRE DE PATIENTS	AGE EN ANNEES		SEXE		DUREE DU TRAITEMENT EN MOIS	
	Moyen	Extrêmes	F	M	Moyenne	Extrêmes
5	72,8	54 - 88	4	1	8,8	2 - 12

c) 10 patients traités par D PENICILLAMINE pour polyarthrite rhumatoïde dont 4 séro positifs.

NOMBRE DE PATIENTS	AGE EN ANNEES		SEXE		DUREE DU TRAITEMENT EN MOIS	
	Moyen	Extrêmes	F	M	Moyenne	Extrêmes
10	59,9	36 - 70	6	4	8,1	2 - 12

d) 3 patients traités par BENZYLTHIOURACILE pour une hyperthyroïdie en raison d'une neutropénie modérée apparue sous carbimazole : 2 pour maladie de Basedow, un pour goître multi-hétéro nodulaire.

- 1 patient traité par PROPYLTHIOURACILE pour une hyperthyroïdie par surcharge iodée.

- 1 patient traité par TIOPRONINE pour une polyarthrite rhumatoïde.

NOMBRE DE PATIENTS	AGE EN ANNEES		SEXE		DUREE DU TRAITEMENT EN MOIS	
	Moyen	Extrêmes	F	M	Moyenne	Extrêmes
2	65,5	63 - 68	2		4	2 - 6
1	83		1		3	
1	70			1	4	
1	36		1		2	

Tous les patients sélectionnés ne sont pas diabétiques et n'ont jamais été traités par de l'insuline.

2 - Patients présentant une maladie auto-immune, non traités par un médicament à groupement thiol.

Nous avons recueilli le sérum de :

- 15 patients avec Maladie de Basedow avant la mise en route d'un anti-thyroïdien de synthèse.
- 10 patients traités par sels d'or pour une polyarthrite rhumatoïde.

	AGE EN ANNEES		SEXE	
	Moyenne	Extrêmes	M	F
15 Maladie de Basedow	52,1	30 - 68	3	12
10 Polyarthrite Rh.	60,2	38 - 70	3	7

3 - Témoins : 25 patients, indemnes de toute maladie autoimmune, non traités par des médicaments avec un groupement sulfhydryl.

NOMBRE DE PATIENTS	AGE EN ANNEES		SEXE	
	Moyen	- Extrême	F	M
25	60,7	20 - 84	16	9

4 - Diabétiques insulino-traités : 10 patients.

Leurs caractéristiques seront détaillées avec les résultats.

C - METHODE

La technique de dosage des A.C.A.I. utilisée repose sur la mesure de la capacité de liaison des A.C.A.I. par méthode de radioimmunologique (Kit Bio Menieux).

PRINCIPE : la présence d'anticorps anti-insuline dans le sérum est appréciée à partir de la détermination du pourcentage de liaison de 125I-insuline par la fraction immunologique du sérum.

Cette détermination est effectuée en deux temps :

- incubation in vitro du sérum à tester en présence de 125I-insuline.

Au cours de cette incubation, une partie de 125I-insuline se lie aux sites des anticorps anti-insuline du sérum.

- séparation de la fraction 125I-insuline liée de la fraction libre, par une méthode au double anticorps modifiée : l'immunoprécipitation est obtenue par introduction dans le milieu d'incubation de sérum humain traité au charbon (source d'immunoglobulines), de sérum anti-IgG totale humaine et de polyéthylène-glycol.

Après centrifugation, le comptage de la radioactivité des culots (fraction liée) permet de calculer le pourcentage de 125I-insuline liée correspondant à chaque sérum.

On peut considérer qu'il y a une présence d'anticorps anti-insuline dans un sérum à partir d'un pourcentage de liaison en 125I-insuline supérieur à 1,5 %. Ce seuil est défini pour un anticorps précipitant anti-IgG humaine.

D - RESULTATS

1 - Aucun patient traité par carbimazole, captopril, D penicillamine, benzylthiouracile, propylthiouracile, tiopronine n'avait d'A.C.A.I.

Au total, dans notre série comportant 74 patients traités par un médicament contenant un groupement thiol, aucun n'a fabriqué d'A.C.A.I.

2 - En ce qui concerne les patients ayant une maladie auto-immune, ni les 15 souffrant de maladie de Basedow, ni les 10 souffrant de polyarthrite rhumatoïde n'avaient d'A.C.A.I.

3 - Nous n'avons retrouvé aucun A.C.A.I. chez les témoins.

4 - Nous avons 11 diabétiques insulino-traités chez qui nous avons retrouvé des A.C.A.I. positifs.

PATIENTS	AGE	SEXE	ANCIENNETE DE L'INSULINO THERAPIE EN ANNEES	RESULTATS EN %
1	38	F	10	29
2	39	M	1	3,8
3	50	M	1	5
4	13	F	3	18
5	40	F	20	31
6	11	M	2	4,3
7	30	M	5	15
8	50	M	5	1,52
9	49	M	15	15
10	34	M	2	3,1
11	36	F	8	15

Nous ne pouvons pas donner de pourcentage concernant la fréquence des A.C.A.I. chez les patients insulino-traités car ces dosages n'ont pas été réalisés de façon systématique au début du diabète. Nous rapportons ces résultats positifs réalisés durant la même période afin de valider la technique de dosage.

E - DISCUSSION

1 - Sur les patients:

Notre étude porte sur le même type de patients que celles publiées dans la littérature sur le sujet :

- sujets hyperthyroïdiens traités par METHIMAZOLE, PROPYTHIOURACILE ou avant traitement et témoins (108).
- sujets traités par D PENICILLAMINE pour une polyarthrite rhumatoïde (8).
- sujets traités par CAPTOPRIL (8).

Le nombre de nos patients étudiés est plus faible que TAKEI (54 hyperthyroïdiens traités par carbimazole contre 206 traités par methimazole, et 124 patients étudiés au total contre 1218), mais comparable avec celui de BENSON qui avait 30 patients sous D penicillamine et 9 sous captopril.

La durée du traitement nécessaire avant l'apparition des A.C.A.I. n'est pas clairement établie, de dix jours à six mois selon les auteurs (76) : avec une moyenne de deux mois. Nous nous sommes donc fixé un minimum de deux mois de traitement avant la recherche des A.C.

2 - Sur la méthode

Nous avons utilisé une méthode radio-immunologique alors que beaucoup utilisent une méthode immuno-enzymatique.

Limites de la méthode : toute pathologie entraînant une modification importante de la concentration en IgG des sérums à tester, telle qu'un myelome, peut conduire à des résultats erronés. Nos patients ne présentaient

pas à priori de pathologie entraînant des modifications de la concentration en IgG.

Spécificité du dosage : réactions croisées avec les chaînes légères des différentes immunoglobulines humaines.

Reproductibilité :

- coefficient de variation en cv : 9,2 à 17 % reproductibilité.

3 - Sur les résultats :

a) Lors de traitement :

* CARBIMAZOLE : sur le même principe que notre étude, TAKEI a recherché des A.C.A.I. chez 1218 patients sans prise antérieure d'insuline.

Ces patients étaient répartis de la façon suivante :

- 382 patients avaient une maladie de Basedow : 206 étaient traités par methimazole, 118 par propylthiouracile et 58 n'étaient pas traités.
- 160 patients avaient une thyroïdite chronique.
- 676 patients avaient diverses autres maladies à priori auto-immunes.

Sur les 1218, 13 avaient des A.C.A.I. et ces 13 patients présentaient tous une maladie de Basedow traitée par methimazole.

Nos résultats nous permettent de dire qu'il y a significativement moins d'A.C.A.I. chez nos patients Basedowiens traités par carbimazole que chez ceux de TAKEI avec un risque d'erreur inférieur à 7 % (selon test de chi 2 avec correction de Yates).

Nous sommes à la limite de la signification pour affirmer que les résultats diffèrent. Un échantillon plus grand nous permettrait d'être plus catégorique avec un risque d'erreur inférieur à 5 % (habituellement admis).

Cette différence peut être expliquée par un facteur ethnique : l'étude de TAKEI a été réalisée au JAPON, or tous les cas d'hypoglycémie par A.C.A.I. après methimazole publiés jusqu'alors sont survenus chez des patients d'origine asiatique.

De même, la plus grande partie des publications d'hypoglycémie par A.C.A.I. provient du JAPON, où elle est la troisième cause d'hypoglycémie.

Les asiatiques semblent avoir une prédisposition génétique.

* **PROPYLTHIOURACILE** : En France, peu de patients sont traités par **PROPYLTHIOURACILE**, un seul dans notre étude. Aussi aucune conclusion ne peut être établie.

Cependant, TAKEI n'a retrouvé aucun A.C.A.I. chez ses 118 patients traités par propylthiouracile (108). Cette différence avec les patients traités par methimazole s'explique mal.

NUOVO retrouve sur 33 patients ayant une maladie de Basedow, dont la plupart sont traités par PTU, 10 patients qui présentent des A.C.A.I. (sans hypoglycémie) (85). Le nombre de patients traités ainsi que la durée du traitement ne sont pas précisés par l'auteur, d'où impossibilité d'imputer la responsabilité du PTU dans l'apparition de ces A.C.A.I.

* **CAPTOPRIL** : nos résultats sont comparables avec ceux de BENSON (8) qui ne retrouve aucun A.C.A.I. chez ses 9 patients traités par **CAPTOPRIL**.

* D PENICILLAMINE : contrairement à nous, BENSON (8) a retrouvé, en plus de son patient ayant présenté une hypoglycémie sous D PENICILLAMINE, un patient ayant des A.C.A.I. parmi les 30 patients traités par D PENICILLAMINE pour une polyarthrite rhumatoïde. Ce patient n'a pas présenté de malaise mais ses A.C.A.I. ont disparu à l'arrêt de la D PENICILLAMINE.

Nous n'avons pas retrouvé de séries publiées avec les autres médicaments à groupement sulfhydryl.

b) Au cours des maladies auto-immunes certains auteurs (121) ont retrouvé des A.C.A.I.

Sur 582 patients suspects d'autoimmunité, qui avaient un ou plusieurs auto AC dans leur sérum, WILKIN en retrouve 9 avec des A.C.A.I. sans hypoglycémie (121).

Nous n'en avons retrouvé aucun sur :

- les 15 patients avec maladie de Basedow avant mise en route des antithyroïdiens de synthèse,
- les 10 avec une polyarthrite rhumatoïde, traités par Sels d'or,
- patients auxquels nous pouvons ajouter les 10 avec une polyarthrite rhumatoïde traités par D pénicillamine et les 36 patients avec maladie de Basedow traités par carbimazole ou benzylthiouracile.

Au total, sur 71 patients avec une maladie auto-immune, aucun n'a d'A.C.A.I. Ce résultat ne diffère pas de façon statistiquement significative de celui de WILKIN.

De même, TAKEI n'a retrouvé aucun A.C.A.I. chez les 176 patients avec une maladie de Basedow non traités par méthimazole et chez les 160 patients avec une thyroïdite chronique.

NUOVO (85) a retrouvé des A.C.A.I. chez 10 patients sur 33 souffrant de maladie de Basedow et chez un sur les 16 souffrant de maladie d'Hashimoto. Cependant, la plupart des patients qui avaient une maladie de Basedow étaient traités par PTU. Il ne précise pas si ceux qui ont des A.C.A.I. sont ou non sous PTU.

c) Aucun de nos témoins n'a d'A.C.A.I. comme pour les 676 de TAKEI (108) et les 94 de WILKIN (121).

BERGUA, lors d'une étude portant sur 2291 enfants scolarisés, a retrouvé chez 8 d'entre eux des A.C.A.I. positifs alors qu'ils étaient cliniquement asymptomatiques (10). Ces A.C.A.I. n'étaient jamais associés à des anticorps anti-récepteurs de l'insuline, ni à des anticorps anti-ilots de LANGERHANS.

L'absence de résultats positifs ne peut être rapportée à un problème de dosage car dans l'observation que nous rapportons, les ACAI avaient été retrouvés par la même technique et chez les patients insulino-traités, des A.C.A.I. ont été retrouvés chez 11 d'entre eux pendant la période de cette étude.

Les A.C.A.I., en dehors de l'insulinothérapie, ne sont que très exceptionnellement présents, même lors de facteurs de risque tels que la prise de médicaments à groupement sulfhydryl et de maladies auto-immunes. Ils semblent plus fréquents chez les asiatiques.

Par ailleurs, ils n'entraînent que très rarement des hypoglycémies.

VIII - CONCLUSION

Cette rare observation française met l'accent sur l'importance de la recherche systématique des A.C.A.I. devant une hypoglycémie d'autant plus qu'elle est spontanée, qu'elle survient dans un contexte auto-immun, et/ou que le sujet est traité par un médicament contenant un groupement sulfhydryl.

Le diagnostic différentiel avec une hypoglycémie factice peut être difficile même avec l'aide du contexte, car les différences entre les AC dirigés contre l'insuline, le peptide C et la pro-insuline sont devenues moins spécifiques depuis l'introduction des insulines humaines.

Bien que d'origine également auto-immune, les hypoglycémies par AC anti-récepteurs de l'insuline sont facilement éliminées par leur taux de peptide C diminué.

Le mode de production des A.C.A.I. et leurs mécanismes d'action hypoglycémiantes restent encore hypothétiques.

La prédisposition des médicaments contenant un groupement thiol à induire un phénomène auto-immun semble bien établie mais le mécanisme n'est pas élucidé.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'A.C.A.I. chez soixante quatorze patients asymptomatiques traités par ce type de médicaments, et chez vingt-cinq atteints de maladie auto-immune. D'autres ont décelé ces A.C.A.I. chez des patients sans hypoglycémie. Un facteur ethnique semble prédisposant à leur apparition et essentiellement d'origine asiatique : certaines conditions semblent nécessaires à leur action hypoglycémiantes.

ABREVIATIONS UTILISEES

A.C.A.I.	Anticorps anti-insuline
A.C.A.R.	Anticorps anti-récepteur de l'insuline
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
AC	Anticorps
Ag	Antigène
Ig	Immunoglobulines
FAN	Facteurs anti-nucléaires

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDERSON J.H. ; BLACKARD W.G. ; GOLDMAN J. ;
RUBENSTEIN
A.H.Diabetes and hypoglycemia due to insulin antibodies.
Am. J. Med. 1978 ; 64 : 868-873.

- 2 - ARMITAGE M.; WILKIN T.; WOOD P.; CASEY C.; LEVELESS R.
Insulin autoantibodies and insulin assay.
Diabetes. 1988 ; 37 (10) : 1392-1396.

- 3 - BACH J.F.
Autoimmunité: une révolution conceptuelle.
Médecine - Sciences. 1985 : 1 (4) : 176-177.

- 4 - BACH J.F.
Immunologie.
Flammarion Médecine Sciences 1986 : 1048 pages

- 5 - BAUMAN W.A.; YALOW R.S.
Hyperinsulinemic hypoglycemia : differential diagnosis by determination
of the species of circulating insulin.
Jama. 1984 ; 252 : 2730-2734.

- 6 - BEGAUD B. ; EVREUX J.C. ; JOUGLARD J. ; LAGIER G.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
Thérapie. 1985. ; 40 : 111-118.

- 7 - BENSON E.A.; HO P.; WANG C.; WU P.C.; FREDLUNG P.N.;
YUENG R.T.
Insulin autoimmunity as a cause of hypoglycemia.
Arch. Intern. Med. 1984 ; 144 : 2351-2354.

- 8 - BENSON E.A.; HEALEY L.A.; BARRON E.J.
Insulin antibodies in patients receiving penicillamine.
Am. J. Med. 1985 ; 78 : 857-860.

- 9 - **BENVENISTE M.; CROUZET J.; HOMBERG J.C.; TESSANA M.; CAMUS J.P.; HEWITT J.**
Pemphigus induits par la D pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde.
Nouv. Presse Méd. 1975 ; 4 (44) : 3125-3128.
- 10 - **BERGUA M.; SOLE J.; MARION G.; PEREZ M.C.; RECASENS A.; FERNANDEZ J.; CASAMITJANA R.; GOMIS R.**
Prevalence of islet cell antibodies insulin antibodies and hyperglycemia in 2991 schoolchildren.
Diabetologia. 1987 ; 30 (9) : 724-726.
- 11 - **BERNARD P.; FAYOL J.; DELHOUME B.; CATANZANO G. ; BONNETBLANC J.M.**
Toxémie bulleuse sous captopril: pemphigus induit ?
Ann. Dermatol. Venereol. 1985 ; 112 : 661-662.
- 12 - **BERSON S.A. ; YALOW R.S. ; BAUMAN A. ; ROTHCHILD M.A. ; NEWERLY K.**
Insulin-I131 metabolism in human subjects : demonstration of insulin binding globulin in circulation of insulin treated subjects.
J. Clin. Invest. 1956 ; 35 : 170 - 190.
- 13 - **BLACKSHEAR P.J.; ROTNER H.E.; KRIAUCIUNAS K.A.; KAHN C.R.**
Reactive hypoglycemia and insulin auto-antibodies in drug induced erythematosis.
Ann. Intern. Med. 1983 ; 99 : 182-184.
- 14 - **BLANKEN R.; DOEGLAS H.M.G.; DE JONG M.C.; KARDAUN S.H. ; VAN LEEUWEN M.**
Pemphigus-like eruption induced by D penicillamine and captopril in the same patient.
Acta. Dermato-Venereologica; 1988 ; 68 : 456-457.
- 15 - **BODANSKY H.J.; DEAN B.M.; BOTTAZZO G.F.; GRANT P.J.; MC NALLY J. ; HAMBLING M.H.**
Islet cell antibodies and insulin auto-antibodies in association with common viral infections.
Lancet. 1986 ; 2 : 1351-1353.
- 16 - **BOITARD Ch.**
Physiopathologie des endocrinopathies autoimmunes : concepts actuels.
Ann. Med. Int. 1987 ; 138 (8) : 645-656.

- 17 - BOITARD Ch. ; BACH J.F.
Anticorps anti-insuline et anti-récepteur de l'insuline : réseau idiotype-
anti-idiotype et régulation du système immunitaire.
In : Journées de diabétologie. 1986 : 121-133.

- 18 - BOSQUET F.
Les hypoglycémies médicamenteuses.
Tribune Médicale. 1989 ; 290 : 33-37.

- 19 - BOURGEOIS P.; KAPLAN G.; KAHN M.F.
Lupus induits : données cliniques et étiologiques.
Thérapie. 1985 ; 40 : 129-133.

- 20 - BRAUND W.J. ; NAYLOR B.A. ; WILLIAMSON D.H et A.L.
Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycemia in patient with
Hodgkin's disease.
Lancet. 1987 ; 1 : 237.

- 21 - BROUSSON A.; PELISSIER J.; LEPEU G.; PAGES M.; HUTTEL J.M.;
BLOTMAN F.; BERTRAND A.; SIMON L.
Polymyosite induite par la D pénicillamine.
Revue du Rhumatisme. 1981 ; 48 (3) : 267-271.

- 22 - BURDEN A.C.; ROSENTHAL F.D.
Methimazole and insulin autoimmune syndrome.
Lancet. 1983 ; 2 : 1311.

- 23 - CAMUS J.P.; HOMBERG J.L.; CROUZET J.; MERY C.; DELRIEU F.;
MASSIAS P.; ABROF N.
Auto-antibody formation D pénicillamine treated rheumatoid arthritis.
J. Rheumatol. 1981 ; (suppl 7) 8 : 80-83.

- 24 - CAMUS J.P.; PRIER A.; CASSOU B. et BERGEVIN H.
Les traitements de fond sulfhydrylés de la polyarthrite rhumatoïde
(penicillamine, pyrithioxine, Thiopronine).
Rhumatologie. 1980 ; 30 (23) : 1517-1523.

- 25 - CAR J.; LORETTE G.; JACOB C.
Dermatomyosite induite par la D pénicillamine.
Sem. Hop. Paris. 1987 ; 63 (6) : 399-403.

- 26 - CARTER H.; JOB-DESLANDRE C.; DELRIEU F.; KAHAN A.;
MENKES C.J.
Myasthénie induite par la D pénicillamine au cours du traitement de
la polyarthrite rhumatoïde.
Revue du Rhumatisme. 1986 ; 53 (5) : 341-344.
- 27 - CHALMERS A.; THOMPSON D.; STEIN H. E. ; REID G.;
PATTERSON C.
Systemic lupus erythematsus during penicillamine therapy for
rhumatoïd arthritis.
Annals of Internal Medicine. 1982 ; 97 : 659-663.
- 28 - CHO By.; LEE H.K.; KOH C.S.; MIN H.K.
Spontaneous hypoglycemia and insulin autoantibodies in a patient with
graves disease.
Diabetes. Res. Clin. Pract. 1987 ; 3 (3) : 119-124.
- 29 - CLERC D.; SALLIERE D.; SEGOND P.; BISSON M.; MASSIAS P.
Etude retrospective des effets de la D penicillamine et de la
Pirithioxine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Revue du Rhumatisme. 1983 ; 50 (40) : 281-287.
- 30 - COHEN Irun.
L'autoimmunité : une menace et une sécurité.
Pour la science. 1988 ; 128 : 62-73.
- 31 - COOKE A.; LYDYARD P. M.; ROITT I.M.
Autoimmunity and idiotypes.
Lancet. 1984 ; 2 : 723-725.
- 32 - COOPER D.S.
Antithyroid drugs.
New England Journal of Medecine. ; 311, 21 : 1353-1361.
- 33 - D'ANGLEJAN J.; MOREL E.; FEUILLET-FIEUX M.N.; RAIMOND F.;
VERNET Der. GARABEDIAN B.; JACOB L.; BACH J.F.
Myasthenie induite par la D penicillamine.
La Presse Médicale. 1985 ; 14 (26) : 2336-2340.
- 34 - DELRIEU F.; MENKES C.J.; SAINTE CROIX A.; DELBARRE F.;
BABINET P.; CHESNEAU A.M.
Myasthénie et thyroïdite autoimmune au cours d'une polyarthrite
rhumatoïde traitée par la D pénicillamine.
Nouv. Presse Med. 1975 ; 4 : 2890.

- 35 - DE PIRRO R.; ROTH R.A.; ROSSETTI L.
Characterization of the serum from a patient with insulino resistance and hypoglycemia. Evidence for multiple populations of insulin receptor antibodies with different receptor binding and insulin-mimicking activities.
Diabetes. 1984 ; 33 : 301.
- 36 - DONS R.F. ; HAVLIK R. ; TAYLOR S.I. et A.L.
Clinical disorders associated with autoantibodies to the insulin receptor : stimulation by passive transfer of immunoglobulins to rats.
J. Clin. Invest. 1983 ; 72 : 1072.
- 37 - ELIAS D.; COHEN I.R.; SCHECHTER Y.; SPIRER Z.; GOLANDER A.
Antibodies to insulin receptor followed by anti-idiotypic : antibodies to insulin in child hypoglycemia.
Diabetes. 1987 ; 36 : 348-354.
- 38 - FAGUER B.; BURGARD M.; BOITARD C.; DESPLANQUE N.; FANJOUX J. & TCHOBROUTSKY G.
Syndrome hypoglycémique d'origine autoimmune.
In : Journées de Diabétologie de l'Hôtel Dieu. 1986.
Flammarion. Paris : 165-172.
- 39 - FIELD J.B.
Hypoglycemia : définition clinique, présentation, classification and laboratory tests.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.
1989 ; 18 (1) : 27-43.
- 40 - FLIER J.S.; KAHN C.R.; JARETT D.B.; ROTH J.
Characterization of antibodies to insulin receptor : a cause of insulin-resistant diabetes in man.
J. Clin. Invest. 1976 ; 58 : 1442-1449.
- 41 - FOLLING I. ; NORMAN N.
Hyperglycemia, hypoglycemic attacks and production of anti-insulin antibodies without previous known immunisation. Immunological and functional studies in a patient.
Diabetes. 1972 ; 21 : 814.
- 42 - GOLDMAN J.; BALDWIN D.; RUBENSTEIN A.H.; KLINK D.D.; BLACKARD W.G.; FISHER L.D.; ROE T.F.; SCHNURE J.J.
Characterization of circulating insulin and proinsulin binding antibodies in auto-immune hypoglycemia.
J. Clin. Invest. 1979 ; 63 : 1050-1059.

- 43 - GOLDMAN J.; BALDWIN D.; PUGH W.; RUBENSTEIN A.H.
Equilibrium binding assay and kinetic characterization of insulin antibodies.
Diabetes. 1978 ; 27 (6) : 653-660.
- 44 - GRUNBERGER G. ; WEINER J. ; SILVERMAN R. ; TAYLOR S. ;
GORDEN P.
Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin.
Diagnosis, treatment and long term follow up.
Ann. Intern. Med. 1988 ; 108 : 252-257.
- 45 - GUILLAUSSEAU P.J.; LUBETZKI J.
Stratégie pratique d'exploration d'une hypoglycémie de l'adulte.
Rev. Med. Interne. 1988 ; 9 : 457-459.
- 46 - HAHN B.J.; MENZEL R.; GOTTSCHLING H.D. et JAHR D.
Enhancement of glucose : stimulated insulin secretion from isolated
rat pancreatic islets by human insulin antibodies.
Acta. Endocrinol. 1976 ; 83 : 123-132.
- 47 - HARRIS D.H. ; DAVIDSON M.B.
Idiopathic fasting hypoglycemia in an adult.
Am. J. Med. 1987 : 82 ; 303-306.
- 48 - HELMKE K.; SCHEUERMANN R.; BOEDER T.; FERDERLIN K.
Clinical and prognostic significance of antinuclear antibodies and anti
DNA antibodies in patients treated by D penicillamine.
pp 53-60 in R.N. Maini, H. Berry.
Modulation of autoimmunity and disease.
1 Vol. 310 p. NEW YORK - Praeger Ledit - 1981.
- 49 - HILLEMANN D. E. ; MOHIUDDIN S.M. ; AHMED I.S. ; DAHL J.M.
Cibenzoline induced hypoglycemia.
Drug Intell Clin Pharm. 1987 ; 21 : 38-40.
- 50 - HIRATA Y.
Methimazole and Insulin autoimmunity with hypoglycemia.
Lancet. 1983 ; II : 1037-1038.
- 51 - HIRATA Y.; ISHIZY H.; OUCHI N. ; MATOMURA S. ; ABE M. ;
HARA Y. ; WAKISUGI H.; TAKAHASHI T. ; TAKANCE H. ;
TANAKA M. ; KAWANCE H. ; KANESAKI T.
Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia.
Jpn. J. Diabetes. 1970 ; 13 : 312-319.

- 52 - HIRATA Y.; ISHIZU H.
Elevated insulin binding capacity of serum proteins in a case with spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin.
Tohoku. J. Exp. Med. 1972 ; 107 : 277-286.
- 53 - HIRATA Y.; TOMINAGA M.; ITO J. and NOGUCHI A.
Spontaneous hypoglycemia insulin autoimmunity in graves disease.
Ann. Intern. Med. 1974 ; 81 : 214-218.
- 54 - HIRATA Y.
Autoimmune insulin syndrome "up to date".
In Andreani D, Marks V, Lefebvre PJ (Éds).
Hypoglycemia. New-York. Raven Press. 1987 : p. 105.
- 55 - HOFELDT F.D.
Reactive hypoglycemia.
Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1989 ; 18 (1):
185-201.
- 56 - HOMBERG J.L.
Auto-immunité induite par les médicaments.
Presse Médicale. 1984 ; 13 : 2755-2759.
- 57 - HOWARD R.L. ; BECK L.K. ; SCHNEEBAUM A.
Systemic Lupus erythematosus presenting as hypoglycemia with insulin receptor antibodies.
West. J. Med. 1989 ; 151 : 324-326.
- 58 - HUNG W.; GILBERT P.
A "collagen-like" syndrome associated antithyroid therapy.
The Journal of pediatrics. 1973 ; 82 (5) : 852-854.
- 59 - ICHIHARA K.; SHIMA K.; SAITO Y.; NONAKA K.; TARUI S. ;
NISHIKAWA M.
Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin auto-immune syndrome.
Diabetes. 1977 ; 26 : 500-506.
- 60 - JAFFE IA.
La D pénicillamine.
Bulletin on the Rheumatic Diseases. 1977-78 (28) : 6.
- 61 - KAHN M.F.; PELTIER A.P.
Maladies systématiques.
Flammarion Médecine/Sciences. 2ème édition 1986 : 850 pages.

- 62 - KAHN C.R.; ROSENTHAL A.S.
Immunologic reactions to insulin : insulin allergy, insulin resistance,
and the autoimmune insulin syndrome.
Diabetes Care. 1979 ; 2 : 283-295.
- 63 - KAHN C.R.; BAIZD K.L.; JARRED D.B. & FLIER J.S.
Direct demonstration that receptor cross-linking or aggravation is
important in insulin action.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978 ; 75 : 4209.
- 64 - KAWANISHI K. ; KAWAMURA K. ; NISHINA Y. ; GOTO A. ;
OKADA S.
Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes
caused by antiinsulin receptor antibodies.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977 ; 44 ; 15-21.
- 65 - KIRJNER M.; KOEGÈR A.C.; CAMUS J.P.
Myasthénie induite successivement par le pyrinitol puis le captopril au
cours d'une polyarthrite rhumatoïde.
Thérapie. 1987 ; 42 : 250.
- 66 - KIYOKAWA H.; KONO N.; HAMAGUCHI T.; KAWACHI M.;
TAJIMA K.; MINEO I.; YAMADA Y.; SCHIMIZU T.; KUWAJIMA M.;
TARUI S.
Hyperinsulinemia due to impaired insulin clearance associated with
fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia. An analysis of
a patient with antiinsulin receptor antibodies.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989 ; 69 (1) : 616-621.
- 67 - KLEIN R.S.; SEINO S.; SANZ N.; NOLTE M.S.; VINIK A.I.;
KARAM J.H.
High performance liquid chromatography used to distinguish the auto-
immun hypoglycemia syndrome from factitious hypoglycemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985 ; 61 : 571-574.
- 68 - KURTZ A.B.; NABARRO J.D.N.
Circulating insulin binding antibodies.
Diabetologia. 1980 ; 19 : 329-334.
- 69 - KUSUYA H.; BLIX P.M.; HORWITZ D.K.; STEINER D.L.;
RUBENSTEIN A.H.
Determination of free and total insulin and C peptide in insulin
treated diabetics.
Diabetes. 1977 ; 26 : 22-29.

- 70 - LEE S.L. ; CHOSE P.H.
Drug induced systemic lupus erythematosus : a critical review.
Arthritis and Rheumatism. 1975 ; 5 (1) : 83-102.
- 71 - LEFEBVRE P.; LUYCKX A.
Hypoglycémies.
In : traités de Médecine par GODEAU P.
Eds Flammarion. Médecine Science. 1986 : 1120-1129.
- 72 - LUBETZKI J.; DUPREY J.; GUILLAUSSEAU P.J.
Notions récentes sur les hypoglycémies spontanées de l'adulte.
Diabete Metab. 1979 ; 5 : 167-180.
- 73 - LUBETZKI J.; DUPREY J.; GUILLAUSSEAU P.J.
Les hypoglycémies.
Encycl. Méd. Chir. (PARIS).
- 74 - MALE D.; CHAMPION B.; COOKE A.
Tolérance et autoimmunité.
In : Immunologie, le système immunitaire et sa régulation.
Ed. Medsi, Mac Graw-Hill. 1988.
- 75 - MALNICK S.D.H.; SCHATTNER A.
Arthralgia associated with captopril.
British Medical Journal. 1989 - Aug ; 299 (5) : 394.
- 76 - MASUDA A.; TSUSHIMA; SHIZUME K.; SHIBATA K.; KINOSHITA A.;
OMOTI M.; SATO Y.; DEMURA H.; OHASHI H.; ODAGRI R.;
HIRATA Y.
Insulin autoimmun syndrome with insulin-resistant diabetes at the
incipient stage prior to hypoglycemic attacks.
J. Endocrinol. Invest. 1986 ; 9 : 507-512.
- 77 - MATLOF D.S. ; KAPLAN M.M.
Syndrome de Goodpasture chez une malade traitée par D
pénicillamine pour cirrhose biliaire primitive.
Gastroenterology. 1980 ; 78 : 1046.
- 78 - MERIMEE T.J.; TYSON J.E.
Hypoglycemia in man : pathologic and physiologic variants.
Diabetes. 1977 : 26 (3) : 161-165.

- 79 - MEYER O.
D Penicillamine : mécanisme d'action cellulaire et maladies auto-
immunes induites.
Revue du Rhumatisme. 1986 ; 53 : 15-20.
- 80 - MOLLER D.E.; RATNER R.E.; BORNSTEIN D.E.; TAYLOR S.I.
Autoantibodies to the insulin receptor as a cause of autoimmune
hypoglycemia in systemic erythematosis.
Am. J. Med. 1988 ; 84 (2) : 334-338.
- 81 - MOORE A.P.; WILLIAMS A.C.
Penicillamine induced myasthenia reactivated by gold.
British Medical Journal. 1984 ; 288 : 191-193.
- 82 - MORLEY K.D.; HUGHES G.R.V.
Systemic lupus erythematosus : causative factors and treatment.
Drugs. 1982 ; 23 : 481-488.
- 83 - MUGGIO M. ; FLIER J.S. ; ABRAMS R. A. ; HARRISON L.C. ;
DEISSEROTH A. B. ; KAHN C.R.
Treatment by plasma exchange of a patient with antibodies to the
insulin receptor.
N. Engl. J. Med. 1979 ; 300 : 477-480.
- 84 - NAKAGAWA S.; SUDA N.; KUNO M.; KAWASAKI M.
A new type of hypoglycemia in a new born infant.
Diabetologia. 1973 ; 9 : 367-373.
- 85 - NUOVO J.A.; BAKER J.R.; WARTOFSKY L.; LUKES Y.G.;
BURMAN K.D.
Autoantibodies to insulin are present in sera of patients with
autoimmune thyroid disease.
Diabetes. 1988 ; 37 (3) : 317-320.
- 86 - OBERLIN F.; KOEGER A.C.; MEYER O.; ROSEY T.H.; CAMUS J.P.
D Penicillamine et dermatopolymyosite.
La Presse Médicale. 1986 ; 15 (19) : 887.
- 87 - OHNEDA A.; MATSUDA K.; SATO M.; YAMAGATA S.; SATO T.
Hypoglycemia due to apparent autoantibodies to insulin characterization
of insulin binding protein.
Diabetes. 1974 ; 23 : 41-50.

- 88 - OKITOLENDA W. ; DELACOLLETTE C. ; MALENGREAU M. ;
HENQUIN J. C. ;
High incidence of hypoglycemia in African patients treated with
intravenous quinine for severe malaria.
Br. Med. J. (Clin. Res.) 1987 ; 295 : 716 - 718.
- 89 - PALMER J.P.; ASPLIN C.M.; CLEMONS P.; LYEN K.; TATPATI U.;
RAGHUR P.K.; PAQUETTE T.L.
Insulin antibodies in insulin dependant diabetes before treatment.
Science. 1983 ; 22 : 1337-1339.
- 90 - PARFREY P.S.; CLEMENT M.; VANDENBURG M.J.; WRIGHT P.
Captopril induced pemphigus.
Br. Med. J. 1980 ; 1 : 194.
- 91 - PREISS M.A. ; SALM B. ; PENIN F.
Hypoglycémie induite par le disopyramide.
Thérapie. 1987 ; 42 : 331-334.
- 92 - ROBERTS I.; COHEN H.; REEVES W.G.
Characterization of antibodies to insulin to help diagnose factitious
hypoglycemia.
British. Medical. Journal. 1985 ; 290 : 1391-1392.
- 93 - ROCHET N. ; BLANCHE S. ; CAREL J.C. ; FISCHER A. ;
DEIST F.L. ; GRISCELLI C. ; VAN OBBERGHEN E. and
LE MARCHAND-BRUSTEL.
Hypoglycemia induced by antibodies to insulin receptor following bone
marrow transplantation in an immuno deficient child.
Diabetologia. 1989 ; 32 : 167-172.
- 94 - ROITT I.M.; MALE D.K.; COOKE A.; LYDYARD P.M.
Idiotypes and immunity.
Springer Lemin Immunopathol. 1983 ; 6 : 51-66.
- 95 - ROVIRA A.; VALVERDE I.; ESCORIHUELA R.
Autoimmunity to insulin in a child with hypoglycemia.
Acta. Paediatr. Matr. Scand. 1982 ; 71 : 343.
- 96 - SAMAAN A.N.
Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies.
Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1989 ; 18
(1): 145-154.

- 97 - SANKE T.; KONDO M.; MORIYAMA Y.; NANJO K.; IWO K.; MIYAMURA K.
Glucagon binding autoantibodies in a patient with hyperthyroidism treated with methimazole.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983 ; 57 : 1140-1144.
- 98 - SATTLER F.R. ; WASKIN H.
Pentamidine and fatal hypoglycemia.
Ann. Intern. Med. 1987 ; 107 : 789-790.
- 99 - SCARLETT J.A.; MAKO M.E.; RUBENSTEIN A.M.
Factitious hypoglycemia : diagnosis by measurement of serum C. Peptide immuno-reactivity and insulin binding antibodies.
N. Engl. J. Med. 1977 ; 297 : 1029.
- 100 - SEINO S.; FU Z.Z.; MARKS W.; SEINO Y.; IMURA H.; VINIK A.
Characterization of circulating insulin in insulin autoimmune syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986 ; 62 : 64-69.
- 101 - SELINGER S.; TSAI J.; PULINI M.; SUPERSTEIN A.; TAYLOR S.
Autoimmune thrombocytopenia and primary biliary cirrhosis with hypoglycemia and insulin receptor auto-antibodies.
Annals of Internal Medicine. 1987 ; 107 : 686-688.
- 102 - SELTZER H.S.
Drug induced hypoglycemia : A review of 1418 cases.
Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1989 ; 18 (1): 163-184.
- 103 - SERVICE F.J.
Hypoglycemia.
Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1988 ; 17 (3) 601-617.
- 104 - SHECHTER Y.; MARON R.; ELIAS D.
Autoantibodies to insulin receptor spontaneous by develop as anti-idiotypes in mice immunized with insulin.
Science. 1982 ; 216 : 542.
- 105 - SHOELSON S.E.; MARSCHALL S.; HORIKOSHI H.
Antiinsulin receptor antibodies in an insulin-dependant diabetic may arise as auto-antiidiotypes
J. Clin. Endocrinol Metab. 1986 ; 63 : 56.

- 106 - SKLENAR I.; WILKIN T.J.; DIAZ J.L.; ERB P.; KELLER U.
Spontaneous hypoglycemia associated with auto-immunity specific to human insulin.
Diabetes Care. 1987 ; 10 : 152-159.
- 107 - TAKAYAMA A.; HIRATA Y.
Incidence of insulin auto-immune hypoglycemia in Japan during the three year period from 1979 to 1981.
Diabetes. 1983 ; 32 (150 A) : 571.
- 108 - TAKEI M.
Insulin auto-antibodies produced by Methimazole treatment in patients with Grave's diseases.
J. Tokyo Women's Med Coll. 1980; 50 : 54-68.
- 109 - TAUVERON I.; MOINADE S.; THIEBLOT P.; CHIPPONI J.; FONCK Y.; VIALLET J.F.; GAILLARD G.
Un cas d'hypoglycémie organique par facteur d'origine inconnue : taux d'insuline et IGF plasmique bas.
Rev. Med. Interne. 1988 ; 9 : 185-187.
- 110 - TAYLOR S.I.; GRUNBERGER G.; MARCUS-SAMUELS B.; UNDERHILL L.H.; DONS R.F.; RYAN J.; RODDAM R.F.; RUPE C.E. et GORDEN P.
Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor.
New. Engl. J.Med. 1982 ; 307 (23) : 1422-1426.
- 111 - TAYLOR S.I.; BARBETTI F.; ACCILI D.; ROTH J. ; GORDON P.
Syndrome of auto-immunity and hypoglycemia.
Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 1989 ; 18 : 123.
- 112 - THIEBLOT P.; BOYER-MEDEVILLE C.; MOINADE S.; CHAMBENAIS F.; COTISSON A.; VILLE G.
Une observation française d'hypoglycémie "auto-immune".
Ann. Méd. Int. 1988 ; 139 : 289-291.
- 113 - TRENN G.; EYSSELEIN V.; MELLINGHOFF H.; MULLER R.; BENKER G.; REINWEIN D.; FEDERLIN K.
Clinical and biochemical aspects of the insulin autoimmune syndrome.
Klin. Wochenschr. 1986 ; 64 : 929-934.
- 114 - TURNER R.C. ; HARRIS E.
The diagnosis of insulinomas by suppression tests.
Lancet. 1974 ; 11 : 188.

- 115 - VAGNEUR J.P. ; LUSETTI A.F. ; RIPERT J.L. ; BIANCHI R.
Hypoglycémie factice.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1990 ; 31 (2) : 157-161.
- 116 - VASILY D.B. ; WILLIAM B.T.
Propylthiouracil induced cutaneous vasculitis base presentation and review of the litterature.
Yama. 1980 ; 43 (5) : 458-461.
- 117 - WALTERS E.G.; TAVARE J.M.; DENTON R.M.
Hypoglycemia due to an insulin-receptor antibody in Hodgkin's disease.
Lancet. 1987 ; 1 : 241.
- 118 - WASADA T.; EGUCHI Y.; TAKAYAMA S.; YAO K.; HIRATA Y.
Reverse phase high performance liquid chromatographic analysis of circulating insulin in the insulin autoimmune syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988 ; 66 : 153-158.
- 119 - WASADA T.; EGUCHI Y.; TAKAYAMA S.; YAO K.; HIRATA Y.;
ISHII S.
Insulin auto-immune syndrome associated with benign monoclonal gammopathy. Evidence for monoclonal insulin autoantibodies.
Diabetes Care. 1989 ; 12 (2) : 147-150.
- 120 - WILKIN T.S.; ARMITAGE M.
Characteristics of insulin autoantibodies in the insulin autoimmune syndrome.
In Andreani D, Marks V, Lefebvre PJ (eds).
Hypoglycemia New-York. Raven Press. 1987 ; 119.
- 121 - WILKIN T.J.; NICHOLSON S.
Autoantibodies against human insulin.
Br. Med. J. 1984 ; 288 : 349-352.
- 122 - WILKIN T.J.; SCHOENFELD S.L.; DIAZ J.L.; KRUSE V.;
BONIFACIO E.; PALMER J.P.
Systematic variation and differences in insulin autoantibody measurements.
Diabetes. 1989 - Feb ; 38 (2) : 172-181.
- 123 - WILKIN T.J.; STUTCHFIELD .P; SMITH C.S.; HEAF D.P.
Auto-immunity diabetes and cystic fibrosis.
Lancet. 1987 ; 18 : 157.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	p 15
II - LES HYPOGLYCEMIES :	p 16
A - Définition	p 16
B - Signes Cliniques	p 16
C - Explorations biologiques :	p 18
1) Glycémie et insulinémie de base	p 18
2) Proinsuline	p 18
3) Peptide C	p 19
4) Epreuve de jeûne	p 19
5) Epreuve de Conn	p 20
6) Hyperglycémie provoquée par voie orale	p 20
7) Test au glucagon	p 20
8) Test de sensibilité à l'insuline	p 21
9) Epreuve au tolbutamide	p 22
10) Autres tests	p 22
11) Recherche d'anticorps anti-insuline, anti-récepteur de l'insuline, anti peptide C.	p 23
D - Etiologies :	p 23
1) Hypoglycémies fonctionnelles :	p 24
a) post gastrectomie	p 24
b) trouble de la tolérance au glucose	p 25
c) désordres hormonaux	p 25
d) idiopathiques	p 25
2) Hypoglycémies organiques :	p 25
a) Tumorale	p 26
- Par insulinome	p 26
- Par des tumeurs extra	
pancréatiques	p 27
- Par sécrétion d'une substance	
insuline like par le pancréas.	p 27
b) Autoimmunes	p 28
- Par anticorps anti-insuline.	p 28
- Par anticorps anti-récepteur.	p 28

c) Factices	p 31
d) Toxiques et médicamenteuses	p 32
e) Endocriniennes	p 37
f) Hépatiques	p 38
g) Lors de dénutrition	p 38
h) Idiopathiques	p 39

III - LE CONCEPT D'AUTOIMMUNITE :	p 40
A - Introduction	p 40
B - Les cellules :	p 40
1) cellules effectrices	p 40
2) cellules régulatrices	p 41
3) cellules accessoires	p 42
C - Le complexe majeur d'histocompatibilité	p 43
D - Le concept de tolérance	p 45
E - L'abrogation de la tolérance : autoimmunité.	45
F - Mécanisme de l'autoimmunité :	p 47
1) Antigène	p 47
2) Cellules présentant l'Ag	p 47
3) Cellules T helper	p 49
4) Cellules T supresseurs	p 51
5) Réseaux idiotypiques	p 53
6) Terrain génétique.	p 53

IV - NOTRE OBSERVATION ET LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-INSULINE IN VITRO :	p 56
A - Observation.	p 56
B - Etudes in vitro	p 62
1) Méthode	p 62
2) Résultats	p 63

V - DISCUSSION : HYPOGLYCEMIE PAR ANTICORPS ANTI-INSULINE ET REVUE DE LA LITTERATURE :	p 67
A - Epidemiologie	p 67
B - Aspects cliniques	p 67
C - Exploration biologique	p 68
1) Insulinémie	p 68
Peptide C	p 68
2) Anticorps anti-insuline	p 68
3) Explorations fonctionnelles	p 70
D - Aspects histopathologiques	p 71
E - Diagnostic différentiel	p 71
F - Evolution et traitement	p 74
G - Physiopathologie :	p 74
1) Rôle des anticorps anti-insuline et circonstances étiopathogéniques.	p 75
2) Mécanismes physiopathologiques des accidents hypoglycémiques par anticorps anti-insuline	p 76
a) Anticorps anti idiotypique	p 76
b) Relargage d'insuline à partir de complexes anticorps anti-insuline	p 76
c) Stimulation de l'insulino-sécrétion	78
d) Action potentialisatrice par "cross- linking"	p 78
3) Etiologie	p 80
a) Théorie des réseaux idiotypes, anti- idiotypes.	p 80
b) Rôle de contrôle du terrain génétique.	82
c) Anomalie structurale de l'insuline circulante.	p 82
d) Rôle des médicaments à groupement thiol:	p 83
- altération de la molécule d'insuline	
- amplification de la réponse auto- immune chez les sujets prédisposés	
- réaction croisée par épitope commun	
- activation d'une maladie latente	
- court-circuit des lymphocytes T	

VI - IMMUNITE ET MEDICAMENTS A GROUPEMENT THIOL :	p 87
A - Introduction	p 87
B - Revue de la littérature	p 88
1) D Penicillamine	p 88
a) lupus	p 88
b) myasthénie	p 89
c) pemphigus	p 90
d) polydermatomyosite	p 91
e) syndrome de goodpasture	p 91
f) thyroïdite	p 92
2) Captopril	p 92
a) lupus	p 92
b) pemphigus	p 92
c) myasthénie	p 93
3) Pyrithioxine	p 93
4) Propylthiouracile	p 94
5) Méthimazole	p 94
VII - NOTRE SERIE :	p 96
A - Introduction	p 96
B - Patients	p 97
1) Patients traités par un ou plusieurs médicaments à groupement thiol :	p 97
a) Carbimazole	p 98
b) Captopril	p 99
c) D Pénicillamine	p 99
d) Benzyl-thio-uracile, propyl-thio- uracile, tiopronine	p 99
2) Patients avec une maladie autoimmune	p 100
3) Témoins	p 101
4) Diabétiques insulinotraités	p 101
C - Méthodes	p 102
D - Résultats	p 103
1) Patients traités par un ou plusieurs médicaments à groupement thiol	p 103

2) Patients avec une maladie autoimmune	p 103
3) Témoins	p 103
4) Diabétiques insulinotraités	p 104
E - Discussion	p 105
1) Sur les patients	p 105
2) Sur la méthode	p 105
3) Sur les résultats	p 106
VIII - CONCLUSION	p 110
Figure 1	p 44
Figure 2	p 48
Figure 3	p 50
Figure 4	p 52
Figure 5	p 54
Figure 6	p 77
Figure 7	p 79
Photographie I	p 61

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfeindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 71

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

BON A IMPRIMER N° _____

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

RESUME

Les hypoglycémies auto-immunes par anticorps anti-insuline représentent la troisième cause d'hypoglycémie organique au JAPON, mais sont exceptionnelles en FRANCE (deux cas).

Nous rapportons l'observation d'une femme caucasienne chez laquelle peut-être discutée la responsabilité du pyritinol.

Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe dont les mécanismes physiopathogéniques sont encore mal élucidés, comme la prédisposition de médicaments contenant un groupement thiol ou sulfhydryl à induire un tel phénomène auto-immun.

Dans une série de soixante-quatorze patients asymptomatiques, traités par des médicaments comportant un groupement thiol, aucun anticorps anti-insuline n'a été retrouvé.

MOTS CLEFS :

- Glycémie (hypo-).
- Anticorps.
- Autoimmunité.
- Thiol (groupement).