

Mise au point

Intoxication grave par l'insuline

Acute severe insulin poisoning

F.-J. Baud, N. Deye*, R. Sonnevill, B. Mégarbane

Service de réanimation médicale et toxicologique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Lariboisière, université Paris-VII, Inserm U705, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Disponible sur internet le 18 septembre 2006

Résumé

L'intoxication sévère par l'insuline est l'une des rares intoxications qui peut être observée à tous les âges de la vie, du nourrisson à la personne âgée, sans oublier les femmes enceintes, qu'il s'agisse d'intoxications accidentelles, volontaires ou criminelles. La symptomatologie initiale est essentiellement neurologique avec coma agité, volontiers convulsif, mais peut aussi être trompeuse avec des formes à manifestations neurologiques en foyer, psychiatriques ou cardiovasculaires qui retardent le traitement spécifique. L'absence de facteur de gravité ou pronostique doit être soulignée. Le traitement est fondé sur l'administration précoce et prolongée de glucosé hypertonique. La surveillance rapprochée de la glycémie capillaire doit guider l'apport glucosé dans son intensité et sa durée. L'intoxication sévère par l'insuline est une cause de coma prolongé, de séquelles cérébrales invalidantes et de décès.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Severe acute insulin overdose is a rare poisoning that may be observed at all ages ranging from infants to elderly and even pregnant woman. Poisonings may be intentional, with or without suicidal attempt, factitious or felonious. Neurological findings, including restlessness coma, frequently with seizures are the common mode of presentation. However, focal neurological signs, psychiatric disorders, and even cardiovascular manifestations may delay the diagnosis and, consequently, the specific treatment. Both the severity and the prognostic factors of severe insulin poisonings are unknown. Treatment is mainly specific based on the administration of hypertonic dextrose as early as possible and during a long period of time. Repeated measurements of capillary glycemia allow the adaptation of dextrose infusion. Severe insulin poisoning is a cause of sustained coma, severe neurological sequelae, and death.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Insuline ; Hypoglycémie ; Coma ; Convulsion ; Séquelles neurologiques ; Antidote ; Intoxication ; Suicide ; Crime

Keywords : Insulin; Hypoglycemia; Coma; Seizure; Neurological sequelae; Antidote; Intoxication; Suicidal attempt; Murdering

1. Introduction

L'intoxication sévère par l'insuline semble répondre à la définition de maladie rare : « maladie touchant une personne sur 2000 selon le seuil admis en Europe ou touchant moins de 30.000 personnes en France ». A l'opposé, les accidents hypoglycémiques sont fréquents chez le diabétique, avec une incidence de 9 à 26 % dans le diabète de type 1 [1]. L'intoxication par l'insuline s'observe chez le diabétique, de type 1 ou 2, et chez le sujet sain. Les séries d'intoxication par l'insuline sont

peu nombreuses, mais possiblement peu rapportées par rapport à leur réelle fréquence. Malgré sa gravité constamment rapportée, la rareté de cette intoxication explique les inconnues persistantes épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques.

2. Épidémiologie

2.1. Registre nord-américain des intoxications

Le registre nord-américain des intoxications de 2004 a recensé, sur 2 438 644 cas, 48 359 expositions à des produits « hormonaux », soit la catégorie la moins fréquemment en cause [2]. Les 3366 expositions à l'insuline répertoriées étaient moins fréquentes que celles aux extraits thyroïdiens, aux hypo-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.deye@lrh.ap-hop-paris.fr (N. Deye).

glycémiant oraux, aux contraceptifs ou aux corticostéroïdes. Les intoxications par « produits hormonaux » étaient responsables de 46 décès, sur les 1183 recensés, et l'insuline de huit de ces décès.

2.2. En Europe

Aucun registre européen ni français ne permet d'évaluer l'incidence et la prévalence de l'intoxication par l'insuline. La gravité d'une intoxication peut être approchée par le nombre de décès : la mortalité est de 1 % pour les psychotropes et d'environ 10 % pour les cardiotropes. Une étude rétrospective roumaine, recensant 15 497 patients non diabétiques admis sur une période de dix ans, rapportait 4005 intoxications associées à un risque hypoglycémique dont 23 décès [3]. Cette catégorie regroupait les intoxications par alcool, bêtabloquant, salicylé, champignons sauvages et antidiabétiques, lesquels ne rendaient compte que de 1 % des intoxications. Les suicides par les agents antidiabétiques étaient à l'origine des hypoglycémies les plus sévères et prolongées. Une étude rétrospective anglaise retrouvait, sur une année, 56 admissions pour intoxication par l'insuline chez 51 patients, dont 80 % étaient traitées par insuline [4]. Leur mortalité était de 7 %, avec un décès directement imputable à l'hypoglycémie. Un centre antipoison allemand a récemment évalué l'incidence des surdosages par les antidiabétiques [5]. Sur 218 070 appels reçus de 1995 à 2004, les surdosages par sulfonilurées étaient plus fréquents que ceux par l'insuline et les biguanides (263, 191 et 172 appels respectifs). La mortalité de 4 % des surdosages par l'insuline était inférieure à celle par biguanides mais supérieure à celle par sulfonilurées. En réanimation médicale à l'hôpital Lariboisière à Paris, 25 patients ont été admis de 1999 à 2006 pour intoxication volontaire à l'insuline, représentant 0,01 % des hospitalisations pour intoxication. Leur mortalité était de 8 %, dont un décès imputable à l'hypoglycémie. Néanmoins, le décès intrahospitalier semble un mauvais indicateur pronostique des intoxications par l'insuline, car des séquelles invalidantes peuvent parfois compliquer l'évolution des survivants.

3. Circonstances de survenue

Les circonstances de survenue des intoxications par l'insuline sont très diverses.

3.1. Intoxications auto-infligées

Elles comprennent les accidents thérapeutiques survenant chez un diabétique liés soit à un mésusage de l'insuline, une éducation insuffisante ou une mauvaise compréhension, soit à une mauvaise compliance ou une difficulté à respecter la contrainte thérapeutique. L'intoxication par insuline peut également résulter d'une tentative de suicide, où les doses d'insuline utilisées sont souvent plus élevées [1]. Elle est également une cause reconnue mais non exclusive de syndrome de Münchhausen, tous les hypoglycémiant pouvant être impliqués.

3.2. Intoxications hétéro-infligées

Elles comprennent les accidents thérapeutiques survenant lors d'administrations d'importantes doses d'insuline, préconisées dans le cadre du contrôle glycémique strict en réanimation ou du traitement des intoxications par inhibiteurs calciques [6]. Cette catégorie comprend également les actes criminels, l'insuline ayant longtemps été considérée comme l'outil du meurtre parfait. Cependant, les progrès actuels de la médecine légale en apportent des limites, avec notamment la mise en évidence d'insuline dans les tissus sous-cutanés [7,8]. Les pompes d'administration d'insuline ont même été décrites comme outil d'actes de malveillance, comme dans un cas fatal où l'insuline a été remplacée par de l'étomidate avec atracurarium [9]. Enfin, les syndromes de Münchhausen par procuration dans les relations mère-enfant pathologiques occasionnent une morbidité réelle, même s'il n'y a pas de volonté de tuer [10].

4. Caractéristiques démographiques

Selon l'équipe allemande, le surdosage par l'insuline est plus fréquent chez les femmes (54 %) et chez les sujets de 30–40 ans, l'âge moyen des intoxiqués étant de 45 ± 17 ans [5]. L'intoxication est volontaire dans 89 %, accidentelle dans 5 % et criminelle dans 2 % des cas, les circonstances restant imprécises dans 4 % [11]. Dans notre série de patients âgés de 45 ± 16 ans (56 % de femmes), un antécédent psychiatrique était retrouvé dans 80 %, un diabète dans 52 % et une profession paramédicale dans 20 % des cas. Lors d'un surdosage en insuline, les patients sans diabète préexistant semblent plus souvent présenter des hypoglycémies récidivantes que les patients diabétiques [1].

5. Nature des médicaments impliqués

5.1. Particularités des insulines surdosées

Les surdosages en insuline concernent différentes insulines, à cinétiques rapide, intermédiaire ou lente, et à administration parentérale sous-cutanée ou intraveineuse. L'insuline n'est pas absorbée par voie digestive. Dans la série allemande, les insulines rapides étaient plus fréquemment impliquées (58 %) que les lentes (42 %) [11]. Dans notre série, 14 patients s'étaient injectés une insuline rapide, 13 une insuline intermédiaire ou lente, et deux un mélange de plusieurs insulines. Les caractéristiques de l'insuline, avec la dose injectée, semblent conditionner la gravité du tableau clinique.

Plusieurs cas de surdosages aux nouvelles insulines viennent d'être publiés [12–14]. Un cas d'injection d'insuline glargine et d'insuline aspart chez une patiente non diabétique a nécessité, après hospitalisation tardive, 40 heures de perfusion de glucosé [12]. Un cas d'injection d'insuline lispro responsable d'un coma hypoglycémique a entraîné, sous traitement adapté, des hypoglycémies retardées et symptomatiques jusqu'à la 11^e heure. L'insulinémie avait été mesurée à 1465 mUI/l quatre heures après l'injection et à 11 mUI/l 18 heures après.

5.2. Association

Les surdosages par l'insuline sont souvent associés à d'autres médicaments. Dans l'étude allemande, le dépistage retrouvait le plus souvent des toxiques associés : benzodiazépines (38 %), éthanol (16 %), antihypertenseurs (13 %) et antidépresseurs (10 %) [11]. Dans 68 % des cas de notre série, l'intoxication était polymédicamenteuse, associant principalement des psychotropes dont les benzodiazépines (10/25 patients). La consommation simultanée d'éthanol peut aggraver le pronostic, par l'inhibition de la néoglucogénèse et des hormones de contre-régulation [15]. L'effet hypoglycémique de l'insuline est également accru par les IMAO, les bêta-bloquants, les salicylés, le fenfluramine, le dextropropoxyphène, le clofibrate et les tétracyclines [1].

6. Clinique de l'intoxication par l'insuline

6.1. Délai avant la prise en charge de l'intoxication

La découverte est souvent tardive. Dans la série allemande, 15 % des patients ont été pris en charge dans les deux à trois heures suivant l'injection et 50 % dans les six heures [11]. Le délai entre l'injection et la découverte, d'environ trois heures dans notre série, semble influencer la gravité du tableau clinique.

6.2. Forme typique : hypoglycémie et coma hypoglycémique

Les manifestations typiques de l'intoxication par l'insuline sont surtout neurologiques et en représentent les causes principales d'admission (89 % des cas) [4]. Elles sont secondaires à l'hypoglycémie et à l'encéphalopathie hypoglycémique.

6.2.1. Définition et physiopathologie

L'hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure à 3,9 mmol/l (= 0,7 g/l \times 0,56) [16]. Cependant, les premiers symptômes surviennent habituellement en dessous de 2,5 ou de 2,2 mmol/l définissent plus souvent l'hypoglycémie « réelle ». Les réserves cérébrales de glucose sont estimées à 1–2 g (30 mmol/100 g de tissu cérébral), essentiellement sous forme de glycogène [17,18]. Le glucose étant consommé à une vitesse d'environ 60–80 mg/min, les réserves s'épuisent en moins d'une heure en l'absence d'apport. Le glucose pénètre activement dans le système nerveux pour être glycolysé ou stocké en glycogène. Environ 90 % du glucose arrivant au cerveau sont oxydés et 10 % sont utilisés dans la synthèse de protéines et neurotransmetteurs. Quand la glycémie baisse, le système nerveux central peut utiliser d'autres substrats (lactates, pyruvates ou certains corps cétoniques). Cependant, ces mécanismes ne permettent pas de compenser une carence soutenue et profonde en glucose, conduisant alors rapidement à une souffrance neuronale. L'insuline facilite la pénétration du glucose à travers les membranes cellulaires et favorise l'utilisation du glucose via le catabolisme des lipides et du glycogène [1].

6.2.2. Manifestations des surdosages en insuline

L'hypoglycémie est une cause rare d'encéphalopathie [17, 18]. Les manifestations neurologiques dépendent de la profondeur et de la vitesse d'installation de l'hypoglycémie et s'installent de manière rapidement progressive, parfois en 30 à 60 minutes. On sépare les signes de neuroglycopenie de ceux liés à la libération d'hormones de contre-régulation glycémiq (glucagon et catécholamines). Quatre types de signes sont directement liés à l'hypoglycémie :

- l'état confusionnel ;
- le coma ;
- les déficits focaux « pseudovasculaires » ;
- les convulsions.

Les symptômes apparaissant habituellement pour des valeurs de glycémie inférieure à 1,65 mmol/l (0,3 g/l) se résument souvent à un état confusionnel, éventuellement associé à des épisodes d'agitation. Nervosité, vertiges, sensation de faim, sueurs, tremblements, anxiété, tachycardie et palpitations les précèdent parfois [1,17,18]. La plupart des symptômes inauguraux sont liés à l'hyperréactivité sympathique secondaire à l'hypoglycémie mais peuvent faire défaut chez les patients diabétiques souffrant de neuropathie végétative. On peut ensuite observer un grasping, des spasmes, des myoclonies et une rigidité de décérébration. Des convulsions, partielles ou généralisées, ont été retrouvées jusqu'à 20 % des séries d'hypoglycémies [4]. Les déficits focaux sont plus rares (trois cas dans une série de 125 patients) [19]. La survenue d'une hémiplégi liée à une hypoglycémie, dont le mécanisme n'est pas clarifié, a été rapportée dès 1928. La publication d'un cas d'IRM de diffusion retrouvant un hypersignal protubérantiel a démontré que l'hémiplégi chez un diabétique en hypoglycémie pouvait résulter d'une lésion cérébrale constituée [20].

Les hypoglycémies profondes inférieures à 0,55 mmol/l (0,1 g/l) se traduisent par un coma profond hypotonique, avec dilatation et faible réactivité pupillaire, pâleur et respiration ample [1,17,18]. Les signes d'atteinte du tronc cérébral (hyperventilation neurogène) contrastent avec des réflexes oculo-vestibulaires préservés et témoignent d'une souffrance métabolique diffuse. Apparaissent ensuite état de mal épileptique et œdème cérébral parallèlement à l'hypotension, au collapsus ou aux troubles du rythme (tachycardie ventriculaire ou bradycardie). Si la glycémie est corrigée avant ces troubles, la récupération est généralement rapide et totale. Si l'hypoglycémie persiste, la récupération peut prendre plusieurs semaines ou être incomplète. Les séquelles cérébrales invalidantes et le décès résultent surtout d'une correction tardive de l'hypoglycémie [1,15].

Dans notre série incluant des patients relativement sévères (IGS II à 32 ± 19), la glycémie capillaire en préhospitalier était de $2,5 \pm 2,8$ mmol/l (extrêmes : 0–11) et le score de Glasgow de 10 ± 5 (extrêmes : 3 à 15). Chez neuf patients, certaines particularités cliniques ont été retrouvées dans le tableau initial : état d'agitation (cinq cas) avec parfois hypertonie, sueurs (quatre cas), mydriase (quatre cas), convulsions (deux cas), mouve-

ments oculaires anormaux (deux cas) et/ou signes de localisation (deux cas).

6.3. Formes cliniques atypiques

6.3.1. Formes psychiatriques

Les formes psychiatriques de l'hypoglycémie sont connues. Chez cinq patients présentant une exacerbation d'une maladie mentale chronique, les syndromes dans lesquels une hypoglycémie pouvait être suspectée ont été récemment rappelés : confusion mentale, discours désorganisé, modifications du cycle veille-sommeil et hallucinations [21].

6.3.2. Œdème aigu du poumon

Un œdème aigu du poumon symptomatique a parfois été rapporté lors de surdosages en insuline survenant chez des diabétiques [22]. Son mécanisme reste inexpliqué, d'autant que l'insuline à forte dose est reconnue pour ses propriétés inotropes positives [23]. Un bilan endocrinien révélant des concentrations élevées de catécholamines a pu faire évoquer une myocarde de stress [22].

6.3.3. Infarctus du myocarde

L'hypoglycémie peut être associée à des manifestations angineuses. Son mécanisme reste incomplètement clarifié, les besoins énergétiques du myocarde étant habituellement couverts par le métabolisme des acides gras. Cependant, certaines données montrent, qu'en présence d'un hyperinsulinisme, le rôle énergétique du glucose augmente [23]. Deux cas cliniques récents semblent également suggérer un mécanisme vasculaire associé. Neuf heures après l'injection d'insuline, une femme sans facteur de risque coronarien a présenté des signes électrocardiographiques, biologiques et échocardiographiques évocateurs d'infarctus [24]. La coronarographie et la scintigraphie myocardique ont montré de franches anomalies de la cinétique segmentaire avec un réseau coronaire normal. Un homme, également sans facteur de risque, a présenté des douleurs thoraciques atypiques 14 heures après l'intoxication [25]. L'ECG retrouvait des signes d'infarctus latéral et l'angiocoronarographie une circulation coronaire normale avec dyskinésie latérale étendue. Un spasme coronarien provoqué par l'hypoglycémie hyperinsulinémique a été le mécanisme retenu.

7. Évaluation de la severite des intoxications par l'insuline

L'hypoglycémie peut être graduée en légère, modérée ou sévère [1]. Si l'intoxication par l'insuline est une cause reconnue de séquelles ou de décès, ses facteurs pronostiques restent méconnus. Le « Poison Severity Score » permet de classer les patients a posteriori pour comparer leur sévérité [5]. L'étude allemande ne retrouvait aucun symptôme dans 23 % des cas, des symptômes mineurs dans 34 %, majeurs dans 26 % et sévères dans 15 %. Une récupération complète était observée dans 94 % et des séquelles cérébrales dans 2 % des cas. Les surdosages par l'insuline provoquaient l'incidence la plus élevée de symptômes sévères, comparativement aux biguanides et

aux sulfonylurées. Dans le registre américain, 1096 sur 3366 surdosages en insuline n'ont présenté aucun symptôme, 197 des symptômes mineurs, 612 des symptômes modérés et 69 des symptômes majeurs en dehors des décès [2].

8. Séquelles cérébrales et explorations neurologiques

8.1. Séquelles neuropsychologiques

Des séquelles neuropsychologiques irréversibles peuvent survenir, surtout après une hypoglycémie prolongée ou corrigée tardivement : altérations des fonctions cognitives, troubles mnésiques invalidants pouvant parfois prendre la forme d'un syndrome de Korsakoff, syndromes déficitaires moteurs, coma chronique ou états végétatifs persistants [1,17,18]. Rapportées dans 2,4 % des surdosages à l'insuline, la fréquence et l'intensité précises de ces séquelles restent méconnues [5]. Un cas d'intoxication volontaire par l'insuline a nécessité, après 30 jours de coma, jusqu'à huit mois de réhabilitation [26].

Dans notre série, une évolution favorable avec récupération complète est survenue chez 21 sur 25 patients. La durée du coma a été de 7 ± 21 jours et la durée de séjour en réanimation de 11 ± 22 jours. Deux patients sont décédés, le premier d'un cancer terminal avec limitation d'engagement thérapeutique, le second après 86 jours d'hospitalisation des séquelles invalidantes de l'hypoglycémie, associant encéphalopathie sévère, mutisme, absence de contact et syndrome tétrapyrimal. L'hypoglycémie, initialement prise en charge avec un retard de 9 heures, était secondaire à un mélange d'insulines rapide et lente. Une IRM cérébrale précoce retrouvait des lésions corticales diffuses sans atteinte de la substance blanche ni des noyaux gris (Fig. 1). L'IRM de contrôle à trois mois montrait la quasi-régression des lésions alors que persistaient les séquelles neurologiques. Deux patients survivants ont conservé des séquelles neurologiques à leur sortie de réanimation, respectivement au 6^e et au 76^e jour, associant troubles cognitifs avec amnésie antérograde pour l'un, et encéphalopathie modérée pour l'autre (d'allure postanoxique à l'IRM).

La distribution des lésions cérébrales induites par l'hypoglycémie prolongée diffèrent de celle observée au cours de l'ischémie. Le cortex cérébral, le noyau caudé, le putamen et l'hippocampe sont les régions les plus sensibles à l'hypoglycémie. La distribution « jonctionnelle » des lésions est généralement absente. Une nécrose des couches superficielles du cortex et du gyrus denté de l'hippocampe est parfois observée. Le cervelet et le tronc cérébral sont épargnés [27].

8.2. Electro-encéphalogramme

L'EEG est fortement et longtemps altéré. En phase hypoglycémique et de coma, il retrouve de manière diffuse un ralentissement delta- ou thêta-aspécifique, avec une activité lente, irrégulière et de haut voltage. Par rapport à la durée de l'hypoglycémie, la normalisation de l'EEG est habituellement très lente, sur plusieurs mois. Chez les patients en coma prolongé, des aspects de décortication ont été observés [28].

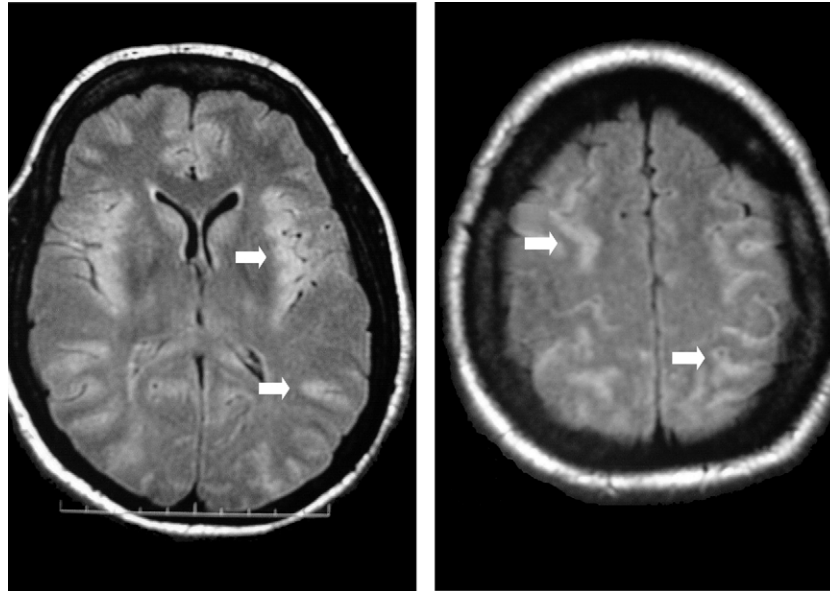


Fig. 1. Intoxication sévère par l'insuline. IRM cérébrale, séquence FLAIR, montrant des hypersignaux diffus de la substance grise corticale (flèche).

9. Diagnostic d'intoxication par l'insuline

9.1. Diagnostic positif

De nombreux médicaments pouvant provoquer des hypoglycémies, le diagnostic sera facilité par le contexte souvent évocateur, la symptomatologie et la constatation d'une hypoglycémie. En période symptomatique, le diagnostic pourra être étayé par les dosages sériques simultanés de l'insuline, alors augmentée, et du peptide C, d'élévation moindre, témoignant de l'origine exogène de l'insuline [1,29]. L'insuline et le peptide C sont normalement sécrétés dans le sang porte avec un rapport molaire de 1/1. Durant le jeûne ou les repas, le ratio insuline/peptide C doit être inférieur à 1 dans le sang périphérique, l'insuline étant directement métabolisée par le foie et le peptide C secondairement par le rein. Un rapport supérieur à 1 chez un patient hypoglycémique est un argument en faveur d'une administration exogène d'insuline [1,30]. Le médecin peut ainsi apporter la preuve d'une intoxication, sans cependant pouvoir préciser si elle est auto- ou hétéro-infligée.

9.2. Diagnostic différentiel

Les surdosages en insuline représentent la cause la plus fréquente d'hypoglycémie [17,18]. Les causes non médicamenteuses d'hypoglycémie sont les tumeurs insulinosécrétantes du pancréas et les déplétions du stock hépatique de glycogène, survenant en cas d'intoxication éthylique, de dénutrition ou d'hépatopathie sévère. Devant un coma, les autres causes à évoquer sont principalement vasculaires ou traumatiques [1].

10. Manifestations biologiques

Il n'existe pas de parallélisme entre insulinémies et effets biologiques [15]. L'injection sous-cutanée d'une forte dose

d'insuline à but suicidaire est à l'origine d'une modification de sa pharmacocinétique avec accroissement de la durée du risque hypoglycémique, en raison d'un relargage progressif de l'insuline. Une hypokaliémie de transfert accompagne souvent l'hypoglycémie [1,15]. Le surdosage par l'insuline peut aussi induire hypophosphatémie et hypomagnésémie [12].

11. Prélèvements d'organe

La raréfaction des donneurs a conduit de nombreuses équipes à inclure des intoxications en état de mort cérébrale comme potentiels donneurs d'organe. Le surdosage sévère par l'insuline est une cause rare de mort cérébrale. Dans une série de transplantés hépatiques, un seul des 22 donneurs décédés d'intoxication était secondaire à une intoxication par l'insuline [31]. L'évolution du greffon a été favorable. Sur une série plus ancienne de 887 transplantations cardiaques, 19 avaient été réalisées à partir d'intoxications dont deux par l'insuline [32]. Leur mortalité précoce était de 11 % et leur survie à cinq ans de 74 %. Selon les auteurs, les patients intoxiqués semblaient pouvoir être prélevés en cas d'hémodynamique conservée, avec pressions de remplissage normales et support inotrope faible, et en l'absence de modification électrocardiographique et d'élévation des transaminases. Dans une autre série de 12 cas incluant deux intoxications par l'insuline, aucun événement indésirable ni décès de sujets greffés n'était imputable à l'origine toxique du décès du donneur [33]. Le taux de survie à cinq ans de 75 % était comparable à celui obtenu à partir de donneurs non intoxiqués.

12. Intoxication par l'insuline chez les transplantés rénaux

Le diabète est une cause majeure d'insuffisance et de transplantation rénales. Les causes d'hospitalisation pour intoxication chez des greffés rénaux ont été précisées grâce à une étude

de cohorte portant sur 39 628 transplantés rénaux entre 1994 et 1998 [34]. L'incidence d'une intoxication survenue dans les trois ans après la greffe était de 2,3 pour 1000 patients par année. L'insuline et les autres antidiabétiques rendaient compte de 7 % des intoxications, derrière les immunosuppresseurs, les analgésiques et les psychotropes. Un faible index de masse corporelle et le rejet de greffe étaient les seuls facteurs indépendants liés à l'hospitalisation pour intoxication. L'hospitalisation pour intoxication était un facteur indépendant de surmortalité.

13. Traitement des intoxications sévères

Il repose principalement sur l'administration prolongée de solutés sucrés associée au traitement symptomatique [1,15]. L'intoxication par l'insuline est l'une des rares intoxications pour lesquelles le traitement spécifique prime sur le traitement symptomatique. Dans l'intoxication par l'insuline, résultant d'une injection, la place de la décontamination digestive est limitée.

13.1. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique de la phase précoce est avant tout celui des comas parfois convulsifs, incluant notamment ventilation mécanique et traitement des complications associées. Dans notre série, 6 sur 25 patients ont été intubés en préhospitalier pour coma persistant malgré la correction de l'hypoglycémie et sept ont été ventilés en réanimation pour défaillance hémodynamique ou neurologique persistante (état de mal épileptique). La durée de ventilation mécanique était de 27 ± 33 jours. Cinq patients présentaient un état de choc. Aucune défaillance rénale ni hépatique n'a été constatée, ces dernières prolongeant la demi-vie de l'insuline et donc les risques liés à l'hypoglycémie [1]. L'absence de récupération complète à distance, témoignant des séquelles cérébrales, nécessite souvent trachéotomie, nursing, prévention des complications du décubitus et rééducation active dès l'obtention d'une coopération.

13.2. Traitement des troubles électrolytiques associés

Sauf insuffisance rénale, l'adjonction de potassium aux perfusions de glucose est recommandée pour prévenir l'hypokaliémie (2 à 4 g de KCl par litre de glucose) [1,15]. Il n'existe pas de recommandation concernant le traitement de l'hypophosphatémie et de l'hypomagnésémie. Dans un cas d'intoxication sévère où phosphorémie et magnésémie ont été les plus basses à la 7^e heure après l'injection (160 mg/l), l'hypophosphorémie, l'hypomagnésémie et l'hypokaliémie ont persisté pendant 24 heures [35].

13.3. Traitement spécifique

Si l'on excepte les thérapeutiques d'exception comme le pancréas artificiel, le traitement spécifique est l'administration

prolongée de glucosé hypertonique [1,15]. Lors d'intoxications sévères et récentes, surtout en cas d'injection sous-cutanée d'insuline retard bien délimitée et indiquée par le patient, des résections des zones d'injection ont été proposées mais représentent toujours des cas isolés.

13.3.1. Glucosé hypertonique

Le recours au glucosé hypertonique à 30 voire 50 % est habituel. Si les administrations en bolus sont faites sur une voie périphérique, la perfusion continue de ces solutés concentrés (> 10 %) nécessite un abord veineux central dont la pose est parfois compliquée en cas d'agitation. Le relais par une perfusion continue de glucosé à 10 ou 20 % est utile. La correction des hypoglycémies insuliniques impose parfois l'administration de quantités massives de glucose, pendant souvent 24 à 96 heures. Les perfusions de glucose seront prolongées suffisamment pour éviter les hypoglycémies tardives dues à la libération prolongée d'insuline. Il n'existe pas de protocole d'administration du glucosé hypertonique. Le risque de surcharge vasculaire par apport important de fluides devant être pris en compte, un apport oral riche en sucre sera utilisé pour favoriser le stockage hépatique de glycogène.

Le rythme de perfusion est guidé par la surveillance rapprochée des glycémies capillaires et de la glycosurie. L'administration de glucose sera modulée grâce aux glycémies initialement surveillées toutes les 15 à 30 minutes puis toutes les heures une fois la vitesse d'administration stabilisée [36]. L'apport glucosé peut être maintenu jusqu'à l'obtention d'au moins deux glycémies sanguines successives supérieures à 5,6 mmol/l sur une période de huit heures [1].

Des quantités totales perfusées de 600 à 1000 g sont fréquentes au cours des 24 à 48 premières heures et les besoins maximaux en glucosé variables de 375 à 600 mg/kg par heure [1,36]. Dans deux cas d'injections sous-cutanées d'insuline chez des diabétiques, respectivement de 2100 UI et 2500 UI, l'administration intraveineuse de glucosé a été nécessaire pendant cinq et six jours respectivement [35,37]. Dans un cas semblable d'injection de 1500 UI d'insuline entraînant l'administration de glucosé pendant 65 heures, la modélisation des besoins en glucose a été de 55,6 $\mu\text{mol/kg}$ par minute au pic d'insulinémie (14 400 pmol/l) [38]. Une série de huit intoxications par l'insuline (doses extrêmes : 20–3200 UI) a permis d'étudier la relation entre la pharmacocinétique de l'insuline et les besoins en sucre [39]. L'effet hypoglycémiant, corrélé à la dose et au type d'insuline, pouvait durer plusieurs jours, du fait de la libération lente d'insuline à partir du site d'injection. Les besoins en sucre étaient maxima pendant les premières 24 heures. Une corrélation entre paramètres cliniques et besoins en sucre a été réalisée sur 17 intoxications volontaires, incluant des patients diabétiques et non diabétiques [40]. Les non-diabétiques présentaient une probabilité plus élevée d'hypoglycémie sévère (< 0,5 g/l) ou récidivante malgré le « ressuscage » oral et intraveineux. Une relation significative a été retrouvée entre la quantité d'insuline injectée en dose unique avec, d'une part la quantité totale de sucre administrée [glucose (g) = $52 + (0,699)$ (dose en UI) ; $R = 0,93$], et avec

d'autre part la durée totale de traitement par glucose intraveineux [durée (h) = $10,5 + (0,028)$ (dose en UI) ; $R = 0,82$]. L'hypoglycémie pouvait survenir plus tardivement que la durée d'action conventionnelle prévisible de l'insuline causale [1,40]. Dans la série de Hart et Frier, malgré un « ressucrage » réalisé avant l'admission dans 59 % des cas, l'hypoglycémie était récidivante chez 16 % des patients [4]. Dans notre série, avec des doses d'insuline de 544 ± 555 UI (extrêmes : 45–2000), les 25 patients ont été traités par du glucosé hypertonique, dont six par du glucosé à 50 %. En réanimation, le traitement par glucosé a duré 47 ± 45 heures (dose totale de glucose perfusée de 1299 ± 2117 g). Quatorze patients ont nécessité un traitement de plus de 24 heures. Cinq patients ont reçu du Glucagon® complémentaire (4 en pré-hospitalier et 2 en réanimation).

1.3.3. 2. Glucagon

Le glucagon peut être utile, même si le traitement repose sur l'administration de glucosé hypertonique [1,15]. Le glucagon n'est cependant actif qu'en présence d'une réserve hépatique en glycogène suffisante, souvent immédiatement mobilisée en cas de surdosage en insuline. Le glucagon (injections de 1 à 2 mg de Glucagon® à répéter si besoin) peut être utile en l'absence de voie veineuse ou en cas d'indisponibilité de glucosé hypertonique.

13.3.3. Diazoxide

Le diazoxide est un inhibiteur de l'insulinosécrétion et de la consommation de glucose par les cellules [15]. Il est indiqué par voie orale (Proglycem® : 200 mg six fois par jour) dans les hypoglycémies secondaires à un insulinome ou à une tumeur pancréatique réfractaire à la chirurgie. La forme intraveineuse, médicament de la crise hypertensive, a été parfois utilisée dans les cas d'hypoglycémies réfractaires (Hyperstat® : 300 mg en perfusion lente de 30 minutes toutes les quatre heures).

13.4. Améliorations thérapeutiques possibles : apport de la pharmacocinétique

L'administration de fortes doses de glucosé pourrait être délétère. Un cas clinique a décrit, au 3^e jour d'une intoxication par l'insuline ayant reçu 1400 g/j de glucose, cytolysse, cholestase, acidose lactique et hépatomégalie modérée suggérant une stéatose hépatique aiguë [41].

L'intérêt des mesures simultanées de la glycémie et de l'insulinémie a été suggéré dans plusieurs cas [42,43]. Le risque d'hypoglycémie disparaît lorsque les concentrations sériques d'insuline reviennent dans les zones physiologiques [42].

L'analyse des relations toxicocinétiques–toxicodynamiques (TK–TD) pourrait permettre d'optimiser le « ressucrage » au cours des intoxications par l'insuline. Cette analyse décrit, pour un individu donné, la relation quantitative entre les effets de l'insuline et ses concentrations sanguines, indépendamment du temps. Au cours du « ressucrage » intraveineux d'un patient intoxiqué, le paramètre TD peut être la vitesse d'administration

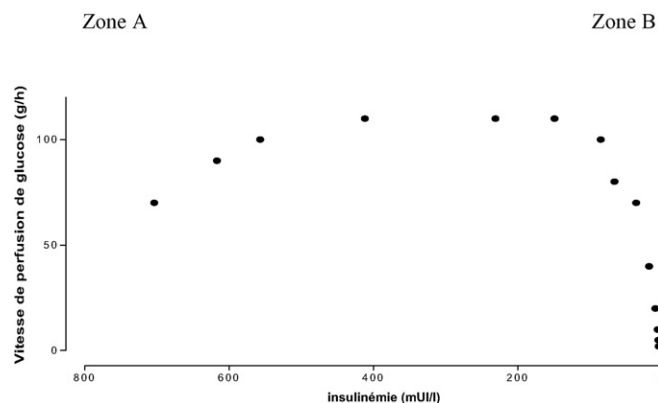


Fig. 2. Relation toxicocinétique–toxicodynamique au cours d'une intoxication à l'insuline.

du soluté glucosé pour normaliser la glycémie. Il est le reflet de l'importance de l'hypoglycémie induite par l'insuline injectée. Le paramètre TK ou insulinémie doit être interprété en fonction de la glycémie mesurée simultanément. Le temps au pic d'insulinémie dépend de la nature de l'insuline et de son mode d'administration. Le pic de la vitesse de perfusion du glucosé coïncide généralement avec celui de l'insulinémie. Un délai entre ces deux pics peut s'expliquer par la mise en jeu initiale des mécanismes de contre-régulation, activés pour contrecarrer l'hypoglycémie et le blocage de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse induites par l'insuline. Lors d'un apport exogène massif d'insuline en situation d'intoxication et contrairement aux conditions physiologiques, ces mécanismes sont ainsi rapidement dépassés.

Chez un sujet diabétique intoxiqué par l'insuline, on obtient une courbe PK–PD de type sigmoïde ou en U inversé (Fig. 2). Le plateau de la zone A peut correspondre à une saturation des cibles cellulaires de l'insuline ou traduire un apport excessif en glucose. Dans la zone B, la pente de décélération de la perfusion de glucose est aiguë pour une faible variation de l'insulinémie, montrant clairement le danger du dépassement ou de l'inhibition des mécanismes de contre-régulation lors d'une intoxication par l'insuline.

Chez un patient non diabétique intoxiqué, où peuvent exister des pics secondaires d'insulinémie, le dosage du peptide C devrait permettre de distinguer l'insuline exogène injectée de l'insuline endogène, produite par un apport excessif éventuel de glucose, et d'adapter alors les apports de glucose aux besoins réels. Cet apport devrait être en fait de l'ordre de 600 g/jour pour une intoxication massive [41].

14. Controverse sur le contrôle glycémique en réanimation

Le contrôle strict de la glycémie (entre 4,4 et 6,1 mmol/l), par l'insuline à la seringue électrique associé à un monitoring glycémique strict, principalement après chirurgie, permet de réduire la mortalité hospitalière [44]. Un contrôle glycémique après infarctus du myocarde ou pontage coronarien améliore le pronostic de patients diabétiques [45,46]. Plusieurs études ont retrouvé une association entre hyperglycémie après arrêt car-

diorespiratoire et évolution neurologique défavorable [47]. Une hyperglycémie persistante après survenue d'un accident vasculaire cérébral est associée à un mauvais pronostic. La glycémie et son contrôle semblent donc importants en réanimation, où hyperglycémies, de stress ou iatrogènes, et/ou une résistance à l'insuline exposent à un risque accru d'infection, de défaillance multiviscérale ou de polyneuromyopathie.

Cependant, l'effet du contrôle strict de la glycémie n'est pas documenté pour toutes les pathologies, comme l'arrêt cardiaque [47], le traumatisme crânien ou le coma toxique, ou en l'absence d'un diabète de type 1 [48]. La glycémie optimale en réanimation n'est également pas connue. Une étude randomisée récente portant sur l'intérêt d'un contrôle strict de la glycémie en réanimation médicale a retrouvé une morbidité diminuée dans le groupe traité comparativement au groupe témoin, mais une mortalité identique [49]. Des hypoglycémies fatales ont été retrouvées plus fréquemment dans le groupe traité chez les patients hospitalisés pendant moins de trois jours. Une étude multicentrique allemande s'intéressant au contrôle glycémique strict dans le sepsis sévère a par ailleurs été interrompue prématurément du fait d'une majoration des hypoglycémies sévères [50].

L'insulinothérapie « intensive » reste controversée, le risque d'hypoglycémie augmentant plus l'objectif glycémique est bas. Les insuffisants hépatiques sont à risque d'hypoglycémie et les sujets dans le coma à risque d'hypoglycémies non reconnues, les signes neurologiques étant alors difficiles à reconnaître. Ainsi, les conditions de monitoring de la glycémie sont à envisager avant d'instaurer une insulinothérapie « intensive » sous peine d'une iatrogénie grave possiblement liée au surdosage en insuline.

15. Conclusion

L'intoxication sévère par l'insuline est rare mais potentiellement grave avec un risque de séquelles neurologiques ou de décès. Ses facteurs pronostiques ne sont pas connus. L'administration de glucosé hypertonique doit être précoce, prolongée et guidée par un monitoring rapproché de la glycémie. Le dosage de l'insulinémie, voire du peptide C, et l'interprétation des relations TK-TD pourraient permettre d'optimiser les apports de glucose.

Références

- [1] Spiller HA. Management of antidiabetic medications in overdose. *Drug Saf* 1998;19:411–24.
- [2] Watson WA, Litovitz TL, Rodgers Jr. GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005;23:589–666.
- [3] Lionte C, Sorodoc L, Laba V. Toxic-induced hypoglycaemia in clinical practice. *Rom J Intern Med* 2004;42:447–55.
- [4] Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycaemia in adults requiring hospital admission. *QJM* 1998;91:505–10.
- [5] von Mach MA, Gauer M, Meyer S, Omogbehin B, Schinzel H, Kann PH, Weilemann LS. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insuline. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:51–6.
- [6] Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother* 2005;39:923–30.
- [7] Karlovsek MZ. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal and vitreous humor – our experience. *Forensic Sci Int* 2004;146(Suppl):S19–23.
- [8] Lutz R, Pedal I, Wetzel C, Mattern R. Insulin injection sites: morphology and immunochemistry. *Forensic Sci Int* 1997;90:93–101.
- [9] Benedict B, Keyes R, Sauls FC. The insulin pump as murder weapon: a case report. *Am J Forensic Med Pathol* 2004;25:159–60.
- [10] Ramos E, Baron S, Sentenac S, Touati G, Picherot G. Hypoglycaemia associated with oral sulfonylurea hypoglycaemic agents in an 11-year-old girl. *Arch Pediatr* 2005;12:1109–11.
- [11] von Mach MA, Meyer S, Omogbehin B, Kann PH, Weilemann LS. Epidemiological assessment of 160 cases of insulin overdose recorded in a regional poisons unit. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:277–80.
- [12] Tofade TS, Liles EA. Intentional overdose with insulin glargine and insulin aspart. *Pharmacotherapy* 2004;24:1412–8.
- [13] Brvar M, Mozina M, Bunc M. Poisoning with insulin glargine. *Clin Toxicol* 2005;43:219–20.
- [14] Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. *Eur J Emerg Med* 2005;12:234–5.
- [15] Mégarbane B, Castot A, Baud F. Hypoglycémiantes. In: Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A, editors. *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion; 2005. p. 301–3.
- [16] Service FJ. Hypoglycemic disorders. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992. p. 1310–7.
- [17] Ropper AH. Hypoglycemic encephalopathy. In: Ropper AH, Brown RH, editors. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Boston: Mc Graw Hill; 2005. p. 965–6.
- [18] Plum F, Posner J. Hypoglycemia. In: *The diagnosis of stupor and coma*. New York: Oxford University Press; 1980. p. 198–200.
- [19] Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol* 1985;17:421–30.
- [20] Shirayama H, Ohshiro Y, Kinjo Y, Taira S, Teruya I, Nakachi K. Acute brain injury in hypoglycaemia-induced hemiplegia. *Diabet Med* 2004;21:623–4.
- [21] Malur C, Fink M, Francis A. Can delirium relieve psychosis? *Compr Psychiatry* 2000;41:450–3.
- [22] Uchida D, Ohgashi S, Hikita N, Kitamura N, Motoyoshi M, Tatsuno I. Acute pulmonary edema caused by hypoglycemia due to insulin overdose. *Intern Med* 2004;43:1056–9.
- [23] Megarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004;23:215–22.
- [24] Kamijo Y, Soma K, Aoyama N, Fukuda M, Ohwada T. Myocardial infarction with acute insulin poisoning – a case report. *Angiology* 2000;51:689–93.
- [25] Meier M. Suicide attempt with insulin as a cause of myocardial infarct. *Z Kardiol* 2002;91:178–81.
- [26] Cooper AJ. Attempted suicide using insulin by a non diabetic: a case study demonstrating the acute and chronic consequences of profound hypoglycemia. *Can J Psychiatry* 1994;39:103–7.
- [27] Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Forensic Sci Int* 2004;146:105–10.
- [28] Langauer-Lewowicka H, Zuchowska B, Zajac-Nedza M. Cerebral bioelectric activity disorders in acute intoxication with hypoglycemic agents. *Neurol Neurochir Pol* 1979;13:147–53.
- [29] Iwase H, Kobayashi M, Nakajima M, Takatori T. The ratio of insulin to C-peptide can be used to make a forensic diagnosis of exogenous insulin overdosage. *Forensic Sci Int* 2001;115:123–7.
- [30] Lebowitz MR, Blumenthal SA. The molar ratio of insulin to peptide C. An aid to the diagnosis of hypoglycemia due to surreptitious (or inadvertent) insulin administration. *Arch Intern Med* 1993;153:650–5.

- [31] Komokata T, Nishida S, Ganz S, Suzuki T, Olson L, Tzakis AG. The impact of donor chemical overdose on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:705–8.
- [32] Tenderich G, Koerner MM, Posival H, Arusoglu L, Hornik L, Mirow N. Hemodynamic follow-up of cardiac allografts from poisoned donors. *Transplantation* 1998;66:1163–7.
- [33] Hantson P, Mahieu P, Hassoun A, Otte JB. Outcome following organ removal from poisoned donors in brain death status: a report of 12 cases and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:709–12.
- [34] Abbott KC, Viola RA, Agodoa LY. Hospitalized poisonings after renal transplantation in the United States. *BMC Nephrol* 2002;3:10.
- [35] Matsumura M, Nakashima A, Tofuku Y. Electrolyte disorders following massive insulin overdose in a patient with type 2 diabetes. *Intern Med* 2000;39:55–7.
- [36] Roberge RJ, Martin TG, Delbridge TR. Intentional massive insulin overdose: recognition and management. *Ann Emerg Med* 1993;22:228–34.
- [37] Samuels MH, Eckel RH. Massive insulin overdose: detailed studies of free insulin levels and glucose requirements. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27:157–68.
- [38] Fasching P, Roden M, Stuhlinger HG, Kurzemann S, Zeiner A, Waldhausl W. Estimated glucose requirement following massive insulin overdose in a patient with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994;11:323–5.
- [39] Arem R, Zoghbi W. Insulin overdose in eight patients: insulin pharmacokinetics and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:323–32.
- [40] Stapczynski JS, Haskell RJ. Duration of hypoglycemia and need for intravenous glucose following intentional overdoses of insulin. *Ann Emerg Med* 1984;13:505–11.
- [41] Jolliet P, Leverve X, Pichard C. Acute hepatic steatosis complicating massive insulin overdose and excessive glucose administration. *Intensive Care Med* 2001;27:313–6.
- [42] Shibutani Y, Ogawa C. Suicidal overdose in a type 1 diabetic patient: relation of serum insulin concentrations to the duration of hypoglycemia. *J Diabetes Complications* 2000;14:60–2.
- [43] Salib P, Baud FJ, Duet M. Intoxication à l'insuline : évolution de l'insulinémie et corrélation avec les besoins en sucre. *J Toxicol Clin Exp* 1986;3:205–6.
- [44] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *NEJM* 2001;345:1359–67.
- [45] Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–5.
- [46] Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu YX, Zerr KJ, Bookin SO. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007–21.
- [47] International Liaison Committee on Resuscitation. Part 4: Advanced life support. *Resuscitation* 2005;67:213–47.
- [48] Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–61.
- [49] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *NEJM* 2006;354:449–61.
- [50] Hammer L, Dessertaine G, Timsit JF. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:2069–71 (letter).