

## Hyperinsulinisme congénital chez le nouveau-né : A propos d'une famille Tunisienne.

### Congenital hyperinsulinism in newborn: About a Tunisian family

**J Methlouthi, M bellaleh, S Nouri, H Ayech, A Ennouri\*, C Saint Martin\*\*,  
N Mahdhaoui, H Seboui.**

Service de Néonatalogie, CHU Farhat hached, Sousse, Tunisie.

Service de chirurgie pédiatrique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie\*.

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Département de Génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France\*\*

#### Résumé :

L'hyperinsulinisme congénital (HIC) est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie persistante chez le nouveau-né et le nourrisson. Il est secondaire à une sécrétion inappropriée d'insuline responsable d'hypoglycémie sévère pouvant avoir comme conséquence des séquelles cérébrales. Au cours de ces vingt dernières années, des progrès remarquables ont été accomplis dans le diagnostic et la prise en charge de l'HIC. En effet, une meilleure compréhension de la pathogénèse, de l'étude génétique et l'introduction d'un nouvel examen radiologique (PET scan) sont d'un apport considérable dans la stratégie diagnostique et thérapeutique de l'HIC. L'HI est le plus souvent dû à un dysfonctionnement du canal potassique ATP dépendant des cellules bêta. Ce canal est formé de deux sous-unités codées par les gènes SUR 1 (ou ABCC8) et KIR6.2 (ou KCNJ11) localisés en 11p15.1. L'HI constitue une pathologie très hétérogène sur le plan génétique. On distingue deux types histologiques d'HI : une forme focale et une forme diffuse. Cette distinction est très importante, puisque les deux formes nécessitent un traitement différent. La prise en charge initiale de l'HI commence toujours par un traitement médical spécifique mais en cas de résistance au diazoxide la pancréatectomie est indiquée. Nous rapportons deux observations néonatales Tunisiennes d'HIC. Leurs particularités sont leur bonne évolution neurologique malgré la fréquence des chiffres d'hypoglycémies qu'ils avaient présentés et la découverte d'une mutation génétique homozygote du gène KCNJ11. À travers ces observations, on analysera les aspects cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et génétiques.

#### Abstract

Congenital hyperinsulinism (CHI) is the most common cause of severe hypoglycemia in neonatal period or infancy. It is related to an inappropriate insulin secretion which is dangerous because of the risk of cerebral consequences. Over the past 20 years, the diagnosis and management of CHI have made a remarkable progress: recent developments in the understanding of the pathogenesis of HI and the use of a reference technique such as PET scan; have helped in deciding the optimal management strategy for each patient. The most common cause of HI is the dysfunction of the ATP-potassium channel which is composed of 2 subunits encoded by the sulfonylurea receptor gene (SUR 1 or ABCC8) or the inward-rectifying potassium channel gene (KIR 6.2 or KCNJ11), both located in the 11p15.1 region. Differentiation between diffuse and focal forms is important because of difference in management and treatment. Diazoxide is the drug of choice in medical treatment of CHI. In absence of response to medical treatment, pancreatectomy has to be considered. We present two cases of familial HI. Clinical presentation, treatment modalities and genetic diagnostic are discussed. Mots clés : Convulsions avec fièvre ; enfants ; paludisme grave ; méningite purulente ; Bénin.

**Mots clés :** Nouveau-né, Hypoglycémie, Hyperinsulinisme, Pancréatectomie, Génétique.

**Key words :** Seizures with fever ; children ; severe malaria; bacterial meningitis ; Benin.

Auteur correspondant :

**Dr methlouthi jihène** / Mail : methlouthi2002@yahoo.fr

## Introduction :

L'hyperinsulinisme familial (HI) est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie chez le nouveau-né. C'est une endocrinopathie qui se manifeste dès les premières semaines de la vie par la survenue d'hypoglycémies récurrentes sévères avec un risque important de séquelles cérébrales.

Nous rapportons deux observations néonatales d'HI familial secondaire à une mutation homozygote du gène KCNJ11.

### Observation n° 1

Nous rapportons l'observation d'un nouveau-né de sexe masculin, issu de deux parents non consanguins. La mère était âgée de 23 ans, primipare. Elle était immunisée pour la toxoplasmose et la rubéole et avait des sérologies syphilis et hépatite B négatives. La grossesse était sans particularités avec un dépistage de diabète pratiqué à 24 semaines d'aménorrhée négatif. L'accouchement était à terme par voie basse avec un Apgar 9/10. Le poids de naissance était à 4200g (>97ème percentile), une taille à 50 cm et un périmètre crânien (PC) à 35 cm. Il a été admis à H1 de vie pour hypoglycémie asymptomatique rebelle à la correction entérale. L'examen clinique ne notait pas de dysmorphie faciale, ni d'hépatomégalie ou de micropénis. Le nouveau-né a présenté au cours de son hospitalisation des hypoglycémies répétées anarchiques et profondes allant jusqu'à 0.15g/L nécessitant des apports en glucose intraveineux dépassant les 19.5mg/Kg/min. Le bilan réalisé en situation d'hypoglycémie (Glycémie 1 mmol/l), à J 7 de vie, a objectivé une insulïnémie à 45,3 $\mu$ U/ml avec un rapport insulïnémie/glycémie très supérieur à 4. Le reste du bilan étiologique, avait comporté un dosage de l'ACTH, la cortisolémie, la growth hormone (GH) et IGF1 (insulin-like growth factor) qui étaient normaux. Les lactates, l'ammoniémie et le bilan hépatique étaient sans particularités. L'échographie abdominale ainsi que la tomographie abdominale (pancréatique) étaient normales. Il a été mis, depuis, sous glucagon en intraveineux continu. A partir de J25 de vie et devant la non amélioration, le nouveau-né a été mis sous diazoxide, à la dose de 15mg/Kg/J en trois prises. Les hypoglycémies ont persisté malgré des apports importants en glucose. Il était difficile de différencier entre la forme focale ou diffuse de l'HI vu la non disponibilité en Tunisie du cathétérisme transhépatique et de la tomographie par émission de positrons avec injection de 18-Fluoro-L-Dopa (PET Scan®). Il a été opéré d'une pancréatectomie subtotale à J91 de vie. L'analyse anatomo-pathologique a conclu à une hyperplasie diffuse des îlots de Langerhans. L'évolution était favorable. Actuellement il est âgé de 4 ans avec des chiffres glycémiques normaux et un bon développement psychomoteur. L'électroencéphalogramme est normal.

### Observation n° 2

Nouveau-né de sexe masculin, issu de parents non consanguins et aux antécédents d'un frère ayant un hyperinsulinisme congénital (l'observation N° 1). IL est issu d'une grossesse de déroulement normal, irrégulièrement suivie. Les sérologies syphilis et hépatite B de la mère étaient négatives. Le dépistage du diabète au cours de cette grossesse était normal. L'accouchement s'est déroulé par voie basse à terme avec un Apgar à 7/8/9. L'examen à la naissance était normal en dehors d'une macrosomie avec un poids de naissance à 4280g, la taille était à 51 cm et le PC à 36 cm. L'examen à l'admission a noté un faciès lunaire, bouffi, un hirsutisme, une polypnée à 67 cycles/mn et une hépatomégalie à 3 cm du rebord costal. La prise en charge initiale était sa mise sous traitement antibiotique pour suspicion d'infection materno-fœtale (IMF), la mise d'un cathéter veineux central avec alimentation parentérale exclusive et augmentation des apports glucidiques jusqu'à 14 mg/kg/mn. La détresse respiratoire s'est améliorée au bout de 48 heures. L'IMF était éliminée par la biologie et la bactériologie qui étaient normales. Devant des hypoglycémies récidivantes et persistantes, malgré des apports glucidiques importants, et les antécédents familiaux d'HI, un dosage d'insulïnémie concomitant à une hypoglycémie a été pratiqué à trois reprises (J3, J10 et J22). Il était respectivement à 7, 5.2 et 6.2  $\mu$ U/ml. Un rapport insulïnémie/glycémie était toujours supérieur à 4. A j10 de vie, le nouveau-né a été mis sous glucagon en intraveineux continu. A j 24 de vie devant l'hypoglycémie rebelle et anarchique, le nouveau-né a été mis sous diazoxide à 10 mg/kg/j en deux prises puis augmenté à 15mg/kg/j en 3 prises mais sans amélioration. Le PET Scan n'a pas pu être réalisé vu la non disponibilité en Tunisie. Il a été Opéré à l'âge de 45 jours d'une pancréatectomie sub-totale (95%). L'analyse anatomo-pathologique a conclu à une hyperplasie diffuse des îlots de Langerhans. L'évolution était favorable. Actuellement il est âgé de trois ans. Il a une bonne croissance staturo-pondérale, un bon développement psychomoteur et un équilibre glucidique normal. L'électroencéphalogramme est normal.

La biologie moléculaire a été pratiquée pour la famille à la recherche d'une mutation des gènes de l'HI. Les résultats ont conclu à la présence d'une mutation de KCNJ 11 à l'état homozygote chez les deux patients et à l'état hétérozygote chez leurs deux parents.

### Discussion :

L'hyperinsulinisme congénital est une entité hétérogène sur les plans ; Clinique, génétique, morphologique et fonctionnel [1,2, 3]. La majorité des cas d'HI (95%) semblent être sporadiques, avec une incidence à 1/50000 naissances vivantes dans les

pays occidentaux et pouvant atteindre 1/2500 en Arabie Saoudite [2]. L'HI du nouveau-né apparaît dans les 72 premières heures de vie, chez un nouveau-né à terme et macrosome [1,2], comme c'était le cas pour nos deux malades. L'hypoglycémie est généralement sévère, révélée par des convulsions dans la moitié des cas [1]. Cette hypoglycémie récidivante et anarchique nécessite d'emblée des apports glucidiques très importants par voie veineuse centrale allant jusqu'à 17 mg/kg/mn. Dans nos observations les apports glucidiques maximaux étaient respectivement à 19.5 et 14 mg/kg/mn. Ainsi les critères amenant à retenir le diagnostic d'HI sont des hypoglycémies anarchiques, pré et post prandiale nécessitant des apports en glucose supérieurs à la production hépatique et un test au glucagone positif [1, 2,4].

L'HI est lié à une sécrétion inappropriée d'insuline par les cellules bêta de Langerhans. Rappelons que le métabolisme de glucose augmente le rapport ATP/ADP qui ferme un canal potassique pancréatique formé de deux sous-unités, SUR1 (protéine régulatrice) et KIR6.2 (canal potassique). La fermeture du canal potassique entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire, conduisant à une entrée de calcium dans la cellule et une exocytose d'insuline [1, 5,6].

Sur le plan anatomopathologique, il existe deux formes différentes d'HI : une forme focale qui consiste à une hyperplasie circonscrite des îlots de Langerhans et une forme diffuse où l'ensemble des îlots de Langerhans est hyperactif au sein d'une structure histologique normale. La distinction entre les formes focales et diffuses est d'une grande importance car l'HI focale est curable par une pancréatectomie partielle [5]. Pour faire la différence en pré-opératoire, le cathétérisme trans-hépatique avec dosages étagés d'insuline dans les veines du pancréas était l'examen de référence afin de repérer les formes focales. Ce moyen d'exploration a été remplacé par un nouvel examen de réalisation plus facile : la tomographie par émission de positons (TEP) avec injection de Fluoro-L-Dopa. Malheureusement cet examen n'est pas disponible en Tunisie [1, 5,6].

Sur le plan génétique, des gènes clés dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ont été identifiés. Ces gènes codent pour les protéines : glucokinase (GCK), glutamate deshydrogénase (GDH), 3 hydroxy acyl-CoA deshydrogénase à chaîne courte (SCHAD), HNF-4A (hepatocyte nuclear factor 4alpha (sigle)), HNF-1A (hepatocyte factor 1 alpha), UCP2 (mitochondrial uncoupling protein 2), et deux sous-unités du canal potassique SUR1 et Kir6.2 [2,5,7]. Environ 50% des patients atteints d'HI présentent des mutations de l'un des ces gènes. L'origine génétique de l'HI demeure encore non identifiée dans 40 à 50% des cas [8]. L'HI par

atteinte du canal KATP (HI-KATP) est le plus fréquent. Les mutations ABCC8 et KCNJ11 sont les plus impliquées dans l'HI.

On constate dans la littérature des différences sur le plan génétique entre les deux formes histologiques d'HI. En effet, les lésions focales sont très homogènes et sont dues à l'association d'une mutation hétérozygote du gène du récepteur de la sulfonylurée (SUR1) ou du gène KIR6.2 (localisés en 11p15.1) avec une perte d'allèle de la région 11p15 limitée à la lésion [1]. Les formes diffuses sont très hétérogènes. Elles présentent dans 80 % des cas une mutation homozygote ou deux mutations hétérozygotes composites dans le gène SUR1 ou le gène KIR6.2, héritées selon un mode autosomique récessif [1]. Les patients présentant une forme d'HI diffuse avec la mutation récessive d'ABCC8 et KCNJ11 sont souvent non répondeurs au diazoxide [5]. Dans notre cas, les deux patients présentaient des mutations homozygotes KCNJ11 de canaux KATP, étaient résistants au traitement médical et nécessitaient le recours au traitement chirurgical dans les deux cas.

Ainsi, le conseil génétique est difficile en cas d'HI. Il est rassurant dans la forme focale mais s'oriente vers une transmission autosomique récessive pour les nouveau-nés avec une forme diffuse sévère [1].

Concernant la prise en charge initiale, le traitement médical est une urgence thérapeutique du fait des séquelles cérébrales possibles en cas d'hypoglycémie sévère et prolongée. Le nouveau-né doit bénéficier de la mise en place d'un cathéter central pour assurer des apports glucidiques importants. Le Glucagon est administré en perfusion continue à la dose de 1 mg/j si l'hypoglycémie est non contrôlée. Un traitement spécifique doit être débuté et le traitement de choix en cas d'HI confirmé est le diazoxide. En effet celui-ci inhibe la sécrétion de l'insuline en gardant les canaux KATP ouverts. Il est administré à la dose de 15 à 20 mg/kg/j en trois prises orales. En cas de résistance au diazoxide, on peut avoir recours à l'octréotide ; en association au diazoxide ou isolé, à la dose de 10 à 60 µg/kg/j en trois injections sous-cutanées. En cas d'échec de l'un ou de l'autre traitement, un inhibiteur calcique (nifédipine) peut être essayé.

Enfin, si le traitement médical est inefficace, l'indication chirurgicale est posée avec une pancréatectomie adaptée au type histologique de l'HI.

Les enfants suivis pour HI congénital doivent avoir un suivi à long terme du développement psychomoteur et visuel. Il existe un risque élevé du retard du développement neurologique, mental et d'épilepsie ; secondaires aux lésions cérébrales induites par l'hypoglycémie [3]. Dans la série de Giurgea et al [1], le retard psychomoteur est rapporté dans 25% des cas avec 8% de retard profond et 17% de retard léger.

## Conclusion :

L' HI représente une pathologie très hétérogène sur le plan génétique .Le diagnostic génétique est fait dans environ 45% des cas .Les mutations du gène ABCC8 sont les causes les plus fréquemment identifiées. D'autres facteurs génétiques et ou environnementaux sont très probablement impliqués dans les formes diffuses.

Ainsi, le PET scan et l'étude moléculaire sont fortement recommandés en cas d'HI .

## Références :

- [1] Giurgea I, Ribeiro MJ, Boddart N et al .L'hy perinsulinisme congénital du nouveau-né et du nourrisson. Arch. Pediatr., 1635-1628 :12; 2005.
- [2] Arnoux J B, Verkarre V,Saint-Martin C et al . Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis., ;2011 6:63.
- [3] Chandran S,Yap Kok Peng F, Rajadurai V S et al . Paternally inherited ABCC8 mutation causing diffuse congenital hyperinsulinism. Endocrinol. Diabetes Metab Case Rep., 0041-2013:13.
- [4] Meissner T,Wendel U, Burgard P et al. Longterm fol low-up of 114 patients with congenital Hyperinsulinism. Eur J Endocrinol.,51-43 : 149 ;2003.
- [5] S, Arya V B and Hussain K. The molecular mecha nisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. Indian J Endocrinol Metab., 30-19:(1)17;2013.
- [6] Petraitiené I, Barauskas G, Gulbinas A et al . Congenital hyperinsulinism. Medicina., :(3) 50 ;2014 195-190.
- [7] Tohru Yorifuji . Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. Ann Pediatr Endocrinol Metab., 68-19:57;2014 .
- [8] Sang Y, Xu Z,Liu M, Jie Yan et al. Mutational analysis of ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A and GCK genes in 30 Chinese patients with congenital hyperinsulinism. Endocrine Journal :(9) 61 ,2014 910-901 .