



## Une autre rare facette de la dysimmunité : l'hypoglycémie auto-immune ou syndrome de Hirata avec première description en Afrique subsaharienne

*Another rare facet of dysimmunity: autoimmune hypoglycemia or Hirata syndrome, first described in sub-Saharan Africa*

Mwendzawe Ismael Ibouroi<sup>1</sup>, Mouhamed Dieng<sup>1</sup>, Michel Assane Ndour<sup>1</sup>, Boundia Djiba<sup>1</sup>, Charles Mohamed Halim<sup>1</sup>, Omar Boun Khatab Diouf<sup>1</sup>, Maimouna Ndour Mbaye<sup>1</sup>

### Affiliations

1. Université Cheikh Anta Diop / Centre Hospitalier Abass Ndao / Service de Médecine Interne

Auteur correspondant : Mwendzawe Ismael Ibouroi / E-mail : [mwendza@gmail.com](mailto:mwendza@gmail.com) / Tél : 00221773704758

### Résumé

**Introduction :** Le syndrome d'hypoglycémie auto-immune (HAI), aussi appelé Syndrome d'Hirata, est une cause rare d'hypoglycémie liée à la présence d'anticorps anti-insuline chez des patients naïfs d'insuline exogène.

**Cas clinique :** Nous rapportons le premier cas documenté en Afrique subsaharienne. Il s'agit d'un patient sénégalais de 70 ans, hospitalisé pour des douleurs épigastriques d'allure ulcéreuse. Durant son hospitalisation, il a présenté des épisodes hypoglycémiques sévères et récurrents, survenant en postprandial tardif. Ses antécédents incluaient un vitiligo, une maladie de Biermer en vitamine B12 à raison de 1000 µg par mois et une hypoplasie médullaire sous 20 mg de Prednisone par jour. Les principales causes d'hypoglycémie ont été écartées. L'insulinémie et le peptide C étaient normaux, mais les anticorps anti-insuline étaient positifs à 4,7 fois la normale, confirmant le diagnostic. L'association inhabituelle d'une anémie de Biermer, d'un vitiligo, et d'une hypoglycémie auto-immune illustre chez notre patient la possibilité d'un syndrome auto-immun multiple. Un traitement associant prednisone et azathioprine a permis une amélioration clinique avec disparition des hypoglycémies en deux mois. Ce cas élargit le spectre épidémiologique de la HAI aux populations africaines.

**Conclusion :** Le syndrome d'hypoglycémie auto-immune ne concerne plus exclusivement les populations asiatiques ou caucasiennes, comme cela a longtemps été supposé. Il peut apparaître dans des contextes cliniques variés, y compris au sein d'autres groupes ethniques notamment dans le contexte africain. Par conséquent devant toute hypoglycémie inexplicée, en particulier dans un contexte de terrain d'auto-immunité, doit faire envisager cette étiologie, un dosage des anticorps anti-insuline s'avère alors essentiel pour en établir le diagnostic.

**Mots clés :** Hypoglycémie, anticorps anti-insuline, Syndrome d'Hirata, Syndrome auto-immun multiple.

### Summary

**Introduction:** Autoimmune hypoglycemia syndrome (AHS), also known as Hirata syndrome, is a rare cause of hypoglycemia linked to the presence of anti-insulin antibodies in patients who have not been treated with exogenous insulin.

**Report case:** We report the first documented case in sub-Saharan Africa. The patient is a 70-year-old Senegalese man who was hospitalized for epigastric pain suggestive of an ulcer. During his hospitalization, he experienced severe and recurrent episodes of hypoglycemia occurring late after meals. His medical history included vitiligo, Biermer's disease treated with 1000 µg of vitamin B12 per month, and bone marrow hypoplasia treated with 20 mg of prednisone per day. The main causes of hypoglycemia were ruled out. Insulin levels and C-peptide were normal, but anti-insulin antibodies were positive at 4.7 times the normal level, confirming the diagnosis. The unusual combination of Biermer's anemia, vitiligo, and autoimmune hypoglycemia in our patient illustrates the possibility of multiple auto-immune syndrome. Treatment with prednisone and azathioprine led to clinical improvement with resolution of hypoglycemia within two months. This case broadens the epidemiological spectrum of AHS to include African populations.

**Conclusion:** Autoimmune hypoglycemia syndrome no longer exclusively affects Asian or Caucasian populations, as was long assumed. It can occur in a variety of clinical contexts, including within other ethnic groups, particularly in Africa. Therefore, in the event of unexplained hypoglycemia, particularly in the context of autoimmunity, this etiology must be considered, and anti-insulin antibody testing is essential for establishing the diagnosis.

**Keywords:** Hypoglycemia, anti-insulin antibodies, Hirata syndrome, multiple auto-immune syndrome.



### Introduction

Le syndrome d'hypoglycémie auto-immune (HAI) (insulin autoimmune syndrome), caractérisé par des épisodes spontanés d'hypoglycémie, est dû à la présence de concentrations sériques élevées d'auto-anticorps anti-insuline chez des patients naïfs d'insuline exogène [1]. Il s'agit d'une cause rare d'hypoglycémie d'origine auto-immune. Les patients souffrant de cette maladie ont une prédisposition génétique, déterminée par le système HLA DR4 [2]. Il est également connu sous le nom de maladie de Hirata, du nom de Yukimasa Hirata, qui a décrit le syndrome pour la première fois en 1970 [3]. L'incidence exacte du syndrome d'hypoglycémie auto-immune fait toujours aussi l'objet de débats, probablement sous-estimée en raison des difficultés diagnostiques, mais également de la méconnaissance de l'affection jusqu'à la dernière décennie [4].

Nous rapportons le cas d'un patient admis pour une hypoglycémie sévère. L'étiologie retrouvée est une hypoglycémie auto-immune associée à la présence d'anticorps anti-insuline, survenant dans un contexte d'auto-immunité, résolutive sous corticothérapie orale et immunosuppresseur.

### Observation

Nous vous présentons Monsieur O.T âgé de 70 ans d'origine sénégalaise, connu pour une maladie de

Biermer diagnostiquée il y a un an, dont les bases diagnostiques étaient: Un syndrome anémique, une mélanodermie palmo-plantaire, une anémie macrocytaire+un taux de vitamine B12 abaissé, des anticorps anti-facteurs intrinsèques (+), une fibroscopie oeso gastro-duodénale en faveur d'une gastrite fundique atrophique; pour laquelle il reçoit une supplémentation orale en vitamine B12 à raison de 1000 µg par mois et également un vitiligo. Il est également suivi pour une hypoplasie médullaire avec comme bases diagnostiques, une pancytopénie arégénérative, et une hypoplasie médullaire au médullogramme, traitée par corticothérapie orale à raison de 20 mg de prednisone par jour.

Ce patient a été admis dans le service de Médecine Interne du Centre hospitalier Abass Ndao de Dakar pour des douleurs épigastriques d'allure ulcéreuse, évoluant depuis deux semaines. Durant son hospitalisation, il a présenté des épisodes d'hypoglycémies récurrentes, sévères, survenant en postprandial tardif, avec des glycémies capillaires très variables (**Figure1**). L'interrogatoire n'a révélé aucune prise médicamenteuse susceptible d'induire une hypoglycémie. Ces épisodes ont été confirmés par des prélèvements veineux (glycémie à jeun à 0,45 g/L) et observés à plusieurs reprises, y compris à jeun.

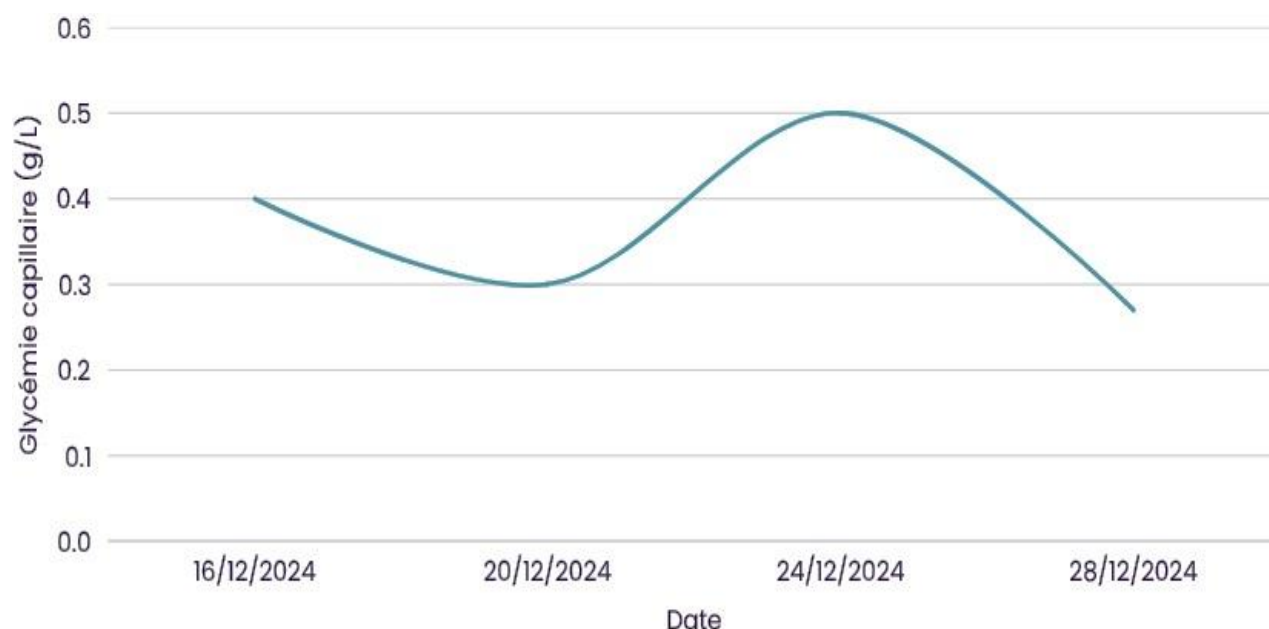


Figure 1 : Hypoglycémie en cours d'hospitalisation

Devant ce tableau, plusieurs diagnostics ont été envisagés.

- Une insuffisance hépatique a été éliminée grâce à un bilan hépatique normal.
- Une insuffisance surrénalienne a été écartée en présence d'une cortisolémie adéquate, notamment lors d'un épisode d'hypoglycémie, avec un taux à 121 ng/mL.

- Une pathologie thyroïdienne a été exclue devant une TSH ultra-sensible à 1,1 µUI/mL (norme : 0,15 à 5 µUI/mL).
- Aucune anomalie évocatrice d'un insulinome n'a été mise en évidence : l'insulinémie était de 44 pmol/L, le peptide C à 1,68 µg/L, tous deux dans les limites



normales, et l'imagerie n'a révélé aucune anomalie pancréatique.

En l'absence d'une étiologie évidente, et dans un contexte auto-immun, une hypoglycémie auto-immune a été suspectée. Cette hypothèse a été renforcée par un taux d'anticorps anti-insuline élevé à 1,9 (la valeur normale étant inférieure à 0,4), soit près de 5 fois la normale. Le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'insuline n'était pas disponible dans notre contexte d'exercice.

Un traitement associant 50 mg de prednisone et 100 mg d'azathioprine par jour a été instauré après un bilan pré-thérapeutique. Une prise en charge diététique a également été mise en place, avec une alimentation fractionnée. L'évolution a été favorable, marquée par une régression progressive puis une disparition complète des hypoglycémies (**Figure 2**).

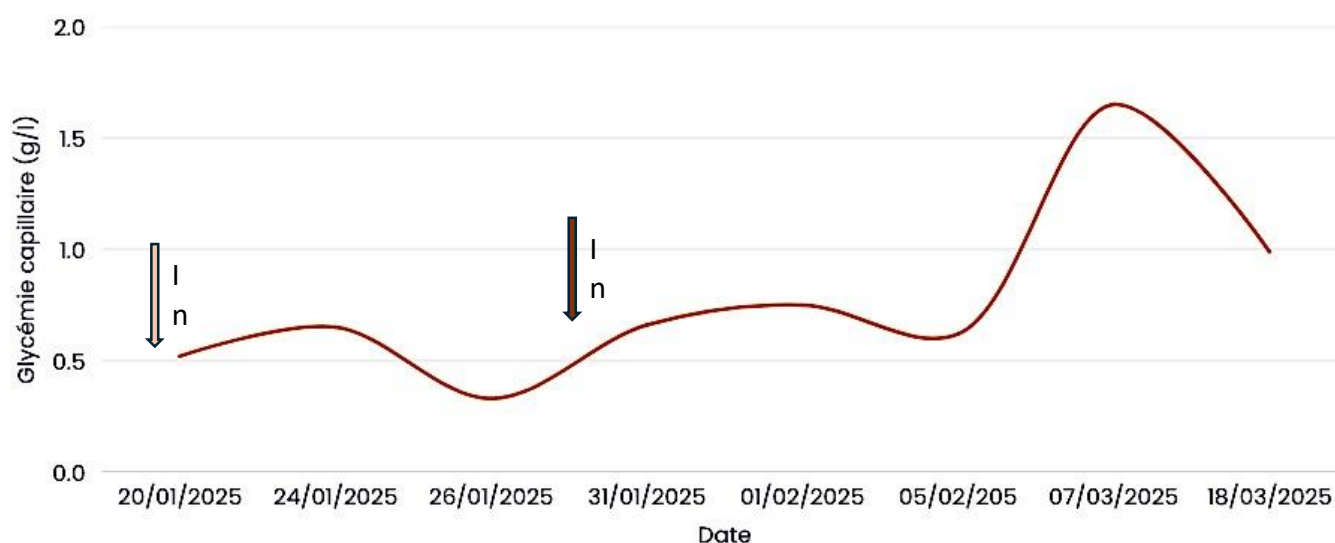


Figure 2 : Évolution de la glycémie capillaire sous Prednisone et Azathioprine

↓ I n : Prednisone

↓ I n : Initiation de l'Azathioprine+ Prednisone

### Discussion

En cas d'hypoglycémie confirmée par une glycémie veineuse  $\leq 2,8$  mmol/L (0,5 g/L), un bilan étiologique systématique est nécessaire. En première intention, il convient de rechercher une cause iatrogène, notamment la prise de médicaments hypoglycémisants tels que l'insuline, les sulfamides hypoglycémisants, les glinides ou encore la quinine. Il faut ensuite éliminer une insuffisance hépatique en s'appuyant sur les données biologiques (TP, albumine) et les signes cliniques évocateurs d'une cirrhose, ainsi qu'une atteinte d'organe terminal, qu'il s'agisse d'une insuffisance rénale (créatininémie) ou cardiaque (fraction d'éjection du ventricule gauche à l'échocardiographie).

En deuxième intention, une cause tumorale doit être évoquée : un insulinome (recherché par un taux d'insulinémie élevé et par une exploration pancréatique par écho-endoscopie), une tumeur sécrétant de l'IGF2 (avec une insulinémie basse et un dosage du big-IGF2), ou encore une tumeur volumineuse identifiée au TEP scanner. Parmi les causes hormonales, on recherchera une insuffisance surrénalienne (dosage de la cortisolémie matinale), une hypothyroïdie (dosage de la TSH) ou un déficit en hormone de croissance [3].

Ce n'est qu'en troisième intention qu'une cause auto-immune est envisagée. Le syndrome d'hypoglycémie auto-immune (HAI) se caractérise par la triade suivante : hypoglycémies, hyperinsulinémie, et présence d'auto-anticorps dirigés contre l'insuline ou la proinsuline, chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline exogène. Ces anticorps forment des complexes immuns avec l'insuline endogène, constituant un réservoir inactif. Le relargage aléatoire de l'insuline contenue dans ces complexes est responsable d'hypoglycémies secondaires, souvent postprandiales ou tardives, tandis que la captation initiale de l'insuline peut entraîner des épisodes d'hyperglycémie postprandiale [5].

Deux formes principales d'hypoglycémie auto-immune sont décrites :

- Le syndrome d'hypoglycémie auto-immune impliquant des anticorps anti-insuline, qui est la troisième cause d'hypoglycémie au Japon et parfois associé à la prise de certains médicaments
- Et l'insulinorésistance de type B, liée à la présence d'anticorps anti-récepteurs de l'insuline.



Il n'existe pas de données épidémiologiques définitives sur les HAI, qui sont principalement signalées dans les populations asiatiques, mais rarement dans les populations caucasiennes et africaines. Une récente revue de la littérature a recensé 795 cas d'HAI survenus rapportés dans 26 pays depuis 1970, dont le Japon, la Chine et la Corée du Sud [4].

Longtemps considérée comme une pathologie rare, touchant essentiellement les populations asiatiques, l'HAI est aujourd'hui décrite dans le monde entier, avec une incidence en augmentation [1].

L'HAI peut survenir à tout âge, de la période néonatale jusqu'à 89 ans, mais elle touche majoritairement les adultes. Une revue systématique de 294 cas a montré que l'âge moyen de survenue, avec plus de 70% des patients ayant plus de 45 ans [2]. La tranche d'âge la plus fréquemment atteinte se situe entre 46 et 65 ans, bien que des variations régionales sont notées : au Japon et en Chine, le pic de fréquence se situe entre 60 et 69 ans, avec un âge médian de 46ans dans une cohorte chinoise [5]. Notre patient est âgé de 70 ans, et il a été démontré que l'âge de survenue de cette maladie est entre 40 à 80 ans chez les sujets non asiatiques [2].

Dans notre cas, il s'agissait d'un patient suivi en hématologie pour une maladie de Biermer depuis décembre 2023, traité par supplémentation orale en vitamine B12, et pour une hypoplasie médullaire depuis août 2024 sous prednisone à raison de 20 mg par jour. L'origine de cette hypoplasie restant indéterminée, une cause auto-immune avait été évoquée sans être formellement retenue. Dans le cadre du bilan étiologique de ses hypoglycémies sévères, après avoir éliminé les causes iatrogènes, organiques et tumorales, le dosage des anticorps anti-insuline a été réalisé, révélant une positivité à 4,7 fois la normale. Ce résultat a permis de retenir le diagnostic d'hypoglycémie auto-immune. L'association entre l'hypoglycémie auto-immune et la maladie de Biermer demeure exceptionnelle et très peu décrite dans la littérature médicale. Malgré sa rareté, cette coexistence peut être expliquée par leur fondement commun dans les dysfonctionnements du système immunitaire.

En effet, les maladies auto-immunes ont tendance à se regrouper chez certains individus, donnant lieu à des polyendocrinopathies auto-immunes ou à des syndromes auto-immunes multiples [6]. La maladie de Biermer s'inscrit fréquemment dans ce cadre, étant régulièrement retrouvée en association avec d'autres affections auto-immunes telles que le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune ou encore l'anémie hémolytique auto-immune. L'hypoglycémie auto-immune, bien que rare, peut

ainsi survenir dans un contexte d'auto-immunité généralisée.

Le syndrome auto-immun multiple (SAIM) est une entité particulière, définie par la présence chez une même personne d'au moins 3 maladies auto-immunes. On en distingue 3 types de SAIM. On en distingue 3 types de SAIM. Le type 1 regroupe la myasthénie, thymome, la polymyosite et la myocardite à cellules géantes. Le type 2 regroupe le syndrome de Sjögren (SSj), la polyarthrite rhumatoïde (PR), la cirrhose biliaire primitive (CBP), la sclérodémie et les thyroïdites auto-immunes (TAI). Le type 3 regroupe les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie, les thymomes, le syndrome de Sjögren, l'anémie de Biermer, le purpura thrombopénique immunologique, la maladie d'Addison, le diabète type 1, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), le lupus érythémateux systémique (LES), le vitiligo et la dermatite herpétiforme [7].

L'association inhabituelle d'une anémie de Biermer, d'un vitiligo, et d'une hypoglycémie auto-immune illustre chez notre patient la possibilité d'un syndrome auto-immun multiple.

Le traitement a été adapté en fonction du terrain auto-immun. Une corticothérapie à base de prednisone à 50 mg par jour a été initiée, en association avec un immunosuppresseur, l'azathioprine, à raison de 100 mg répartie en deux prises par jour. Un régime alimentaire fractionné et adapté a également été prescrit. L'évolution clinique a été favorable, avec une disparition progressive des hypoglycémies au bout de deux mois de traitement (voir la figure 2). Ce protocole thérapeutique a également été utilisé en Égypte chez une patiente de 64 ans présentant une hypoglycémie auto-immune, dont l'évolution a été favorable avec une disparition des épisodes d'hypoglycémie et une négativation des anticorps anti-insuline au bout de trois mois.

L'azathioprine est un immunosuppresseur utilisé en seconde intention dans le traitement de l'hypoglycémie auto-immune (HAI). Son utilisation est réservée aux formes réfractaires, notamment chez les patients qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux traitements initiaux, en particulier aux corticoïdes [6]. Dans ces situations, elle constitue une option thérapeutique parmi d'autres agents immunosuppresseurs, tels que le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le cyclophosphamide ou encore le rituximab, ce dernier étant actuellement considéré comme le plus efficace pour les formes sévères et résistantes à la corticothérapie [6]. Bien que son efficacité ait été rapportée dans quelques cas, l'azathioprine reste peu utilisée. Une revue systématique rapporte son usage



dans quatre cas de HAI réfractaires aux traitements conventionnels [8]. Une autre synthèse de la littérature indique qu'elle a été administrée, soit 0,13% de l'ensemble des patients recensés [2].

### Conclusion

Ce cas illustre que le syndrome d'hypoglycémie auto-immune ne touche plus uniquement les populations asiatiques ou caucasiennes, comme cela a longtemps été admis. Il peut survenir dans des contextes variés, y compris en dehors de ces groupes ethniques. Ainsi, toute hypoglycémie inexplicée, en particulier lorsqu'elle survient chez une personne présentant une maladie auto-immune ou un syndrome auto-immun multiple, doit donc conduire à envisager cette étiologie et à réaliser un dosage des anticorps anti-insuline afin d'en confirmer le diagnostic.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

### REFERENCES

1. Chebel I, Khensal S, Nouri N. Le syndrome de Hirata : une cause rare d'hypoglycémie hyperinsulinémique. *Ann Endocrinol.* 2021 ; 82(5) : 340.
2. Patel M, Shah R, Ramteke-Jadhav S, Patil V, Patel SK, Lila A et al. Management of Insulin Autoimmune Hypoglycaemia: Single-centre experience from Western

India with systematic review of world literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 ; 92(5): 409-20

3. Robin S, De Moreuil C, Vigouroux C, Auclair M, De Saint Martin L. Hypoglycémie secondaire à des anticorps anti-récepteurs de l'insuline. *rev med int.* 2016 ; 37 : A178-9.
4. Zhang H, Yuan MX, Pan Q. Insulin Autoimmune Syndrome: A Chinese Expert Consensus Statement. *AGING Med.* 2025 ; 8(1): e70007.
5. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune Forms of Hypoglycemia. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88(3): 141-53.
6. Une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 associée à une maladie de Biermer et un lichen plan : à propos d'un cas - EM consulte. 2025.
7. Kechida M, Klii R, Hammami S, Khochtali I. Le syndrome auto-immun multiple dans un service de médecine interne. *rev med int* 2016 ; 37 : A246.
8. Lin M, Chen Y, Ning J. Insulin Autoimmune Syndrome: A Systematic Review. *Int J Endocrinol ;* 2023(1): 1225676.