

Les troubles hypoglycémiques

PAR AMIR HANNA, MB, BCH, FRCPC, FACP

Un juste équilibre entre la production de glucose et son utilisation permet de maintenir les taux de glucose à jeun et après un repas dans la gamme normale. Le glucose sanguin à l'origine de l'ingestion d'aliments contenant des glucides (état postprandial) ou de la dégradation du glycogène hépatique (glycogénolyse) ou de la formation de glucose à partir des précurseurs non glucidiques (gluconéogenèse) à l'état de jeûne (poststimulatif). Ce dernier processus a lieu principalement dans le foie et dans une moindre mesure dans les reins. L'équilibre entre la production et l'utilisation de glucose est maintenu par l'interaction de l'insuline et des hormones de contre régulation de l'insuline : le glucagon, les catécholamines, le cortisol et l'hormone de croissance.

L'incapacité à maintenir un tel équilibre peut entraîner une hyperglycémie ou une hypoglycémie. Le terme « hypoglycémie » décrit un syndrome complexe qui peut provenir de plusieurs affections sous-jacentes¹. Bien que les symptômes soient souvent typiques, ils sont non spécifiques. Les symptômes d'hypoglycémie résultent de la stimulation du système nerveux autonome et de la privation du cerveau de sa source énergétique favorite, le glucose. Les symptômes classiques de l'hypoglycémie sont donc classifiés comme neurogènes (autonomes) ou neuroglycopéniques. Le tableau 1 indique les effets de la réduction du taux de glucose sur les mécanismes de compensation dont nous sommes dotés pour maintenir l'euglycémie et les taux de glucose auxquels les symptômes commencent à se développer. Cependant, il est prudent de réaliser que les symptômes classiques ne sont pas les seuls symptômes qui se manifestent en association avec l'hypoglycémie. Les symptômes observés chez les patients atteints d'insulinome sont décrits dans le tableau 2.

Afin d'être certain que l'hypoglycémie est la cause des symptômes d'un patient, la triade de Whipple doit être présente (tableau 3)². La mesure du glucose pour diagnostiquer l'hypoglycémie doit être effectuée par des tests de laboratoire, plutôt que par la mesure du glucose dans le sang capillaire par le patient lui-même³.

Classification de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est classifiée en hypoglycémie postprandiale (réactionnelle) et en hypoglycémie de jeûne⁴.

I. Hypoglycémie postprandiale

L'hypoglycémie postprandiale survient généralement 4 heures après l'ingestion d'aliments. Cette entité est bien documentée chez les jeunes patients présentant une intolérance héréditaire au fructose et une galactosémie qui résultent d'un déficit congénital en enzymes nécessaires au métabolisme des glucides. Chez les adultes, l'une des causes les mieux décrites de l'hypoglycémie postprandiale est l'hypoglycémie alimentaire, une affection qui survient chez les patients qui ont subi une chirurgie gastrique qui entraîne la vidange rapide des aliments dans l'intestin grêle⁵. L'hypoglycémie résulte d'une importante sécrétion d'insuline de façon précoce en raison de l'augmentation rapide de la glycémie. Les incrétines contribuent à une sécrétion accrue d'insuline, exagérant ainsi la libération d'insuline stimulée par le glucose⁶. L'hypoglycémie réactionnelle idiopathique a été documentée uniquement chez quelques patients après un test de tolérance au glucose par voie



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



UNIVERSITY
OF TORONTO

Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie - Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

| Tableau 1 : Réponse à une baisse de la glycémie | |
|--|------------|
| Réponse | Seuil |
| Diminution de la sécrétion d'insuline | 4,4 mmol/L |
| Sécrétion accrue d'hormones de contre régulation | 3,6 mmol/L |
| Symptômes | 3,0 mmol/L |
| Dysfonction cognitive | 2,5 mmol/L |

orale mesuré après 5 heures et après avoir mesuré la glycémie après un repas mixte. Par conséquent, l'existence d'une telle entité est discutable^{7,8}. Le diagnostic d'hypoglycémie postprandiale ne doit pas être établi sur la base de la glycémie mesurée par un test de tolérance au glucose par voie orale. On peut obtenir des valeurs aussi basses que 2,4 mmol/L chez des personnes en parfaite santé.

Plusieurs interventions chez ces patients ont été suggérées, mais leur avantage et leur efficacité n'ont pas été démontrés. Les repas fréquents à faible teneur en glucides et à forte teneur en protéines, les médicaments anticholinergiques, le propranolol, l'acarbose ou le miglitol comptent parmi les interventions utilisées chez ces patients.

II. Hypoglycémie de jeûne (poststimulative)

Les causes de l'hypoglycémie de jeûne comprennent :

Médicaments : Les médicaments sont la cause la plus fréquente de l'hypoglycémie⁹. Les médicaments antihyperglycémiques – l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline – sont des causes fréquentes d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Ces médicaments peuvent également causer l'hypoglycémie chez les patients qui ne souffrent pas de diabète s'ils sont pris subrepticement ou donnés intentionnellement par un tiers ou par inadvertance en raison d'une erreur dans la délivrance du médicament. Le tableau 4 énumère certains des médicaments responsables de l'hypoglycémie de

| Tableau 2 : Symptômes de l'hypoglycémie signalés par des patients atteints d'insulinome | |
|---|-----------|
| Symptômes | Incidence |
| Diverses associations de diplopie, vision trouble, transpiration, palpitations | 85 % |
| Confusion ou comportement anormal | 80 % |
| Inconscience ou amnésie | 53 % |
| Convulsion | 12 % |

| Tableau 3 : La Triade de Whipple |
|---|
| <p>Definition : "Whipple's Triad"²</p> <ul style="list-style-type: none"> – Glycémie < 2,8 [$< 2,5$ (Service) ou < 3 mmol/L (Marks and Teal)] – Symptômes classiques : neurogènes (système autonome) et neuroglycopéniques – Symptômes corrigés par l'apport de glucose |

jeûne^{10,11}. L'hypoglycémie provoquée par l'alcool est habituellement associée à un jeûne prolongé. Elle est moins fréquente, mais plus grave chez les enfants. L'alcool prédispose à l'hypoglycémie par son effet sur la baisse de la gluconéogenèse hépatique¹²⁻¹⁴ et sur la réponse des hormones de contre régulation à l'hypoglycémie¹⁵. La pentamidine, un médicament utilisé pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez les hôtes immunodéprimés, a été associée à l'hypoglycémie due à un processus inflammatoire des cellules bêta avec une élâche accrue d'insuline. Ce phénomène peut être suivi de la destruction permanente des cellules bêta entraînant l'hyperglycémie.

Maladies graves : Les maladies graves contribuent à l'hypoglycémie de jeûne par la déplétion du glycogène hépatique et la gluconéogenèse accrue. On l'observe chez les patients atteints d'hépatite fulminante, de stéatose hépatique provoquée par l'éthanol, de cholangite, d'obstruction biliaire, de tumeur maligne hépatique primitive, d'insuffisance cardiaque sévère, d'insuffisance rénale, de sepsis sévère et d'inanition. Dans la plupart de ces cas, l'hypoglycémie de jeûne survient dans le contexte d'un jeûne prolongé ou de malnutrition. L'hypoglycémie de jeûne est peu fréquente dans la maladie métastatique hépatique.

Carences hormonales : L'hypopituitarisme et l'insuffisance surrénale l'hypoadrénalisme ont été décrits comme des causes de l'hypoglycémie de jeûne. Ils se manifestent généralement avec d'autres symptômes de carences hormonales. L'hypoglycémie est habituellement provoquée par un jeûne prolongé¹⁶⁻¹⁹. La réduction du taux de cortisol entraîne une gluconéogenèse et une sécrétion d'épinéphrine réduites. Le traitement de substitution avec des glucocorticoïdes corrige cette tendance à l'hypoglycémie.

Tumeurs ne touchant pas les cellules bêta : Les grandes tumeurs rétro-péritonéales, intra-abdominales ou intra-thoraciques se développant lentement comme les hépatomes, les carcinomes corticaux surrénaliens ou les tumeurs neuroendocriniennes causent une hypoglycémie de jeûne par différents mécanismes, comprenant l'utilisation accrue de glucose, la sécrétion ectopique d'insuline et la production accrue d'IGF II ou de Pro-IGF-II^{24,25}.

Tableau 4 : Médicaments causant l'hypoglycémie de jeûne

| Trouble traité | Médicaments Établis |
|----------------------------|---|
| Diabète de type 2 | Insuline, sécrétagogues de l'insuline, metformine, alcool |
| Infections | Pentamidine, quinine, sulphonamides |
| Arythmies | Quinidine, dispyramide, cibenzoline |
| Douleur | AAS |
| Troubles traités | Médicaments Hypothétiques |
| Douleur | Acétaminophène, indométhacine, propoxyphène, phénylbutazone |
| Hypertension, cardiopathie | IECA, antagonistes β -adrénergiques |
| Œdème | Furosémide, acétozolamide |
| Dépression | IMAO, fluoxétine, imipramine |
| Psychose | Halopéridol, chlorpromazine |
| Dyslipidémie | Fibrates |
| Allergies | Orphénadrine, diphénylhydramine |
| Troubles gastriques | Cimétidine, ranitidine |
| Goutte | Colchicine, sulfapyrazone |
| Convulsions | Phénytoïne |
| Divers | Akée, thalidomide |

Hypoglycémie chez les nourrissons et les enfants

Une description détaillée de cette entité dépasse la portée de cette publication. Plusieurs entités ont été décrites ayant des étiologies fréquentes et rares. L'hypoglycémie peut survenir chez les nourrissons de mère diabétique ou de mère utilisant des médicaments tels que les sulfonyles ou les agonistes β -adrénergiques. L'intolérance transitoire au jeûne survient avant terme ou chez les nourrissons qui sont petits pour leur âge gestationnel. Les nourrissons et les enfants peuvent également présenter une hypoglycémie de jeûne due à une hyperplasie des cellules des îlots pancréatiques ou à la présence d'un insulinome. On a mentionné précédemment le déficit enzymatique du métabolisme des glucides. Le déficit enzymatique du métabolisme des graisses et des protéines est une cause rare de l'hypoglycémie de jeûne.

Hypoglycémie d'origine immunitaire

Cette catégorie d'hypoglycémie a été décrite au Japon, principalement chez des patients atteints de diabète de type 1²⁶. On pense que le mécanisme est lié à la dissocia-

tion de l'insuline des complexes d'anticorps anti-insuline-insuline chez les patients atteints de diabète de type 2 traités avec de l'insuline. Le degré de formation d'anticorps est plus élevé chez les patients traités avec de l'insuline de bœuf et de porc comparativement à de l'insuline humaine. L'apparition de ce type d'hypoglycémie suggère donc un traitement préalable avec de l'insuline²⁷, mais des anticorps anti-insuline ont également été décrits chez des patients atteints de diabète de type 1 avant leur traitement avec de l'insuline, chez des patients souffrant d'autres maladies auto-immunes et chez ceux atteints d'insulinome²⁸. Chez les patients présentant une résistance sévère à l'insuline due à des anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline, les anticorps agissent occasionnellement comme des agonistes de l'insuline, causant ainsi une hypoglycémie^{29,30}.

Hyperinsulinémie endogène

La sécrétion accrue d'insuline peut avoir plusieurs causes.

Troubles primitifs des cellules β pancréatiques :

- Insulinome solitaire (incidence 1/250 000)
- Insulinome multiple (\pm MEN-1. Le gène MEN-1 est présent dans un tiers des cas d'insulinome)
- Troubles fonctionnels des cellules β : hyperplasie des cellules β : chez les nourrissons et les enfants, et rarement chez les adultes.
- Insulinome malin (5 % - 10 %)

Sécrétagogues des cellules β :

- Sulfonyles (SU)
- Sécrétagogues de l'insuline n'appartenant pas à la classe des sulfonyles : répaglinide et natéglinide

Le diagnostic de l'hypoglycémie

Un taux plasmatique de glucose normal au moment de l'apparition des symptômes du patient permet pratiquement d'exclure l'hypoglycémie. S'il n'est pas possible de documenter la triade de Whipple, ou si les résultats semblent non fiables, d'autres examens doivent être effectués. Le jeûne pendant 72 heures permet de confirmer la présence d'une hypoglycémie de jeûne et de différencier également l'hyperinsulinémie endogène et exogène. Le tableau 5 fournit une description détaillée de ce test. Le test a été terminé après 12 heures chez 35 % des patients atteints d'insulinome, après 24 heures chez 75 % des patients et après 48 heures chez 92 % des patients. Chez aucun patient ayant obtenu un résultat négatif après 72 heures, le résultat est devenu positif en prolongeant le jeûne à 96 heures³¹. Pour l'interprétation des résultats, consultez le tableau 6.

Certains désavantages du jeûne pendant 72 heures méritent d'être mentionnés.

- Chez certaines femmes et certains hommes maigres, la glycémie peut être $\leq 2,5$ mmol/L pendant un jeûne prolongé sans pathologie sous-jacente³².
- Un taux d'insuline notablement élevé (>600 pmol/L) suggère un apport d'insuline plutôt qu'un insulinome.

Tableau 5 : Approche diagnostique

- **Jeûne pendant 72 heures**
 - Date du début du jeûne : dernière fois que le patient a ingéré un aliment
 - Le patient peut boire des boissons acaloriques et sans caféines
 - S’assurer que le patient est actif pendant les heures de veille
 - Mesurer : glucose, insuline, peptide C et proinsuline toutes les 6 heures
 - Si la glycémie est < 3,3 mmol/L, la mesurer toutes les 1 à 2 heures.
 - Date de la fin du jeûne : lorsque le glucose est < 2,5 mmol/L et que les patients présentent des signes et symptômes d’hypoglycémie
 - À la fin du jeûne : mesurer le taux de glucose, d’insuline, de peptide C, de proinsuline, de β-hydroxybutyrate, de SU.
 - Injection de 1 mg de glucagon i.v., mesurer le glucose après 10, 20 et 30 minutes.
 - Alimenter le patient

SU = sulfonyles

• Dans les cas d’une hypoglycémie n’étant pas causée par l’insuline, les taux d’insuline sont < 30 pmol/L (dans les dosages sensibles, ils sont < 18 pmol/L)³³. Le taux d’β-hydroxybutyrate est < 2,7 mmol/L dans les cas d’hypoglycémie causée par l’insuline, mais est beaucoup plus élevé dans l’hypoglycémie due à d’autres causes³⁴. L’hyperinsulinémie réduit la kétéogenèse, en réduisant la disponibilité du substrat (AGL) et en réduisant la formation de kétone dans les mitochondries.

• En ce qui concerne la réponse aux glucagons, chez les patients atteints d’hypoglycémie due à l’insuline, l’augmentation de la glycémie est ≥ 1,4 mmol/L, alors que chez ceux atteints d’hypoglycémie n’étant pas due à l’insuline, l’augmentation

Tableau 6 : Hypoglycémie hyperinsulinémique – Interprétation des résultats du jeûne de 72 heures

| | Insuline | Peptide C | Proinsuline | SU |
|-----------------------------|----------|-----------|-------------|----|
| Insuline exogène | ↑ | ↓ | ↓ | – |
| Insulinome | ↑ | ↑ | ↑* | – |
| Sécrétagogues de l’insuline | ↑ | ↑ | ↑ | + |

* > 25 % de la valeur de l’insuline

Tableau 7 : Examens pour localiser les insulinomes

- Échographie
 - transdermique
 - endoscopique
 - peropératoire³⁵⁻³⁸
- Tomographie par ordinateur abdominale avec contraste
- IRM abdominale
- Scintigraphie avec injection d’octréotide
- Artériographie de l’artère cœliaque
- CVP trans-hépatique³⁹
- Stimulation artérielle sélective par le calcium avec échantillonnage veineux hépatique⁴⁰

est moins élevée. L’insuline est glyco-génique et anti-glyco-génolytique.

Investigations recommandées pour détecter un insulinome

Le diagnostic biochimique doit être confirmé avant d’entreprendre des techniques d’imagerie. Les interventions utilisées pour localiser les insulinomes sont indiquées dans le tableau 7. La sensibilité et les intervalles de confiance pour les différentes interventions sont indiqués dans le tableau 8. La scintigraphie avec injection d’octréotide est coûteuse et l’auteur est d’avis qu’il ne faut pas la recommander. La palpation du pancréas par un chirurgien expérimenté et une échographie pancréatique peropératoire sont des examens qui ont une sensibilité beaucoup plus élevée de près de 100 %. Lorsque

Tableau 8 : Localisation des insulinomes

| Intervention | Sensibilité | IC |
|--|-------------|-----------|
| Stimulation par du calcium | 88 % | 68 %-97 % |
| Échographie transdermique | 9 % | 1 %-23 % |
| Tomographie par ordinateur abdominale | 17 % | 5 %-39 % |
| IRM abdominale | 43 % | 22 %-66 % |
| Abdominal CT | 17 % | 5 %-39 % |
| Artériographie | 36 % | 18 %-57 % |
| Cathétérisme de la veine portale (CVP) trans-hépatique | 67 % | 30 %-93 % |
| Scintigraphie avec injection d’octréotide | 60 % | |
| Échographie peropératoire | 80 %-100 % | |

IRM = image de résonance magnétique

l'opérateur est expérimenté, l'échographie endoscopique a une sensibilité élevée.

Traitement d'un insulinome

La chirurgie est le traitement de choix et l'énucléation ou la pancréatectomie partielle sont les interventions préférées. La possibilité d'une adénomatose pluriendocrinienne de type 1 (MEN-1) doit être envisagée. Avec ce syndrome, les insulinomes se présentent généralement comme des lésions multiples et une pancréatectomie totale est habituellement nécessaire. Un dépistage familial doit être envisagé. Les insulinomes sont malins dans 5 à 10 % des cas. La résection chirurgicale dans les cas où l'ablation est possible et la réduction de la tumeur dans les cas plus avancés sont recommandées. Le traitement chirurgical est suivi d'un traitement avec des analogues de la somatostatine, habituellement la préparation à longue durée d'action. Le traitement médical peut préparer les patients atteints d'insulinomes opérables à la chirurgie ou peut être utilisé comme alternative à la chirurgie chez les patients inopérables ou si la chirurgie ne peut corriger le problème. Le traitement médical consiste initialement en des repas fréquents. Si cela ne permet pas de maintenir l'euglycémie, l'utilisation de glucose intraveineux à 10 % à un débit permettant de maintenir la glycémie dans la gamme normale est recommandée pour un usage à court terme. Le diazoxide oral (à raison de 100-800 mg par jour administrés en doses fractionnées) est efficace pour maintenir le taux de glucose dans la gamme normale. Ce médicament est associé à la rétention liquidienne, à une insuffisance cardiaque éventuelle et à l'hirsutisme. L'utilisation concomitante de diurétiques est indiquée. Administré par voie intraveineuse, le diazoxide est un antihypertenseur puissant. L'octréotide est un octapeptide synthétique, un analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline, de glucagons et de l'hormone de croissance. Ce médicament, qui est utilisé pour contrôler l'hypoglycémie chez les patients atteints d'insulinome, est administré à raison de 100 à 1500 µg en 3 à 4 doses fractionnées ou sous la forme d'une préparation à longue durée d'action une fois par mois. Le taux de réponse est d'environ 50 %. Si la suppression de glucagon est importante, l'hypoglycémie peut s'aggraver.

Résumé

Lorsqu'un patient présente une hypoglycémie, la confirmation de la présence d'une abaissée glycémie associée à des symptômes qui disparaissent lors de l'ingestion de glucose correspond à la triade de Whipple. L'hypoglycémie réactionnelle apparaît chez les patients ayant subi antérieurement une gas-

trectomie, mais rarement chez ceux présentant des erreurs innées du métabolisme des glucides et des protéines. L'hypoglycémie réactionnelle idiopathique est une entité discutable et si elle est présente, représente très peu de cas. L'hypoglycémie de jeûne est généralement causée par des médicaments qui réduisent la glycémie en stimulant la sécrétion et la libération d'insuline. Si l'on exclut cette possibilité, d'autres causes d'hypoglycémie (indiquées ci-dessus) doivent être investiguées en détail dans un centre médical ayant des compétences dans l'investigation et le traitement de ces troubles.

Amir Hanna, MB, BCh, FRCPC, FACP, est professeur de médecine, Université de Toronto et directeur de la Clinique du diabète, Hôpital St. Michael, Toronto.

Références

1. Hypoglycemic Syndromes. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 1999;28(3):467-656.
2. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3:237-276.
3. Consensus Statement on Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care* 1987;10:95-99.
4. Cryer PE. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. In: *William's Textbook of Endocrinology*, 10th Ed; 2002:599-1618.
5. Schultz KT, Neelon FA, Nilsen LB, et al. Mechanism of post-gastrectomy hypoglycemia. *Arch Intern Med* 1971; 128:240-246.
6. Toft-Nilsen M, Madsbad S, Holst JJ. Exaggerated secretion of glucagons-like peptide I (GLP-1) can explain reactive hypoglycemia. *Diabetes* 1996;45:223A.
7. Lefebvre PJ, Andreani D, Marks V, et al. Statement on "postprandial" or "reactive" hypoglycemia." In: Andreani D, Marks V, Lefebvre PJ (eds). *Hypoglycemia*. New York,: Raven Press;1987:79.
8. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332:1144-1152.
9. Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia; causes, neurological manifestations and outcome. *Ann Neurol* 1985;17:421-430.
10. Hypoglycemia, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes* 2003;27:S43.
11. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:555-578.
12. Arky RA, Freinkel N. Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity. *N Engl J Med* 1966;274(8):426-33.
13. Madison LL. *Advances in metabolic disorders*. Academic Press;1968:85.
14. Krebs HA, Freedland RA, Hems R, Stubbs M. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol. *Biochem J* 1969; 112(1):117-24.
15. Flanagan D, Wood P, Sherwin R, et al. Gin and tonic and reactive hypoglycemia: What is more important- the gin, the tonic, or both? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:796-800.
16. Haymond MW, Karl I, Weldon VV, Pagliara AS. The role of growth hormone and cortisone on glucose and gluconeogenic substrate regulation in fasted hypopituitary children. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42(5):846-56.
17. Frizzell RT, Campbell PJ, Cherington AD. Gluconeogenesis and hypoglycemia. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:51-70.

18. Rizza A, Mandarino L, Gerich JB. Cortisol-induced insulin resistance in man; impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization. *Clin Endocrinol Metab* 1981;54:131.
19. Aynsley-Green A, Moncrieff MW, Ratter S, et al. Isolated ACTH deficiency. *Arch Dis Child* 1978;53:499-502.
20. Benn JJ, Firth RG, Sonksen PH. Metabolic effects of an insulin-like factor causing hypoglycaemia in a patient with a haemangiopericytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32(6):769-80.
21. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. *J Clin Invest* 1992;89(6):1958-63.
22. Olefsky S, Bailey L, Samols E, et al. A fibrosarcoma with hypoglycemia and high serum insulin levels. *Lancet* 1962;2:378-380.
23. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, et al. Hypoglycemia due to an insulin secreting small-cell carcinoma of the cervix. *N Engl J Med* 1999;341(10):733-6.
24. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988;319(22):1434-40.
25. Daughaday WH. The pathophysiology of IGF-II hypersecretion in non-islet tumor hypoglycemia. *Diabetes Rev* 1995;3:62-72.
26. Archambeaud-Mouvieroux F, Huc MC, Nadalon S, Fournier MP, Canivet B. Autoimmune insulin syndrome. *Biomed Pharmacother* 1989;43(8):581-6. Review.
27. Service FJ, Palumbo PJ. Factitial hypoglycemia. Three cases diagnosed on the basis of insulin antibodies. *Arch Intern Med* 1974; 134(2):336-40.
28. Fushimi H, Tsukuda S, Hanafusa T, et al. A case of insulin autoimmune syndrome associated with small insulinomas and rheumatoid arthritis. *Endocrinol Jpn.* 1980;27(6):679-87.
29. Hirata Y, Tominaga M, Ito JI, Noguchi A. Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. *Ann Intern Med* 1974;81(2):214-8.
30. Redmon JB, Nuttall FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(3):603-18, vii. Review.
31. Service FJ, Dale AJD, Elveback LR, et al. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976;51:417-42.
32. Merimee TJ, Fineberg SE. Homeostasis during fasting. II. Hormone substrate differences between men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(5):698-702.
33. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332(17):1144-52.
34. O'Brien T, O'Brien PC, Service FJ. Insulin surrogates in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):448-51.
35. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991;110(6):989-96.
36. Norton JA, Shawker TH, Doppman JL, et al. Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Ann Surg* 1990;212(5): 615-20.
37. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology* 1988;166(2):405-8.
38. Grant CS, van Heerden J, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Insulinoma. The value of intraoperative ultrasonography. *Arch Surg* 1988;123(7):843-8.
39. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al. Results and prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 1991;110:989-997.
40. Doppman JL, Chang R, Fraker DL. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Radiology* 1991;178:237-241.

Réunions scientifiques à venir

6 au 8 février 2004

51st Annual Postgraduate Course of the American Diabetes Association

San Francisco, Californie

Renseignements : American Diabetes Association

Tél. : 703-549-1500, poste 2453

Courriel : meetings@diabetes.org

14 mai 2004

Banting and Best Diabetes Centre 15th Annual Scientific Day

Vaughan Estate, The Estates of Sunnybrook

2075 Bayview Avenue, Toronto

Renseignements : Tél. : 416-978-4656

Fax : 416-978-4108

Courriel : diabetes.bbdc@utoronto.ca

4 au 8 juin 2004

64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association

Orlando, Floride

Renseignements : American Diabetes Association

Tél. : 703-549-1500, poste 2453

Courriel : meetings@diabetes.org

20 au 27 juin 2004

Diabetes Mellitus: 2004 Update

Vancouver, Colombie Britannique

Renseignements : Teisha Focken

Tél. : 604-985-4499

Fax : 604-985-6184

Courriel : tfocken@galileo.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma