

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 095/10

LE DIABETE NEONATAL

(A propos d'un cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/05/2010

PAR

Mlle. OUAFAE ZAOUI

Née le 20 Mai 1984 à Ahfir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète - Nouveau-né - Disomie - Chromosome 6 - Insulinothérapie

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	JUGE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

INTRODUCTION	3
OBSERVATION MEDICALE	4
DISCUSSION	19
A. ANATOMO-PHYSIOLOGIE	19
1. PANCREAS	19
2. ONTOGENESE ET REGULATION GLUCIDIQUE	34
B. DIABETE NEONATAL	52
1. DEFINITION	52
2. EPIDEMIOLOGIE	54
3. DESCRIPTION CLINIQUE	56
3.1 DNNT	56
3.2 DNNP	57
4. BIOLOGIE	59
5. RADIOLOGIE	61
6. MECANISMES MOLECULAIRES	62
6.1 DNNT	62
6.2 DNNP	74
7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	86
8. TRAITEMENT	94
9. EVOLUTION	109
10. Education des parents	111
11. CONSEIL GENETIQUE	112
12. PRONOSTIC	114
CONCLUSION	115
RESUME	116
BILIOGRAPHIE	118

LA LISTE DES ABREVIATIONS

AGL	: acide gras libre.
DNN	: diabète néonatal.
DNND	: diabète néonatal définitif.
DNNT	: diabète néonatal transitoire.
DT1	: diabète type 1.
DT2	: diabète type 2.
DUP	: disomie uniparentale.
HNF1- α	: Hepatic Nuclear Factor -1 α .
HNF1- β	: Hepatic Nuclear Factor -1 β .
HNF3- β	: Hepatic Nuclear Factor -3 β .
IDX-1	: Islet /Duodenum homeobox-1.
IPF1	: Insulin Promotor Factor 1.
MODY	: maturity-onset diabetes of the young.
NPH	: neutral protamine Hagedorn.
P	: percentile.
PDX1	: Pancreatic and Duodenal homeoboX gene 1.
PEPCK	: phospho-enol-pyruvate-carboxy-kinase.
RCIU	: retard de croissance intra utérin.
SA	: semaine d'aménorrhée.
STF-1	: Somatostatin Transactivating Factor-1.
SUR	: sous-unité régulatrice.
TMD	: Le domaine transmembranaire.

INTRODUCTION

Les diabètes constituent un groupe de maladies métaboliques aux multiples facteurs génétiques atteignant trois personnes sur 100 dans le monde (1).

Le diabète néonatal (DNN) est une pathologie rare mais gravissime (2), caractérisé par un retard de croissance intra utérin et par une hyperglycémie survenant dans les premiers jours ou mois de la vie, nécessitant le recours à une insulinothérapie.

Deux formes cliniques distinctes de DNN sont décrites :

- une forme permanente (DNNP) qui requiert à une insulinothérapie tout au long de la vie.
- une forme transitoire (DNNT) montrant une rémission précoce entre une semaine et une année de vie, avec la possibilité de la réapparition du diabète, notamment lors de la puberté.

L'étude en biologie moléculaire des diabètes néonataux a permis de nettes avancées dans la compréhension de la physiopathologie, notamment de la sécrétion d'insuline.

Dans ce travail nous mettons le point sur cette pathologie rare en décrivant l'observation clinique d'un nouveau-né qui a présenté un diabète néonatal transitoire secondaire à une disomie uniparentale du chromosome 6.

Nous présentons également les différents aspects du diagnostic clinique de cette pathologie ainsi que les mécanismes génétiques de ces formes principales, en soulevant la difficulté de la prise en charge thérapeutique, en l'absence d'un protocole thérapeutique unanime pour cette maladie.

ETUDE DE NOTRE OBSERVATION

IDENTITE :

Haytam A., nouveau-né de sexe masculin, né le 06 mars 2008, unique de sa famille, sa mère est âgée de 26 ans, sage femme de profession et son père est âgé de 32 ans, enseignant de profession, originaires de Fès et habitant la région de Boulmane.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Admis au service de néonatalogie de CHU de Fès à J5 de vie, pour une hypotonie avec un refus de têter.

ANTECEDENTS :

La grossesse :

- Geste : 1, parité : 1.
- L'âge gestationnel est estimé à 39 SA + 2 jours.
- La grossesse est suivie au centre de santé.
- De déroulement normal :
 - ü Pas d'HTA, ni de diabète, ni de métrorragie au cours de grossesse.
 - ü L'anamnèse infectieuse est négative (l'ECBU et le prélèvement vaginal faits au cours du 3^{ème} trimestre sont négatifs)
 - ü Les sérologies toxoplasmose, rubéole et syphilis sont négatives.

L'accouchement :

- La durée de travail est de 06 heures.
- Présentation de siège.
- La poche des eaux est rompue au moment de l'accouchement.
- Le liquide amniotique est clair.
- La température de la mère est de 37°C.

- La surveillance de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal est normale.
- Accouchement par voie basse avec épisiotomie.

L'état du nouveau-né à la naissance :

- L'Apgar est 8/10 à la 1^{ère} min, 8/10 à la 5^{ème} min et 10/10 à la 10^{ème} min.
- Le cri est vigoureux.
- Pas de cyanose.
- Pas de recours à une réanimation à la naissance.

Les mensurations à la naissance selon les courbes de référence de Lubchenco sont :

- Le poids est de 2800 g (10^{ème} percentile).
- La taille est de 47 cm (5^{ème} percentile).
- Le périmètre crânien est de 32.5 cm (5^{ème} percentile).

Les critères de maturité : l'âge gestationnel est estimé à 38 SA selon les critères de Valérie Farr avec un poids de naissance de 2800g.

Allaitement maternel exclusif au sein depuis la naissance.

Pas de notion de consanguinité chez les parents.

Pas d'antécédents familiaux de diabète ni d'obésité ni d'HTA.

HISTOIRE DE MALADIE

Le début de la symptomatologie remonte à sa naissance par la constatation d'un refus de têter, des accès de cyanose au moment de têter, et une tendance à l'hypothermie.

Une hypotonie sans notion de troubles de conscience ni de mouvements anormaux est rapportée par la maman.

L'évolution était marquée par l'aggravation de la symptomatologie à J5 de vie avec une perte de poids ce qui a motivé une consultation au service de la néonatalogie pour une prise en charge.

L'EXAMEN A L'ADMISSION :

L'état général :

- Le poids est de 2050 g (une perte de 27% du poids initial).
- La taille est de 47 cm.
- Le PC est de 32.5 cm.
- La température est à 36,3°C.
- La fréquence respiratoire est à 60 c/min.
- La fréquence cardiaque est à 124 b/min.
- Le temps de recoloration est <3 secondes.
- La SAO₂ est à 98 % à l'air ambiant.
- Le nouveau né est rose, non ictérique et sans cyanose.

L'examen pleuro-pulmonaire :

- Le score de Silverman est à 2/10 (un tirage intercostal à peine visible, et des battements des ailes du nez discrets).
- L'auscultation est normale.

L'examen cardio-vasculaire :

- Les pouls périphériques (fémoraux) sont bien perçus.
- L'auscultation cardiaque est normale.

L'examen neurologique :

- Le nouveau-né est conscient, avec un cri vigoureux.
- La mobilité est spontanée des 4 membres mais faible.
- Le tonus axial est faible avec une abolition des réflexes archaïques.
- La fontanelle antérieure est discrètement déprimée.

L'examen abdomino-pelvien :

- Pas d'HSMG, ni autre masse palpable.
- Le méconium est émis 24h après la naissance.

L'examen cutanéomuqueux :

- Présence des plis de dénutrition.
- Présence des plis de déshydratation permanents.

Absence de malformations cliniquement décelables.

Présence d'une macroglossie.

AU TOTAL :

C'est un nouveau-né de sexe masculin sans antécédents pathologiques notables, admis à J5 de vie pour une hypotonie et refus de têter, il est issu d'une grossesse bien suivie de déroulement normal menée à terme. Accouchement par voie basse avec une présentation siège, et une bonne adaptation à la vie extra utérine et un RCIU (poids de 2800g (10^{ème} p) pour une taille de 47 cm (5^{ème} p) et un périmètre crânien de 32.5 cm (5^{ème} p). Chez qui l'examen objective :

- Une polypnée à > 60 c/min avec un score de Silverman à 2/10.
- Une hypotonie avec des réflexes archaïques faibles.
- Une perte de poids (27% du poids initiale), avec la présence des plis de dénutrition et des plis de déshydratation.
- L'examen malformatif révèle la présence d'une macroglossie.

DIAGNOSTICS EVOQUES :

Une infection materno-fœtale à localisation pleuro pulmonaire ou méningée vu :

- Le refus de têter.
- La polypnée.
- L'hypotonie.
- Mais on note que les signes majeurs d'une IMF (la chorioamniotite, la RPM >18H, la fièvre chez la maman...) sont absents ainsi que l'anamnèse infectieuse est négative.

Les troubles métaboliques (l'hypoglycémie, l'hypocalcémie ou autres) à cause de :

- Le RCIU.
- La perte de poids.
- L'hypotonie.

Une Cardiopathie congénitale en raison de :

- La cyanose.
- L'hypothermie.
- La fatigabilité au moment des têter.
- Même si l'examen cardio-vasculaire est normal ce diagnostic est évoqué.

L'Hypothyroïdie congénitale par la présence de :

- L'hypotonie.
- La macroglossie.
- La tendance à l'hypothermie.

Une tubulopathie vu :

- La perte de poids.
- La polypnée (l'acidose).
- Mais pas d'idée sur la diurèse.

PRISE EN CHARGE :

La mise en condition initiale a consisté à :

- Ø Le réchauffement (en couveuse).
- Ø La mise en place d'une voie veineuse périphérique.
- Ø La ration de base de 150cc/Kg/j de SG 10% + les électrolytes (2 meq/kg/j de NaCl + 2 meq/Kg/j de KCl + 40mg/Kg/j de Ca²⁺).
- Ø Des prélèvements périphériques :
 - L'hémogramme montre :
 - ü Une hémoglobine à 14.6 g/dl, CCMH à 36%, et VGM à 99μ³.

- ü Un taux de globules blancs à 4800 éléments/mm³, avec une neutropénie à 1296 éléments/mm³.
 - ü Un taux de plaquettes à 144000 éléments/mm³.
- La CRP est à 8,7 mg/l.
- L'ionogramme sanguin montre:
 - ü Le sodium à 131 mmol/l.
 - ü Le potassium à 4.6 mmol/l.
 - ü L'urée à 0.64 g/l.
 - ü La créatinémie à 8.4 mg/l.
 - ü La glycémie à jeun à 0.67 g/l.
 - ü La protidémie à 46 g/l.
 - ü La calcémie à 63 mg/l.
- La ponction lombaire est non faite.
- La bandelette urinaire révèle :
 - ü Une protéinurie négative.
 - ü Une cétonurie négative.
- La TSH_{US} à 3,813 µUI/ml.
- La Radio thoracique est normale, avec un index cardio-thoracique à 0.49.

Le nouveau-né présente une neutropénie, une hyponatrémie, une hypocalcémie, une hypoprotidémie, et une insuffisance rénale fonctionnelle.

Traitement : initialement une antibiothérapie a été démarrée à base de :

- C3G à dose de 100 mg/Kg/j.
- Gentamicine à dose de 3 mg/Kg/j.

L'évolution clinique était marquée par la persistance de l'hypotonie malgré l'amélioration de la symptomatologie respiratoire.

Sur le plan biologique les ionogrammes de contrôle ont montré la correction des troubles hydro électriques notamment la natrémie et la calcémie mais l'attention

a été attirée vers la constatation d'hyperglycémies persistantes entre 2.24 g/l et 2.67 g/l contrôlées à plusieurs reprises.

Initialement nous avons évoqué plusieurs explications à cette hyperglycémie en essayant d'en écarter d'abord les étiologies les plus évidentes avant d'en retenir les plus rares :

- Ø Les apports exogènes concentrés en glucose : la perfusion de SG10%.
- Ø L'infection néonatale : à cause de l'insulinorésistance périphérique et l'utilisation prioritaire du glucose par les tissus lésés.
- Ø La déshydratation : le stress favorise la sécrétion des hormones hyperglycémiantes et l'hypertonie inhibe la sécrétion d'insuline.
- Ø L'hyperglycémie iatrogène d'origine médicamenteuse : La sécrétion excessive des hormones contre-régulatrices stimule la glycogénolyse et la néoglucogénèse et bloque la sécrétion de l'insuline.
- Ø L'Origine métabolique :
 - L'acidoacidopathie : dans ce cadre la déshydratation, l'hypotonie, l'hyperammoniémie et l'hyperlactacidémie sont présentes.
 - La galactosémie : vu le RCIU, l'hyperglycémie et l'hyper galactosémie.
- Ø Le diabète néonatal : vu le RCIU, l'hyperglycémie, la mauvaise prise de poids et la macroglossie.

Mais devant :

- Ø L'absence de la notion de prise de médicaments au cours de la grossesse ni au cours de l'hospitalisation tel que les corticoïdes.
- Ø La persistance de l'hyperglycémie malgré la correction de la déshydratation.
- Ø L'amélioration clinique et biologique des signes de l'infection.
- Ø L'adaptation de tout apport glucosé iatrogène.
- Ø Et l'aggravation des chiffres glycémiques.

L'origine métabolique a été évoquée. On a poussé les investigations en vue d'un diagnostic étiologique.

Le complément du bilan a objectivé :

- Une glucosurie à 12,14 g/l.
- Une acétonurie négative.
- Une protéinurie négative à 15mg/kg/j.
- Le sodium urinaire à 19 meq/kg/j.
- Le potassium urinaire à 4.4 meq/kg/j.
- Le calcium urinaire à 0.45 meq/kg/j.
- Le chlore urinaire à 16.1 meq/kg/j.
- La GOT à 28 UI/l, et le GPT à 16 UI/l.
- L'Ammoniémie à 300 µmol/l. (14.7 à 55,3 µmol/l)
- L'Acide lactique à 2.1 mmol/l. (1.2 à 2.5 mmol/l)
- La chromatographie des acides aminés et la galactosémie n'ont pas été faites.

Devant la normalité de ce bilan et la persistance de l'hyperglycémie le diagnostic d'un diabète néonatal quoiqu'il soit une pathologie rare a été évoqué.

Une insulinothérapie a été mise en route avec un schéma à 2 injections en sous-cutané à raison de 0.5 UI/Kg/j d'insuline intermédiaire et d'insuline rapide et en assurant un apport calorique suffisant (18 cc/h du lait de pré âge) :

- 0.6 UI le matin dont 0.4 UI intermédiaire et 0.2 UI d'insuline rapide.
- 0.4 UI le soir dont 0.2 UI intermédiaire et 0.2 UI d'insuline rapide.

Une surveillance glycémique par glycémie capillaire est faite toutes les 2h.

L'équilibre glycémique a été difficile à obtenir avec ce schéma et ces doses, Haytam a présenté des hypoglycémies sévères à 0.28 g/l et des hyperglycémies à jeun très marquées (4.18 g/l) à jeun.

Vue la fréquence des hypoglycémies on a arrêté progressivement l'insuline rapide en passant à l'insuline intermédiaire NPH (à J21 d'hospitalisation) à dose de 0.5 UI le matin et 0.5 UI le soir puis une rectification progressive des doses, ce qui a permis :

- Un meilleur équilibre glycémique avec une moyenne glycémique de 1.71g/l.
- Une diminution des incidents d'hypoglycémie (2 épisodes d'hypoglycémies sévère contre 11 épisodes marquées après l'adaptation de l'insulinothérapie).

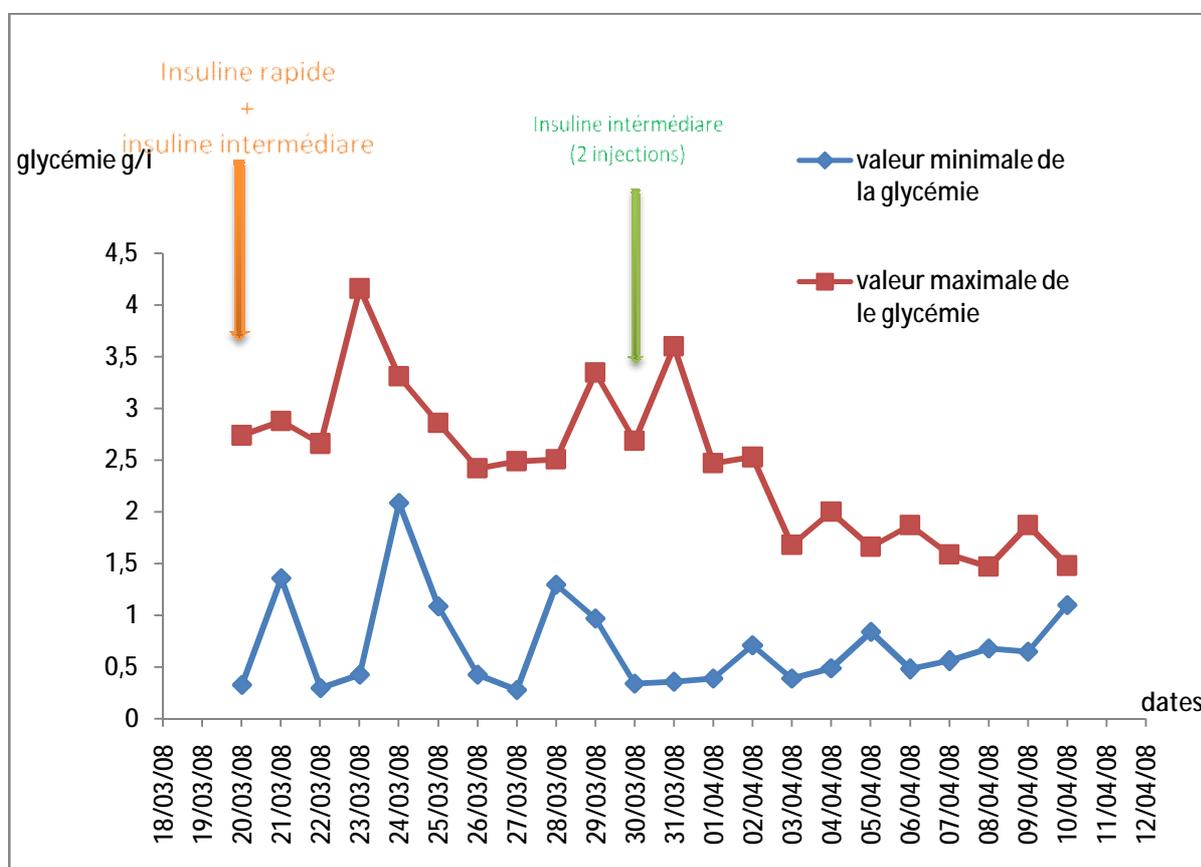


Figure 1 : La variation de la glycémie après le début de l'insulinothérapie.

Un bon équilibre glycémique a été obtenu sous 0,2 UI d'insuline NPH le matin et 0,2 UI le soir, avec des variations glycémique entre 0.5 g/l et 1.87g/l à jeun.

L'évolution clinique était spectaculaire :

- Une bonne prise pondérale de 1170 g (une moyenne de 53 g/j). (figure 2),
- La disparition de l'hypotonie.

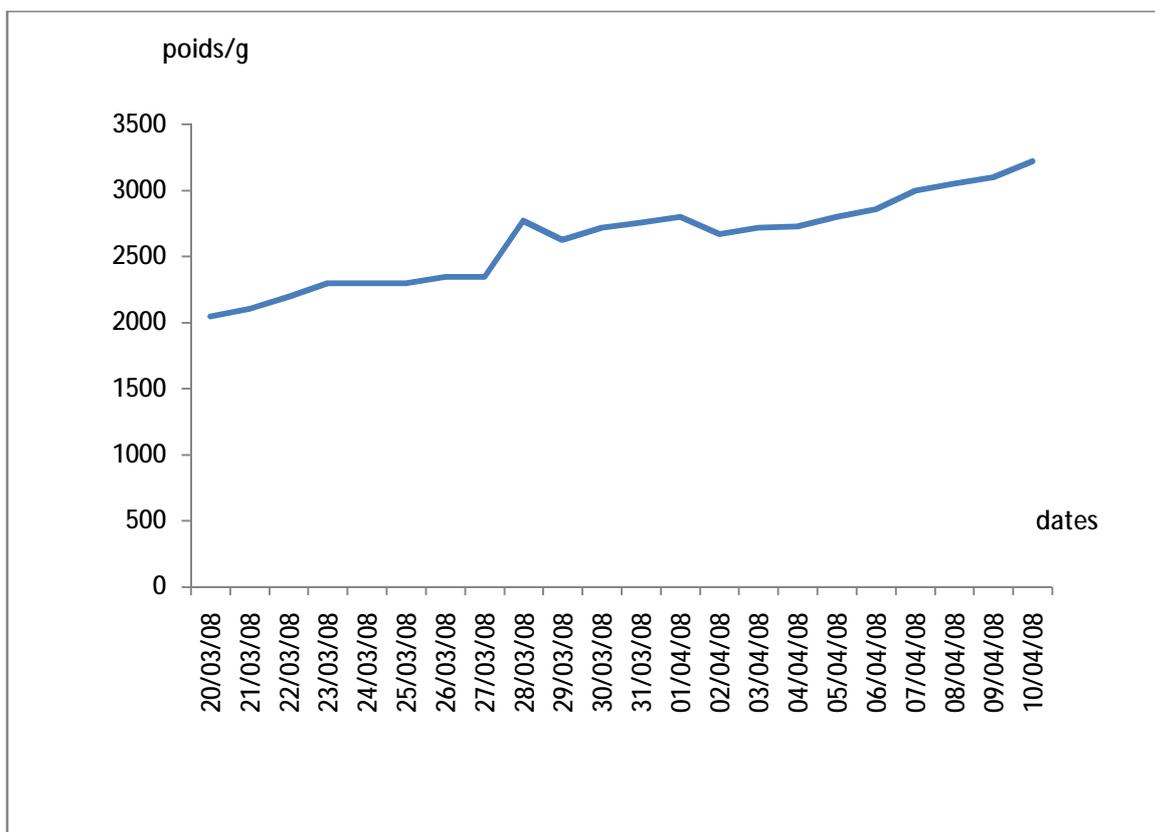


Figure 2 : La variation du poids après le début de l'insulinothérapie.

Le bilan du diabète néonatal :

- Une première échographie était normale mais qui n'a pas bien visualisé le pancréas. Une 2^{ème} échographie a affirmé sa présence.
- La recherche des autoanticorps anti-îlots de Langerhans et les haplotypes HLA de classe II n'ont pas été faits vu le manque de moyens.
- L'étude génétique faite à l'hôpital ROBERT DEBERE à PARIS sur un prélèvement de sang de Haytam et de ses parents a objectivé:
 - ü L'étude PCR de microsatellites couvrant la région chromosomique 6q23-25.

Marqueurs	Profil
AFM26zg5	Non déterminé
D6S279	Non informatif
340H11(AT)	Pas de contribution maternelle
340H11 (CA)	Pas de contribution maternelle
D6S355	Non informatif
D61704	Pas de contribution maternelle
D6S1003	Pas de contribution maternelle
D6S1010	Non informatif

- ü La recherche de duplication partielle par dosage génique en PCR en temps réel :

Marqueurs	Profil
L1CTT	Non déterminé
L1ATT	Non déterminé

ü L'étude de la méthylation par digestion enzymatique méthyl spécifique (HpaII) et PCR : - Site H11-F : non déterminé.

- Site H11-D2: non déterminé.

Conclusion : Il s'agit d'une disomie uniparentale de la région 6q23-24 d'origine paternelle compatible avec une forme transitoire de diabète néonatal.

EVOLUTION :

Haytam est sorti, à j 32 d'hospitalisation sous 0.2 UI d'insuline intermédiaire le matin et 0.2 UI le soir.

Les parents ont été sensibilisés sur :

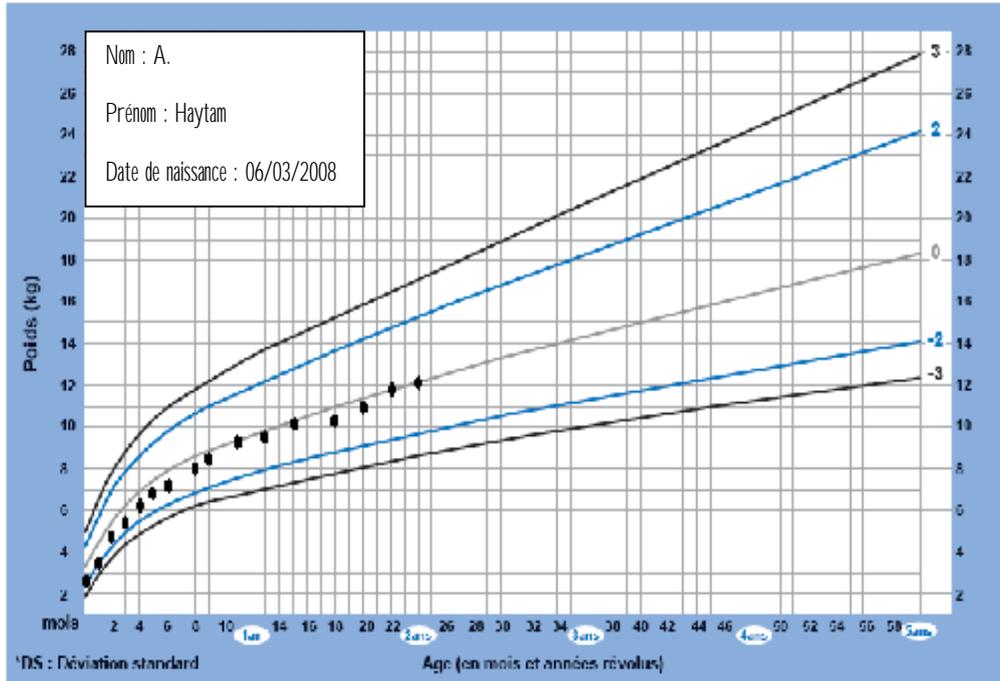
- l'action de l'insuline.
- La nécessité d'une alimentation régulière.
- L'importance de la surveillance glycémique.
- La conduite à tenir devant l'hypoglycémie.

Durant les consultations, le carnet de surveillance glycémique de Haytam a révélé un très bon équilibre glycémique sous des doses d'insuline de moins au moins basses.

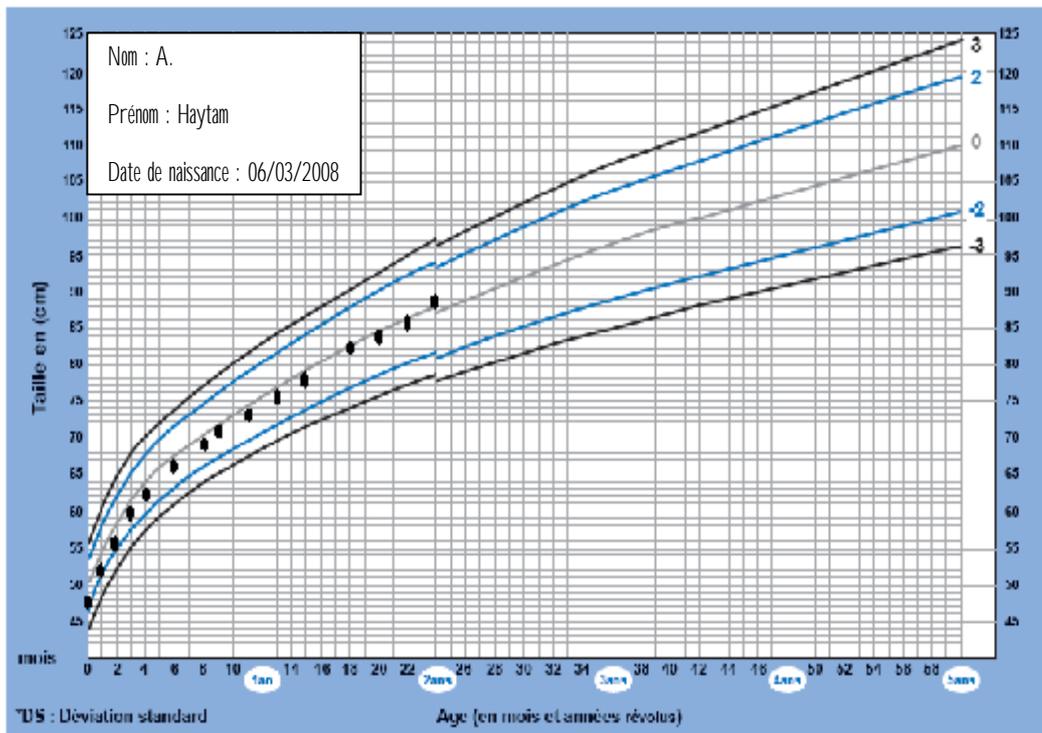
Après un recul de 3 mois, l'insulinothérapie a été arrêtée.

La surveillance du poids, de la taille et du PC de notre patient était très satisfaisante montrant une récupération spectaculaire de ces trois paramètres.

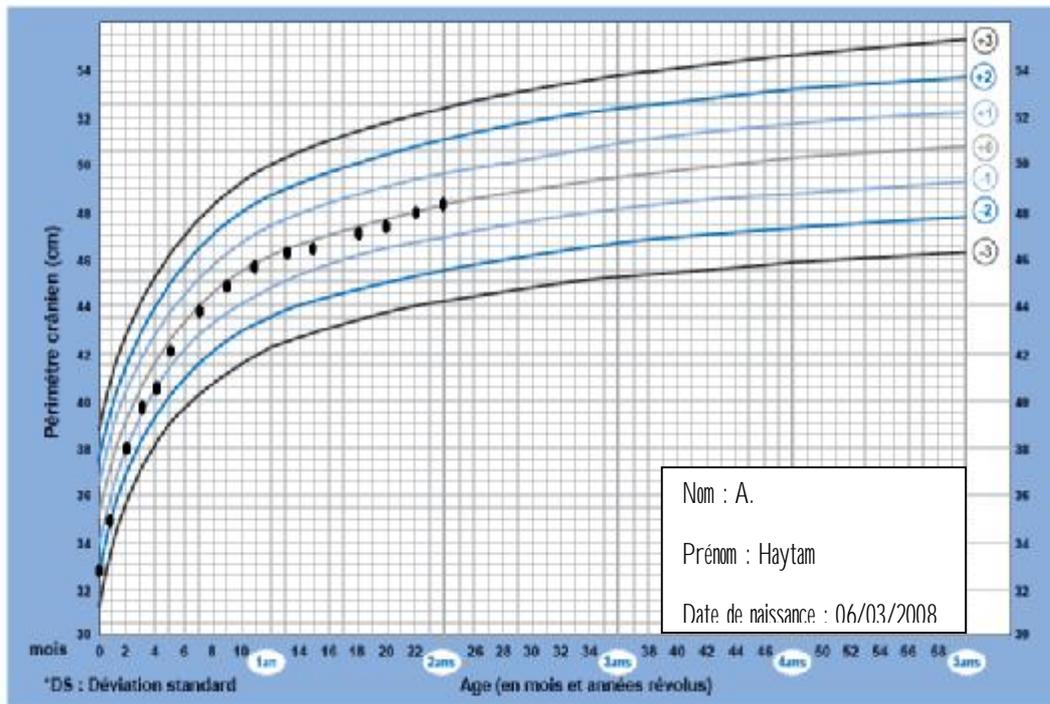
**Courbe poids / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



**Courbe taille / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



**Courbe Périmètre Crânien / âge pour garçon de la naissance à 5 ans (DS*)
(normes de l'OMS, 2007)**



Son développement psychomoteur est normal.

Sur le plan biologique :

- Les ionogrammes de contrôles sans normaux (notamment la kaliémie, la natrémie et la fonction rénale).
- La protéinurie de 24h est négative.
- HB A_{1c} à 5.8 %.

Haytam est déclaré guérit de sans DNN, mais une intolérance intermittente au glucose peut s'observer avec un risque de rechute du diabète souvent vers la fin de l'enfance ou à l'âge adulte, d'où l'intérêt d'un suivi régulier et permanent de Haytam.

La dernière consultation de Haytam remonte à l'âge de 2 ans dont l'examen clinique ainsi que le bilan biologique (glycémie capillaire à 1.38 g/l) étaient normaux.

DISCUSSION

A. Physio-anatomie :

1. Le pancréas :

1.1 Description :

Le pancréas est une glande annexée au duodénum, qui fait intervenir deux compartiments fonctionnels distincts :

- Le compartiment exocrine est composé des cellules acineuses, synthétisant et sécrétant les enzymes digestives, et des cellules ductales formant les canaux, et sécrétant l'eau et les électrolytes.
- Le compartiment endocrine est organisé en îlots de Langerhans, eux-mêmes constitués de quatre types de cellules, les cellules α , β , δ et γ synthétisant et sécrétant respectivement le glucagon, l'insuline, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. (Figure 3)

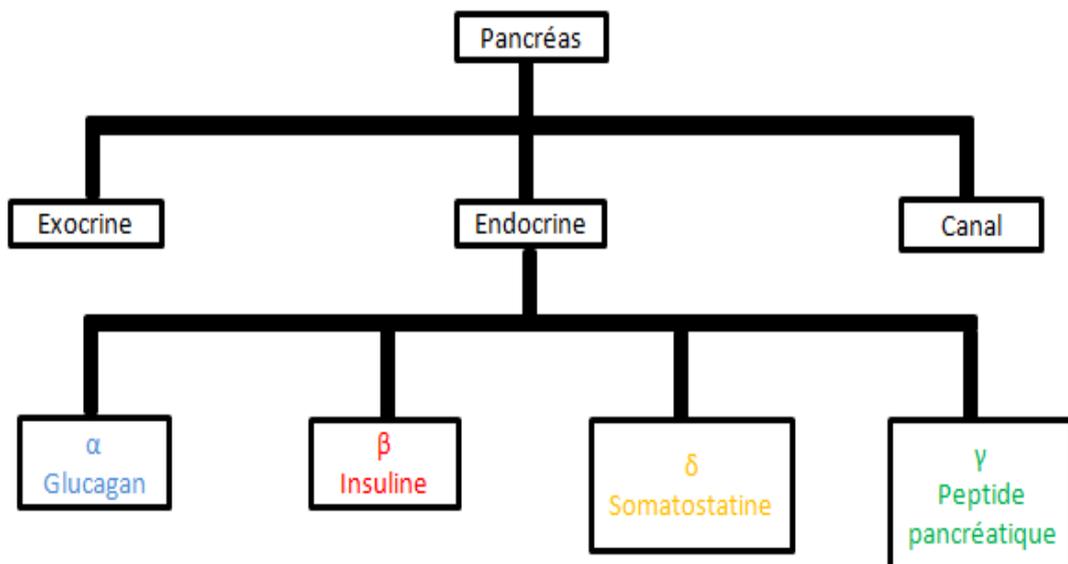


Figure 3 : Les différents compartiments fonctionnels du pancréas.

Les différentes cellules composant le pancréas ont des phénotypes différenciés distincts et des fonctions complètement différentes.

1.2 Embryologie :

L'étude de l'embryogénèse du pancréas permet de comprendre les malformations congénitales qui peuvent survenir à tous les niveaux de son développement. De même, l'hétérogénéité cellulaire du pancréas et la distribution anatomique des différentes cellules, dont l'origine fœtale est connue, aide à apprécier certains désordres glycémiques.

L'activité fonctionnelle du pancréas endocrine est en effet entièrement dépendante du processus de maturation fœtale.

Chez l'être humain, le pancréas fait son apparition vers la 3^{ème} semaine de vie embryonnaire sous forme de deux évaginations de l'épithélium endoblastique, prenant leur origine dans la partie terminale de l'épithélium endodermique du tube digestif antérieur primitif (3, 4, 5) :

- Un bourgeon dorsal, le plus important, formant la partie principale du pancréas à savoir la moitié supérieure de la tête, l'isthme, le corps et la queue ainsi que le canal de Santorini.
- Un bourgeon ventral, qui naît du plancher du 2^{ème} duodénum et formera le crochet et la partie inférieure de la tête du pancréas ainsi que le canal de Wirsung.

Ces bourgeons sont situés de part et d'autre de l'intestin antérieur.

Lorsque le duodénum, en se développant, effectue une rotation vers la droite et prend la forme d'un C, le bourgeon pancréatique ventral est attiré, avec la voie biliaire principale, dans le mésoduodénum juste au dessous et en arrière du bourgeon dorsal.

A la 7^{ème} semaine de gestation, le bourgeon ventral s'unit au bourgeon dorsal (3, 4). Il se développe alors d'avant en arrière et de bas en haut, d'abord dans le méso duodénum puis dans le mésogastre postérieur.

A la suite de la rotation de l'estomac et du duodénum, le pancréas se place dans le plan frontal : la tête de la glande occupe le mésoduodénum tandis que le corps et la queue s'allongent obliquement de bas en haut et de dedans en dehors dans la partie du mésogastre postérieur qui limite en bas et en arrière l'arrière cavité des épiploons (Figure 4).

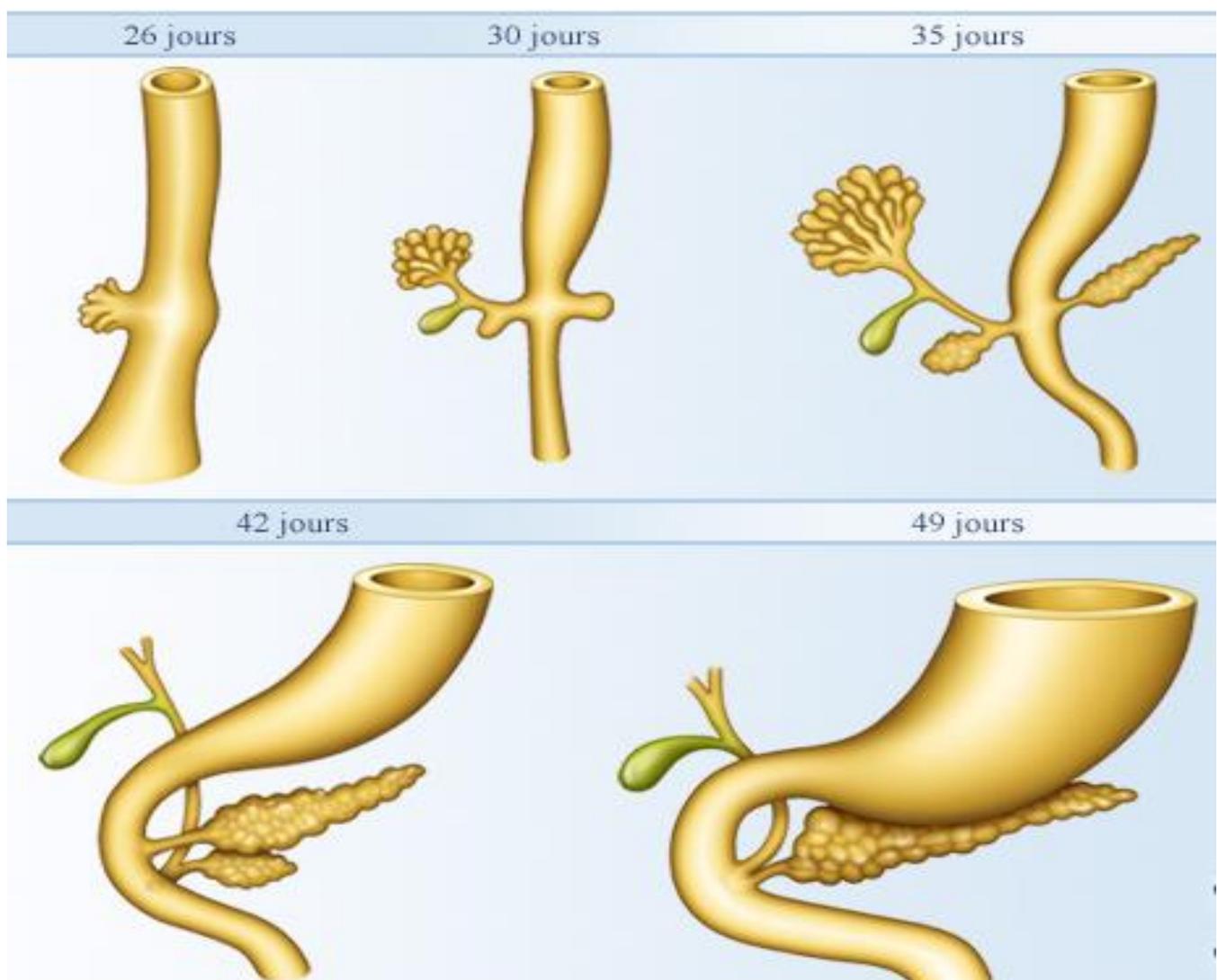


Figure 4: Le développement embryologique du pancréas (4).

De même que les bourgeons pancréatiques fusionnent, les canaux pancréatiques ventral et dorsal se réunissent en un canal excréteur commun. Il sera constitué par la partie distale du canal du bourgeon dorsal et par le canal du bourgeon ventral en entier (4, 5).

Le canal de Wirsung draine donc la partie proximale du segment ventral et s'abouche au niveau de la grande papille en relation étroite avec le cholédoque(3). La partie proximale du canal du bourgeon dorsal régresse partiellement pour donner le canal accessoire ou canal de Santorini. Ce dernier s'abouche dans la petite papille devenant ainsi complètement autonome.

Au niveau infrastructural, les canaux pancréatiques proviennent des évaginations tubulaires à partir de l'endoderme embryonnaire. Les cellules acineuses se forment à partir des cellules distales de ces canaux alors que les petits canaux intercalés dans les acini donnent les cellules centro-acineuses. De plus, le canal pancréatique principal contient un nombre mineur de types cellulaires incluant non seulement les cellules en gobelet et les cellules en brosse mais aussi des cellules endocrines. Un réseau canalaire primitif donne ainsi naissance à des îlots. Les cellules épithéliales de ces tubules branchés sont dites protodifférenciées car elles contiennent une très faible quantité d'enzymes exocrines et d'insuline. De plus, elles ont la capacité de se différencier en cellules acineuses ou en cellules endocrines.

Les cellules endocrines se différencient indépendamment :

- les cellules α à glucagon apparaissent à la 9^{ème} semaine.
- les cellules β à insuline vers la 10^{ème} semaine.
- les cellules delta à somatostatine à la 11^{ème} semaine lorsque le tissu exocrine se constitue.

Au 4^{ème} mois de vie foetale, le développement des acini et du tissu conjonctif isole ces îlots. Deux générations d'îlots se différencient : de gros îlots primaires qui régressent avec l'âge et qui sont remplacés par de petits îlots secondaires.

1.3 Mécanismes moléculaires de développement :

Le bon développement du pancréas et la différenciation des cellules endocrines requièrent plusieurs signaux à différentes étapes (3, 6-8) :

- La région destinée à devenir le pancréas reçoit des signaux provenant de la notochorde et de l'endothélium de l'aorte dorsale, conduisant à l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription essentiels comme le PDX1 (Pancreatic Duodenal Homeobox) (9).
- Un des éléments importants du programme précoce de la morphogenèse du pancréas est déterminé par le territoire endodermique du futur bourgeon pancréatique dorsal qui n'exprime pas le gène sonic Hedgehog (SHH) contrairement à l'endoderme voisin qui formera l'intestin (7).
- L'initiation du développement pancréas ventral n'est pas encore bien élucidée à ce jour.
- L'induction de la prolifération des cellules épithéliales immatures localisées dans ces zones, est contrôlée par plusieurs signaux dérivant du mésenchyme entourant l'épithélium (10).
- L'expression successive de différents facteurs de transcription dans l'épithélium pancréatique orientera le devenir des cellules au cours du processus de différenciation des cellules, le mésenchyme :

ü Contrôle de manière positive la différenciation des cellules de l'épithélium pancréatique en cellules exocrines.

ù Mais réprime la différenciation en cellules à propriétés endocrines (8) et permettra la morphogenèse du tissu pancréatique endocrine en îlots de Langerhans et du tissu exocrine en acini.

1.4 Facteurs de transcription :

La compréhension des mécanismes impliqués dans la différenciation pancréatique nécessite le décryptage des facteurs qui orientent les cellules dans une voie de différenciation spécifique.

La spécification de chaque type cellulaire est contrôlée par la mise en place de programmes génétiques dépendant de l'expression de facteurs de transcriptions. Parmi ceux-ci, PDX1 et PTF1A qui sont deux facteurs clés exprimés dans les cellules progénitrices. Quand celles-ci s'engagent dans la voie de différenciation exocrine, elles perdent l'expression de PDX1.

A l'inverse, la voie de différenciation endocrine implique l'acquisition des facteurs tel que Ngn3. (Figure 5)

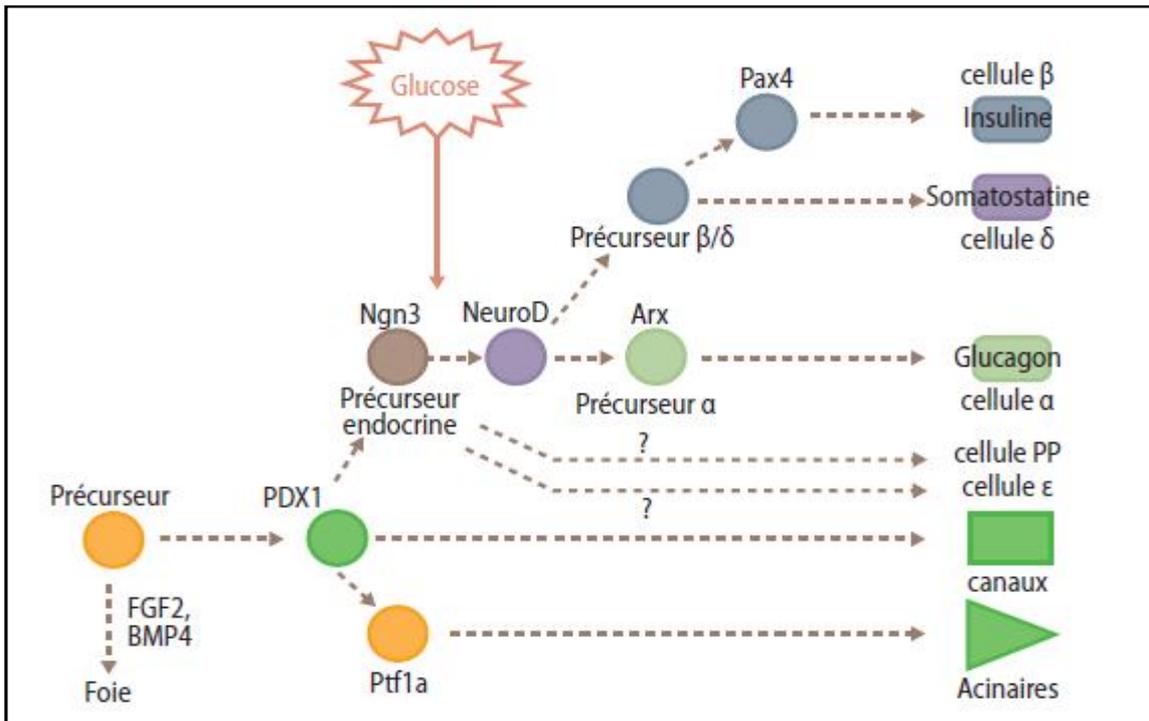


Figure 5 : La cascade d'intervention des principaux facteurs de transcription impliqués dans le développement du pancréas. (11)

Ø PDX1 :

Le gène PDX1 (Pancreatic and Duodenal homeoboX gene 1) appelé aussi IPF1 (Insulin Promotor Factor 1) ou STF-1 (Somatostatin Transactivating Factor-1) ou IDX-1 (Islet /Duodenum homeobox-1).

Il est localisé chez l'homme sur le bras court du chromosome 13 dans la région 13q12.1 et code pour la protéine à homéodomaine PDX1, essentielle au développement pancréatique et à la régulation et la transcription du gène de l'insuline dans les cellules bêta pancréatiques.

Aux étapes précoces de l'embryogénèse, PDX1 est exprimé au niveau de l'endoderme du tube digestif antérieur, et permet la formation des deux bourgeons pancréatiques (10, 12, 13). Ainsi, chez l'homme, l'inactivation de PDX1 entraîne un tableau de RCIU avec un diabète néonatal et une insuffisance pancréatique exocrine par une agénésie du pancréas.

Aux étapes plus tardives du développement, PDX1 est exprimé uniquement dans la cellule bêta (14).

Au niveau des cellules bêta matures, PDX1 joue un rôle transactivateur du gène de l'insuline (12, 15) : il se lie au promoteur P1 du gène de l'insuline par l'intermédiaire d'une action synergique avec les protéines EA2 et NeuroD /BETA2 et augmente l'expression du gène en réponse au glucose.

Il intervient également dans la régulation de la transcription d'autres gènes impliqués dans l'homéostasie du glucose comme l'Amyline, GLUT 2 et le Glucokinase (6, 16).

Plusieurs études ont montré que l'expression de PDX1 était régulée par plusieurs gènes notamment HNF1- α , HNF3- β et Pax 6 (17, 18, 19).

Ø PTF1A :

PTF1A, qui code pour un facteur de transcription tissu-dépendant, est essentiel à la formation de cellule précurseur pancréatique, durant les étapes précoces de l'embryogenèse.

Le gène codant est situé sur le chromosome 10 en position 10q12.3.

Chez les souris mutées, les cellules modifiées, au lieu de donner naissance aux trois types de cellules pancréatiques, elles ont adopté en premier lieu les caractéristiques de cellules intestinales du duodénum puis se sont différenciées en toutes sortes de cellules intestinales, dont les cellules souches (20).

Il a également été démontré que PTF1A se lie à une séquence très conservée au niveau de la région 5' de PDX1 et régule son expression (21).

Chez l'homme, une mutation du gène PTF1A entraîne une agénésie du pancréas et du cervelet.

Ø HNF1-β :

Le gène HNF1-β (Hepatic Nuclear Factor-1β), qui code pour un facteur exprimé dans les cellules pancréatiques primitives, est impliqué dans la différenciation endocrine précoce. Il joue un rôle important dans le développement embryonnaire du foie, des reins et des canaux de Muller.

Il est situé sur le chromosome 17 dans la région 17q22.

Chez l'homme, des mutations de HNF1-β entraînent un tableau de DNN associée à des kystes rénaux ou, plus fréquemment, un diabète de type MODY 5.

Ø HNF3-β :

HNF3-β est un facteur de transcription impliqué dans l'homéostasie du glucose sanguin. Il régule l'expression des gènes impliqués dans la sensibilité au glucose au niveau des cellules pancréatiques.

Il est également nécessaire au développement pancréatique car il est présent à un stade très précoce de l'embryogenèse, en amont de PDX-1.

Il a été démontré que HNF3- β se lie et stimule certaines régions situées dans la région 5' de PDX-1, conservées à la fois chez l'homme et la souris (17,19).

Ø HNF6 :

Il est exprimé au stade précoce du développement de l'endoderme digestif au niveau de l'ébauche pancréatique ventral, dorsal et de l'ébauche du diverticule hépatique. A l'âge adulte, son expression est limitée au tissu exocrine.

Ce facteur serait aussi impliqué dans la régulation de la transcription de HNF3- β (6,22).

Ø ISL1 :

Il agit à deux niveaux (6, 8, 10, 12) :

- Il est nécessaire au développement du mésenchyme pancréatique dorsal, tout arrêt du développement de ce mésenchyme conduit à un arrêt du développement du pancréas exocrine.
- Son expression dans les cellules épithéliales pancréatiques est indispensable à la différenciation des cellules des îlots de Langerhans.

Ø PAX 4 :

Le gène PAX 4 s'exprime principalement dans le pancréas. Les souris dont le gène est absent ne survivent pas plus de 3 jours, présentant un retard de croissance et une déshydratation.

Chez les souris mutées, les cellules à insuline disparaissent progressivement. Les cellules à glucagon, en revanche, présentant une nette augmentation et s'organisent en amas. Les cellules à somatostatine (dérivant de la même cellule progénitrice que la cellule bêta) sont, elles aussi, indétectables chez les souris mutée à la naissance (6, 8, 23).

Ø PAX 6 :

Le gène est exprimé dans toutes les cellules endocrines à la fois, durant le développement pancréatique et dans le pancréas adulte.

L'étude de l'inactivation du gène PAX 6 chez la souris entraîne une diminution importante de tous les types de cellules endocrines et donc d'un défaut de production de ces hormones.

Il a été démontré que PAX 6 agit en amont de PDX-1 puisqu'il se lie au niveau de la région promotrice de ce gène et régule son expression (19).

Il participe également au développement du système nerveux central, de l'œil et du nez (8).

Ø Neuro D :

C'est un facteur de transcription exprimé dans toutes les cellules du pancréas endocrine. Chez les souris déficientes, les cellules endocrines se développent mais en nombre considérablement réduit avec un défaut d'organisation des îlots (6, 8).

1.5 Anatomie :

Le pancréas est d'aspect lobulé, de couleur jaune pâle :

- Son poids oscille chez l'adulte entre 60 et 150 g (24).
- Sa longueur varie de 12 à 15 cm.
- Son diamètre antéropostérieur varie de 1 à 3 cm.
- Sa hauteur est de 4 à 8 cm, maximale au niveau de la tête et elle s'effile progressivement jusqu'au hile de la rate.

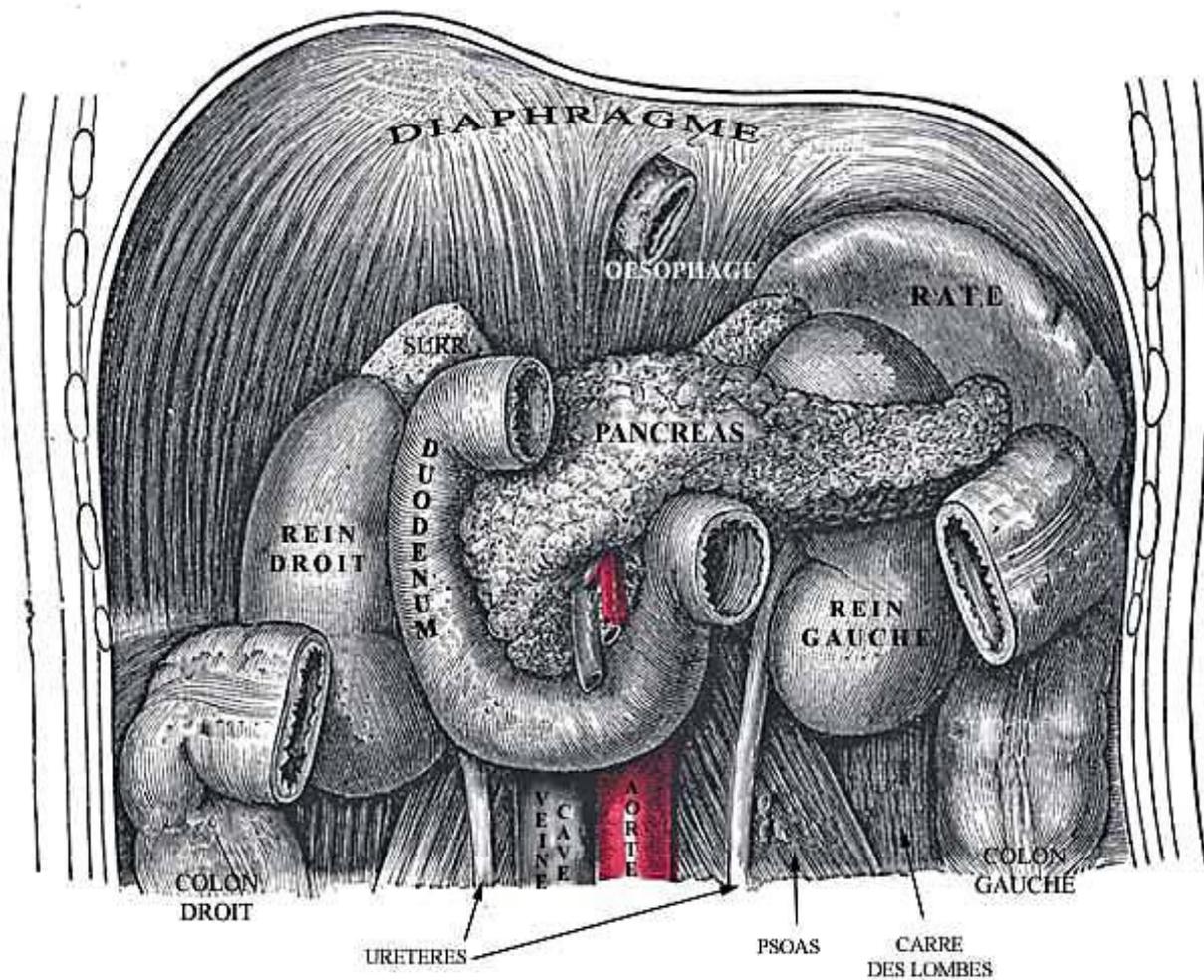
C'est une glande à direction oblique vers le haut et vers la gauche, aplatie d'avant en arrière, concave vers l'arrière, s'enroulant sur le rachis, entre la douzième vertèbre thoracique et la troisième vertèbre lombaire.

On décrit quatre parties : la tête, l'isthme, le corps et la queue.

- La tête : est la portion la plus complexe
 - ü Sa partie inférieure apparaît pyramidale, à base externe et passe en arrière des vaisseaux mésentériques.
 - ü La partie supérieure est grossièrement trapézoïdale à gauche du duodénum et à droite des vaisseaux mésentériques.
- L'isthme : sépare la tête du corps, c'est la partie la plus fine, située juste au-devant des vaisseaux mésentériques.
- Le corps : est oblique vers le haut, la gauche et l'arrière. Son calibre est régulier, il épouse la concavité rachidienne.
- La queue : continue la direction du corps après le croisement du bord supérieur de la glande par l'artère splénique.

Ø Le canal pancréatique principal : parcourt la totalité du pancréas et reçoit de nombreuses collatérales (15 à 30 branches). Son diamètre moyen est de 3 mm, avec des extrêmes allant de 1 à 6 mm.

Le cholédoque : traverse la glande de haut en bas. Il chemine dans la partie postéro-externe de la tête jusqu'à son émergence duodénale : la papille ou grande caroncule. À ce niveau, les canaux pancréatiques et biliaires sont réunis par un sphincter commun, le sphincter d'Oddi, au niveau de l'ampoule de Vater.



D'après Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body. 1918.

Figure 6 : Coupe anatomique du pancreas. (25)

1.6 Histologie :

Le pancréas est une glande lobulée entourée de fin tissu conjonctif aréolaire qui donne naissance à de fins septa séparant les lobules (figure 7).

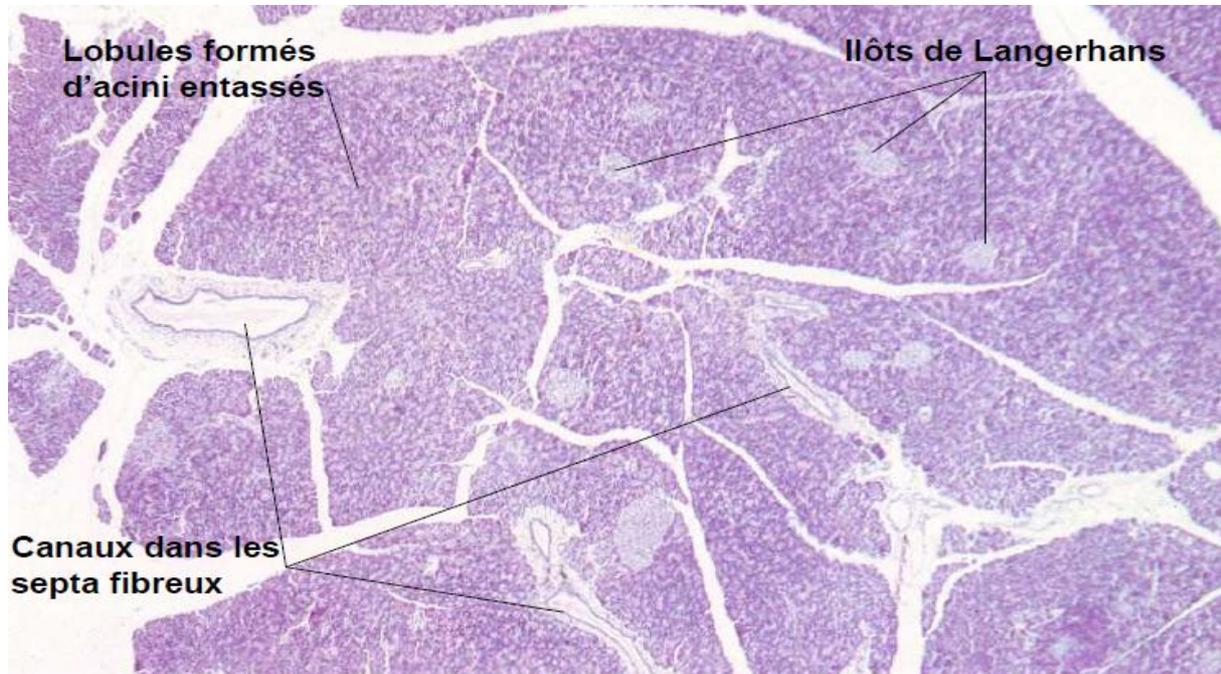


Figure 7 : Coupe histologique du pancréas. (26)

1.6.1 Le pancréas exocrine :

Il représente 98% de la masse totale du pancréas, est constituée par des acini sécrétoires serrés les uns contre les autres et se réunissent en un système de canaux très ramifiés.

1.6.2 Le pancréas endocrine :

La partie endocrine est représentée par de petits îlots disséminés dans le parenchyme exocrine, dont le diamètre varie de 100 à 300 μm et dont le total ne présente guère que 1% environ de la masse de la glande soit 1 à 2 g seulement. Les cellules β sécrétant l'insuline sont situées au centre de l'îlot, les cellules α sécrétant le glucagon et les cellules delta sécrétant la somatostatine sont situées en périphérie de l'îlot.

1.7 Anomalies congénitales :

Diverses anomalies congénitales du pancréas sont décrites, témoignant des anomalies survenues au cours de l'embryogénèse :

Ø Agénésie et hypoplasie du pancréas :

- L'agénésie pancréatique, dorsale et ventrale, est incompatible avec la vie. Quelques cas ont été décrits en association avec de multiples autres malformations (27).
- Les agénésies partielles ventrale, dorsale totale ou partielle (hypoplasie) sont également rares (28). Ces dernières sont parfois associées au syndrome de polysplénie (29). Elles peuvent être responsables de diabète sucré.

Ø Pancréas ectopique :

Il est défini par la présence de tissu pancréatique en dehors du pancréas et sans rapport avec lui. Sa fréquence varie beaucoup selon les séries : 0,6 à 13,7 % (30). Il siège le plus souvent (80 %) au niveau de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, mais aussi du côlon, de l'œsophage, de la vésicule biliaire, des voies biliaires, du foie, de la rate, et du péritoine.

Cliniquement, il est le plus souvent muet et de découverte fortuite à l'occasion d'une chirurgie ou des examens radiologiques.

Ø Pancréas annulaire :

C'est la malformation la plus fréquente, liée à des anomalies de rotation des ébauches embryonnaires : une fine bande de tissu pancréatique entoure le 2^{ème} duodénum. Il est souvent associé à d'autres malformations (atrésie ou sténose duodénale, malrotation intestinale). On le retrouve dans 20% des cas de trisomie 21. Il se révèle souvent en période néonatale par une obstruction duodénale ou en période prénatale par un hydramnios (4, 31).

2. Ontogenèse de la Régulation glucidique :

2.1 Homéostasie glucidique fœtale :

L'apport de glucose à l'embryon puis au fœtus est assuré par un transfert placentaire continu de la mère à l'enfant, car la néoglucogenèse est quasiment inexistante chez le fœtus.

Ce transfert à travers le placenta s'effectue par un mécanisme de diffusion facilitée, il est bidirectionnel, la fourniture de glucose au fœtus ne représente que 40 à 50 % du glucose qui arrive au niveau du placenta : Le placenta est capable de synthétiser et de stocker du glycogène au niveau du trophoblaste afin d'assurer les besoins locaux en glucose par glycogénolyse.

Il existe une relation linéaire entre glycémie maternelle et glycémie fœtale, la glycémie fœtale est en permanence égale à 70 – 80 % de la glycémie maternelle.

Le glucose qui parvient au fœtus est en majorité oxydé et constitue l'aliment énergétique principal du fœtus, le reste est stocké sous forme de glycogène (32).

Le foie contenant à terme environ 5 g de glycogène accumulé à partir de la 36^{ème} semaines de vie intra utérine.

Durant cette période, le contrôle de la régulation glucidique dépend très peu des hormones, car ce sont les nutriments eux-mêmes qui agissent directement sur les séquences régulatrices des gènes exprimant des protéines de transport, des facteurs de croissance ou des enzymes (33).

2.1.1 L'ambiance hormonale :

Le milieu hormonal fœtal est caractérisé par l'effet dominant de l'insuline qui ne traverse pas la barrière placentaire.

Le pancréas fœtal sécrète de l'insuline en réponse au flux de glucose et d'acides aminés dès la 20^{ème} semaine de gestation.

L'action de l'insuline est modulée par les glucocorticoïdes, qui contrôlent l'expression de certains facteurs de transcription nécessaires à l'expression des différentes enzymes qu'elle induit.

Par exemple, les glucocorticoïdes induisent l'expression du glycogène synthétase de type I, activée par l'insuline et responsable de la synthèse du glycogène. C'est pour cette raison que la synthèse de glycogène ne commence qu'à partir de la 27^{ème} semaine (34).

Il est aussi important de noter que l'effet de l'hormone nécessite la mise en place et la maturation de l'ensemble des mécanismes mis en jeu depuis la fixation de l'hormone, sur son récepteur jusqu'à l'étape finale de la transduction du signal, qui est l'activation de la transcription d'un gène dans le noyau cellulaire. Comparativement à l'adulte, le nombre de récepteurs de l'insuline est plus élevé chez le fœtus, et c'est l'effet anabolisant de l'insuline qui prédomine.

Le taux de glucagon est faible chez le fœtus, ainsi que le nombre de ses récepteurs. L'effet catabolisant du glucagon est réduit jusqu'à la naissance.

2.1.2 Transport du glucose :

Le transfert intracellulaire du glucose est assuré par une famille de protéines transporteuses, qui permettent le transport facilité du glucose, indépendamment de l'énergie.

Les 4 isoformes principales sont les transporteurs GLUT1, GLUT2, GLUT3 et GLUT4. Chacune a des particularités biochimiques, notamment en ce qui concerne l'affinité pour le glucose, et l'expression spécifique dans les différents tissus (35).
(Figure 8)

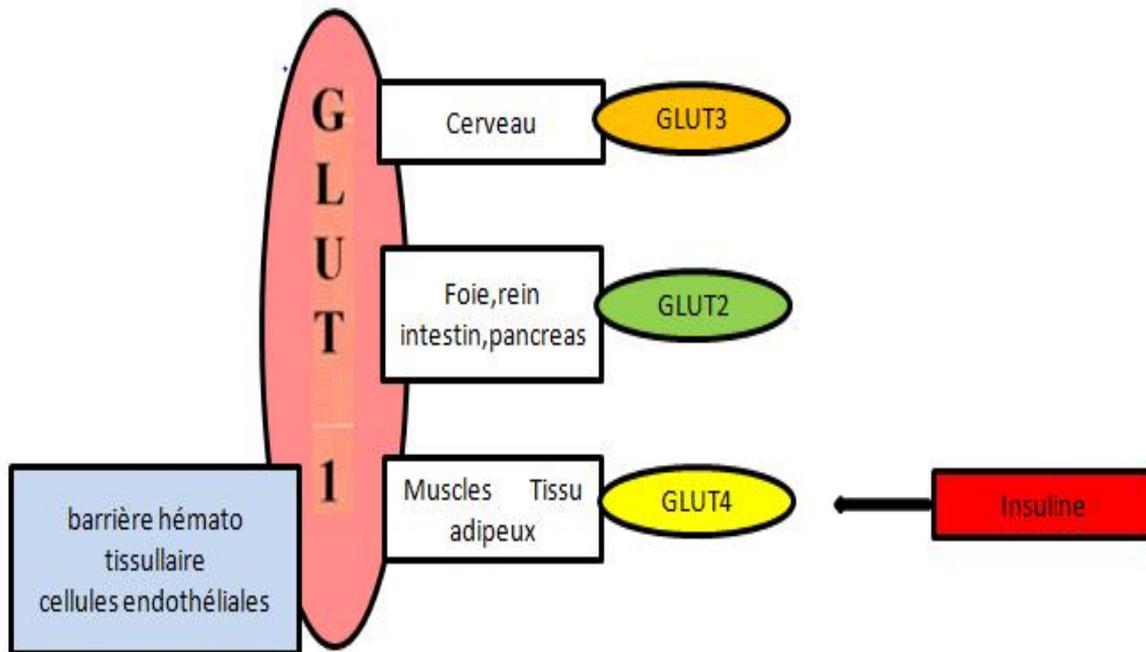


Figure 8 : La répartition tissulaire des transporteurs du glucose.

Le GLUT1 a une forte affinité pour le glucose. Il assure le transport intracellulaire du glucose, même lorsque les concentrations sont faibles. Sa répartition tissulaire est ubiquitaire chez l'adulte (épithélie, barrières hémato tissulaires).

C'est la forme majoritaire du fœtus chez qui il est exprimé dans tous les tissus, même dans ceux où il deviendra minoritaire après la naissance. Il permet de répondre à l'importante demande énergétique fœtale.

GLUT1 est aussi le transporteur majoritaire du placenta, il est exprimé seul au niveau des microvillosités placentaires (face maternelle) et en association avec GLUT3 sur la membrane basale du trophoblaste (face fœtale).

GLUT3 est une isoforme à très forte affinité pour le glucose, mais son rôle dans le transport placentaire du glucose n'est pas clair.

2.2 Effet à la naissance :

Un des événements majeurs au moment de l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine est la modification brutale du métabolisme glucidique.

In utero : Le nouveau-né passe d'une situation in utero où l'apport de glucose par perfusion maternelle est continu, à la nécessité de maintenir indépendamment son homéostasie glucidique de façon autonome.

A la naissance :

- L'interruption brutale du flux de glucose du fait de la section du cordon ombilicale entraîne une augmentation importante des hormones de stress : le taux sérique de catécholamines est multiplié par 3 à 10. La noradrénaline et surtout l'adrénaline diminuent la sécrétion d'insuline (réponse alpha-adrénergique) et augmentent la sécrétion de glucagon (réponse bêta-adrénergique).
- Cela s'accompagne d'une forte augmentation de la sécrétion des corticoïdes, de l'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) et de l'hormone de croissance (GH).
- Seule la sécrétion d'insuline diminue, ce qui conduit à une baisse du rapport insuline/glucagon (<2), essentielle pour la régulation des voies métaboliques hépatiques.
- Ces différentes hormones agissent de concert pour libérer des substrats à partir des réserves constituées à la fin de la gestation et activer les différentes voies métaboliques.
- Des anomalies de cette adaptation conduisent à l'apparition des épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

- Le maintien d'une glycémie normale résulte d'un équilibre entre l'utilisation du glucose par les différents tissus et les apports endogènes et exogènes de glucose.

2.2.1. Glycémie :

Le taux de glucose dans le sang veineux ombilical atteint 70 à 80 % de la glycémie maternelle.

La glycémie chute après la naissance, elle atteint un taux minimal à H1 puis augmente à partir de H2-H4 (36). (Figure 9)

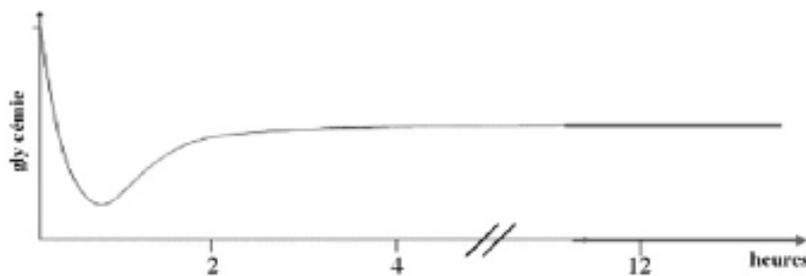


Figure 9 : La variation de la glycémie chez nouveau né à terme après la naissance (36).

La valeur moyenne dans les 6 premières heures de vie post-natal se situe entre 0.55 et 0.8 g/l chez le nouveau né normal à terme et de 0.40 à 0.50 g/l chez prématuré.

Lorsque l'alimentation est débutée, la glycémie s'élève pour se stabiliser autour de 0.80 - 0.90 g/l après 24h chez le nouveau né à terme et un peu moins chez le prématuré. En fait, les valeurs normales varient selon le terme, et le caractère eutrophique ou non (37).

2.2.2 Production hépatique de glucose :

Le foie est l'organe essentiel du maintien de l'homéostasie glucidique car il produit du glucose à partir de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse.

Ces deux fonctions sont étroitement contrôlées par l'insuline et le glucagon durant la fin de la gestation et la période post-natale immédiate.

Chez le fœtus proche du terme, un rapport insuline/glucagon élevé favorise le stockage du glycogène et inhibe la glycogénolyse.

A la naissance, l'inversion rapide de ce rapport et l'augmentation des catécholamines stimulent la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

Le glucose - 6 - phosphatase (G 6-pase) joue un rôle central dans la production hépatique de glucose. Elle convertit le glucose 6-phosphate en glucose qui est la forme moléculaire libérée hors de la cellule.

Les estimations les plus fiables de la production hépatique de glucose à la naissance, réalisées avec des traceurs non recyclés, se situent autour de 5 à 6 mg/kg/min (38). Cette valeur est élevée comparativement à celle de l'adulte qui est de 2 mg/kg/min (39).

Chez le nouveau-né à terme, le glycogène hépatique accumulé à partir du 4^{ème} mois de grossesse et, pour la majorité pendant le dernier mois de gestation, est épuisé au cours des 12 premières heures de vie. Ainsi, dans les premières heures qui suivent la naissance, la production hépatique de glucose s'effectue majoritairement à partir du glycogène, puis la néoglucogenèse devient la source essentielle de glucose.

L'activité des enzymes de la néoglucogenèse est présente chez le fœtus proche du terme, exceptée celle de la phospho-enol-pyruvate-carboxy-kinase (PEPCK) considérée comme l'enzyme limitante.

L'augmentation du glucagon et la chute de l'insuline plasmatique secondaire au stress de la naissance entraînent une diminution du rapport insuline/glucagon qui est à l'origine de l'induction d'une synthèse de novo de la PEPCK et de l'augmentation de son activité (32). Les principaux substrats néoglucogéniques sont l'alanine, le pyruvate, le lactate et le glycérol.

L'efficacité de la néoglucogénèse est dépendante non seulement de la disponibilité de ces précurseurs, mais aussi d'une oxydation efficace des acides gras libres (AGL) au niveau du foie. Les AGL sont libérés dès la naissance à partir du tissu adipeux du nouveau-né, puis sont fournis par l'alimentation lactée. L'oxydation des acides gras produit de l'acétyl-CoA, activateur de la pyruvate carboxylase, et des équivalents réduits (NADH) qui déplacent l'équilibre réactionnel dans le sens de la néoglucogénèse(32). (Figure 10)

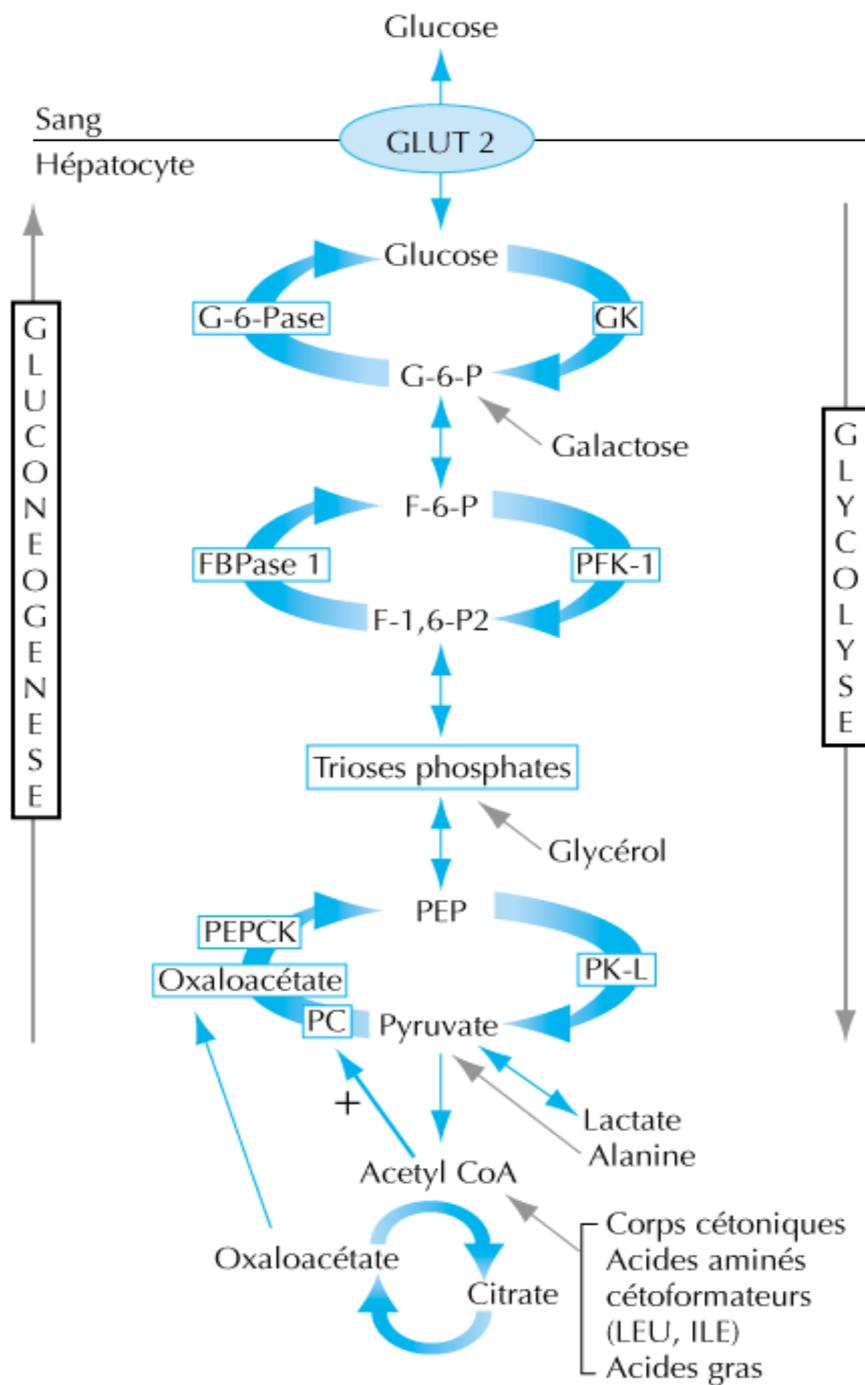


Figure 10 : La glycolyse et la néoglucogénèse. (40)

2.2.3 Consommation tissulaire de glucose et son transport :

La consommation de glucose par l'organisme du nouveau-né à terme est très élevée, en moyenne de 9 g/kg/j, soit 3 fois celle d'un organisme adulte (40), la différence est due essentiellement à l'importance de métabolisme oxydatif cérébral car le cerveau présente 12 % du poids du corps du nouveau né contre 2 % seulement chez l'adulte.

En moyenne le cerveau néo-natal consomme en moyenne 7,9 g/kg/j de glucose, une valeur à peine inférieure à la production hépatique de glucose, le mécanisme oxydatif cérébral représente 80 à 90 % de la dépense calorique basale chez le nouveau-né alors qu'il ne représente que 23 % chez l'adulte. Comme pour le cerveau, le métabolisme rénal et érythrocytaire du glucose est indépendant de l'insuline, il représente 7 à 8 % de la consommation tissulaire totale.

En revanche, le muscle et le tissu adipeux ont un métabolisme oxydatif dépendant de l'insuline, mais peu important puisqu'il représente respectivement 3 à 4 % et 1% de la consommation totale.

Ainsi en période néonatale, 95 % de l'utilisation tissulaire en glucose est indépendante de l'insuline (41).

Après la naissance, les 4 isoformes principales GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3 et GLUT 4 apparaissent dans les différents tissus. Leur expression est tissu-spécifique, en rapport avec le métabolisme du glucose particulier à chaque tissu (42). (Figure 8)

2.2.2 Apports exogènes de glucose :

Au cours des 2 premiers jours de vie post-natale, la mère fournit à son nouveau-né seulement quelques dizaines de millilitres de colostrum : de 80 à 120 ml/kg/j, le nouveau-né ne reçoit donc en 24 h que 4 à 6 g de lactose par Kg par voie digestive.

Le lactose, composé en proportion équimoléculaire de glucose et de galactose, est la source unique de glucides alimentaires dans la vie post-natale.

L'apport alimentaire en glucose ne couvre donc que 20 à 40 % de besoins journaliers en glucose des tissus du nouveau-né, la capacité de conversion du galactose en glucose par le foie est particulièrement développée dans les premiers jours de vie. Les apports glucidiques sont supérieurs lorsque le nouveau-né reçoit une alimentation lactée de substitution.

2.3 Sécrétion de l'insuline :

L'insuline participe au contrôle du métabolisme énergétique et, en particulier, du métabolisme du glucose. C'est la seule hormone hypoglycémisante.

Le gène de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 11.

La préproinsuline, une molécule précurseur, est produite par le réticulum endoplasmique des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Cette molécule est ensuite clivée en pro insuline, et transportée dans l'appareil de Golgi, où elle est stockée dans des granules sécrétoires. (Figure 11)

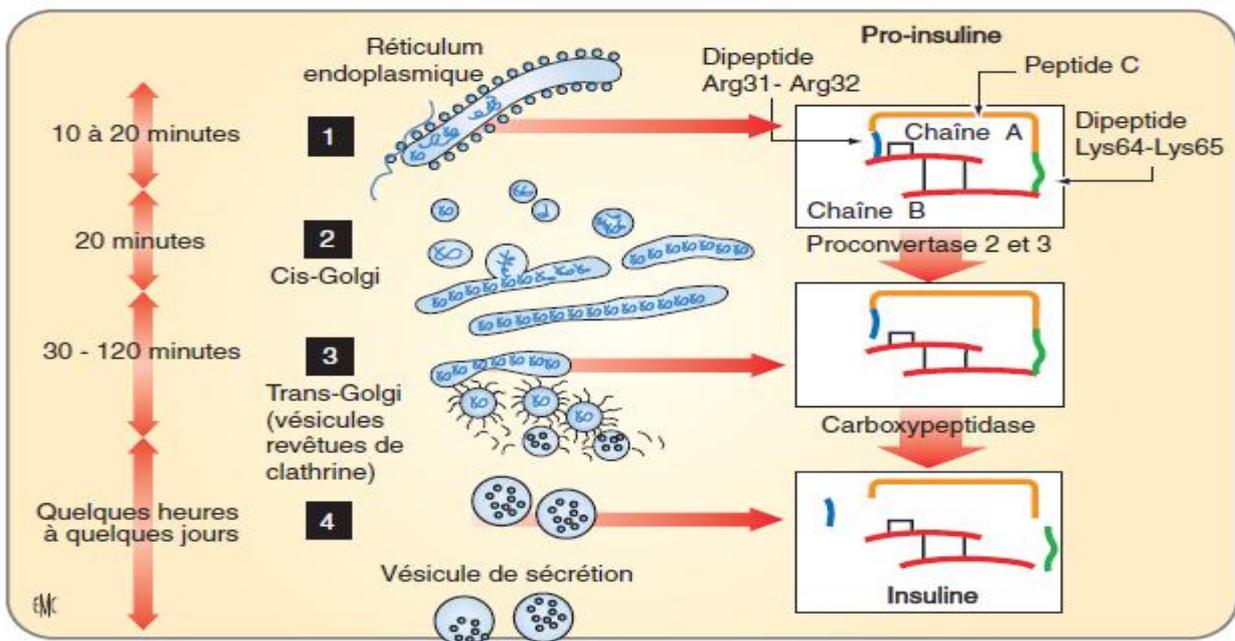


Figure 11 : Les différentes étapes de la biosynthèse de l'insuline. (43)

La maturation de ces granules aboutit à l'insuline, peptide composé de 2 chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures, et à un petit peptide, le C-peptide. (Figure 12)

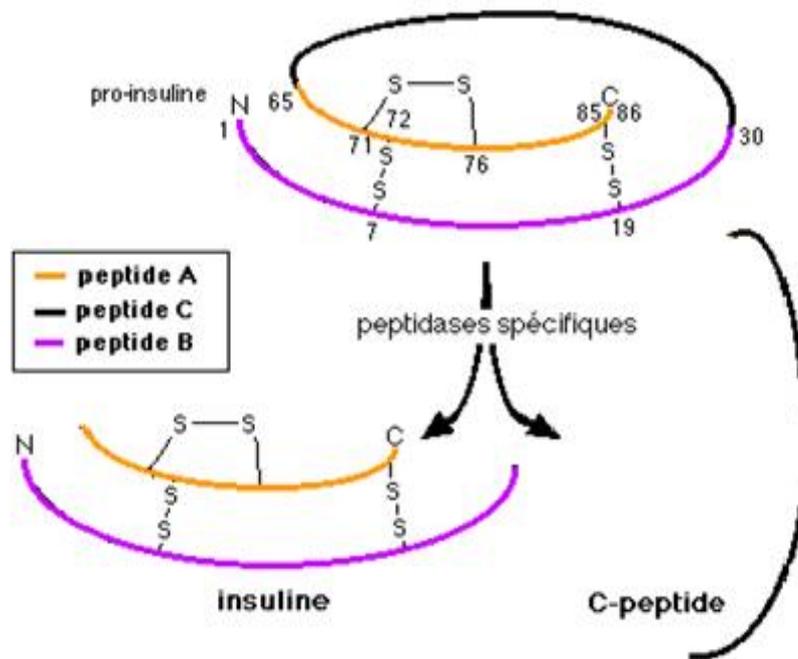


Figure 12 : La structure de l'insuline. (44)

L'insuline circule sous forme libre dans le plasma, et possède une courte demi-vie de l'ordre de quelques minutes en raison d'un important effet de premier passage hépatique.

Le glucose est le principal stimulant de la sécrétion d'insuline. Il entre dans la cellule bêta par diffusion passive, facilitée par le transporteur GLUT 2, est phosphorylé en glucose-6-phosphatase par la Glucokinase et métabolisé en ATP via le cycle de Krebs dans la mitochondrie ou via la glycolyse.

Il en résulte une augmentation du rapport ATP/ADP qui entraîne une fermeture des canaux potassiques situés dans la membrane cellulaire. La diminution de l'efflux de potassium couplé à un influx de sodium, induit une dépolarisation de la membrane cellulaire en augmentant le voltage intracellulaire de -70mV à 0 . Les canaux calciques voltage-dépendants s'ouvrent, facilitant l'influx de calcium dans la cellule : l'augmentation de calcium intracellulaire entraîne alors l'exocytose des vésicules de l'insuline nécessaire au maintien de l'homéostasie glucidique (45).

(Figure 13)

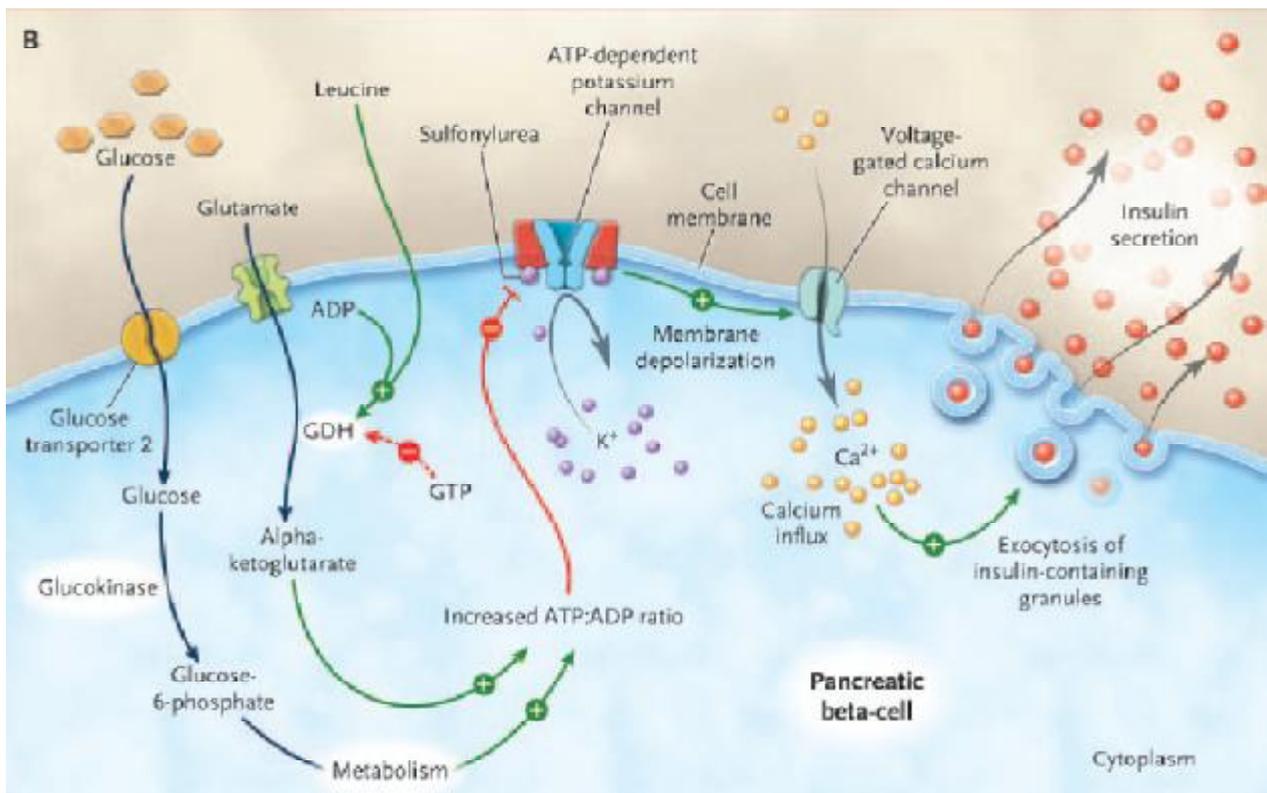


Figure 13 : La régulation de la sécrétion d'insuline dans la cellule bêta. (45)

2.4 Fonctionnement des canaux potassiques :

Les canaux potassiques sont très largement exprimés dans l'organisme. Le rôle le mieux caractérisé de ces canaux se situe au niveau des cellules β pancréatiques, où les modifications de l'activité du canal, induites par le métabolisme, jouent un rôle essentiel dans la sécrétion d'insuline.

Les canaux potassiques sensibles à l'ATP sont des complexes protéiques hétéro-octamériques composés de quatre pores formant la conductance potassique (Kir) entourés de quatre sous-unités régulatrices (SUR) (figure 14). Ils sont localisés dans la membrane externe et la membrane du sarcolemme (46-48).

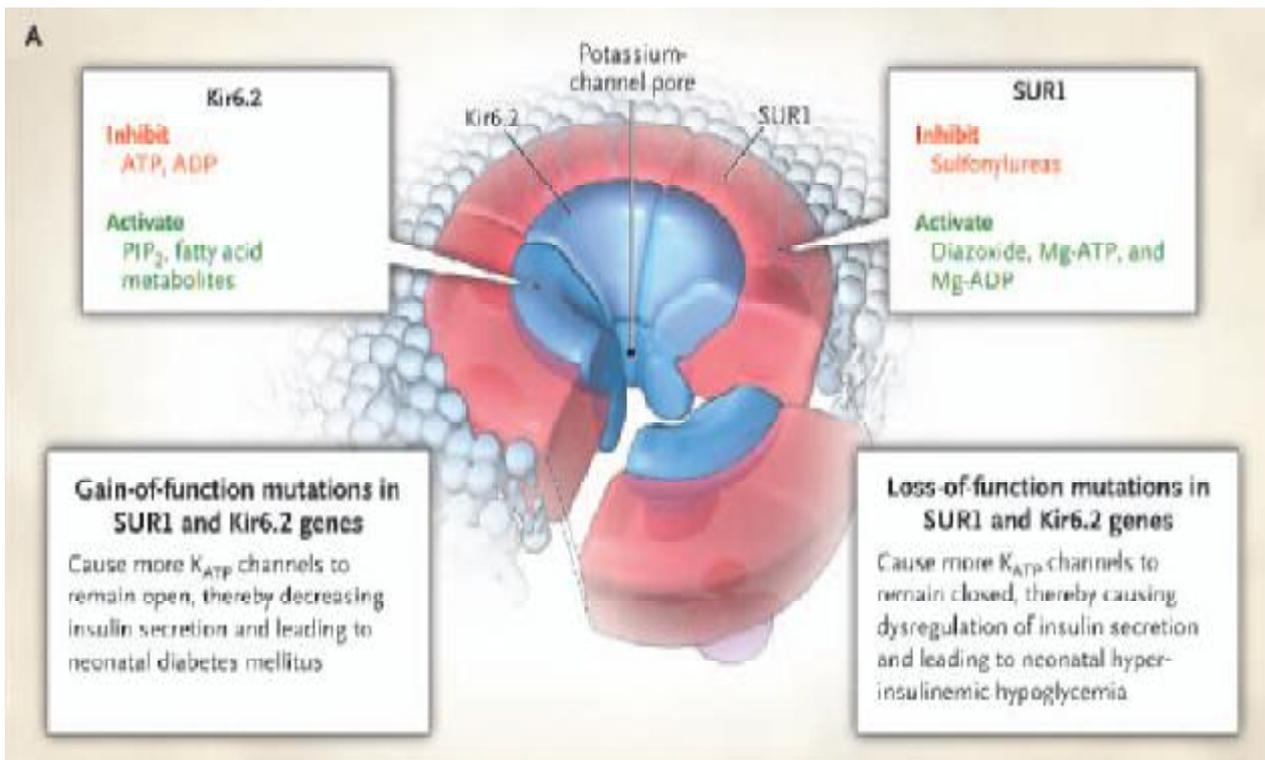


Figure 14: Le canal potassique de la cellule bêta. (45)

Les sous-unités régulatrices SUR sont des protéines transporteuses de la famille ABC (ATP Binding Cassette). Leur composition est différente selon les tissus :

- SUR 1 se trouve au niveau des cellules bêta du pancréas et les cellules nerveuses.
- SUR 2A sur les cardiomyocytes.
- SUR 2 dans les cellules musculaires.

L'isoforme Kir 6.2 est la plus répondue et se trouve au niveau des cellules bêta du pancréas, du cerveau, du cœur et des cellules musculaires striées. Kir 6.1 est présent dans les cellules musculaires lisses et les astrocytes.

Le domaine transmembranaire 0 (TMD0) de SUR1 interagit physiquement et fonctionnellement avec Kir 6.2 pour moduler l'ouverture et la fermeture du canal (49,50).

Les deux domaines transmembranaires 1 et 2 contiennent les domaines de liaison aux nucléotides (NBD1 et 2). (Figure 15)

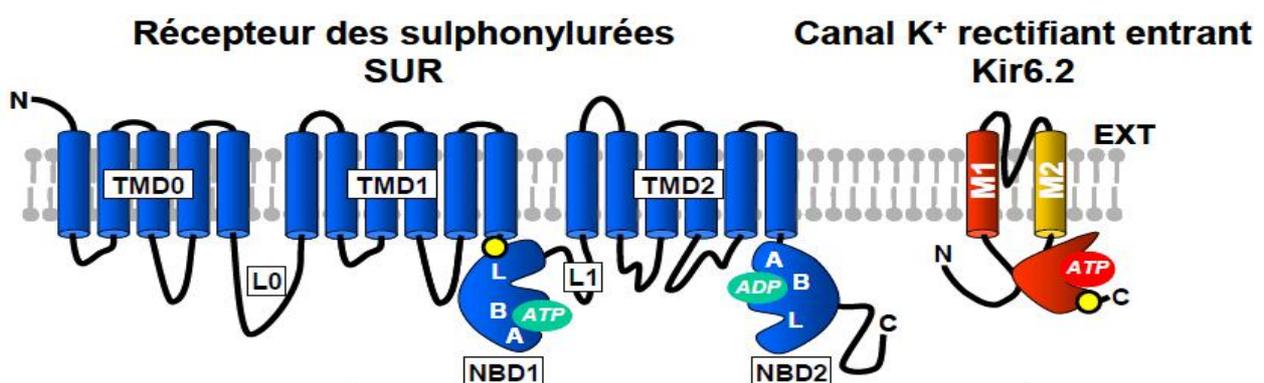


Figure 15: Domaine de liaison aux nucléotides NBD du canal potassique de la cellule bêta. (51)

L'activité du canal est déterminée par l'interaction entre les sous-unités et l'ATP ou l'ADP. Les ions Magnésium (Mg^{2+}) ont également un rôle clé.

Ce mécanisme est très complexe. La liaison de l'ATP seul à Kir 6.2 inhibe l'activité du canal alors que la liaison de l'ATP complexé aux ions Mg^{2+} à SUR1 contrebalance l'inhibition en augmentant l'ouverture du canal (52, 53). Des perturbations dans cette activité électrique sont prédictives d'un défaut de sécrétion d'insuline et entraîne des niveaux sériques d'insuline inappropriés à la concentration de glucose. Une hyperexcitabilité persistante entraîne une hypersécrétion d'insuline et un tableau d'hyperinsulinisme (54).

Inversement, une hypoexcitabilité peut entraîner une suppression de la sécrétion d'insuline et un diabète par une situation en miroir : l'absence de capacité du glucose à entraîner une activation de la conductance potassique par une sensibilité réduite à l'ATP entraîne une incapacité à dépolariser la membrane de la cellule bêta et donc à activer les canaux calciques voltage dépendants. Il en résulte l'incapacité à sécréter l'insuline (55).

Les canaux potassiques sensibles à l'ATP sont les liens critiques entre les métabolismes cellulaires et l'activité de la cellule bêta.

B. DIABETE NEONATAL :

1. Définition :

Le diabète néonatal est une pathologie rare observée chez environ 1 nouveau-né sur 300 000 à 400 000 (2, 56, 57).

Il constitue une altération métabolique grave chez les nouveau-nés atteints, caractérisée par des hyperglycémies modérées à sévères, liée à l'insuffisance ou à l'absence d'insuline circulante, et dont la découverte survient dans les six premières semaines de vie, au moins deux semaines avec un recours à l'insulinothérapie (57). Cependant, d'authentiques cas de DNN se révèlent après l'âge de 6 semaines et l'âge de début a été élargi récemment jusqu'au six 1^{er} mois de vie (58).

Le DNN n'est pas secondaire à un processus auto immunitaire mais possède une origine monogénique. On ne trouve pas d'auto anticorps spécifiques du DT1 chez ces patients et la fréquence des haplotypes HLA de classe II qui prédisposent au DT1 est identique à celle de la population générale (59, 60). (Tableau 1)

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques de DT1, DT2, et de DNN. (61)

Caractéristiques	DT1	DT2	DNN
Génétique	polygénique	polygénique	monogénique
Age de diagnostic	Durant l'enfance avec un pic à l'âge pré pubertaire	fréquemment à la puberté	Premières semaines de vie
Fréquence parmi tous les diabètes de l'enfant	>90 %	<10 %	<1 %
Début	Aigu, rapide	variable mais souvent insidieux	variable
Auto-immunité	Positive pour type 1A	négative	négative
cétose	fréquente	rare	Assez fréquente
poids	amaigrissement	obésité	hypotrophie
ATCD familial de diabète	2 - 4 %	80 %	26 - 34 %

Deux formes cliniques principales ont été individualisées en fonction de la nécessité ou non de continuer l'insulinothérapie après une période de plusieurs mois :

- Une forme transitoire (DNNT) où l'insulinothérapie peut être arrêtée, en règle avant l'âge de 18 mois, mais prédisposant en général à la récurrence d'un diabète sucré au moment de la puberté et à l'âge adulte.
- Une forme permanente (DNNP) où la sécrétion d'insuline devient insuffisante très tôt après la naissance et on n'observe aucune rémission.

Les découvertes récentes dans le domaine de la biologie du développement du pancréas ont permis de mieux comprendre l'origine des différentes formes de DNN, ainsi les hypothèses retenues pour expliquer la survenue d'un DNN invoquent des causes génétiques affectant la production d'insuline ou les processus de sécrétion d'insuline.

Ces connaissances permettent de poser un diagnostic précis par l'analyse génétique et de donner un pronostic quant à l'évolution du diabète.

2. Epidémiologie :

Le diabète néonatal peut se rattacher à la catégorie des maladies orphelines.

Sa fréquence est estimée à 1/400 000 à 1/500 000 naissances en Europe (62) :

- son incidence peut atteindre jusqu'à 1/260 000 dans certains pays (63).
- En France, elle est de 1/450 000 naissances. (64)
- Le DNNT représente 50 à 70 % des cas de DNN. (Tableau 2)

Tableau 2: Les DNN par cas rapportés en Europe. (1)

Auteurs	DNNT	DNNP	Nombre de cas
Zeller et al. (1994)	15	4	19
Mûlhendal et al (1995)	31	26	57
Shield et al. (1997)	3	8	11
Marquis et al. (2000)	9	4	13
Cavé et al. (2000)	33	-	33
Temple et al. (2000)	30	-	30
Hermann et al. (2000)	3	3	6
Taux	124	45	169
%	74%	26%	100%

Des études réalisées en Hollande, Pologne et au royaume uni, ont montré l'augmentation de l'incidence de DNNP avec les années. (Figure 16)

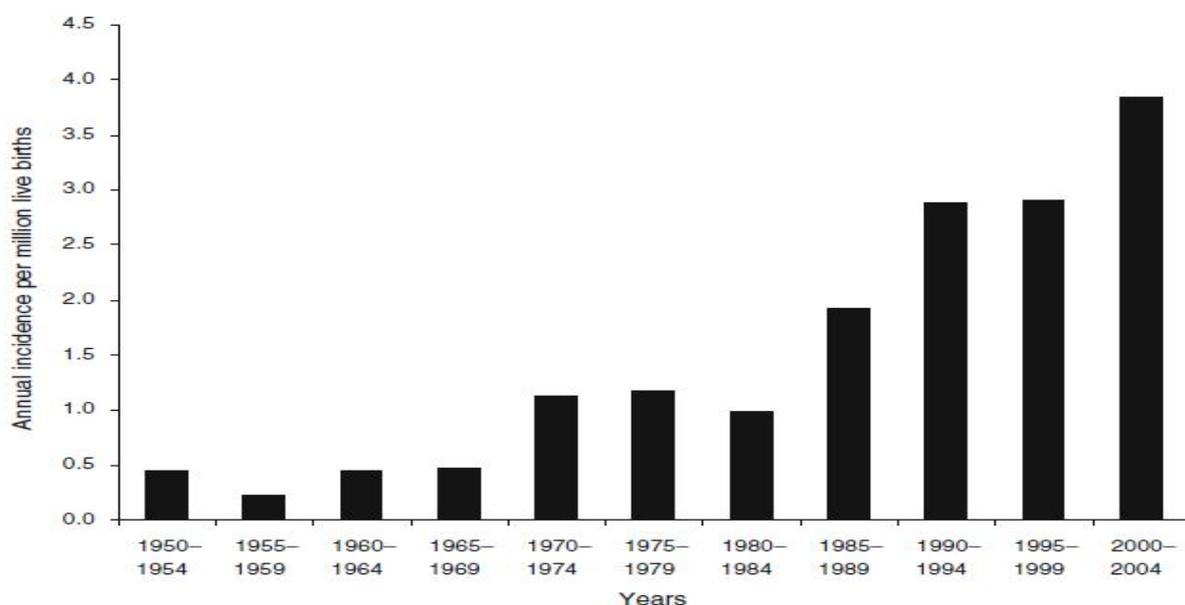


Figure 16 : L'incidence annuelle de DNNP par million de nouveau né par 5 ans depuis le 1 janvier 1950 au 31 décembre 2004, en Hollande, Pologne et au royaume uni (63).

Peu d'études épidémiologiques sur le DNN ont étudié le facteur de sexe ratio. Une étude portant sur une cohorte de 30 malades atteints du DNNT, a montré que le nombre de filles ou de garçons atteints était approximativement égal (64).

3. Description clinique :

3.1 Description clinique du DNNT :

Le DNNT est une anomalie de l'ontogenèse de la production d'insuline qui se corrige après la naissance. Cette forme clinique rend compte de 50 à 70 % des cas de DNN (62, 63).

La découverte peut être :

- Fortuite lors de la surveillance systématique de la glycémie chez des nouveaux nés hypotrophes.
- Ou dans le cadre d'un tableau d'hyperglycémie, d'une mauvaise prise de poids.
- Ou parfois dans le cadre d'une déshydratation s'installant après la naissance.

C'est le cas de Haytam pour les 2 dernières circonstances.

Le RCIU est la règle, La majorité des nouveaux nés avec un DNN ont un petit poids de naissance souvent associé à une absence de masse graisseuse, 32 sur 44 nouveaux nés (80%) étaient petits pour l'âge gestation $-2DS$, 41/44 nouveaux nés avec un DNNT soit 91% (62).

Dans d'autre étude, le contexte de RCIU est très fréquemment retrouvé, présent dans 75% (65) à 83% des cas (66). (Tableau 3)

Notre cas rejoint ces données, le nouveau né avait un poids à la naissance de 2800g (10^{ème} p) pour une taille de 47 cm (5^{ème} p) et un PC de 32.5 cm (5^{ème} p).

L'âge moyen de découverte varie entre 3 et 9 jours (65-68).

Dans le cas de notre observation l'âge de découverte est un peu plus tard : 15 jours, cela peut être expliqué par le retard de consultation.

Une macroglossie est associée à un tableau de DNNT dans 20% des cas (69). Notre cas est inclus dans ces 20%.

3.2 Description clinique du DNNP :

La forme définitive de DNN est moins fréquente que la forme transitoire : 30 – 50 % des DNN.

Par définition, le diabète apparaît pendant la période néonatale et persiste ensuite sans aucune phase de rémission.

L'âge médian au diagnostic est de 27 jours (67).

Chez un nouveau-né diabétique sans dysmorphie, aucun signe clinique ne permet de prédire le caractère transitoire ou définitif du diabète, quoique le RCIU, constant dans le DNNT du phénotype 6q (74%), manque parfois en cas de DNNP (36%) (67). (Tableau 3)

Les signes de découverte sont communs avec le DNNT avec :

- Une hyperglycémie.
- Une perte de poids, une polyurie et/ou une déshydratation.
- La cétonurie est rare.

Plusieurs syndromes distincts ont été individualisés dans le contexte du DNNP, dont les mécanismes moléculaires de certaines d'entre eux ont été élucidés.

Tableau 3 : Comparaison de divers signes de DNNT et DNNP dans la cohorte française (n=50) étudié par Metz et al en 2002 (57).

	DNNP n = 21	DNNT n = 29	p	Notre observation
Terme (semaine)	39.2 ± 1.6	38.2 ± 2.2	p = 0.15	39 SA + 2J
Poids de naissance (cm)	2497 ± 690	1987 ± 510	p < 0.006	2800g
Taille à la naissance (cm)	47.5 ± 2.4	44.3 ± 3.4	p < 0.006	47 cm
Périmètre crânien (cm)	33 ± 1.9	31.5 ± 1.8	P < 0.02	32.5 cm
RCIU	n = 7/19 36 %	n = 20/27 74 %	P < 0.03	RCIU
Age médian de diagnostic (jours) (extrêmes)*	27 (1 - 127)	6 (1 - 81)	P < 0.01	15 J
Dose initiale d'insuline	1.4 ± 1.2	0.6 ± 0.25	p < 0.006	0.2 UI/kg/J

*Etant donné le caractère non gaussien de la distribution des âges dans la population étudiée, un test non paramétrique, le test U de Man-Whitney a été utilisé pour comparer l'âge dans les 2 groupes.

4. Biologie :

4.1 Affirmer le diabète :

∅ La glycémie est élevée (5 g/l \pm 3.5) (65).

∅ La glycosurie détectée à l'aide d'une bandelette réactive est abondante.

∅ une acétonurie est parfois présente (aucun cas de l'étude de Temple et al. (65) et 1/3 des cas pour l'étude de Metz et al. (66)). La présence d'une acidocétose au diagnostic est plus fréquente dans le DNNP.

∅ Dans notre observation :

- Les chiffres glycémiques sont compris entre 2.49 g/l et 2.87 g/l.
- La glycosurie est à 12,14g/l.
- L'acétonurie est négative ce qui rejoint les données de Temple et al.

4.2 Affirmer le caractère insulino-prive du diabète :

∅ En pratique courante, l'évaluation de l'insulinosécrétion résiduelle est inutile (c'est pour cette raison que le dosage de l'insulinémie et du peptide C n'ont pas été demandé chez Haytam) mais importante dans le cadre des investigations et des études cliniques.

∅ Le dosage d'insulinémie est bas étant donné le niveau de la glycémie.

∅ Le peptide C est physiologiquement bas à cet âge (0,12 \pm 0,02 pmol/ml) (70). Il est difficile d'interpréter des valeurs basses chez un nouveau-né diabétique. Une valeur supérieure à 0,2 pmol/l semble de bon pronostic.

4.3 Affirmer la nature non auto-immune du diabète :

Les recherches d'auto anticorps et d'haplotype HLA de classe II associés au DT1 sont négatives, confirmant bien que la pathogénie de cette pathologie révèle un défaut de développement et/ou de fonctionnement de la cellule bêta (65, 66, 71).

Chez Haytam La recherche des auto anticorps anti-îlots de Langerhans et les haplotypes HLA de classe II n'ont pas été faits vu le manque de moyens.

4.4 Rechercher les troubles hydroélectriques associés :

L'hyperglycémie, du fait de la glycosurie associée, entraîne une déperdition ionique ce qui explique les perturbations hydro-électriques.

4.4.1 La Natrémie :

Elle est normale ou basse (une hyponatrémie à 131 mmol/l est notée dans le cas de Haytam), selon l'importance des pertes hydriques et sodées respectives, et selon la glycémie, mais la déplétion sodée au sein de l'organisme est constante.

La perte rénale de sodium résulte de la diurèse osmotique (glycosurie massive) et de l'excrétion urinaire des acides cétoniques sous forme de sels de sodium. Elle est favorisée par le défaut de réabsorption tubulaire de sodium au niveau de l'anse de Henle du fait de la carence en insuline et de l'immaturité des reins.

4.4.2 La kaliémie :

Bien que les valeurs de la kaliémie soient variables (basses, normales, voire élevées du fait de l'acidose), la déplétion potassique dans l'organisme est constante.

Elle résulte de la polyurie osmotique, de l'hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie. Elle est aggravée par l'instauration du traitement insulinique qui entraîne un mouvement du potassium du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire.

4.5 Autres anomalies biologiques:

La concentration plasmatique des acides gras libres et des triglycérides est élevée.

La numération formule sanguine peut montrer une polynucléose neutrophile ne témoignant pas obligatoirement d'un processus infectieux (stimulation par les catécholamines et les glucocorticoïdes).

5. Radiologie :

L'échographie : est un examen de choix pour l'évaluation initiale, simple et non invasif permettant de mettre en évidence une agénésie ou une hypoplasie du pancréas et de rechercher dans ce cadre des malformations associées.

Dans notre observation l'échographie a objectivé un pancréas en place avec absence de malformations associées.

La TDM : dans les cas difficiles, il est indispensable de compléter par une TDM pancréatique.



Absence de tissu pancréatique

Figure 17 : Coupe scanographique passant par le pancréas montrant l'absence de tissu pancréatique chez un nouveau né qui présente un DNN. (72)

6. Mécanismes moléculaires :

6.1 Les mécanismes moléculaires du DNNT :

La plupart des cas de DNNT sont sporadiques, une histoire familiale de diabète est trouvée dans environ 1/3 des observations décrites.

Dans tous les cas familiaux rapportés, la transmission est d'origine paternelle, bien que le père ne soit pas forcément affecté par la maladie (62, 74).

La recherche d'anomalie du chromosome 6 devient donc un test diagnostic potentiellement intéressant pour préjuger la forme transitoire ou définitive du diabète (56).

6.1.1 Anomalie du chromosome 6 : maladie de l'empreinte :

Dans le cas du DNNT un défaut épigénétique du chromosome 6 est la cause de 90% des cas.

Le terme épigénétique définit les modifications transmissibles de l'expression des gènes, qui ne s'accompagnent pas de changement des séquences nucléotidiques.

La disomie uniparentale du chromosome 6 d'origine paternelle est la première anomalie génétique à avoir été associée au DNNT, ensuite une duplication partielle du bras long du chromosome 6 d'origine paternelle a été mise en évidence chez certains patients (71, 74), ainsi que des anomalies de méthylation. (Figure 18)

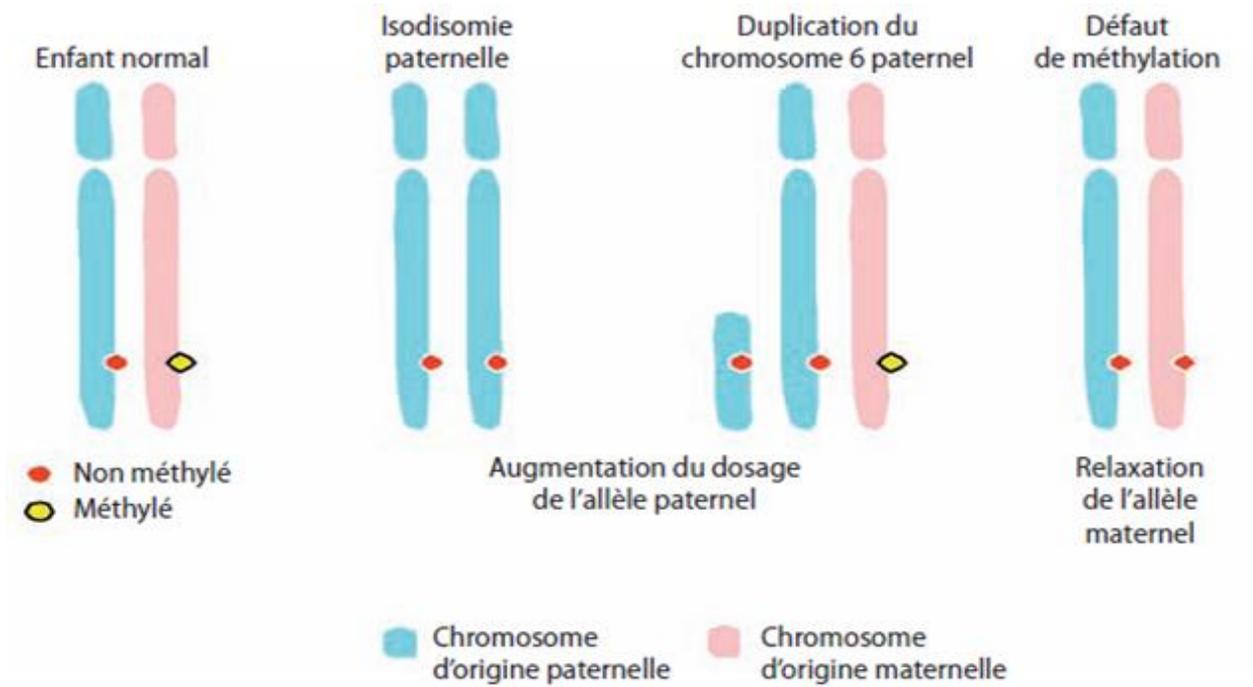


Figure 18 : Les mécanismes chromosomiques du diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome 6 (75).

6.1.1.1 La disomie uniparentale (DUP) du chromosome 6 :

La DUP est une anomalie chromosomique caractérisée par la présence de deux chromosomes homologues dérivés d'un seul des parents (Figure 19).

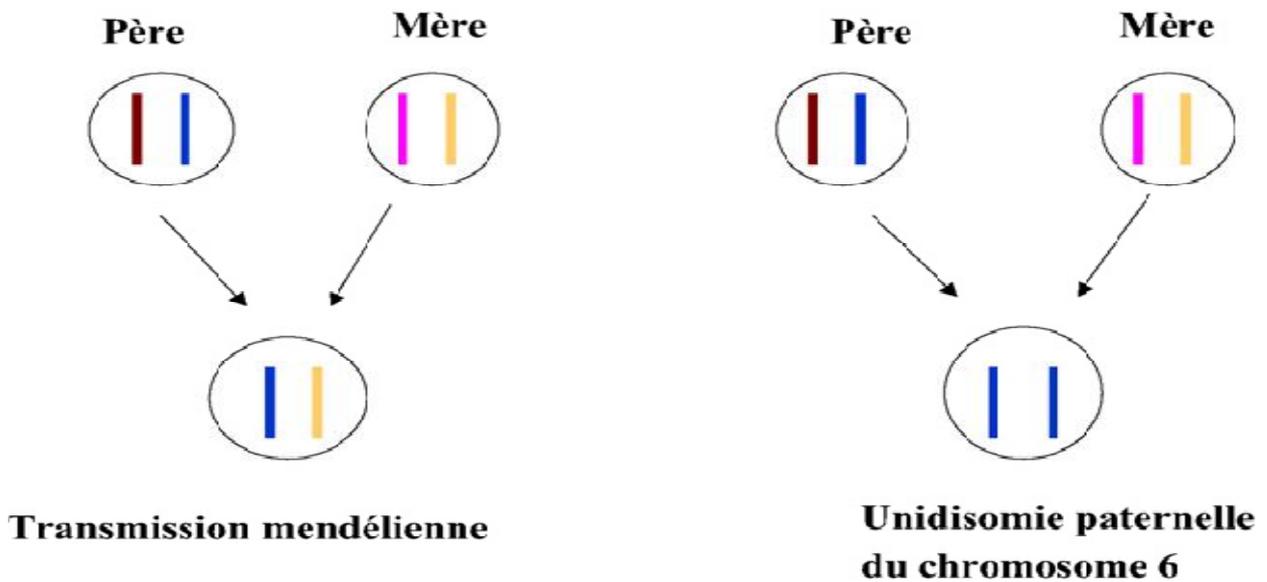


Figure 19 : La DUP du chromosome 6. (57)

En 1995, une DUP du chromosome 6 a été rapportée chez 2 enfants atteints de cette forme transitoire de diabète. Ceci avait amené à proposer l'hypothèse qu'un gène soumis à empreinte et présent sur le chromosome 6 puisse être lié à cette pathologie (73).

Cette disomie était d'origine paternelle menant à l'hypothèse que la surexpression à partir de l'allèle paternel d'un gène situé sur le chromosome 6 pourrait altérer le développement des cellules à insuline et expliquer cette forme transitoire de diabète néonatal (76) par contre une isodisomie d'origine maternelle ne semble pas entraîner de DNNT (77).

La DUP est un événement rare et peut résulter d'anomalie de ségrégation méiotique ou d'événement post-zygotique.

Sur le plan cytogénétique les deux chromosomes apparaissent normaux c'est seulement par l'étude des marqueurs polymorphiques qu'il est possible de révéler cette anomalie.

Dans notre cas, L'étude génétique faite à l'hôpital ROBERT DEBERE à PARIS a été en faveur d'une disomie uniparentale de la région 6q23-24 d'origine paternelle compatible avec la forme transitoire de diabète néonatal.

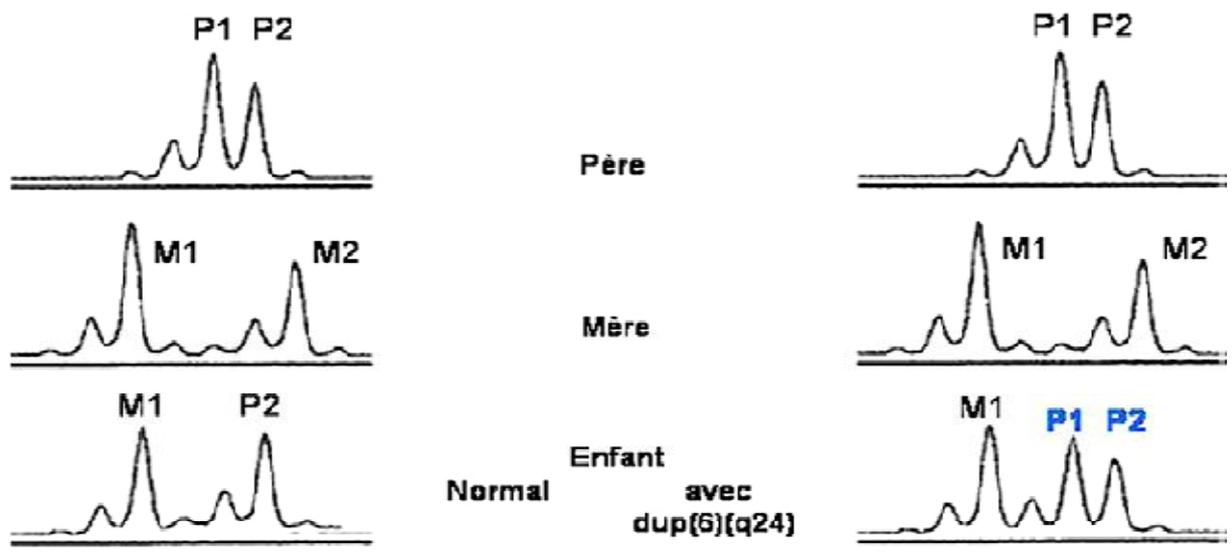
6.1.1.2 La duplication partielle :

Le deuxième type d'anomalie du chromosome 6 responsable de DNNT est une duplication partielle du bras long du chromosome 6 d'origine paternel (6q23-24), ce qui correspond à une trisomie partielle (71, 74, 78) (figure 18).

Dans les cas familiaux rapportés la transmission est toujours d'origine paternelle, alors que le père n'est pas forcément atteint. Plusieurs cas de duplication de la même région du chromosome 6 de la mère ont été mis en évidence chez des patients qui n'avaient pas de DNNT (76, 79).

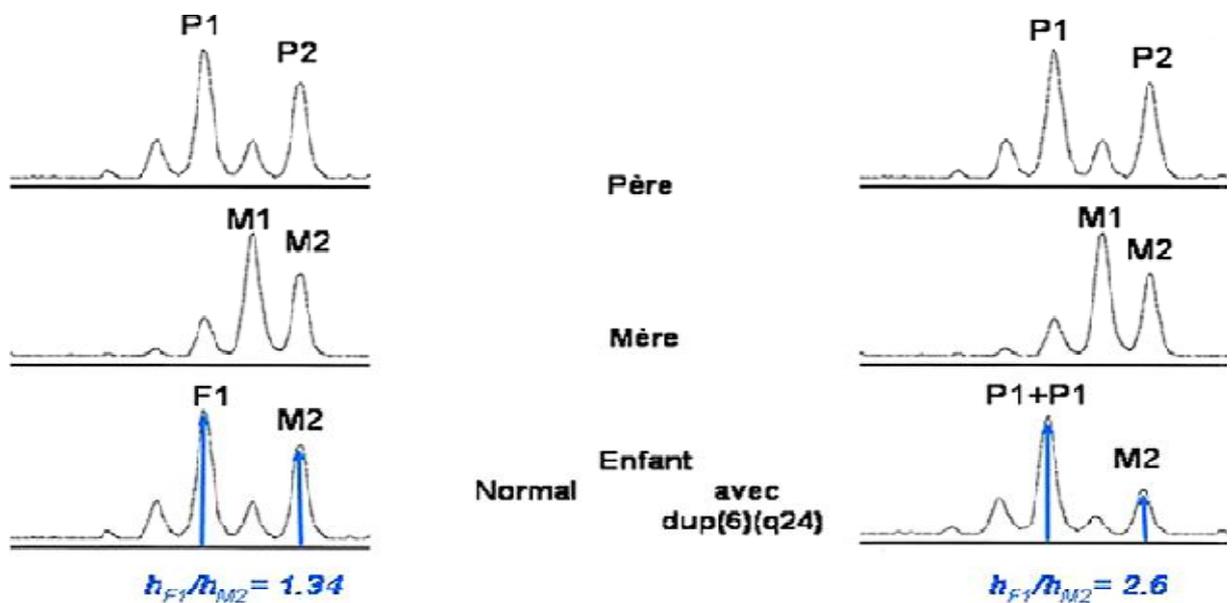
La détermination de la région chromosomique minimale dupliquée chez les patients a permis d'affiner la localisation du gène responsable en 6q24 (75).

Un îlot CpG présentant une méthylation différentielle selon l'origine parentale (caractéristique des gènes soumis à empreinte), a alors été identifié dans cette région (PAC 340H11). Cet îlot n'est pas méthylé sur l'allèle d'origine paternelle, alors qu'il l'est sur l'allèle d'origine maternelle (74). (Figure 20 et 21)



M: Mère; P: Père

Figure 20 : Duplication (6) (q2.4) : transmission de deux allèles (P1 + P2). (57)



M: Mère; P: Père; h: hauteur du pic

Figure 21 : Duplication (6) (q24) : dosage accru de l'allèle paternel (P1). (57)

6.1.1.3 Défaut de méthylation :

Des anomalies de méthylation de l'ADN ont été mises en évidence chez certains malades et pourraient être à l'origine de dérèglement de l'expression d'un ou plusieurs gènes dans le DNNT.

La région critique du DNNT contient des sites riches en répétitions de séquences GC dites îlots CpG.

Certains patients atteints de DNNT, sans autre anomalie apparente du chromosome 6, présentent une absence complète de méthylation de cet îlot (80) (Figure 22).

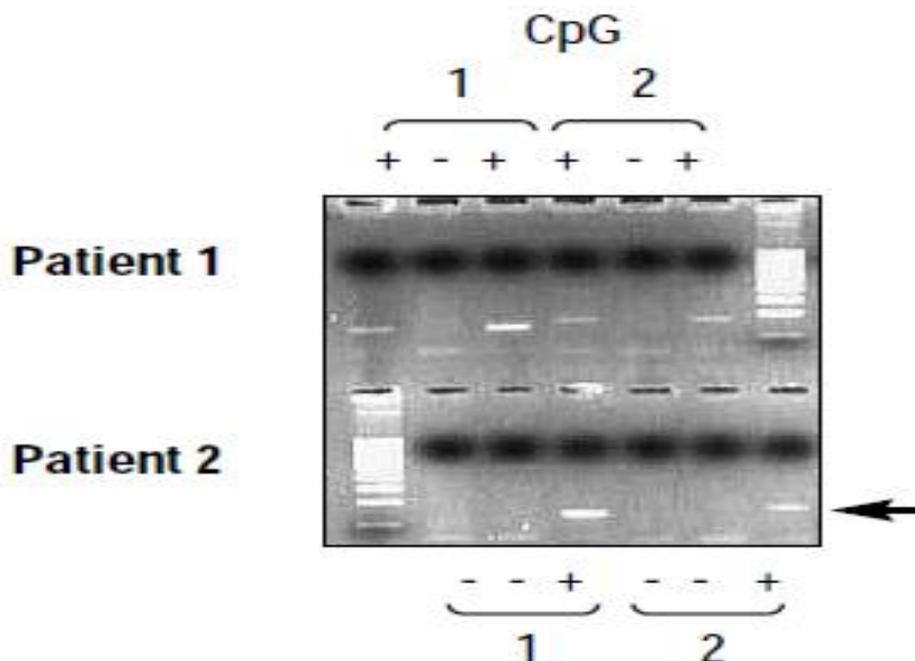


Figure 22 : Détection des anomalies de méthylation PCR et coupure enzymatique par une enzyme de restriction sensible à la méthylation. (57)

Les bases génétiques à l'origine de ce défaut de méthylation ne sont pas connues, mais cette observation est compatible avec une relaxation anormale de l'empreinte maternelle et l'expression des deux allèles du ou des gène(s) en cause (Figure 20, 21, 22).

Tous les cas décrits à ce jour sont sporadiques et l'anomalie de méthylation n'a jamais été retrouvée chez les parents des enfants atteints.

La région candidate du DNNT est d'environ 550 Kb en 6q24, elle est incluse dans un contig de PAC (P1 derived artificial chromosome) entièrement séquencé par Gardner et al. (80) et par Cavé et al. (71).

La mise en évidence de ce site de méthylation différentielle a conduit à l'identification de deux gènes candidats situés à proximité et exprimés exclusivement par l'allèle d'origine paternelle:

- ZAC1/PLAGL1 (Pleomorphic Adenoma of the Salivary Gland gene Like 1), code pour :

- Un facteur de transcription mis en jeu dans la régulation de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose.

- Pour une protéine régulatrice de la transcription des récepteurs PACAP1 médiatrice du contrôle autocrine de la production de l'insuline dans les îlots bêta pancréatiques.

Cependant, aucune mutation de la séquence de ce gène n'a encore été trouvée chez les malades DNNT analysés (80, 81).

- HYMAI (Hydatidiform Mole Associated and Imprinted transcript), dont la fonction n'est pas connue (82).

En utilisant des techniques de transgénèse, un groupe anglais a récemment montré que la surexpression de ces gènes dans le pancréas de souris entraînait une hyperglycémie transitoire chez les souriceaux (83).

Néanmoins, le lien précis entre les anomalies génétiques et le dysfonctionnement de la cellule à insuline reste à comprendre.

6.1.2 Mutation des canaux potassiques : Kir 6.2 et SUR1 (Figure 23, 24)

Le canal potassique sensible à l'ATP joue un rôle crucial dans la stimulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par la cellule bêta pancréatique.

Depuis leur découverte en 2004 (pour Kir 6.2) et 2006 (pour SUR 1), des mutations activatrices de ce canal ont été mises en évidence chez de nombreux patients atteints d'un DNN dont l'anomalie génétique n'avait pas encore été élucidée.

Environ 25 % des cas de DNN de la cohorte française sont dus à une mutation de ce canal conduisant à des formes transitoires ou permanentes de DNN.

Environ 10% des cas de DNNT ne sont pas d'origine épigénétique, mais dus aux mutations des gènes codant pour le canal potassique (K_{ATP}).

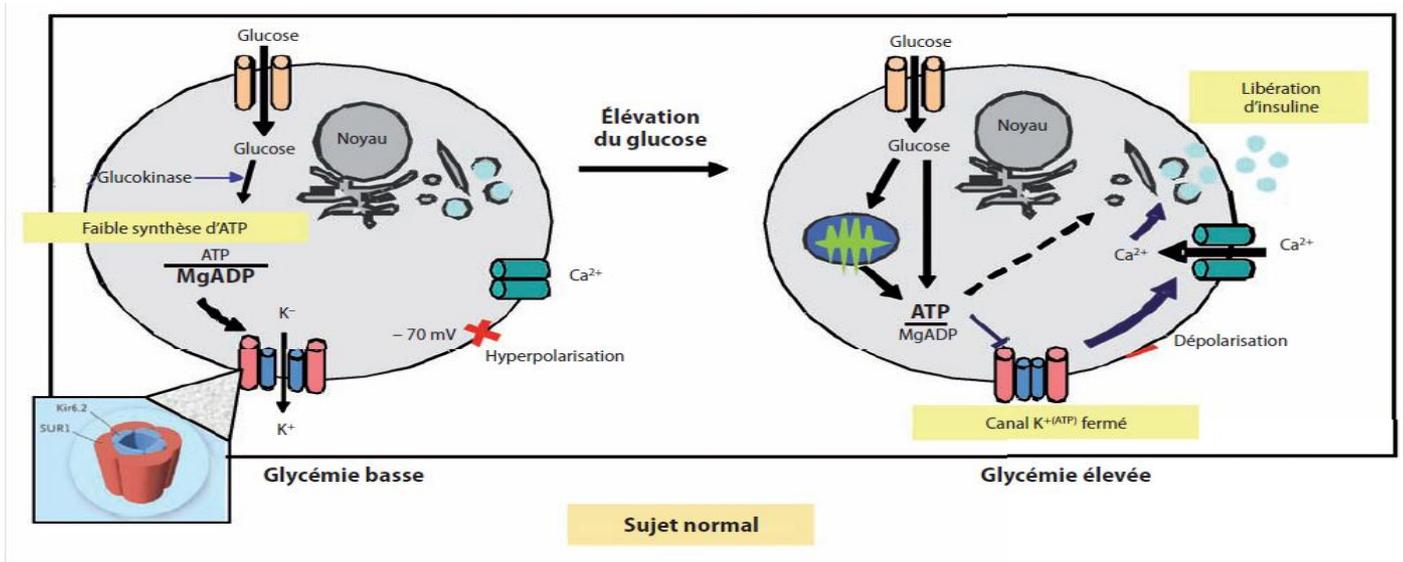


Figure 23 : La régulation métabolique et le rôle des canaux K_{ATP} . (57)

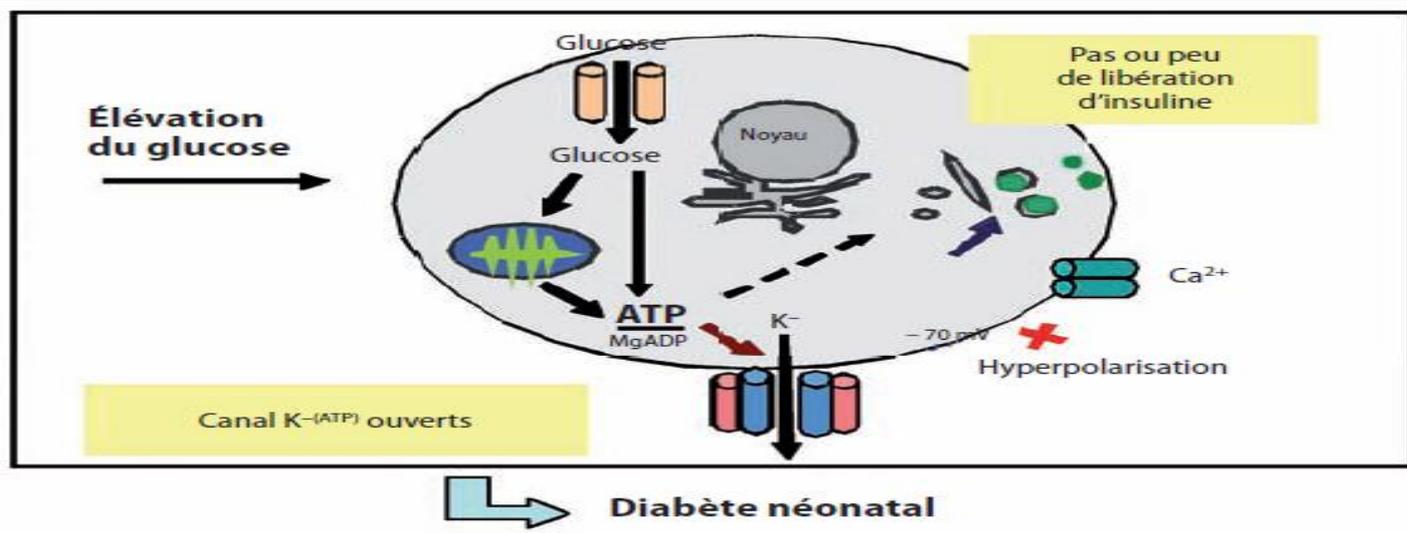


Figure 24 : Les anomalies fonctionnelles du canal K_{ATP} . (57)

6.1.2.1 Mutations de Kir 6.2 :

Le gène codant pour la protéine Kir 6.2 est le gène KCNJ11 localisé sur le chromosome 11 en position 11p15.1.

Des mutations inactivatrices homozygotes du gène KCNJ11 sont identifiées depuis 1996 dans des cas d'hyperinsulinismes congénitaux. Il était logique de chercher par en quelque sorte une image en miroir des mécanismes d'hyperinsulinisme, des mutations dans le gène codant pour la sous-unité Kir 6.2.

Ainsi, des mutations activatrices hétérozygotes du gène KCNJ11 ont été mises en évidence (83, 84) : en 2000, Koster et al. publient le premier cas de DNN chez la souris secondaire à une mutation activatrice de KCNJ11.

Le tableau clinique était sévère avec une acidocétose et une hypo insulinémie, la plupart des souris décèdent dans la première semaine de vie (85).

Les premières études publiées associaient des mutations des canaux potassiques au DNNP, mais des cas de DNNT secondaire à des mutations des canaux potassiques ont été rapportés depuis 2005, mais dans une faible proportion (12 % dans la cohorte française).

L'équipe de Gloyn et al. a publié pour la première fois en 2005 trois cas de mutations hétérozygotes de Kir 6.2 associées à un tableau de DNNT (sur 11 patients dont le gène avait été séquencé), différentes de celles rencontrées dans le DNNP (86).

Dans l'étude de Babenko et al. sur 44 cas de DNNT (87) :

- 2 % étaient secondaires à des mutations de Kir 6.2.
- 15 % étaient secondaire à des mutations de SUR 1.
- 57 % à des anomalies du chromosome 6.

6.1.2.2 Mutations de SUR 1 :

Etant donnée l'importance de l'interaction entre Kir 6.2 et SUR 1 pour le fonctionnement du canal potassique et après la découverte de mutations de Kir 6.2, des mutations de SUR 1 ont été recherchées et mises en évidence depuis 2006.

Très récemment, en collaboration avec le Réseau français pour l'étude du diabète néonatal, les 39 exons constituant le gène du récepteur aux sulfamides SUR1 ABCC8, situé sur le chromosome 11 en position 11p15.1, ont été séquencés chez 34 enfants présentant un diabète néonatal non expliqué par une anomalie génique connue (87), neuf enfants (2 présentant un DNNP et 7 présentant un DNNT) se sont révélés porteurs d'une mutation de ce gène :

- Dans 4 cas, la mutation était transmise par un parent (ces derniers n'ayant cependant développé un diabète qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte).
- Les autres cas étaient porteurs de mutations non présentes chez leurs parents.

Actuellement 11 % des enfants de la cohorte française ont une mutation hétérozygote activatrice du gène ABCC8, dont 50 % sont transmises par l'un des parents. 75% des enfants ont un DNNT.

L'équipe française de Vaxillaire et al. a publié en 2007 une série de 8 cas de DNN par mutation de SUR 1. 6 enfants sur 8 avaient un DNNT (88).

En temps normal, la sous-unité SUR1 diminue la capacité de fermeture du canal potassique. En cas de mutation activatrice de SUR1, la sensibilité à l'ATP est inchangée. En revanche, le canal potassique a une probabilité plus grande de rester ouvert et donc de bloquer la sécrétion de l'insuline.

Une publication récente comparant les caractéristiques de 25 patients présentant un DNNT par mutation de Kir 6.2 ou SUR 1 et de 23 patients avec anomalies du chromosome 6 a confirmée que le poids à la naissance, l'âge au

diagnostic et l'âge de rémission étaient significativement plus élevés dans le groupe présentant des anomalies des canaux potassiques (89).

6.2 Les mécanismes moléculaires du DNNP :

Avant la découverte des mutations des canaux potassiques, l'étiologie de DNNP était rarement mise en évidence, en dehors de la minorité des cas où l'on retrouvait les différentes mutations génétiques déjà connues.

Les causes de DNNP peuvent être classées en trois catégories :

- Secondaire à une réduction de développement du pancréas.
- Secondaire à une réduction de nombre des cellules bêta.
- Secondaire à une réduction de la fonction de la cellule bêta.

6.2.1 Réduction du de développement pancréatique :

6.2.1.1 Agénésie du pancréas et PDX1 (IPF-1) :

Des cas d'agénésie complète ou partielle du pancréas ont été décrits secondaires à des mutations des facteurs de transcription pancréatiques. On compte moins d'une vingtaine de cas dans la littérature (90-94).

La première observation décrite est celle d'un enfant qui avait une agénésie pancréatique avec insuffisance pancréatique endocrine et exocrine sévère.

Sur le plan clinique, le RCIU est quasi constant (93 %), le diabète se révèle le plus souvent dans les deux premiers jours de vie, la cétonurie est rare on observe une insuffisance pancréatique exocrine associée au diabète (92).

Plus de la moitié des enfants présentent d'autres anomalies anatomiques comme une hypoplasie ou une atrophie de la vésicule biliaire ou des malformations cardiaques (92). Plus rarement, une hypoplasie peut s'intégrer dans un syndrome polymalformatif sévère avec une anomalie de la vésicule biliaire mais aussi des atrésies jéjunales et duodénales ou une mal rotation (94).

La mortalité est de 70% (92).

Un autre cas est décrit avec association d'une agénésie pancréatique et de la vésicule biliaire, une hernie diaphragmatique gauche, une malrotation digestif, des anomalies de l'appareil uro-génital, et une communication inter ventriculaire (95).

Un cas familial d'agénésie du pancréas dorsal a été décrit en 1993 chez une mère et ses deux enfants. Les deux enfants n'avaient pas de diabète et la mère a débuté un diabète à l'âge de 39 ans (96).

6.2.1.2 PTF1A (pancreas specific transcription factor 1A):

Des mutations homozygotes du gène PTF1A ont été mises en évidence dans deux familles comportant des DNN chacune consanguine (97, 98).

Cette mutation entraîne la fabrication d'une protéine PTF1A tronquée dans sa partie C-terminale, domaine crucial pour son fonctionnement.

Le tableau clinique comporte L'association de :

- Un RCIU sévère.
- Une microcéphalie avec une agénésie ou hypoplasie du cervelet.
- Un DNN avec une agénésie du pancréas.

Tous les individus affectés sont décédés avant l'âge de 4 mois (99).

6.2.1.3 HNF1- β :

L'association d'une mutation non hétérozygote de HNF1- β avec un diabète néonatal et des kystes rénaux a été décrite pour la première fois en 2004 (100).

Récemment, un séquençage du gène HNF1- β a été effectué chez 27 patients présentant un DNNP sans étiologie retrouvée.

Une mutation hétérogène a été retrouvée chez un patient dont le diabète avait été découvert à 17 jours de vie, qui présentait un RCIU, une atrophie pancréatique et une insuffisance pancréatique exocrine modérée (101).

De façon plus courante, les mutations de HNF1- β sont associées à des kystes rénaux, un diabète de type MODY 5 (moins constant, avec une moyenne d'âge au moment de la découverte de 26 ans), et parfois des anomalies du tractus génital (101). Les phénotypes observés sont très hétérogènes.

6.2.2 Réduction du nombre de cellules bêta :

6.2.2.1 syndromes de Wolcott-Rallison :

Le syndrome de Wolcott-Rallison est une entité rare. En 1972, Wolcott a décrit pour la première fois 2 frères et 1 sœur qui avaient un diabète sucré apparu dans les premiers mois de vie, associé à des dysplasies épiphysaires multiples (102).

À ce jour, seulement une vingtaine de cas sont décrits dans 15 familles différentes (103,104).

C'est une affection autosomique récessive caractérisée par :

- Un diabète apparu dans la toute première enfance, de façon constante un DNNP.
- Une dysplasie spondylo-épiphysaire (figure 20).

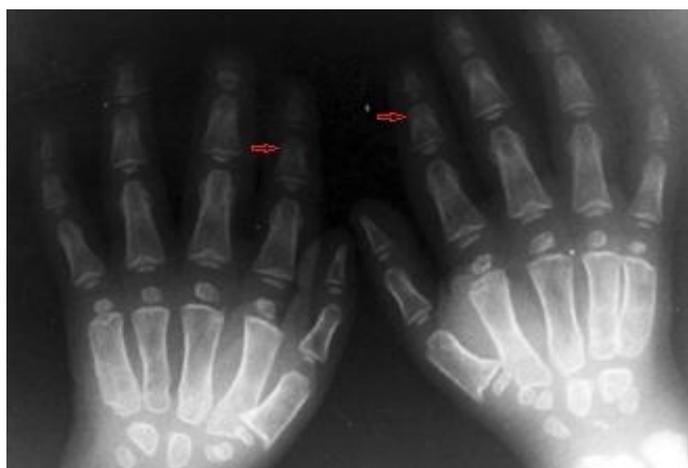


Figure 20 : Radiographie des mains montrant l'atteinte épiphysaire dans le cadre de syndrome de Wolcott-Rallison (105).

Il existe de plus toute une série d'anomalie, notamment :

- Une hépatomégalie.
- Un retard mental.
- Une insuffisance rénale.
- Une neutropénie centrale ou une hypothyroïdie.

L'évolution peut être rapidement mortelle.

En 2000, Delepine et al. ont réussi, grâce à l'étude de 2 familles consanguines, à mettre en cause le gène EIF2AK3 (Eukaryotic translation Initiation Factor 2- Kinase3) localisé sur le bras court du chromosome 2 en position 2p12 (106).

Ce gène est exprimé dans les îlots bêta et contribue à la régulation de la synthèse protéique: il code pour une protéine kinase très fortement exprimée dans le pancréas et intervenant dans la régulation de la synthèse des protéines au niveau du réticulum endoplasmique de la cellule bêta.

Chez les souris, une anomalie sur ce gène entraîne une accumulation de protéines mal conformées et une apoptose des cellules bêta.

Il ne semble pas y avoir de relation phénotype-génotype car une même mutation peut donner des tableaux cliniques d'intensité différente (104).

6.2.2.2 Syndrome d'IPEX : anomalie de l'auto-immunité :

Le syndrome IPEX est une association très rare et gravissime, touchant les enfants de sexe masculin.

Il a été décrite pour la première fois il y plus de 20 ans dans une famille qui présentait une forte hérédité liée à l'X. Depuis, plus d'une trentaine de cas ont été rapportés.

Ce syndrome est caractérisé par l'association de (107) :

- Une dermatite exfoliatrice.
- Une diarrhée réfractaire.
- Une atrophie villositaire.
- Une anémie hémolytique.
- D'un DNN.

La plupart de ces enfants sont décédés d'infections graves avant d'atteindre 1 an (108).

Des cas de survie plus longue ont été rapportés grâce à l'utilisation de fortes doses d'immunosuppresseurs et/ou du greffe de la moelle osseuse (107).

Ce syndrome est secondaire à une dysrégulation auto-immune, médiée par une régulation anormale des lymphocytes T CD4+ avec une suractivation et une surproduction de cytokines (108). on trouve donc une infiltration massive de lymphocytes T au niveau cutané et digestif, ainsi que la présence d'anticorps dirigés contre les cellules hématopoïétiques, la thyroïde et les cellules pancréatiques (107, 109, 110).

Des anticorps spécifiques de la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), ont été mis en évidence chez un malade avant une greffe de moelle, ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur de l'origine auto-immune de cette forme de DNN. Le conditionnement de la greffe de moelle avait entraîné la disparition du DNN et les autres symptômes mais l'enfant est malheureusement décédé après 2ans de rémission d'un syndrome d'activation macrophagique (111).

La mutation responsable de cette maladie se situe dans le gène FoxP3 au niveau du chromosome X dans la région Xp11.23-Xq13.3, qui code pour une protéine contenant un domaine forkhead (112): la scurfine. Cette protéine est indispensable à une homéostasie normale du système immunitaire.

6.2.2.3 Mutations de GLIS 3 (GLIS family zinc finger protein 3) :

Des mutations dans le gène Glis 3 ont été incriminées dans une forme syndromique de DNN associé à (113):

- Une hypothyroïdie congénitale.
- Une dysmorphie faciale.
- Un glaucome congénital.
- Des kystes rénaux.
- Une fibrose hépatique de façon inconstante.

Trois familles ont été décrites avec des tableaux cliniques plus ou moins complets.

Glis3 appartient à la super famille Glis et agit comme activateur et répresseur de la transcription, c'est un facteur de transcription présent au stade précoces de l'embryogenèse pancréatique, avec une expression plus importante dans les cellules bêta que dans les autres cellules pancréatiques (114).

6.2.3 Réduction de la fonction bêta :

6.2.3.1 Les anomalies à l'état homozygote du gène de la glucokinase :

La Glucokinase, en phosphorylant le glucose en glucose-6-phosphatase, joue un rôle de premier plan dans la régulation du métabolisme du glucose dans la cellule bêta, contrôlant ainsi la quantité d'insuline sécrétée.

Des mutations du gène de la Glucokinase sont connues dans le diabète MODY 2, qui se manifeste habituellement par une hyperglycémie modérée (115).

Cependant, des mutations inactivatrices homozygotes ou hétérozygotes composites du gène de la Glucokinase ont été décrites dans six cas de DNNP avec un RCIU (116, 117).

Dans deux familles (l'une norvégienne et l'autre italienne) comportant plusieurs sujets diabétiques, deux nourrissons, souffraient de DNNP classique, avaient des mutations faux-sens homozygotes du gène de la Glucokinase (116).

Ces mutations étaient responsables d'un déficit complet de l'activité glycolytique, tandis que les parents, apparemment consanguins et souffrant d'une intolérance au glucose discrète ou modérée, étaient hétérozygotes (116).

Aucun autre cas de DNNP lié à des mutations homozygotes du gène de la Glucokinase n'a été mis en évidence dans des cohortes britanniques et françaises (18 malades en tout), laissant penser qu'il ne s'agit pas d'une cause majeure de DNNP (118).

Toutefois, en cas d'antécédent de diabète gravidique chez la mère d'un nouveau né présentant un DNNP, un dosage de la glycémie à jeun chez les deux parents est nécessaire.

La découverte d'une intolérance discrète au glucose chez les deux parents doit alors conduire à un examen de dépistage à la recherche des mutations du gène de la Glucokinase.

6.2.3.2 Mutation de GLUT 2 :

C'est une affection rare retrouvée dans le syndrome de Fanconi Bickel, dont la transmission est autosomique récessive, caractérisée par:

- Un défaut d'utilisation du glucose et du galactose, avec une accumulation de glycogène dans le foie et les reins.
- Une dysfonction du tubule rénal proximal secondaire à la glycosurie.
- Une hyperglycémie qui n'est pas tout le temps en premier plan.

Un cas de DNN a été décrit, nécessitant une insulinothérapie chez un enfant qui décèdera à 10 mois d'une insuffisance hépatique (119).

Il semble que ces mutations donnent des tableaux relativement hétérogènes.

6.2.4 Mutations du gène de l'insuline :

Très récemment des mutations hétérozygotes du gène de l'insuline ont été reliées au DNNP.

Le phénotype des formes associées à des mutations du gène de l'insuline est très variable, les premières descriptions cliniques remontent à 1976, année lors de laquelle une hyperproinsulinémie asymptomatique, transmise sous le mode autosomique dominant a été décrite (72). Par la suite, des cas de diabète de type 2 ont été associés à ces anomalies, puis récemment des cas de MODY, et enfin un cas de DNNP (120).

La pro insuline anormale serait dégradée dans le réticulum endoplasmique qui serait soumis à un stress potentiellement létal pour la cellule bêta. Ce processus a été décrit dans des modèles de souris et il est aussi très probable chez l'homme (121).

6.2.5 Mutations des gènes des canaux potassiques :

6.2.5.1 Mutation de Kir 6.2 :

En 2004, Gloyn et al. Publient pour la première fois des cas de DNN par mutation activatrices de Kir 6.2 : 6 mutations à l'état hétérozygote ont d'abord été identifiées chez 10 des 29 patients testés et ayant un DNNP (122) :

- Chez 2 de ces patients le diabète était familial.
- Chez les 8 autres, il était apparu uniquement chez les sujets porteurs de la mutation qui était donc une néomutation.

Ces diabètes permanents néonataux étaient caractérisés par :

- § Une acidocétose ou une hyperglycémie très marquée, traités par insuline.

- Les patients ne répondaient pas par une sécrétion d'insuline à l'administration de glucose ou de glucagon; en revanche 3 de ces patients étaient capables de répondre au tolbutamide, un sulfamide hypoglycémiant dont l'action passe par une liaison à la sous-unité régulatrice du canal potassique SUR.

Le mécanisme intime de ce diabète néonatal est donc l'absence de capacité du glucose à entraîner une activation de la conductance potassique K_{ATP} par une sensibilité réduite à l'ATP.

Dans le travail de Vaxillaire et al. 17 patients avec diabète néonatal permanent ont été étudiés (84).

- 9 d'entre eux avaient une mutation dans le gène KCNJ11 codant pour Kir 6.2.
- 6 de ces 9 patients avaient des poids de naissance inférieurs au 5^{ème} p.
- 2 patients qui avaient des mutations privées et non décrites, avaient des poids de naissance normaux.

Aucune des caractéristiques cliniques recueillies ne permet de distinguer le groupe des patients porteurs de la mutation de ceux qui n'en sont pas porteurs de KCNJ11 expliquaient donc environ 50 % des cas de diabètes néonataux permanents.

Aucune vraie corrélation génotype-phénotype n'avait pu être dégagée (57), certaines mutations sont associées à un tableau de DNNP isolé et d'autres à un tableau de DNNP accompagné de tableaux neurologiques plus ou moins graves comportant un retard de développement, une faiblesse musculaire, une épilepsie et ou des anomalies dysmorphiques.

6.2.5.2 mutations de SUR-1 :

La mutation du récepteur aux sulfonylurées (SUR1) qui, ensemble avec la protéine Kir 6.2, forme le canal potassique ATP dépendant, est responsable d'un DNNP dans 14 % des cas.

Porks et al. Ont décrit le premier cas de DNNP associé à des anomalies neurologiques sévères et une épilepsie, secondaire à une mutation de navo de SUR1.

Sur le plan fonctionnel, la sensibilité du canal K_{ATP} était très réduite, comme il avait été démontré pour la mutation de Kir 6.2 (123), la majorité des patients présentant un DNNP répond à un traitement par les sulfonylurées, à une dose en général inférieure à celle utilisée pour les mutations de la protéine Kir 6.2.

6.2.6 Autre syndromes présentant un DNNP :

En 1992, Christen et al. Ont décrit 2 observations d'hyperactivité de la phosphoribosyl-ATP pyrophosphatase liée à l'X.

Chez ces 2 garçons, un diabète a été diagnostiqué au 1^{er} jour de vie, et l'intolérance à l'insuline a persisté, avec toutefois quelques périodes sans insuline.

Les 2 garçons présentaient d'autres anomalies graves :

- Un retard mental.
- Une ataxie.
- Une neuropathie axonale d'aggravation progressive.

Dans les 2 cas, la mère avait une hyperuricémie et une intolérance au glucose avec un antécédent de diabète gravidique (124).

En 1994, Yorifuji et al. Ont décrit une association faite d'un DNN lié à :

- Une hypoplasie pancréatique sévère (seule la tête du pancréas était présente).
- Une cardiopathie congénitale cyanogène (transposition des gros vaisseaux de la base ou tétralogie de Fallot) (125).

Tous les malades appartenait à la même famille et la transmission semblait être autosomique dominante.

Le diabète n'était pas toujours présent dès la période néonatale, la date d'apparition dépendant probablement de la quantité de tissu pancréatique résiduel (125).

Une observation laisse penser qu'une infection maternelle par un entéro virus (échovirus 6) pendant la grossesse (fin du premier trimestre) pourrait conduire à un diabète auto-immun à début néonatal, caractérisé par la présence d'anticorps anti insuline et antidécarboxylase de l'acide glutamique dès la naissance ou à partir des tous premiers jours de la vie postnatale.

Il s'agissait d'une petite fille, ce qui élimine un syndrome IPEX, et le pancréas était sévèrement hypoplasique.

Les auteurs ont évoqué le rôle possible de la transmission trans placentaire d'un entérovirus qui aurait pu directement altérer l'organogenèse pancréatique ou provoquer une réaction immunitaire intense dirigée contre la cellule bêta (126).

On peut l'observer dans le cadre d'une pathologie mitochondriale (67), le syndrome de Pierson, il s'agit d'un réarrangement complexe de l'ADN mitochondrial associé à une insuffisance pancréatique exocrine et une anémie.

Tableau 4 : Les principaux types de diabète néonataux, les gènes impliqués, les anomalies associées et le traitement (61).

Gène impliqué	Type de diabète	Anomalies associées	Traitement
KCNJ11 (Kir6.2)	Permanent > Transitoire	± Syndrome « DEND »*	Sulfonylurées
ABCC8 (SUR1)	Transitoire > Permanent	Non	Sulfonylurées
Insuline	Permanent	Non	Insuline
Anomalie de méthylation de ZAC et HYAMI	Transitoire	Macroglossie	Insuline
Glucokinase	Permanent	Non	Insuline
PDX1 /IPF1	Permanent	Non	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline. • Enzymes pancréatiques.
EIF2AK3	Syndrome de Wolcott-Rallison Permanent	<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie spondylo-épiphysaire. • Hépatomégalie. • Retard mental. • Insuffisance rénale. 	Insuline
FOXP3	Syndrome IPEX Permanent	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées. • Dermatite atopique. • Anémie hémolytique. • Thrombocytopénie. • Hypothyroïdie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Immuno-suppression. • Greffe de la moelle épinière
PTF1A	Permanent	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoplasie cérébelleuse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline. • enzymes pancréatiques.
HNF-1β	Permanent ou transitoire.	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie rénales et génitales. 	Insuline

*DEND (Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes)

7. Diagnostic différentiel : hyperglycémies néonatales secondaires

7.1 Définition

L'hyperglycémie néonatale secondaire est fréquemment observée au cours de la 1^{ère} semaine de vie.

Elle est habituellement transitoire et bien différente du diabète à révélation néonatale. On ne dispose cependant, d'aucun argument décisif pour orienter le diagnostic étiologique car les tableaux cliniques et paracliniques sont très proches.

Le diagnostic se fait sur un faisceau d'argument et sur l'évolution.

L'hyperglycémie néonatale est définie par :

- Une valeur de la glycémie sur sang total $> 1,25$ g/l (7 mmol/l).
- Ou une valeur plasmatique $> 1,5$ g/l (8.25 mmol/l) (127).

En réalité, les valeurs admises par les différents auteurs sont très variables (128). Cependant, les niveaux de glycémie chez les nouveau-nés à risque excèdent souvent 3 g/l, ce qui rend académique la recherche d'une définition précise.

Il n'existe jamais d'acidose, ni d'élévation des corps cétoniques ou de cétonurie associées dans le cas de ces hyperglycémies transitoires.

Elles sont le plus souvent asymptomatiques et de découvertes fortuites lors de contrôles systématiques de la glycémie, ou mises en évidence lors de l'apparition d'une glycosurie sévère à la bandelette.

Les hyperglycémies secondaires surviennent dans des circonstances déterminées et disparaissent rapidement et définitivement avec le traitement étiologique.

7.2 Mécanismes physiologiques :

Les hyperglycémies aiguës seraient liées à :

- Une sécrétion accrue des hormones hyperglycémiantes antagonistes de l'insuline (catécholamines, glucagon et cortisone). Cette réponse endocrine déclenchée de façon non spécifique par le stress, pourrait être modulée par des facteurs plus spécifiques de l'inflammation, notamment en cas d'infection (interleukines 1 et 6, Tumor Necrosis Factor) (129).

- Un déficit de la sécrétion d'insuline.
- La production d'une forme inactive d'insuline, et/ou de conversion de la pro insuline en insuline active. C'est une situation rencontrée chez le nouveau né prématuré qui a une réponse métabolique à l'insuline diminuée.
- L'hyperglycémie, du fait de la glycosurie associée, entraîne:
 - ü Une déperdition calorique.
 - ü Une diurèse osmotique avec déshydratation et perte de poids.

Chaque élévation de la glycémie de 0,18 g/l augmente l'osmolarité de 1 mosm/l.

- Ainsi, les hyperglycémies seraient à l'origine d'hémorragies cérébrales secondaires à des mouvements d'eau depuis le milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (40). Cependant, dans aucune étude, l'hyperglycémie n'a été étudiée indépendamment des autres facteurs de risque d'hémorragie cérébrale.

7.3 Étiologies :

7.3.1 La prématurité :

Les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 30 SA et de poids de naissance inférieur à 1000 g, développent dans 40 à 80 % des hyperglycémies dès les premiers jours de vie.

Le risque de développer une hyperglycémie est 18 fois plus élevé chez les nouveau-nés de moins de 1000 g que chez ceux pesant plus de 2000 g (40).

La persistance de la production hépatique de glucose au cours de la perfusion de solutés glucosés ainsi que le déficit de la sécrétion de l'insuline, sont à l'origine de l'intolérance glucidique des nouveau-nés prématurés.

7.3.2 La déshydratation aigue :

Lors d'une déshydratation aigue (gastro-entérite sévère par exemple) L'hyperglycémie est fréquente mais en général modérée (< 2.5 g/l). Il peut coexister une acidose métabolique.

Elle est due au stress (sécrétion d'hormone hyperglycémisante) et à l'inhibition de la sécrétion d'insuline par l'hypertonie.

Cette hyperglycémie disparaît rapidement avec la correction de la déshydratation et des troubles hydro-électriques.

7.3.3 La souffrance foetale aigue :

La survenue d'une acidose en cas d'hypoxie foetale est liée à deux phénomènes essentiels qui sont:

- La glycolyse anaérobie avec production de lactates.
- La glycogénolyse importante pour pallier la carence énergétique.

Par conséquent il y aura une augmentation de la glycémie. D'autre part, L'hypoxie induit une intolérance glucidique par stimulation des récepteurs adrénergiques et donc une diminution de la réponse à insuline.

7.3.4 L'infection néonatale :

L'hyperglycémie secondaire aux infections est une entité bien connue. Elle apparait à la phase initiale de l'infection, constituant un argument diagnostic supplémentaire.

Ø Selon les études réalisées chez l'adulte et l'animal, l'insulinorésistance, variable dans le temps et les régions de l'organisme, permettait une adaptation optimale du métabolisme énergétique aux conditions pathologiques. Cette insulinorésistance favorise l'utilisation prioritaire du glucose par les tissus lésés.

La constitution rapide et le maintien de l'hyperglycémie par la glycolyse et la néoglucogénèse assurent ainsi, indépendamment du débit sanguin, un apport minimal en glucose, seul substrat métabolisable dans les situations d'ischémie tissulaire (129).

La précession de l'hyperglycémie sur les signes inflammatoires locaux et généraux relève probablement de facteurs multiples. Parmi ces facteurs les glucocorticoïdes qui pourraient jouer un rôle non négligeable.

7.3.5 Les hyperglycémies iatrogènes :

7.3.5.1 L'alimentation :

Des apports excessifs en glucose ou en substrats néoglucogéniques peuvent être en cause (130, 131).

L'hyperglycémie du prématuré est habituellement observée au cours de la première semaine de vie, lorsque les apports glucidiques sont exclusivement ou majoritairement délivrés par voie intraveineuse.

La perfusion de glucose à un débit excédant 6 mg/kg/mn est un facteur de risque important (132).

Le taux des hyperglycémies néonatales transitoires augmente en réanimation néonatale étant donné les progrès réalisés dans la prise en charge des enfants de plus en plus prématurés avec un poids de naissance de plus en plus petit.

L'un des facteurs importants à l'origine de l'hyperglycémie serait la persistance de la production hépatique de glucose au cours de la perfusion de solutés glucosés, contrairement à ce qui est observé chez l'adulte (40).

L'apport de lipides par voie intraveineuse ou entérale, chez des nouveau-nés prématurés, entraîne une élévation persistante de la glycémie.

Les mécanismes de cette hyperglycémie sont multiples. L'un des principaux est l'activation de la néoglucogénèse par l'augmentation de l'oxydation des acides gras (133).

7.3.5.2 Les médicaments :

Les corticoïdes : des hyperglycémies peuvent être constatées lors de l'administration de corticoïdes dans les cas de dysplasie broncho-pulmonaires sévères.

La sécrétion excessive des hormones contre-régulatrices stimule la glycogénolyse et la néoglucogénèse, bloque la sécrétion de l'insuline, et inhibe son action périphérique contribuant ainsi à l'insulinorésistance.

La caféine : utilisée pour la prévention des apnées chez les prématurés, mime l'action des catécholamines et induit une glycogénolyse, qui peut être responsable d'une hyperglycémie secondaire modérée.

La Théophylline : le métabolisme de la théophylline chez le fœtus et le nouveau-né (surtout prématuré) présente certaines particularités (méthylation en

caféine) et peut être responsable, en cas de traitement en fin de grossesse, des épisodes d'hyperglycémie néonatale.

7.3.5.3 La chirurgie :

Les nouveaux nés devant subir une intervention chirurgicale présentent souvent un désordre métabolique avec une hyperglycémie majeure, due à une hypersécrétion du cortisol pendant l'acte opératoire.

L'utilisation de l'analgésie pendant et après l'intervention chirurgicale semble diminuer l'incidence de l'hyperglycémie dans ces cas (130).

7.3.6 L'hyperglycémie et les maladies métaboliques :

7.3.6.1 déficit du catabolisme des acides aminés:

Les amino-acidopathies sont des maladies liées à une anomalie biochimique, génétiquement déterminée, du métabolisme des acides aminés.

Dans la majorité des cas, les déficits impliquent l'altération d'une protéine enzymatique interrompant le catabolisme normal d'un acide aminé.

L'acidémie méthylmalonique, propionique et isovalérique peuvent se présenter biologiquement comme un DNN (bien que la révélation par des hypoglycémies soit beaucoup plus fréquente).

Cliniquement, il existe un intervalle libre de 2 à 3 jours, les nouveaux nés sont :

- En mauvais état général.
- Déshydratés.
- Un coma rapidement évolutif.
- Associé à une hypertonie transitoire suivie d'une hypotonie.

Biologiquement :

- Une acidose métabolique.
- Une cétonurie.

Les signes qui orientent vers une maladie métabolique sont l'hyperammoniémie et l'hyperlactacidémie.

7.3.6.2 La galactosémie :

Un cas d'hyperglycémie associée à une hyper galactosémie a été rapporté. Le nouveau né, ayant:

- Un RCIU.
- Une hyperglycémie et une glycosurie sans cétonurie.
- Une hyper galactosémie et une galactosurie précoces et transitoires.

L'évolution a été favorable avec un simple régime d'exclusion du lactose et sans insulinothérapie.

L'étude du gène GLUT2 était normale (éliminant le syndrome de Fanconi-Bickel) (134). Le tableau ne permet donc pas de parler de DNN.

7.3.7 Lepréchaunisme :

Le lepréchaunisme est une forme congénitale sévère de syndrome d'insulino-résistance caractérisé par :

- Un RCIU sévère.
- Un faciès d'elfe.



Figure 21 : Lepréchaunisme : aspect émacié du nouveau-né, avec des narines antéversées, des grandes oreilles et l'absence de panicule adipeux (135).

- Des mains, des pieds et des organes génitaux de taille relativement importante.
- Des téguments anormaux avec hypertrichose, acanthosis nigricans.

C'est une maladie rare, de transmission autosomique récessive, avec un pronostic sombre (60% de décès dans la première année) (136).

Son diagnostic se fait sur l'association d'hyperglycémie en regard d'une insulinémie et d'un peptide C très élevés, témoignant de l'insulinorésistance.

Au niveau génétique, la présence des mutations, soit homozygotes soit hétérozygotes composites, du gène du récepteur de l'insuline est nécessaire au diagnostic.

8. Traitement :

8.1 L'objectifs thérapeutiques :

Le traitement par insuline est crucial dans le DNN dont l'objectif est :

- Maintenir un niveau glycémique moyen entre 0,7 et 1,4 g/l au mieux, si non au dessous de 1,8 g/l.
- Obtenir une prise de poids satisfaisante et un rattrapage pondéral et statural chez ces nouveau-nés avec un RCIU.

Parfois l'hyperglycémie est masquée par une restriction des apports glucidiques et caloriques instituée pour éviter la mise en route d'une insulinothérapie, si le niveau glycémique n'est pas suffisamment abaissé, la glycosurie s'installe et la perte de glucose atteint plusieurs dizaines de g/j, soit facilement 100-200 Kcal.

Le critère majeur d'un traitement réussi est donc la prise de poids, qui doit dépasser 20 g /j en moyenne sur la période initiale du traitement. Chez notre malade la moyenne de prise de poids est de 53 g/l.

C'est bien sûr un apport calorique important qui doit être administré à ces nouveau-nés, accompagné d'une insulinothérapie bien conduite, Bien que les pédiatres soient confrontés à de nombreuses difficultés de maniement de l'insulinothérapie en période néonatale, seules de très rares données sont disponibles concernant les méthodes d'apport insulinique dans le DNN.

La prise en charge de ce type de diabète du petit enfant est plus complexe en raison de particularités liées à cet âge (150, 151):

- Une décroissance rapide de l'insulinosécrétion résiduelle le plus souvent sans période de rémission partielle.
- Une sensibilité élevée à l'insuline.
- La difficulté à administrer de petites doses d'insuline en solutions bien homogénéisées.

- La variation quotidienne de l'alimentation.
- La difficulté à communiquer les symptômes d'hypoglycémie.
- L'instabilité du contrôle glycémique.
- L'impact des infections virales intercurrentes sur l'équilibre glycémique.

8.2 L'insulinothérapie :

8.2.1 Les différentes insulines disponibles :

Cinq types d'insuline sont habituellement utilisés (tableau 5) : les analogues rapides, la rapide, l'intermédiaire, et les mélanges de rapide et d'intermédiaire en proportion fixe.

Toutes les préparations d'insuline disponibles ont une concentration de 100U/ml.

Les insulines rapides sont les seules utilisables par voie intraveineuse.

Malgré les progrès de l'insulinothérapie, il reste impossible d'obtenir un profil insulinique physiologique comparable à celui de l'insulinosécrétion dans la veine portale.

Tableau 5: Les types d'insuline disponibles pour le traitement du diabète chez l'enfant (139).

Insuline	Délai d'action	Pic d'action	Fin
Analogue rapide	15 min	1h	3-4h
Rapide	30 min	1-3h	5_7h
Intermédiaire NPH	2h	8-10h	12-18h
Glargine	6-8h	plateau	24h
Mélange rapide ou analogue rapide + intermédiaire varie en fonction de la proportion d'insuline rapide (10 à 50%) et d'insuline intermédiaire.			

Les valeurs indiquées pour le délai, le pic et la durée d'action sont approximatives. Une variabilité importante de ces paramètres peut être observée d'un patient à l'autre ou chez le même patient en fonction, par exemple, du site d'injection ou de la dose injectée.

Les caractéristiques cinétiques (délai d'action, pic et fin de l'action) permettent de définir l'utilisation préférentielle de tel type d'insuline ou de leur combinaison dans les schémas thérapeutiques:

- § Les « analogues rapides » ont un début d'action très rapide d'environ 15 min, la demi-vie est courte, laissant des concentrations d'insuline moins élevées dans l'organisme après l'injection. Ils peuvent être injectés juste avant le repas et permettent une amélioration du contrôle glycémique postprandial.
- § Les insulines intermédiaires "neutral protamine Hagedorn" (NPH) sont classiquement utilisées dans le schéma à deux injections.
- § Les préparations de l'insuline ultralente, sont d'une cinétique relativement irrégulière en pratique clinique.
- § L'insuline ultralente a permis d'obtenir un bon équilibre glycémique sans épisodes d'hypoglycémie dans 1 cas de DNNT (140), les auteurs conseillaient l'administration sous-cutanée d'insuline ultralente, de préférence à l'insuline lente ou isophane (NPH), pour éviter toute hypoglycémie lors du traitement du DNNT.

Au Royaume-Uni, l'administration d'insuline isophane une fois par jour a permis d'obtenir un équilibre glycémique raisonnable [communication personnelle Julian Shield, Bristol, Angleterre].

- § Un nouvel analogue de l'insuline avec une longue durée d'action, la glargine, vient d'être commercialisé. Elle donne un profil pharmacocinétique plat et extrêmement stable qui pourrait s'avérer intéressant dans le DNN.

8.2.2 Choix du schéma thérapeutique :

Durant les premiers jours du traitement, les besoins en insuline sont évalués par l'administration d'insuline et de glucose par voie intraveineuse continue, à des doses moyennes d'insuline de 0,5 à 1UI/kg/j, cela permet au mieux d'atteindre ces objectifs:

- En limitant la déperdition calorique par la glycosurie.
- En améliorant l'utilisation du glucose au niveau de la cellule.
- En permettant l'augmentation régulière de la ration calorique.

Lorsqu'un équilibre glycémique satisfaisant est obtenu, l'insulinothérapie sous cutané est débuté.

Plusieurs schémas à deux, trois ou quatre injections peuvent être proposés. En revanche, l'insulinothérapie dans cette période très précoce de la vie est difficile à instituer et à suivre, du fait que malheureusement les injections répétées d'insuline rapide sont difficiles à mettre en place, d'où l'intérêt de la pompe à infusion sous-cutanée d'insuline (141).

8.2.2.1 Schéma à deux injections :

Ce schéma est le plus utilisé, l'injection est administrée avant les repas le matin et le soir.

La préparation extemporanée d'un mélange d'insuline rapide et intermédiaire et injecté à la seringue permettant l'ajustement des doses aux profils glycémiques.

Cependant, l'injection peut aussi être constituée d'une insuline intermédiaire seule ou d'un mélange prêt à l'emploi avec la possibilité d'être administrée par un stylo injecteur.

Environ deux tiers de la dose quotidienne est administrée le matin, la proportion d'insuline rapide dans chaque mélange est habituellement de 20 à 30 %.

Ce schéma thérapeutique a été opté dans notre expérience :

- Les besoins alimentaires sont administrés par voie parentérale, lait maternel ou lait pré âge à raison de 50 ml/3h.
 - L'insuline choisie au début était l'insuline rapide et semi lente.
 - à dose de 0.5 UI/kg/j :
 - ü 0.6 UI le matin dont 0.4 UI intermédiaire et 0.2 UI d'insuline rapide.
 - ü 0.4 UI le soir dont 0.2 UI semi lente et 0.2 UI d'insuline rapide.
 - On prend : - 25 UI d'insuline rapide à diluer dans 10 cc de SS 9‰.
 - 25 UI d'insuline intermédiaire à diluer dans 10 cc de SS 9‰.
 - Par voie sous cutané.
 - Au début l'équilibre était difficile à obtenir avec des coups d'hyperglycémie et des hypoglycémies corrigées par l'administration de 1g/Kg/3h de SG10%.
 - Le passage à l'insuline NPH (1UI d'insuline NPH dilué dans 4cc de SS 9 ‰), a permis un meilleur contrôle glycémique.
 - Les doses d'insuline ont été rectifiées progressivement.
 - L'équilibre glycémique, évalué d'après 254 glycémies faites était bon.
 - La glycémie moyenne était de 1,71 g/l.
 - Le nombre d'épisodes hypoglycémiques (glycémie < 0,6 g/l) était 23 épisodes sur toute la durée d'hospitalisation.
- § 11 épisodes d'hypoglycémie sévère (<0.5g/l) étant notées.

Ces résultats sont très bons soulignant :

- L'importance d'une insulinothérapie sous cutané bien conduite couplée à des apports énergétiques adaptés pour une meilleure prise en charge du DNN.

- La place de l'insuline NPH dans le DNN (un meilleur équilibre glycémique et une réduction des épisodes d'hypoglycémie).

8.2.2.2 Pompe à insuline :

Dans certains centres en France, la perfusion continue sous cutanée d'insuline au moyen d'une pompe, dans les cas de DNN a été privilégiée.

La perfusion continue d'insuline utilisant une pompe externe est un traitement intensif efficace du diabète, reconnu pour :

- Améliorer l'équilibre et l'instabilité glycémique.
- Réduire la fréquence des hypoglycémies sévères.

Pendant de nombreuses années, les avantages théoriques du traitement par pompe à insuline à savoir : le débit de base constant ajustable, de faibles dépôts d'insuline réduisant la variabilité glycémique ont conduit à rapporter une supériorité de cette thérapeutique comparée aux multi-injections d'insuline.

Lorsqu'un contrôle glycémique satisfaisant est obtenu durant les premiers jours de l'administration de l'insuline par voie intraveineuse en accompagnement d'apport calorique adapté, la pompe à insuline est démarrée.

L'insuline doit être diluée pour administrer les quantités minimales que nécessitent ces nouveau-nés. (Tableau 6)

Tableau 6: Proposition de protocole d'administration de l'insuline par pompe chez le nouveau-né avec une hyperglycémie. (127)

- Ø Indication : glycémie sur sang total > 11 mmol/l (2 g/l) sur deux mesures à 1 ou 2 heures d'intervalle.
- Ø Objectif thérapeutique : maintenir la glycémie entre 5.5 – 8 mmol/l (1-1.45 g/l).
- Ø Matériel de perfusion :
 - Choisir une pompe acceptant des petites seringues (10 ml).
 - Tubulure standard (1ml/m).
 - Seringue de 10 ml.
- Ø Préparation : insuline rapide 1ml=100 UI.
 - Solution 1 : ajouter 1 ml d'insuline dans une poche 100 ml de glucosé 5 %.
 - Dilution 1=1 U/ml.
 - Saturation de la ligne de perfusion :
 - ü remplir une seringue de 20 ml avec la solution 1 et rincer la ligne de perfusion.
 - ü Rincer de nouveau la ligne avec 10 ml de glucosé à 5 %.
 - Solution 2 selon le poids du nouveau né :
 - ü Poids \geq 1000g : diluer 4 ml de la solution 1 soit 4 UI dans 16 ml de glucosé à 5 %.
 - ü Dilution 2=0.2 UI : remplir une seringue de 10 ml avec la solution 2, purger la ligne de perfusion d'un volume égal à 1ml/m de tubulure et débiter la perfusion.
 - ü La posologie initiale est de 0.6 UI/kg/h soit un débit de 0.3 ml/h pour 1000g.
 - ü Le produit peut être changé toutes les 24h, ou si besoin toutes les 12h si le débit est \geq à 0.4 ml/h.
 - ü Poids <1000 g : diluer 2 ml de la solution 1 soit 2 UI dans 18 ml de glucosé à 5 %.
 - ü Dilution 3 = 0.1 ml
 - ü Remplir une seringue de 10 ml avec la solution 3, purger la ligne de perfusion d'un volume égal à 1ml/m de tubule et débiter la perfusion.
 - ü La posologie initiale est de 0.06 UI/kg/h soit un débit de 0.3 ml/h pour 500 g et 0.4 ml/h pour 700 g.
 - ü Le produit peut être changé toutes les 24h, ou si besoin toutes les 12 h si le débit est \geq à 0.4 ml/h.

Cette modalité thérapeutique a été étudiée chez 5 malades dans un service d'endocrinologie pédiatrique, à l'hôpital Necker-Enfants-Malades, dont 4 avec DNNT.

La stratégie utilisée pour débiter l'insulinothérapie à la pompe était déterminée en fonction des modalités d'alimentation de l'enfant:

- en cas d'alimentation entérale continue, la dose quotidienne totale était administrée à débit constant.
- tandis qu'en cas d'alimentation au biberon le débit de base représentait 30 % de la dose quotidienne totale, le reste étant administré par bolus de doses identiques avant chaque repas (8, puis 7 et enfin 6 repas par jour).

Le débit de base était ajusté en fonction des glycémies nocturnes, et les bolus en fonction des glycémies postprandiales.

L'administration à la pompe a été débutée entre 7 et 55 jours de vie postnatale, soit 1 à 13 jours après la mise en route de l'insulinothérapie.

Pendant le premier mois de traitement à la pompe la glycémie moyenne était de 1,73 g/l, aucune hypoglycémie sévère n'étant notée,

Ces résultats se sont maintenus pendant le reste du traitement par pompe à insuline dans le DNNT et le DNNP.

Le risque principal de la pompe est:

- l'interruption inopinée de la perfusion d'insuline secondaire à :
 - ü La présence d'air dans le réservoir ou la tubulure.
 - ü La couture.
 - ü L'arrachement accidentel du cathéter.
- On peut observer également des lésions cutanées au point d'injection à type de rougeur, d'inflammation voir exceptionnellement d'abcès.

Pendant la période néonatale, l'insulinothérapie à la pompe est bien tolérée, plus physiologique, plus précise et plus facile à manier que les injections.

Toutefois, cette insulinothérapie à la pompe nécessite un matériel qui coûte cher, une prise en charge et une surveillance par une équipe de médecins et d'infirmiers expérimentés ce qui est difficile à gérer dans notre contexte.

La prise de conscience des énormes difficultés du traitement du diabète en période néonatale doit inciter les cliniciens à transférer ces malades en centre spécialisé.

8.3 Contrôle glycémique :

8.3.1 Régler les doses :

Lors de la mise en route du traitement, la dose nécessaire pour obtenir une glycémie dans les limites de la normale est plus élevée que celle habituellement nécessaire. Il n'est pas rare d'avoir recours à des doses de l'ordre de 1,5 à 2 UI/kg/j, en raison de l'insulinorésistance associée à l'hyperglycémie. (142)

Les doses habituelles d'insuline lors des premiers mois du diabète sont de l'ordre de 1.4 ± 1.2 UI/kg/j pour le DNNP et 0.6 ± 0.25 UI/kg/j pour le DNNT (57).

L'objectif de l'insulinothérapie sous cutané est de maintenir une glycémie dans des limites correctes (entre 0.7 g/l et 2 g/l environ) mais surtout d'éviter les coups hypo-hyper glycémiques délétères.

Dès que le niveau glycémique, sur 48 heures, dépasse fréquemment 1,80 g/l dans un contexte de prise de poids < 10 g/24 h, il faut augmenter les doses d'insuline.

Toute glycémie supérieure à 2 g/l doit faire étudier la présence d'une anomalie sur le trajet de l'insuline et vérifier la pompe, avant éventuellement de réimplanter le microcathéter.

Les hypoglycémies fréquentes sont une des caractéristiques bien connues du diabète du tout petit bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'étude précise. Les causes favorisantes sont multiples :

- Tout d'abord, la capacité du nouveau né à maintenir une glycémie normale en période de jeûne est inférieure en durée à celle de l'enfant plus grand car sa néoglucogenèse est plus faible.

- De plus, les prises alimentaires sont souvent irrégulières ce qui rend difficile l'adaptation des doses d'insuline rapide et ce d'autant plus si l'injection est effectuée avant les repas.

- Enfin, il est particulièrement difficile de détecter cliniquement les signes d'hypoglycémie chez le très jeune enfant.

Si les glycémies sont presque toutes $< 1,50$ g/l pendant 3 jours, le médecin en charge devra diminuer la dose quotidienne d'insuline. Quand la dose d'insuline totale est proche de $0,2$ UI/kg/j, il faut :

- Prévoir l'hospitalisation du bébé.
- Arrêter toute insulinothérapie dès son arrivée.
- Mesurer la première glycémie 4 heures après l'arrêt.

On se donne alors, si cette glycémie est comprise entre $0,50$ et $1,50$ g/l, 48h d'observation des glycémies mesurées 3 fois par 24h à un intervalle régulier.

Dans de nombreux cas, il est ainsi possible d'interrompre définitivement, après 2 à 12 semaines en général, tout apport d'insuline c'est le cas de DNNT.

L'enfant doit ensuite être suivi en consultation régulièrement; après 6 mois, on peut prononcer la « guérison » définitive du diabète néonatal avec la possibilité de récurrence à l'âge de puberté.

8.3.2 Diététique

La première étape de la prise en charge diététique est d'évaluer les besoins. L'apport énergétique proposé est comparable à celui d'un nouveau né non diabétique avec Ration calorique autour de 160 - 190 Kcal/Kg/j, aucune mesure diététique restrictive n'est nécessaire pour ce bébé dénutri qui grossit mal, et dont les glucides sont un des substrats énergétiques essentiels qui représentent 50 à 60 % de l'apport énergétique total.

Simplement il faut fragmenter les repas en six à huit prises et recourir le moins possible à la nutrition entérale.

8.3.3 Évaluer l'équilibre glycémique moyen :

La glycosylation de l'hémoglobine est l'une des multiples glycosylations pathologiques que subissent les protéines des diabétiques.

L'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est corrélée à la moyenne des glycémies des 3 mois précédant le prélèvement. (Figure 22)

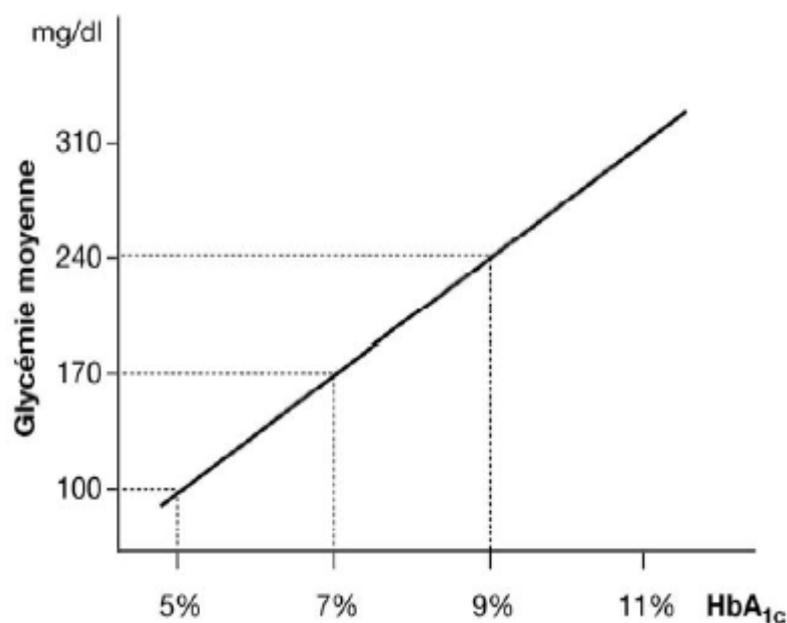


Figure 22 : Corrélation entre la glycémie moyenne des 3 mois précédents et l'hémoglobine glycolysée (HbA1c) (143).

Un sujet non diabétique a une HbA1c comprise entre 4 et 6 % en HPLC (high performance liquid chromatography).

La mesure de l'HbA1c est inutile pour diagnostiquer le diabète, mais indispensable pour contrôler l'efficacité du traitement.

Elle est désormais rapidement mesurable lors de la consultation sur un simple prélèvement capillaire, grâce à des automates.

La fructosamine correspond à l'ensemble des protéines plasmatiques glycosylées. Elle reflète la moyenne des glycémies des deux à quatre dernières semaines. Elle est beaucoup moins utilisée en pratique, puisqu'elle ne rend compte que de l'équilibre glycémique des toutes dernières semaines précédant la consultation. Elle est utile dans les cas où l'HbA1c est fautive (hémoglobinopathies, anémie transfusée) (144).

8.4 Aspects thérapeutiques en cas de mutations des canaux potassiques :

8.4.1 Sulfamides :

Plus de 50 ans après leur découverte et malgré une utilisation de plus en plus large de par le monde, les sulfamides hypoglycémisants continuent à faire l'objet de controverses souvent passionnées quant à leur utilisation clinique optimale et leurs bénéfices réels sur la prise en charge de diabète.

Les sulfamides sont des médicaments généralement utilisés dans le traitement du diabète type 2, ils se fixent sur un récepteur couplé au canal potassique de la cellule bêta, principalement au niveau de SUR1, et provoquent la fermeture de ce dernier et une dépolarisation membranaire (50, 51, 138). Cette dernière induit à son tour une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants.

L'augmentation de la concentration cytosolique du calcium ionisé qui en résulte, déclenche l'exocytose des granules sécrétoires. (Figure 23)

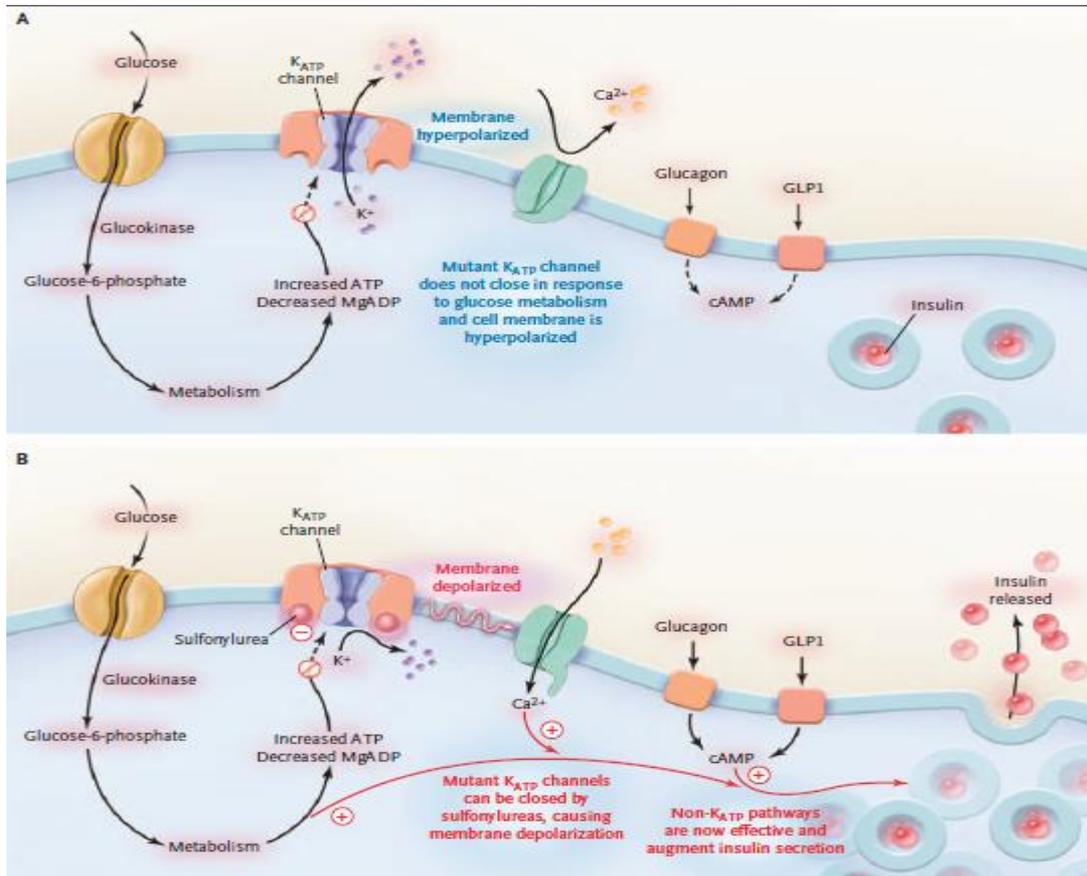


Figure 26 : Le model d'action des sulfamides hypoglycémiant sur les cellules bêta dans le cas de mutation des canaux potassiques. (145)

La Glibenclamide se lie à SUR1 avec une affinité 1000 fois forte que la Tolbutamide et bloque le canal avec une plus petite concentration et de façon irréversible.

Une autre classe, les glinides (méglinide ou répaglinide), ont une structure proche qui leur permet également une liaison à SUR1 pour inhiber l'activité du canal (51, 139, 140).

Les mécanismes intervenants dans la liaison des sulfamides sont selon la sous-unité mutée:

- Une utilisation de Kir6.2 par les sulfamides pour l'expression de SUR muté.
- Une liaison de SUR1 aux sulfamides nécessite pour augmenter l'expression de Kir6.2 muté.

La cible des médicaments semble donc être le complexe Kir 6.2 + SUR1 plutôt que l'un des deux éléments isolés (141).

8.4.2 Conséquences thérapeutiques :

Les sulfamides ont un effet inhibiteur sur le canal potassique de la cellule bêta pancréatique impliqué dans l'exocytose de l'insuline. Cela laissait envisager une alternative à l'insulinothérapie de ces enfants avec des mutations dans les gènes codant pour une sous-unité du canal potassique, que l'on croyait définitive, en lui substituant un traitement oral par un sulfamide hypoglycémiant.

Ce dernier point vient d'être confirmé par une étude montrant la possibilité d'arrêter l'insulinothérapie dans un groupe de 44 patients sur 49 présentant une mutation Kir6.2 (145).

Pearson et al. retrouvent un taux de succès de 90% sur ces 49 patients porteurs de la mutation de Kir6.2 dont l'insuline a été remplacée par des sulfamides (Glyburide). Ils observent également une amélioration significative du contrôle

glycémique avec HbA1c passant de 8.1 % à 6.4% après 12 semaines de traitement (137).

Des protocoles sont actuellement en cours, soutenus par la Direction de la recherche clinique de l'APHP, validés par l'Afssaps, pour permettre aux enfants de bénéficier de ces avancées thérapeutiques dans les conditions réglementaires françaises, les sulfamides hypoglycémiants étant contre-indiqués chez l'enfant.

Ce traitement ne peut s'envisager qu'après un diagnostic génétique et après une insulinothérapie initiale qui permet de rétablir un équilibre métabolique satisfaisant.

Cette forme rare de diabète de l'enfant peut ainsi aider à mieux comprendre la physiopathologie du diabète plus commun chez l'adulte et conduire à une médecine individualisée, basée sur une analyse génétique : possibilité de diagnostic génétique de nouvelles formes de diabète de type 2 et le changement radical de traitement.

9. Evolution :

9.1 DNNT :

La durée moyenne de l'insulinothérapie varie entre 3 mois et 5 mois (57, 108, 109). Le traitement peut être arrêté dans plus de 80 % des cas avant l'âge de 6 mois.

Dans les DNNT secondaires à des mutations de Kir6.2 ou SUR1, l'insulinothérapie est plus prolongée (120, 129, 140, 141) : 35 semaines versus 13 semaines pour les anomalies du chromosome 6 dans l'étude récente de Flanagan et al. (120).

Après la rémission on peut observer une intolérance intermittente au glucose et le diabète rechute souvent vers la fin de l'enfance ou à l'âge adulte. Ces rechutes revêtent habituellement l'allure d'un diabète de type 1, d'où l'importance d'un suivi à long terme de ces patients.

Une hyperglycémie permanente entraînant une insulinothérapie est décrite chez 5 des 7 malades dans une cohorte française de DNNT (61).

De même, une récurrence a été observée chez 11 malades sur 18 âgés de plus de 4 ans dans une autre vaste cohorte de DNNT (134).

Il reste à déterminer si les récurrences sont liées à un déficit en insuline et/ou à une résistance à l'insuline (57, 142).

Dans le cas de notre observation l'insulinothérapie a été arrêtée au 3 mois du traitement vu le meilleur contrôle glycémique obtenu sous de faibles doses d'insuline.

Le suivi de haytam jusqu'à ce jour n'a pas mis en évidence une récurrence de son diabète, mais vu le risque il faut un suivi régulier afin d'agir à temps.

9.2 DNNP :

Dans le cas de DNNP le diabète persiste sans aucune phase de rémission sous forme d'un DT1, l'évolution sera marquée par le risque de survenue des complications de deux ordres :

- Les complications aiguës : un déséquilibre métabolique extrême (hypoglycémie, décompensation cétosique voire une acidocétose) lié au traitement.
- Les complications chroniques : secondaires à l'hyperglycémie chronique, entraînant des micro-angiopathies et des macro-angiopathies.

10. Éducation des parents :

L'éducation des parents est réalisée pendant l'hospitalisation. L'enseignement développe essentiellement les points suivants :

- La compréhension des mécanismes du diabète.
- L'apprentissage des mesures glycémiques et la manipulation du lecteur glycémique : les parents doivent apprendre que les valeurs souhaitables pendant les premières semaines de vie se situent entre 0,40 et 1,50 g/l.
- La réalisation d'une mesure de l'acétonémie en cas d'hyperglycémie prolongée et la conduite à tenir en cas de positivité.
- La conduite à tenir en cas d'hypoglycémie.
- L'apprentissage des injections sous-cutanées si c'est le mode de traitement instauré ou en cas de panne de la pompe.
- L'apprentissage de la manipulation de la pompe (si c'est le mode de traitement choisi) : préparation de la cartouche, de la tubulure, pose de l'aiguille, réalisation des bolus et plus ou moins la variation des débits.
- L'apprentissage de diététique.
- La présence d'une équipe pluridisciplinaire et disponible est indispensable y compris une infirmière d'éducation, une diététicienne, une psychologue et une équipe médicale de pédiatre-diabétologue, ce qui ne se conçoit qu'en milieu hospitalier spécialisé.

11. Le conseil génétique :

Les risques de transmission sont différents selon la forme transitoire ou permanente du DNN et les anomalies moléculaires en cause.

11.1 Anomalie du chromosome 6 :

11.1.1 La disomie uniparentale :

Aucun des allèles de la mère n'est retrouvé chez l'enfant, le risque de récurrence n'existe pas en théorie et il n'y a pas de transmission par l'enfant.

Même si l'anomalie implique en général l'ensemble du chromosome, des disomies uniparentales partielles relevant d'un mécanisme postzygotique ont été parfois décrites. Le risque de récurrence est alors probablement faible ou nul puisque l'anomalie est postzygotique.

11.1.2 La duplications chromosomiques partielles :

Il y a un risque de récurrence de la maladie :

- Si le père présente lui même cette anomalie (« trisomie partielle » localisée du chromosome 6, région 6q24), il a un risque de 50 % de la transmettre. Alors la moitié de ses enfants, filles et garçons en mêmes proportions, seront atteints.
- Si la mère transmet l'anomalie, ses enfants ne seront pas atteints mais les garçons pourront transmettre l'affection à leurs enfants.

S'il s'agit d'une mutation de novo (aucun des parents ne présente l'anomalie retrouvée chez l'enfant), il n'y a, a priori, pas de risque de récurrence sauf s'il existe une mosaïque germinale (non décrite dans ce cadre à ce jour).

11.1.3 L'anomalie de l'empreinte :

La logique voudrait que l'anomalie soit transmise par la mère (relaxation de l'empreinte), mais à ce jour aucun cas familial n'a été décrit et le risque de transmission n'est pas connu. En effet, l'anomalie causale de la relaxation d'empreinte n'est pas connue et les enfants identifiés ne sont pas encore en âge de procréer. (2)

11.2 Transmission mendélienne :

Dans le cas de syndrome à transmission récessive (Wollcott-Rallison, gène *Glis3*, gènes *PTF1A* et *PDX1*), le risque de récurrence est de 25 %.

Le syndrome IPEX est un syndrome lié à l'X.

Les mutations des gènes codant pour le canal potassique sont transmises de manière autosomique dominante, à l'état hétérozygote. De plus, des cas de transmission par mosaïcisme germlinal ont été décrits.

12. pronostic

Dans la période néonatale, le pronostic dépend de :

- Le degré de la déshydratation et de l'acidose.
- La rapidité du diagnostic.
- La mise en route du traitement.
- Par la suite, le pronostic dépend des malformations et lésions associées.

Ainsi, dans les anomalies du canal potassique, des anomalies neuropsychologiques et musculaires peuvent être présentes.

- Enfin le pronostic dépend, comme dans tous les cas de diabète sucré, de l'équilibre métabolique qui gouverne l'apparition des complications au long cours.

CONCLUSION

Malgré sa grande rareté, le diabète néonatal constitue une source précieuse d'informations sur la pathogénie du diabète, du fait de son hétérogénéité sur le plan étiologique et moléculaire.

On décrit deux formes transitoires et permanentes en fonction de la durée de l'insulinorequérance.

Le trio : le poids de naissance $< 2\,500$ g, la glycémie $> 1,50$ g/l, et le défaut de croissance pondérale, sont les signes révélateurs du diabète néonatal.

Le chevauchement entre les deux groupes est considérable, de sorte que le DNNT ne peut être différencié du DNNP d'après les signes cliniques.

Le diagnostic moléculaire des anomalies du chromosome 6 permet de différencier la forme transitoire de la forme définitive en période néonatale.

35 à 50 % des formes définitives sont expliquées par des mutations du gène codant pour le canal potassique de la cellule pancréatique.

L'insulinothérapie et l'apport calorique important constituent la base du traitement.

Les sulfamides représentent une alternative à l'insulinothérapie dans le cas de DNN secondaire à une mutation des canaux potassiques.

La récurrence du diabète est fréquente dans la forme transitoire. Le suivi prolongé est donc indispensable.

Cette forme rare de diabète de l'enfant peut ainsi aider à mieux comprendre la physiopathologie du diabète plus commun chez l'adulte à savoir le DT2 et conduire à une médecine individualisée, basée sur une analyse génétique.

Résumé

Le diabète néonatal insulino-dépendant est une pathologie rare pouvant être sévère. On distingue deux formes principales en fonction de la nécessité ou non de continuer l'insulinothérapie après une période de plusieurs mois : le diabète néonatal « transitoire » et le diabète néonatal « permanent ».

Nous rapportons l'observation clinique d'un nouveau-né, admis à J5 de vie au service de néonatalogie de CHU de Fès, pour hypotrophie et hypotonie, ayant présenté au cours de son hospitalisation des glycémies supérieures à 2.67 g/l et dont la nature du diabète néonatal transitoire a été confirmée :

- Cliniquement après la normalisation des glycémies après le début de l'insulinothérapie et la disparition du diabète 3 mois après, d'où l'arrêt du traitement insulinique.
- Génétiquement par la présence d'une disomie uniparentale du chromosome 6.

La prise de conscience des énormes difficultés du traitement du diabète en période néonatale doit inciter les cliniciens à transférer ces malades au centre spécialisé.

Par ailleurs, Le diabète néonatal constitue une source précieuse d'informations dans le cadre de la recherche concernant la pathogénie du diabète de type 2 dans la population générale.

SUMMARY

Neonatal diabetes mellitus is a rare condition which can be severe.

There are two main forms depending on whether or not to continue insulin therapy after a period of several months: transient neonatal diabetes mellitus and permanent neonatal diabetes.

We report the clinical observation of a newborn, admitted in neonatal unit of University Hospital of Fez, for hypotrophy and hypotonia, who presented during his hospitalization glucose values greater than 2.67 g / l. The nature of transient neonatal diabetes has been confirmed by:

- Clinically after normalization of blood glucose and disappearance of diabetes three months after starting insulin.
- Genetically by the presence of uniparental disomy of chromosome 6.

The consciousness of the enormous difficulties of treatment diabetes in the neonatal period should prompt clinicians to transfer these patients at specialized centers.

Neonatal diabetes is a valuable source of information on the pathogenesis of type 2 of diabetes in the general population.

ملخص

مرض السكري حديث الولادة، هو مرض نادر يمكن أن يكون شديداً. هناك شكلان رئيسيان اعتماداً على مواصلة العلاج بالأنسولين بعد فترة من عدة أشهر: مرض السكري حديث الولادة "عابر" مرض السكري حديث الولادة "دائم".

إستعراض الحالة السريرية لرضيع حديث الولادة أستشفى بوحدة الأطفال حديثي الولادة بالمستشفى الجامعي بفاس بسبب ضعف الوزن أظهر أن نسبة السكر في الدم تجاوزت 2.67 غرام/لتر. و قد تم تأكيد الطبيعة العابرة لمرض السكري حديث الولادة:

- سريريا بعد أن أصبحت نسبة السكر في الدم قريبة من النسب الطبيعية، و إختفاء مرض السكري 3 أشهر بعد بداية العلاج بالأنسولين.
- وراثيا من خلال وجود ثنائي الصبغي 6.

نظرا للصعوبات المواجهة لعلاج مرض السكري في فترة الولادة الحديثة يتوجه على الأطباء نقل هؤلاء المرضى إلى مراكز متخصصة.

يعد مرض السكري حديث الولادة مصدرا قيما للمعلومات في سياق البحث عن الآليات المرضية لداء السكري من النوع 2 لدى عموم السكان.

Bibliographie

1. Catherine DZ, Eve M.

Diabète néonatal et diabète du nourrisson insulino-dépendants: aspects génétiques et physiopathologiques, implications.

Pathol Biol. 2002; 50: 233-42.

2. Polak M, Cavé H.

Neonatal diabetes mellitus : a disease linked to multiple mechanisms.

Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 12.

3. Edlund H.

Factors controlling pancreatic cell differentiation and function.

Diabetologia. 2001; 44: 1071-9.

4. Kozu T, Suda K, Toki F.

Pancreatic development and anatomical variation.

Gastrointest Endosc Clin N Am. 1995; 5: 1-30.

5. Langman J, Sadler TW.

Pancréas. Embryologie médicale.

Pradel ed. 1996; 12: 273-6.

6. Edlund H.

Transcribing pancreas.

Diabetes. 1998; 47: 1817-23.

7. Hill DJ, Duvillié B.

Pancreatic development and adult diabetes.

Pediatr Res. 2000; 48: 269-74.

8. St-Onge L, Wehr R, Gruss P.

Pancreas development and diabetes.

Curr Opin Genet Dev. 1999; 9: 295-300.

9. Offield MF, Jetton TL, Labosky PA, Ray M, Stein RW.

PDX-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum.

Development. 1996; 122: 983-95.

10. Ahlgren U, Pfaff SL, Jessell TM, Edlund T, Edlund H.
Independent requirement for ISL1 in formation of pancreatic mesenchyme end islet cells.
Nature. 1997; 385: 257-60.
11. Collombat P, Hecksher-Sorensen J, Serup P, Mansouri A.
Specifying pancreatic endocrine cell fates.
Mech Dev. 2006; 123: 501-2.
12. Jonsson J, Carlsson L, Edlund H.
Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice.
Nature. 1994; 371: 606-9.
13. Peshavaria M, Henderson E, Sharma A, Wright CV, Stein R.
Functional characterization of the transactivation properties of the PDX1 homeodomain protein.
Mol Cell Biol. 1997; 17: 3987-96.
14. Sharma A, Zangen DH, Reitz P, Taneja M, Lissauer ME, Miller CP, Weir GC.
The homeodomain protein PDX1 increases after an early burst of proliferation during pancreatic regeneration.
Diabetes. 1999; 48: 507-13.
15. Kaneto H, Miyatsuka T, Shiraiwa T, Yamamoto K, Kato K, Fujitani Y.
Crucial role of PDX1 in pancreas development, beta cell differentiation and induction of surrogate beta cells.
Curr Med Chem. 2007; 14: 1745-52.
16. Habener JF, Stoffers DA.
A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus.
Proc Assoc Am Physicians. 1998; 110: 12-21.
17. Ben-Shushan E, Marshak S, Shoshkes M, Cerasi E, Melloul D.
A pancreatic beta cell specific enhancer in the human PDX1 gene is regulated by hepatocyte nuclear factor 3 HNF-3, HNF-1 AND SPs transcription factor.
J Biol Chem. 2001; 276: 1753-40.

18. Iee CS, Sund NJ, Vatamaniuk MZ, Matschinsky FM, Stoffers DA, Kaestner KH. Foxa2 controls PDX1 gene expression in pancreas beta cells in vivo. *Diabetes*. 2002; 51: 2546-51.
19. Samaras SE, Cissell MA, Gerrish K, Wright CV, Gannon M, Stein R. Conserved sequences in a tissue specific regulatory region of the PDX1 gene mediate transcription in pancreas beta cells. *Mol Cell Biol*. 2002 ; 22: 4702-13.
20. Kawaguchi Y, Cooper B, Gannon M, Ray M, MacDonald RJ, Wright CV. The role of the transcriptional regulator PTF1 α in converting intestinal to pancreatic progenitors. *Nat Genet*. 2002; 32: 128-34.
21. Wiebe PO, Kormish JD, Roper VT, Fujitani Y, Alston NI et al. PTF1 binds to and activates area III, a highly conserved region of the PDX1 promoter that mediates early pancreas wide PDX1 expression. *Mol Cell Biol*. 2007; 27: 4093-104.
22. Raussa F, Samadani U, Ye H, Lim L, Fletcher CF, Costa RH. The cut homeodomain transcriptional factor HNF-6 is coexpressed with its target gene HNF-3 beta in the developing murine liver and pancreas. *Dev Biol*. 1997; 192: 228-46.
23. Sosa Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The PAX4 gene essential for differentiation of insulin producing beta cells. *Nature*. 1997; 386: 399-402.
24. Kamina P, Di Marino V. *Pancréas. Abdomen: appareil digestif et rein*. Maloine ED. 1990; vol 8 : 13-21.
25. Gray H. *Anatomy of the human body 1918*
26. Edlund H. Pancreatic organogenesis-developmental mechanisms and implications for therapy. *Nat Rev Genet*. 2002; 3: 524-32.

27. Fulcher AS, Turner MA.
Abdominal manifestations of situs anomalies in adults.
Radiographics. 2002; 22: 1439-56.
28. Guclu M, Serin E, Ulucan S et al.
Agenesis of the dorsal pancreas in a patient with recurrent acute pancreatitis: cas report and review.
Gastrointest Endosc. 2004; 60: 472-5.
29. Kobayashi H, Kawamoto S, Tamaki T, Konishi J, Togashi K.
Polysplenia associated with semiannular pancreas.
Eur Radiol. 2001; 11: 1639-41.
30. Eisenberger CF, Gocht A, Knoefel WT et al.
Heterotopic pancreasclinical presentation and pathology with review of the literature.
Hepatogastroenterology. 2004; 51: 854-8.
31. Kopelman HR.
The pancreas: congenital anomalies.
Pathophysiology. 1996: 1427-36.
32. Girard J.
Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life.
Biol Neonate. 1986; 50: 237-58.
33. Hay Jr WW.
Nutrition-gene interactions during intrauterine life and lactation.
Nutr Rev. 1999; 57: S20-9.
34. Mena P, Llanos A, Uauy R.
Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant.
Semin Perinatol. 2001; 25: 436-46.
35. Wood I, Trayhurn P.
Glucose transporter (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins.
Br J Nutr. 2003; 89: 3-9.

36. Ogata ES.
Carbohydrate metabolism. Fetal and neonatal physiology.
Phyladelphie Saunders. 1992: 357-418.
37. Cornblath M, Schwartz R.
Carbohydrate homeostasis in the neonate.
WB Sauders ed. 1976: 72-111.
38. Cowett RM, Oh W, Schwartz R.
Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate.
J Clin Invest. 1983, 71: 467-75.
39. Bier D.M., *et al.*
Measurement of «true» glucose production rates in infancy and childhood withe 6,6-dideutero-glucose.
Diabetes. 1977; 26: 1016-1023.
40. Mitanchez D.
Ontogenèse de la régulation glycémique et conséquences pour la prise en charge du nouveau-né.
Archives de Pédiatrie. 2008; 15: 64-74
41. Girard J., Bougnères P.F.
Adaptations métaboliques à la naissance.
L'alimentation du nouveau-né et du prématuré. 1986: 81-102.
42. Wood IS, Trayhurn P.
Glucose transporteurs:expanded families of sugar transport proteins.
Br J Nutr. 2003; 89: 3-9.
43. Mognan C, Ktorza A.
Production et secretion de l'insuline par les cellules bêta de l'insuline.
EMC Endocrinologie nutrition. 2005 ; 10-362-E-10.
44. Bertolotti A.
Le controle du déclenchement de la synthèse protéique contribue au réglage de la glycémie.
Médecine/sciences. 2001; 17, 1086-7.

45. Mark A, Sperling M.D.
ATP-Sensitive Potassium Channels, Neonatal Diabetes Mellitus and Beyond.
new engl j med. 2006; 355: 507-510.
46. Clement JP, Kunjilwar K, Gonzalez G, Schwanstecher M, Panten U, Brayan J.
Association and stoichiometry of K_{ATP} channel subunits.
Neuron. 1997; 18: 827-38.
47. Inagaki N, Gono T, Seino S.
Subunit stoichiometry of the pancreas beta cell ATP sensitive K⁺ channel.
FEBS Lett. 1997; 409: 232-6.
48. Seino S, Miki T.
Physiological and pathophysiological roles of K_{ATP} channel.
Prog biophys Mol Biol. 2003; 81: 133-76.
49. Babenko AP, Gonzalez G, Brayan J.
The N-terminus of Kir 6.2 limits spontaneous bursting and modulates the
ATP inhibition of K_{ATP} channel.
Biochem biophys Res Commun. 1999; 255: 231-8.
50. Chan KW, Zhang H, Logothetis DE.
N-terminal transmembrane domain of the SUR controls trafficking and gating of
Kir 6.2.
EMBO J. 2003; 22: 3833-43.
51. Dupuis J.
Couplage fonctionnel entre un récepteur et un canal ionique: étude du canal K_{ATP}.
Université Joseph Fourier – Grenoble I. these num 75. 2008; 1-246.
52. Ashcroft FM.
K_{ATP} channel and insulin secretion: a key role in health and disease.
Biochem Soc Trans. 2006; 34: 243-6.
53. Nichols CG.
K_{ATP} channels as molecular sensors of cellular metabolism.
Nature. 2006; 440: 470-6.

54. Huopio H, Shyng SL, Otonkoski T, Nichols CG.
K_{ATP} channels and insulin secretion disorders.
Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283: E207-16.
55. Koster JC, Permutt MA, Nichols CG.
Diabetes and insulin secretion: the KATP channel connection.
Diabetes. 2005 Nov; 54: 3065-72.
56. Polak M, Cave H, Castellotti MC, Czernichow P.
Etude des mécanismes du diabète néonatal transitoire (DNT).
Diabetes ad Metab. 2001; 27: 1S32.
57. Flechtner I, Vaxillaire M, Cave H, Froguel P, Polak M.
Diabète néonatal : une maladie aux multiples mécanismes.
Archives de pédiatrie 14. 2007; 1356-1365.
58. Massa O, Lafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Tonini G et al.
KCNJ11 activating mutations in Italian patients with PNND.
Hum Mutat. 2005; 25: 22-7.
59. Lafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Mazella M, Cerutti F.
Permanent diabetes mellitus in the first years of life.
Diabetologia. 2002; 45: 798-804.
60. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, Bingley PJ, Ellard S, Gillespie KM.
HLA genotyping supported a non autoimmune etiology in patients with diabetes
under the age of 6 months.
Diabetes. 2006; 45: 798-804.
61. Dirlewanger M, Klee P, Schwitzgebel VM.
La cause du diabète dicte le traitement.
Pädiatrie Janv. 2008; 79 ;18-23.
62. Von Mühlendahl KE, Herkenhoff H.
Long-term course of neonatal diabetes.
N Engl J Med. 1995; 333: 704-8.

63. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE.
Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births.
Diabetologia. 2009 June; 52: 1683–1685.
64. Plak M, Shied J.
Neonatal and very early onset diabetes mellitus.
Semin Neonatal. 2004; 9: 59–65.
65. Metz C, Gueguen-Giroux B, Polak M.
On behalf of the NDM French study group. Neonatal diabetes mellitus: clinical description of a large cohort of permanent and transient cases.
Hormone Research. 2000; 53 suppl 2: 140.
66. Temple IK, Gardner RJ, MacKay DJ, et al.
Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes.
Diabetes. 2000; 49: 1359–66.
67. Metz C, Cave H, Bertrand AM, et al.
Neonatal Diabetes Mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases.
J Pediatr. 2002;141: 483–9.
69. Temple IK, Shield JP.
Transient neonatal diabetes a disorder of imprinting.
J Med Genet. 2002; 39: 872–5.
70. Knip M, Akerblom H.
Plasma C peptide and insulin in neonates, infants and children.
J Pediatr 1981;99:103–5.
71. Cave H, Polak M, Drunat S et al.
Refinement of the 6q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes.
Diabetes. 2000; 49: 108–13.
72. Rongrong C, Hussain K, Al-Ali M, Mehul T, Hindmarsh P, Peter MJ, Marsh P.
Neonatal and Late-Onset Diabetes Mellitus Caused by Failure of Pancreatic Development.
Pediatrics. 2008;121; e1541–e1547.

73. Temple IK, James RS, Crolla JA, et al.
An imprinted gene(s) for diabetes?
Nat Genet. 1995; 9: 110–2.
74. Temple IK, Gardner RJ, Robinson DO et al.
Further evidence for an imprinted gene for neonatal diabetes localized to chromosome 6q22–23.
Hum Mol Genet 1996; 5:1117–21.
75. Busiah K, Albane S, Polak M.
Anomalies génétiques de sécrétion de l'insuline et diabète sucré de la petite enfance.
Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. n°1 janvier-février. 2009.
76. Polak M, Cave H, Castellotti MC, Czernichow P.
Etude des mécanismes du diabète néonatal transitoire (DNT).
Diabetes and Metab. 2001; 27: 1S32.
77. Van den Berg-loonen EM, Savelkoul P et al.
Uniparental maternal disomy 6 in a renal transplant patient.
Hum Immunol. 1996 Jan; 45: 46–51.
78. Arthur EI, Zlotogora J, Lerer I, Dagan J, Marks K, Abeliovich D.
Transient neonatal diabetes mellitus in a child with invdup(6)(q22q23) of paternal origin.
Eur J Hum Genet. 1997; 5: 417–419.
79. Pivnik EK, Qumsiyeh MB, Tharapel AT, Summit JB, Wilroy RS.
Partial duplication of the long arm of chromosome 6: a clinically recognisable syndrome.
J Med Genet. 1990; 27: 523–526.
80. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, et al.
An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus.
Hum Mol Genet. 2000; 9: 589–96.

81. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, Kusakabe M, Muramatsu M, Takada S et al.
The cell cycle control gene ZAC/PLAGL1 is imprinted – a strong candidate gene for transient neonatal diabetes.
Hum Mol Genet. 2000; 9 : 453-60.
82. Arima T, Drewell RA, Arney KL, et al.
A conserved imprinting control region at the HYMAI/ZAC domain is implicated in transient neonatal diabetes mellitus.
Hum Mol Genet. 2001;10: 1475-83.
83. Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL et al.
Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 Gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel.
J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(8): 3932-5.
84. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K et al.
Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients.
Diabetes. 2004; 53(10): 2719-22.
85. Koster JC, Marshall BA, Ensor N, Corbett JA, Nichols CG.
Targeted overactivity of beta cell K_{ATP} channels induces profound neonatal diabetes.
Cell. 2000; 100: 645-54.
86. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, et al.
Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11.
Hum Mol Genet. 2005;14: 925-34.
87. Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al.
Activating Mutations in ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus.
N Engl J Med. 2006; 355: 456-66.
88. Vaxillaire M, Dechaume A, Busiah K, Cavé H, Pereire S, Scharfmann R, et al.
New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features.
Diabetes. 2007; 56: 1737-41.

89. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D et al.
Mutations in K_{ATP} channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood.
Diabetes. 2007; 56: 1930-7.
90. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF.
Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1.
Nat Genet. 1997; 17: 138-9.
91. Schwitzgebel VM, Mamin A, Brin T, Zaiko M et al.
Agnesie of human pancreas due to decreased half-life of insulinpromoter factor.
J clin Endocrinal Metab. 2003; 88: 4398-406.
92. Baumeister FA, Engelsberger I, Schulze A.
Pancreatic agnesie as cause for neonatal diabetes mellitus.
Klin Padiatr. 2005; 217: 76-81.
93. Achraf J, Abdullatif H, Hardin W, Moate JM.
Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agnesie.
Pediater Diabetes. 2005; 6: 239-43.
94. Galan-Gomez E, Sanchez EB, Arias-Castro S.
Intrauterine grow retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplasie pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martinez-Frias syndrome.
Eur J Med Genet. 2007; 50: 144-8.
95. Lemons JA, Ridenour R, Orsini EN.
Congenital absence of the pancreas and intrauterine grow retardation.
Pediatrics. 1979; 64: 255-7.
96. Wilding R, Schneld WJ et al.
Agnesie ok the dorsal pancreas in a woman with diabetes mellitus and in bith of her sons.
Gastroenterology. 1993; 104: 1182-6.
97. Sellick GS, Garrett C, Houlston RS.
A novel gene for neonatal diabetes maps to chromosome 10q12; 1-p13.
Diabetes. 2003; 104:1182-6.

98. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I et al.
Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis.
Nat Genet. 2004; 36(12): 1301-5.
99. Hoveyda N, Shield JP, Garrett C et al.
Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis.
J Med Genet. 1999; 36(9): 700-4.
100. Yorifuji T, Kurakama K, Mmamada M, Imai T et al.
NND end neonatal polycystic, dysplastic Kidneys.
J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2905-8.
101. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT.
Mutation in hepatocyte nuclear factor 1 beta and their related phenotypes.
J Med Genet. 2006; 23: 1301-6.
102. Wolcott C D, Rallison, M. L.
Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia.
J Pediat. 1972; 80: 292-297.
103. Delepine M, Nicolino M, Barrett T et coll.
EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome.
Nat Genet. 2000; 25: 406-409.
104. Durocher F, Faure R, Labrie Y et al.
Anovel mutation in the EIF2AKR3 gene heterogeneity.
Diabetes. 2004; 53:1876-83.
105. Makia J, Marafie PhD, Mary A, Nagggar MD.
Wolcott-Rallison syndrome in a Bedouin boy.
Ann Saudi Med. 2004; 24(6): 476-479.
106. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al.
Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency.
N Engl J Med; 2001; 344: 1588-92.
107. Wildin RS, Smyk-Pearson s, Filipovich AH.
Clinicala and molecular features of the IPX syndrome.
J Med Genet. 2002; 39: 537-45.

108. Peake JE, McCrossin RB, Byrne G, et al.
X-linked immune dysregulation, neonatal insulin dependent diabetes, and intractable diarrhoea.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed; 1996; 74: F195–F199.
109. Satake N, Nakanishi M, Okano M, et al.
A Japanese family of X-linked auto-immune enteropathy with haemolytic anaemia and polyendocrinopathy.
Eur J Pediatr. 1993; 152: 313–5.
110. Cilio CM, Bosco A, Moretti C et al.
Congenital autoimmune diabetes mellitus.
N Engl J Medicine. 2000; 342: 1529–1531.
111. Baud O, Goulet O, Canioni D, et al.
Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation.
N Engl J Med. 2001; 344:1758–2162.
112. Bennett C, Christie J, Ramsdell F, et al.
The immune dysregulation, poly-endocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome
Nat Genet. 2001; 27: 68–73.
113. Senee V, Chelala C, Duchatelet S, et al.
Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism.
Nat Genet. 2006; 38: 682–7.
114. Naoki W, Kentaro H, Rieko M, Kaoru Y, et al.
A murine model of neonatal diabetes mellitus in Glis3-deficient mice.
FEBS Letters. 2009; 583: 2108–2113.
115. Velho G, Froguel P.
Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young.
Eur J Endocrinol. 1998; 138: 233–9.
116. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, et al.
Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency.
N Engl J Med. 2001; 344: 1588–92.

117. Njølstad PR, Sagen JV, Bjørkhaug L, Odili S et al.
Permanent Neonatal Diabetes Caused by Glucokinase Deficiency.
Diabetes. 2003; 52: 2854-60.
118. Gloyn AL, Ellard S, Shield JP, et al.
Complete glucokinase deficiency is not a common cause of permanent neonatal diabetes.
Diabetologia. 2002; 45: 290.
119. Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH.
Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with fanconi Bickel.
Eur J Pediatr. 2002;161: 351-3.
120. Polak M, Dechaume A, Cave H et al.
Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early-infancy: a report from the French ND Study Group.
Diabetes. 2008; 57(4): 799-800.
121. Colombo C, Porzio O, Liu M et al.
Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy onset diabetes mellitus.
J Clin Invest. 2008; 118(6): 2148-56.
122. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al.
Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 gene are associated and permanent neonatal diabetes.
N Engl J Med. 2004; 350: 1838-49.
123. Proks P, Arnold AL, Larkin B et al.
A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor.
Hum Mol Genet. 2006;15:1793-800.
124. Christen HJ, Hanefeld F, Duley JA, et al.
Distinct neurological syndrome in two brothers with hyperuricaemia.
Lancet. 1992; 340:1167-8.

125. Yorifuji T, Matsumura M, Okuno T, et al.
Hereditary pancreatic hypoplasia, diabetes mellitus, and congenital heart disease: a new syndrome?
J Med Genet. 1994; 31: 331-3.
126. Otonkoski T, Roivainen M, Vaaral O, et al.
Neonatal type 1 diabetes associated with maternal echovirus 6 infection : a case report.
Diabetologia. 2000; 43:1235-8.
127. Farrag HM, Cowett RM.
Glucose homeostasis.
Clin Perinatol. 2000; 27:1-22.
128. Ogata E.S.
Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation.
Pediatr Clin North Am.1986; 33: 25-45.
129. Leverve X, Carpentier F, Fontaine E.
Réponse hormonale à l'agression et hyperglycémie : rôle de la résistance à insuline.
J M Ed. 1992:153-62.
130. Anusha H.
neonatal hyperglycemia.
Pediatrics in review. 1999; 20: 16-24.
131. F.Gold et al.
Hyperglycémies.
Soins intensifs et réanimation du nouveau né. *Masson Edit*2002; 108-119.
132. Falcao MC, Ramos JL.
Hyperglycemia and glucosuria in preterm infants receiving parenteral glucose : influence of birth weight, gestationel age and infusion rate.
J Pediatr (Rio J). 1998; 74 (5): 389-96.
133. Farrag H.M. et al.
Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs.
The adult. *Am J Physiol*. 1997; 272: E86-E93.

134. Kentup H, Altmüller J, Pfäffle R, Heimann G.
Neonatal diabetes mellitus with hypergalactosemia.
Eur J Endocrinol. 1999;141: 397-81.
135. Copna G, Marteaux.
Lepréchaunisme.
S^d dysmorphique et maladies constitutionnel du squelette.1999; 299 :1299-9.
136. al-Gazali LI, Khalil M, Devadas K.
A syndrome of insulin resistance resembling leprechaunism in five sibs of consanguineous parents.
J Med Genet. 1993, 30: 470-5.
137. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al.
Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes.
Diabetes Care. 1999; 22:1950-5.
138. Hathout EH, Hartwick N, Fagoaga OR, Colacino AR, Sharkley J, Racine M, et al.
Clinical, autoimmune, and HLA characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before 5 years of age.
Pediatrics. 2003; 111: 860-3.
139. Boileau P, Merle P, Bougnères PF.
Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent.
EMC-Pédiatrie 2. 2005; 163-178.
140. Mitamura R, Kimura H, Murakami Y, et al.
Ultralente insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus.
J Pediatr. 1996;128: 268-70.
141. Mitanchez-Mokhtari D et al.
Modalités d'administration de l'insuline par voie intraveineuse chez le nouveau-né prématuré
Archives de pédiatrie 11. 2004; 1054-1059.
142. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA.
Natural course of insulin resistance in type I diabetes.
N Engl J Med. 2006; 315: 224-30.

143. Bouhours-Nouet N, Coutant R.

Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant.

EMC-Pédiatrie 2; 2005 : 220-42.

144. Tahara Y, Shima K.

Glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions.

Diabetes Care. 1995;18: 440-7.

145. Ewan R, Pearson M, Isabelle Flechtner M.D et al.

Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations.

N Engl J Med. 2006; 355: 467-76.