

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 076/15

LE DIABÈTE NÉONATAL : PREMIÈRE SÉRIE MAROCAINE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/04/2015

PAR

Mlle. BOULMANE ASMAE

Née le 14 Août 1989 à Khénifra

(Médecin Interne de CHU Ibn Sina - Rabat)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète néonatal - Etiologies génétiques - Mutations des canaux KATP
Wolcott Rallison - Gène de l'insuline - Syndrome IPEX - Sulfamides oraux

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. IMANE ZINEB.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. MDAGHRI ALAOUI ASMAA.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur agrégé de Génétique	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des figures.....	6
INTRODUCTION.....	8
RAPPELS : REVUE DE LA LITTÉRATURE	11
1. Epidémiologie :	12
2. Mécanismes génétiques :.....	14
A. Mécanismes génétiques du DNNT :	14
a. DNNT 1 :.....	14
b. DNNT type 2 :	20
B. Mécanismes génétiques du DNNP :.....	23
a) Mutations des gènes des canaux potassiques :	23
b) Mutation du gène de l'insuline(INS) :.....	24
c) Mutations du gène de la glucokinase :	24
d) Mutations des gènes PDX1 (IPF-1) :	25
e) Mutation de HNF1- β (hépatocyte nuclear factor-1 beta) :.....	26
f) Mutation du gène SLC2A2 :	26
g) Les formes syndromiques de diabète néonatal permanent :	26
3. Description Clinique :.....	33
3.1 Description clinique du DNNT :.....	33
3.2 Description clinique du DNNP :.....	34
4. Diagnostic positif :	36
4.1 La présentation clinique :	36
4.2 La biologie :	37
4.3 IMAGERIE:.....	38
4.4 Etude génétique :	39

5. Les modalités thérapeutiques :	40
5.1- Les Difficultés thérapeutiques dans le DNN :	40
5.2- Traitement médicamenteux :	40
A- Insulinothérapie :	40
B- les sulfamides :	41
5.3- Mesures hygiéno-diététiques :	44
5.4- Éducation des parents :	44
6. Prise en charge multidisciplinaire : une approche d'une maladie neuroendocrine :	44
7. La surveillance du traitement :	45
8. Le suivi :	46
9. Le conseil génétique:	46
10. Le pronostic :	48
MATERIELSET METHODES	49
A. Méthodes :	50
B. OBSERVATIONS :	51
RESULTATS	80
CONCLUSION	117
RESUME	119
ANNEXES	125
REFERENCES	129

LISTE DES ABREVIATIONS

DAC	: décompensations acido-cétosique.
DNN	: diabète néonatal.
DNNP	: diabète néonatal permanent.
DNNT	: diabète néonatal transitoire.
DUP	: disomie uniparentale.
EEG	: électroencéphalogramme.
EIF2	: facteur initiateur de la traduction chez les eucaryotes.
EIF2AK3	: pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α kinase 3.
GLIS 3	: Transcription Factor Gli-Similar 3.
HNF1- β	: Hepatic Nuclear Factor -1 β .
HYMAI	: Hydatidiform Mole Associated and Imprinted transcript
IHC	: insuffisance hépatocellulaire.
INN	: infection néonatale.
INS	: insuline
IPF1	: Insulin Promotor Factor 1.
IPN	: infection post-natale.
MODY	: maturity-onset diabetes of the young.
NPH	: neutral protamine Hagedorn
PDX1	: Pancreatic and Duodenal homeoboX gene 1.
PLAGL1	: Pleomorphic Adenoma of the Salivary Gland gene Like1
PTF1A	: pancréas specific transcription factor 1A.
RCIU	: retard de croissance intra-utérin.
RE	: réticulum endoplasmique
RFX6	: regulatory factor X 6.
TDM	: tomodensitométrie.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diabète néonatal insulino-dépendant/cas reportés en Europe	12
Tableau 2: Causes génétiques de diabète néonatal monogénique selon les mécanismes physiopathologiques (hors anomalies du locus 6q24).....	32
Tableau 3: comparaison entre DNNT et DNNP.....	36
Tableau 4: Résumés des OBSERVATIONS:.....	77
Tableau 5: circonstances de découverte du DNN:.....	85
Tableau 6: profil biochimique de nos patients au moment diagnostique	88
Tableau 7: Profil génétique de nos patients	90
Tableau 8: tableau regroupant les différents comorbidités associées au DNN chez nos patients:	95
Tableau 9: Comparaison entre le DNNT et le DNNP dans notre série :	96
Tableau 10: Comparaison entre les caractéristiques cliniques du DNNT1 et DNNT2 et notre cas de DNNT :	100
Tableau 11: principales caractéristiques du syndrome IPEX :	106

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'incidence annuelle de DNNP par million de nouveau-né tous les 5 ans depuis le 1 janvier 1950 au 31 décembre 2004, en Hollande, Pologne et au royaume uni	13
Figure 2 : Comparaison entre l'incidence du DNNP dans les pays européens	13
Figure 3 : Carte montre la région 6q24 contenant les deux gènes PLAGL1 et HYMAI avec 8 ilots CpG	15
Figure 4: Les mécanismes chromosomiques de diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome	16
Figure 5: Schéma de la disomie paternelle uniparentale du chromosome 6 (2).....	17
Figure 6 : Duplication du chromosome (6) (q24) : transmission de deux allèles (P1 + P2).....	19
Figure 7: Duplication (6) (q24) : dosage accru de l'allèle paternel (P1). M : mère, P : père, H : hauteur du pic.....	19
Figure 8: Détection des anomalies de méthylation. PCR et coupure enzymatique par une enzyme de restriction.	20
Figure 9 : Régulation métabolique : le rôle des canaux K ⁺ (ATP).....	22
Figure 10: les anomalies fonctionnelles du canal KATP	22
Figure 11 : cellule β : illustration du rôle des défauts génétiques dans le diabète néonatal	23
Figure 12: principaux réactions en réponse à l'accumulation des protéines mal-repliées (rôle de l'EIF2AK3)	28
Figure 13: Présentation au moment diagnostique du DNNT et DNNP.....	35
Figure 14: Le modèle d'action des sulfamides hypoglycémisants sur les cellules bêta dans le cas de mutation des canaux potassiques	43

Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe	81
Figure 16 : répartition des patients selon la consanguinité.....	83
Figure 17: Age des patients au moment du diagnostic	83
Figure 18 : répartition des patients en fonction des signes fonctionnels.....	84
Figure 19: hémoglobine glyquée (HbA1C) de nos patients au moment diagnostic..	86
Figure 20: répartition des cas en fonction de l'étude génétique	90
Figure 21 besoin initial en insuline selon l'étiologie génétique.....	92
Figure 22 : influence de la consanguinité sur les étiologies génétiques de DNNP .	102

INTRODUCTION

Le diabète néonatal (DNN) est défini comme une hyperglycémie persistante insulino-dépendante, qui survient dans les 6 premiers mois de la vie. C'est une pathologie rare, qui touche environ un nouveau-né sur 300000 à 500000 naissances. [1,2]

Le diabète néonatal est une forme monogénique du diabète, caractérisé par une insulino-pénie, secondaire à une anomalie de développement des îlots pancréatiques, un dysfonctionnement, ou une diminution de la masse des cellules pancréatiques β . [1]

L'évolution clinique et les analyses génétiques permettent de distinguer, deux formes principales de diabète néonatal :

- Diabète néonatal transitoire (DNNT) : c'est un diabète néonatal spontanément résolutif avec possibilité d'arrêter l'insulinothérapie, généralement vers l'âge de 1 an à 18 mois, avec un risque de récurrence au moment de la puberté ou à l'âge adulte. [1,2,3,4]
- Diabète néonatal permanent (DNNP) : diabète néonatal sans période de rémission, et nécessite un traitement à vie. [1,3]

Le progrès de la biologie moléculaire concernant le diabète néonatal a permis :

- D'élucider et de mieux comprendre la physiopathologie de cette pathologie.
- De préciser le caractère permanent ou transitoire du DNN, d'identifier les mutations et les causes génétiques qui en sont responsables, et d'établir ainsi un pronostic.
- De changer complètement la gestion et la prise en charge thérapeutique de certaines formes génétiques de diabète néonatal, comme remplacer l'insuline par les sulfamides oraux dans le DNN secondaire à des mutations des gènes ABCC8 et KCNJ11. [4]

- D'établir un conseil génétique.

A travers une série de 13 cas colligés à l'unité de Diabéto-Endocrinologie (P2) de l'hôpital d'enfant de Rabat, nous insistons sur les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques du DNN, avec une mise au point générale sur cette pathologie.

RAPPELS :

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Epidémiologie :

- La fréquence du DNN est estimée à 1 sur 300000 à 500000 naissances [5]
- En France, l'incidence du DNN est estimée à 1 sur 450000. [6]
- En Allemagne, son incidence peut atteindre 1 / 89000. [1,7]
- En Italie, l'incidence du diabète néonatal sur 6 ans, entre 2005 et 2010, est à 1 / 90000 naissances. [7]
- Le DNNT représente 50 à 60% des cas, voire 70 % des cas de DNN : [1,8] (Tableau 1)
- Des études réalisées en Hollande, Pologne et au royaume uni du 1^{er} Janvier 1994 au 31 Décembre 2004, ont montré l'augmentation de l'incidence de DNNP au fil des années. (Figure 1), avec une incidence plus élevée dans les pays non européens (Figure 2)
- la plupart des cas de DNNT sont sporadiques, cependant une histoire familiale de diabète est trouvée dans environ 1 / 3 des observations décrites [2]

TABLEAU 1 : DIABETE NEONATAL INSULINODEPENDANT /CAS REPORTES EN EUROPE [9]

Diabète néonatal transitoire (DNT)	Diabète néonatal persistant (DNP)	Cas	Auteurs
15	4	19	Zeller et al. (1994)
31	26	57	Mülhendam et al. (1995)
3	8	11	Shield et al. (1997)
9	4	13	Marquis et al. (2000)
33	–	33	Cavé et al. (2000)
30	–	30	Temple et al. (2000)
3	3	6	Hermann et al. (2000)
124	45	169	Totaux
(74,2%)	(26%)		

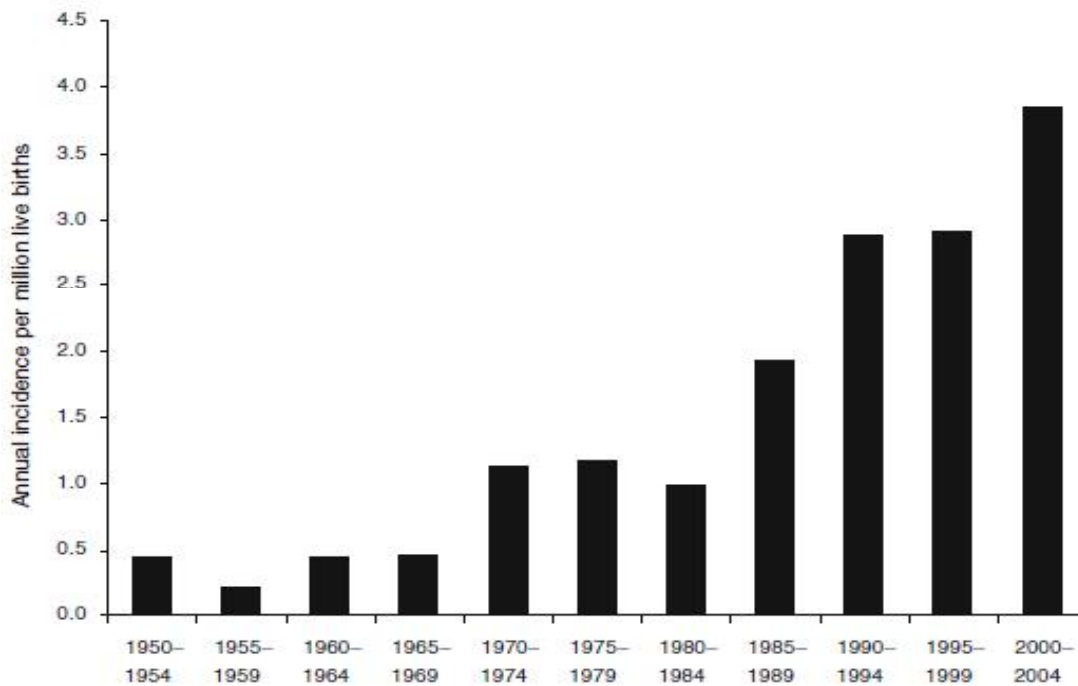


Figure 1 : L'INCIDENCE ANNUELLE DE DNNP PAR MILLION DE NOUVEAU-NE TOUS LES 5 ANS DEPUIS LE 1 JANVIER 1950 AU 31 DECEMBRE 2004, EN HOLLANDE, POLOGNE ET AU ROYAUME UNI [10]

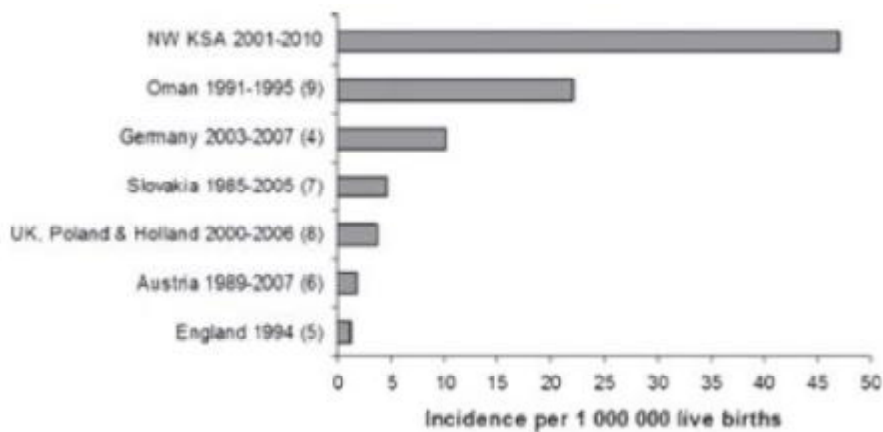


Figure 2 : COMPARAISON ENTRE L'INCIDENCE DU DNNP DANS LES PAYS EUROPEENS ET NON EUROPEENS [11]

2. Mécanismes génétiques :

A. Mécanismes génétiques du DNNT :

Le DNNT est secondaire dans 70% des cas aux anomalies épigénétique du chromosome 6 (DNNT type 1), et dans 30% des cas aux mutations des gènes KCNJ11, ABCC8, HNF1 β , SLC2A2 et gène de l'insuline (DNNT type 2). [12,13]

Les anomalies du locus 6q24 sont exclusivement associées à un DNNT. Ceci est intéressant pour préjuger la forme transitoire ou non du DNN. [3,14]

a. DNNT 1 :

Au cours des années, les études ont confirmé que DNNT1 était le résultat de la surexpression inappropriée d'une région minimale critique localisée sur le locus 6q24 du chromosome 6, d'environ 440 kb [15,16]

Cette région, entièrement séquencée, contient **deux importants gènes** soumis à empreinte, candidats de DNNT : PLAGL1 /ZAC (Pleomorphic Adenoma of the Salivary Gland gene Like1) et HYMAI (Hydatidiform Mole Associated and Imprinted transcript), **et 8 îlots CpG**, riches en séquences

CG (Figure 3), dont un est caractérisé par une méthylation différentielle des allèles parentaux. [15,17]

- PLAGL1 /ZAC : c'est une pro-apoptotique protéine de doigt de zinc [16], qui code pour un facteur de transcription impliqué dans l'arrêt du cycle cellulaire et dans l'apoptose [14,16]. La surexpression du ZAC conduit à une réduction de nombre des cellules β , et une altération de leur fonction, favorisant ainsi l'apparition d'un diabète néonatal transitoire, puis le nombre restant des cellules β assure le maintien d'une normoglycémie (la phase de rémission) jusqu'au moment d'effort ou de stress métabolique où on assiste souvent à une altération définitive du

fonctionnement des cellules β , et alors la réapparition du diabète (rechute). [13,14,16,18]

ZAC règle également l'expression du PACAP (cyclase pituitaire d'adenylate activant le polypeptide) qui stimule fortement la sécrétion de l'insuline [14,16]

- HYMAI : ce gène a le même promoteur et le même sens de transcription que ZAC. Cependant, il n'a aucun cadre de lecture ouvert et sa fonction reste encore méconnue. [15,19]

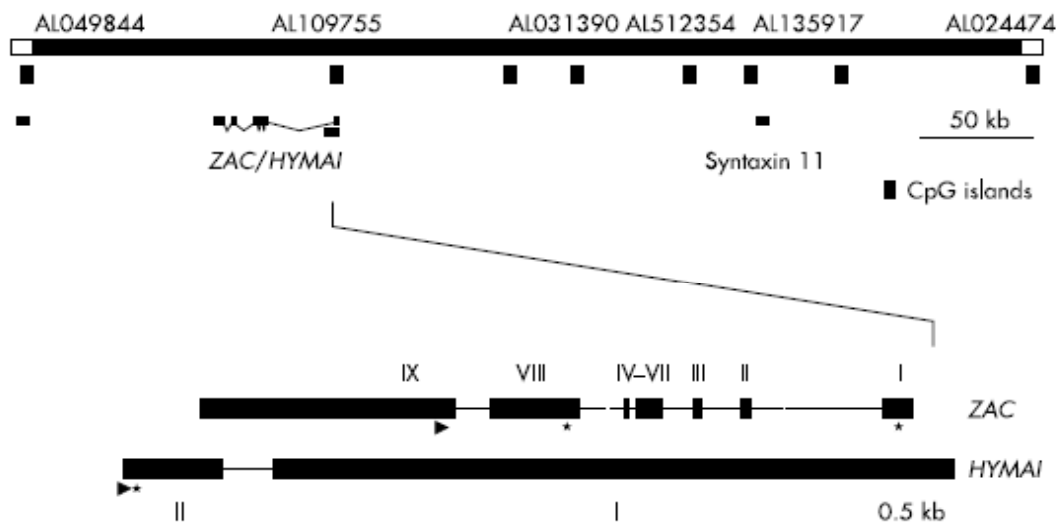


FIGURE 3 : CARTE MONTRE LA REGION 6Q24 CONTENANT LES DEUX GENES PLAGL1 ET HYMAI AVEC 8 ILOTS CPG [16]

Les 2 gènes PLAGL1 et HYMAI sont soumis à empreinte parentale, ainsi, ils ont une expression monoallélique dépendante de l'origine parental (c'est-à-dire : un seul allèle parental est exprimé, et l'autre allèle reste silencieux). Cette expression monoallélique est secondaire à la méthylation différentielle du promoteur. A l'état normal, les 2 gènes (PLAGL1 et HYMAI) sont exclusivement exprimés par l'allèle paternel. La transmission paternelle de la maladie a été mise en évidence sur plusieurs

observations, dont l'exemple le plus connu est celui d'une famille dans laquelle un homme a eu trois enfants atteints de DNNT, nés de trois épouses différentes, elle a été décrite pour la première fois en 1996. [16]

On reconnaît trois mécanismes à l'origine de la surexpression des gènes ZAC et HYMAI (Figure 4), et alors à l'origine du DNNT : 1) la disomie uniparentale (DUP) du chromosome 6, 2) la duplication partielle de 6q24, et 3) le défaut de méthylation. Aucune mutation de ces gènes n'a été trouvée.

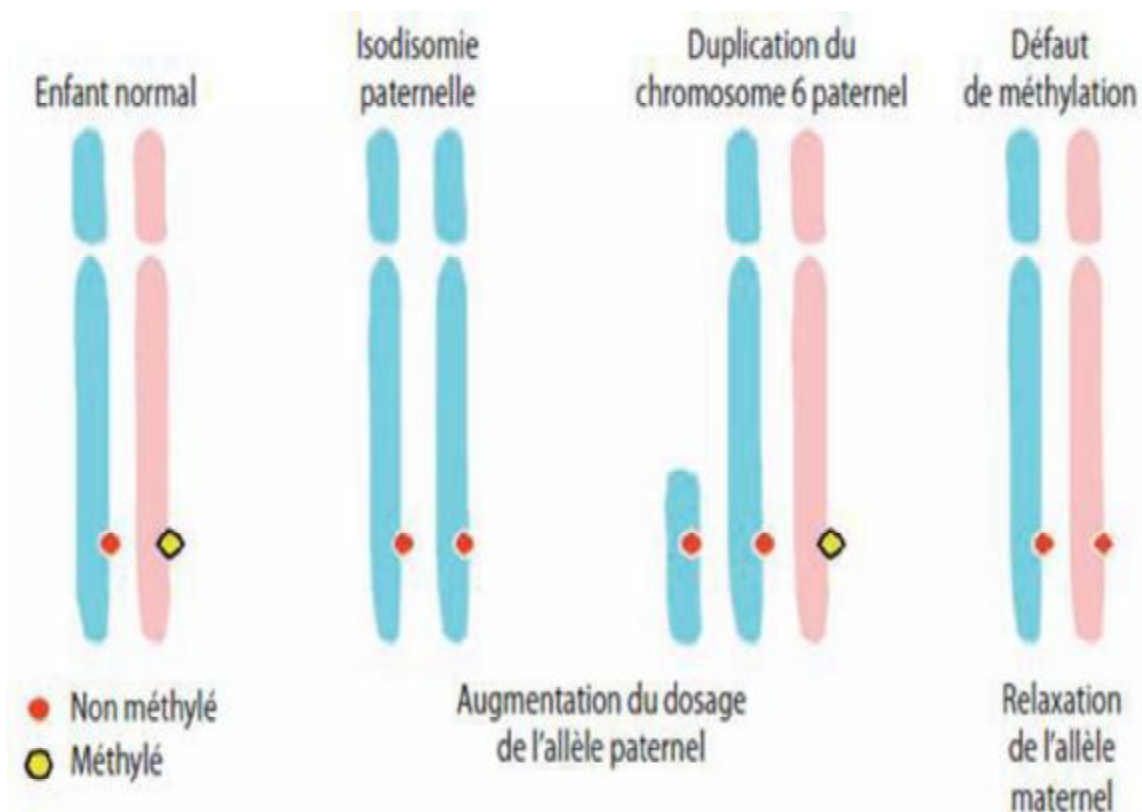


FIGURE 4: LES MECANISMES CHROMOSOMIQUES DE DIABETE NEONATAL TRANSITOIRE PAR ANOMALIE DU CHROMOSOME [22]

a.1) La disomie uniparentale (DUP) du chromosome 6 :

Est une anomalie chromosomique caractérisée par la présence de deux chromosomes homologues dérivés d'un seul des parents, avec absence du chromosome de l'autre parent (Figure 5). [9]

Dans le DNNT1 seuls les chromosomes 6 paternels sont présents en double exemplaire, avec absence complète du chromosome 6 maternel.

C'est un événement sporadique, avec un faible risque de récurrence, dû à la duplication chromosomique paternelle après la fécondation d'un gamète maternel nullisomique pour le chromosome 6 [12,23]

Sur le plan cytogénétique, les deux chromosomes 6 apparaissent normaux, et seulement l'étude par des marqueurs polymorphiques permet de révéler cette anomalie.

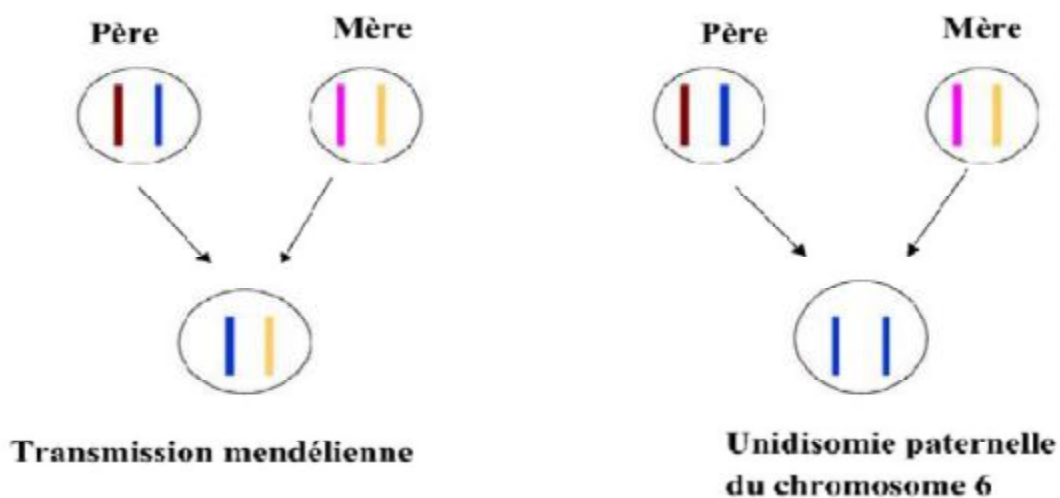


FIGURE 5: SCHEMA DE LA DISOMIE PATERNELLE UNIPARENTALE DU CHROMOSOME 6 (2).

a.2) Duplication partielle du 6q24 d'origine paternelle :

C'est la deuxième anomalie du chromosome 6 responsable de DNNT, et représente environ 33% [24]. Elle correspond à une duplication de la région critique du chromosome 6 paternel (6q24), ce qui en résulte une trisomie partielle du

chromosome 6 (6q24), et alors une surexpression des gènes ZAC et HYMAI du chromosome paternel, responsable du DNNT (Figure 7).

La transmission est toujours paternelle, sans que le père soit forcément affecté, par contre une duplication de cette même région de l'allèle maternel ne semble pas être une cause de DNNT. [25]

a.3) Défaut de méthylation :

C'est la 3^{ème} anomalie épigénétique responsable du diabète néonatal, rapportée pour la première fois en 2000 par Gardner RJ [26]

A l'état normal, l'îlot CpG localisé sur le promoteur des gènes imprimés PLAGL1 /HYMAI, est caractérisé par une méthylation différentielle, responsable d'une expression monoallélique paternelle, et une inactivation de l'allèle maternel méthylé qui reste silencieux.

Les patients ayant un défaut de méthylation, présentent une relaxation de l'expression de l'allèle maternel normalement inactif, et alors une surexpression des 2 gènes PLAGL1 /HYMAI (expression anormale des 2 copies paternelle et maternelle), responsable du DNNT chez ces patients (Figure 8).

le défaut de méthylation peut être isolé, intéressant seulement le locus 6q24, sans aucune cause génétique qui peut l'expliquer, ou peut survenir dans le cadre d'un syndrome d'hypo-méthylation généralisée, rapporté pour la première fois en 2006 [27], et dont la cause la plus fréquente est la mutation biallélique du gène ZEP57, localisé sur le chromosome 6p22.1, et impliqué dans la régulation de la méthylation de l'ADN. [28,29,30]

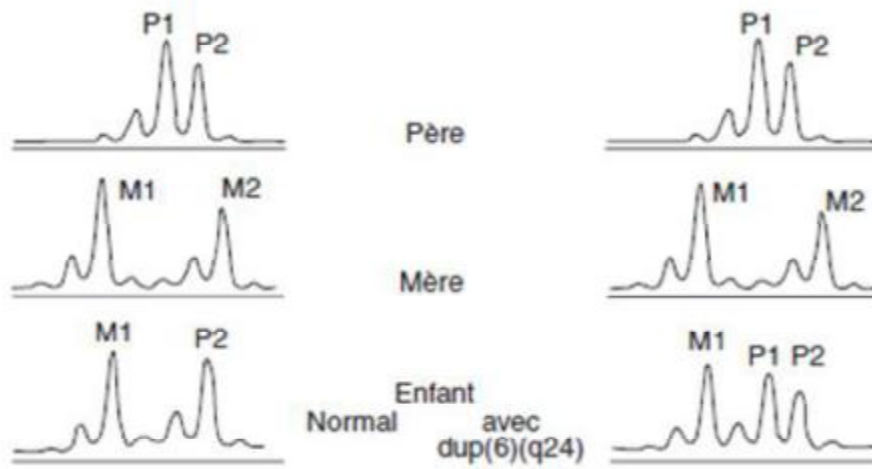


FIGURE 6 : DUPLICATION DU CHROMOSOME 6Q24 : TRANSMISSION DE DEUX ALLELES (P1 + P2). [31]

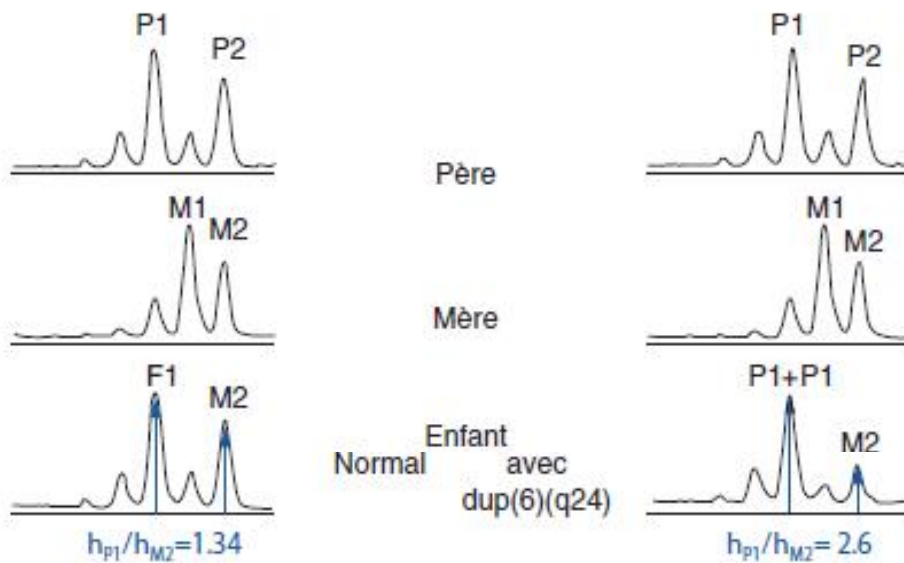


FIGURE 7: DUPLICATION 6Q24 : DOSAGE ACCRU DE L'ALLELE PATERNEL (P1). M : MERE, P : PERE, H : HAUTEUR DU PIC [31]

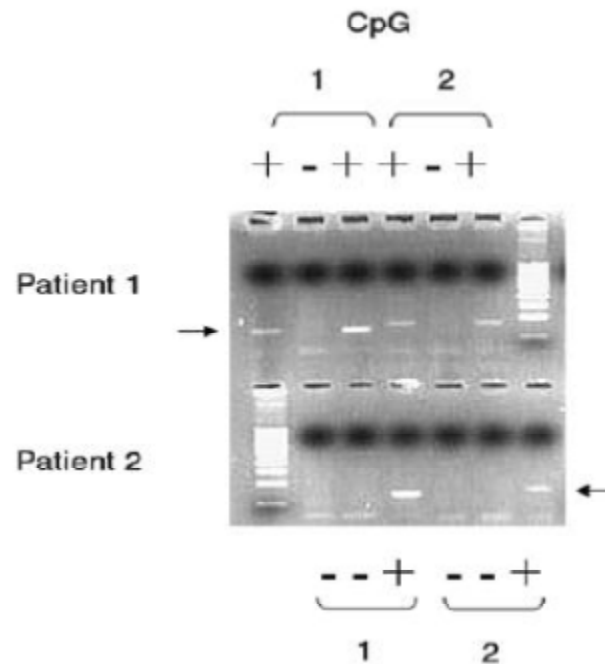


FIGURE 8: DETECTION DES ANOMALIES DE METHYLATION. PCR ET COUPURE ENZYMATIQUE PAR UNE ENZYME DE RESTRICTION. [31]

b. DNNT type 2 :

Contrairement au DNNT1 secondaire aux anomalies du locus 6q24, le DNNT2 résulte des mutations des gènes régulant la sécrétion de l'insuline : KCNJ11, ABCC8, HNF1 β et gène de l'insuline [12,13,28].

b.1- Mutation des gènes KCNJ11 et ABCC8 :

Représente 25% de l'ensemble des cas de DNNT. [13]

KCNJ11 et ABCC8 codent respectivement pour les sous-unités Kir6.2 et SUR1 du canal K_{ATP} (Figure 9), qui joue un rôle fondamental dans la régulation de la sécrétion de l'insuline. [31]

En effet, les canaux K_{ATP} sont ouverts (activés) et leur activité maintient le potentiel membranaire de repos à un niveau hyperpolarisé (autour de

-70 mV). L'augmentation de la glycémie (par exemple en période postprandiale) induit une entrée plus importante du glucose dans la cellule β . Ce

glucose entre dans la voie de la glycolyse, ce qui permet l'augmentation de la concentration intracellulaire d'ATP (augmentation du rapport ATP/ADP), et cela provoque la fermeture des canaux K_{ATP} (inhibition), ce qui entraîne une accumulation potassique intracellulaire à l'origine d'une dépolarisation membranaire. Cette dernière active les canaux calciques voltage dépendants, entraînant l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule β , ce qui active l'exocytose des vésicules de sécrétion et alors la libération de l'insuline dans la circulation sanguine (Figure 9). [28,32]

Des mutations activatrices de l'un de ces deux gènes sont responsables du diabète néonatal avec morphologie normale du pancréas.

Ces mutations activatrices entraînent une ouverture permanente des canaux K_{ATP} , bloquant ainsi la cascade d'événements qui conduit à la libération de l'insuline (Figure 10). [28,32]

Les mutations des gènes $KCNJ11$ et $ABCC8$ ne sont pas spécifiques de DNNT, elles sont aussi impliquées dans le DNNP avec des anomalies fonctionnelles des canaux K_{ATP} plus sévères que dans le DNNT, démontrées in vitro. [13,32,33]

b.2- Mutations de gène de l'insuline responsables du DNNT :

Causes rares de DNNT, elles sont moins sévères que dans le DNNP.

Le DNNT est secondaire seulement à la mutation non-sens du gène de l'insuline [29]. Il a été rapporté en 2010 chez quelques patients présentant une mutation récessive de ce gène [13,34]

b.3- Mutations du gène $HNF1\beta$ (Hepatic Nuclear Factor -1 β):

Elles sont, d'habitude, responsables d'une atteinte rénale associée à un diabète type MODY 5 qui apparaît ultérieurement. Cependant, un cas de diabète néonatal secondaire à une mutation du gène $HNF1\beta$, apparut à j17 de vie avec rémission après deux semaines, et rechute vers l'âge de 8 ans, a été rapporté [35]

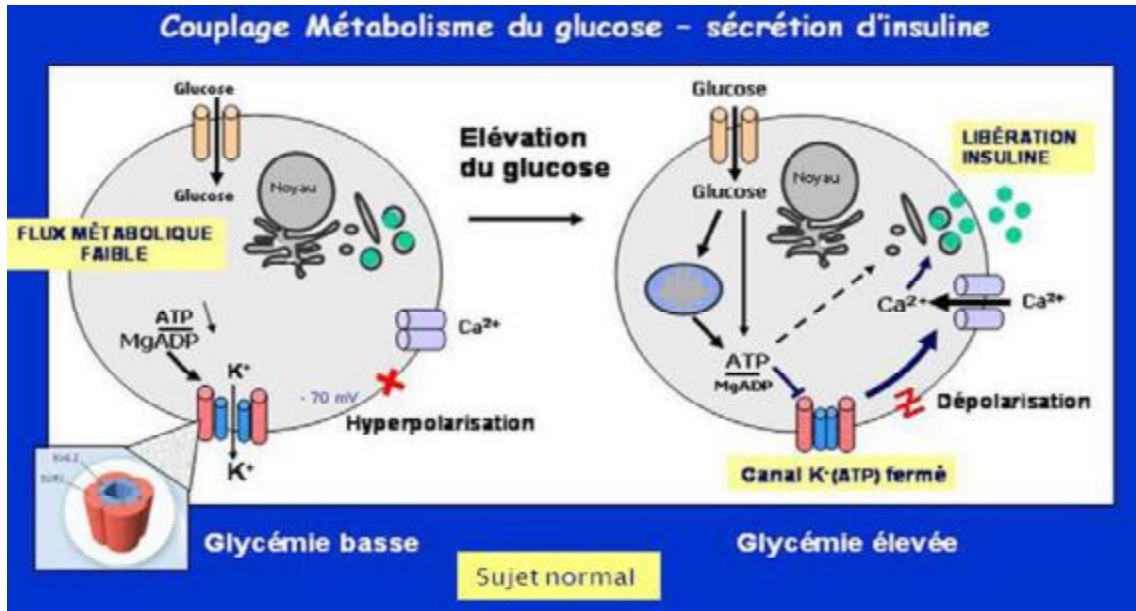


Figure 9 : Régulation métabolique : le rôle des canaux K⁺ (ATP) [2]

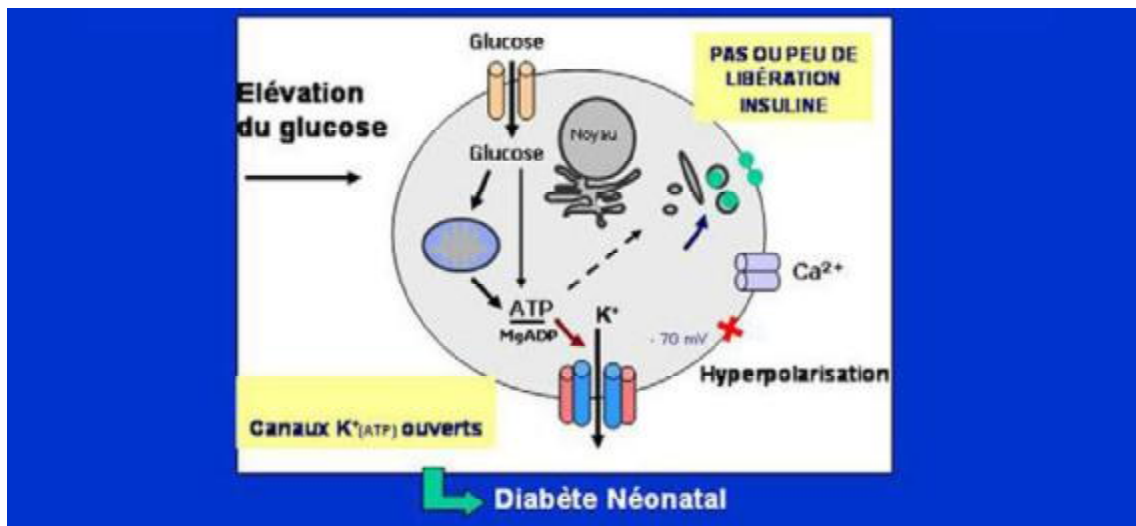


FIGURE 10: LES ANOMALIES FONCTIONNELLES DU CANAL KATP [2]

B. Mécanismes génétiques du DNNP (Tableau 2):

Le diabète néonatal permanent peut être secondaire à plusieurs anomalies génétiques responsables d'un dysfonctionnement ou d'une anomalie de développement de pancréas (Figure 11.).

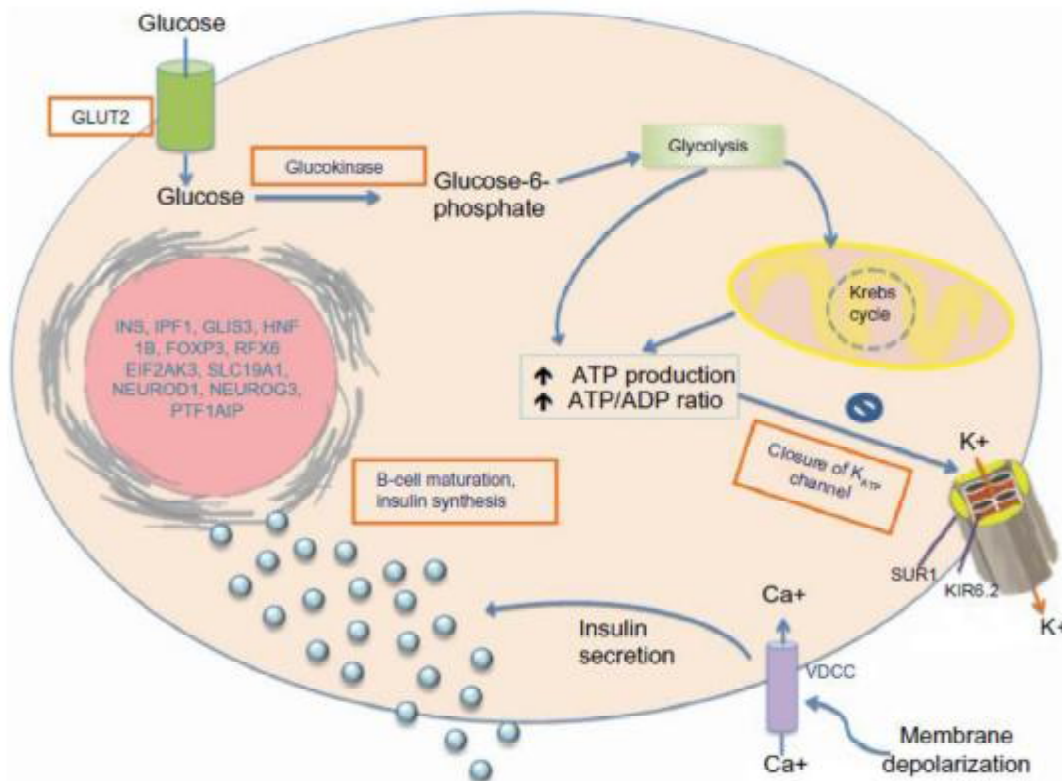


FIGURE 11 : CELLULE B : ILLUSTRATION DU RÔLE DES DÉFAUTS GÉNÉTIQUES DANS LE DIABÈTE NEONATAL [1]:

a) Mutations des gènes des canaux potassiques :

Les mutations des gènes *ABCC8* et *KCNJ11*, codant pour les sous unités des canaux potassiques (*Sur1* et *kir6.2*), sont la cause la plus fréquente du DNNP dans les pays européens (environ 2/3 des cas). [13]

Rapportées pour la première fois, en 2004 pour *KCNJ11* [36], et en 2006 pour *ABCC8* [37]

Le DNN est secondaire à une altération de fonctionnement de la cellule β , par l'activation d'une ouverture permanente du canal K_{ATP} . (Figure 10)

b) Mutation du gène de l'insuline(INS) :

Le gène INS est localisé sur la bande 11p15.5. C'est La 2ème cause de diabète néonatal permanent, par ordre de fréquence, rapportée pour la première fois en 2007 par Stoy et al [38].

Les mutations de ce gène sont, dans la majorité des cas, hétérozygotes à transmission autosomique dominante, cependant des mutations transmises selon un mode récessif ont été rapportées dans quelques cas de familles consanguines. [39,40]

Les mutations hétérozygotes sont responsables d'une anomalie de la structure, et de la plicature de la pré-pro-insuline. L'accumulation de ces précurseurs de conformation anormale engendre un processus protéotoxique, ce qui entraîne un état de stress léthal au niveau du Réticulum Endoplasmique (RE), et donc un déclenchement de l'apoptose des cellules β pancréatiques [39,41,42] .

Par contre, les mutations récessives affectent le promoteur de l'insuline, et elles sont responsables d'une insulino-carence par réduction de la synthèse de l'insuline par les cellules β pancréatiques. [43]

c) Mutations du gène de la glucokinase :

Cause Rare de DNNP, rapportée pour la première fois en 2001[44]

La glucokinase joue un rôle important dans la régulation du métabolisme du glucose dans la cellule bêta, elle active la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate, permettant ainsi l'entrée dans la glycolyse et la régénération de l'ATP, ce qui favorise l'insulinosécrétion (Figure 11).

Des mutations à transmission hétérozygote inactivatrices du gène de la glucokinase entraînent un diabète MODY-2 qui se manifeste habituellement par une hyperglycémie modérée. À l'état homozygote, ces mutations inactivatrices sont

responsables d'un diabète néonatal par déficit complet de la glycolyse au niveau de la cellule β pancréatique, et alors une diminution du rapport ATP/ADP nécessaire pour la fermeture des canaux potassique ATP dépendants qui est obligatoire pour l'insulinosécrétion. (Figure 11)

d) Mutations des gènes PDX1 (IPF-1) :

PDX1 (pancreatic and duodéal homeobox 1) est un facteur de transcription, qui appartient à la famille des homéoprotéines. Il est produit par les cellules progénitrices au cours de développement du pancréas.

Il joue un rôle crucial dans le maintien de développement et de la différenciation du pancréas exocrine et endocrine, et aussi dans la régulation de la transcription du gène de l'insuline [45], il fonctionne en se liant à des séquences spécifiques d'ADN des gènes cibles pour régler leur taux de transcription [46].

Les mutations homozygotes de ce gène, conduisent à la production d'une protéine tronquée (protéine mutée) qui ne peut pas assurer le rôle habituel de la protéine normale (non mutée), et elle agit comme un inhibiteur des gènes cible de la PDX-1 (50).

Les patients ayant une mutation homozygote de ce gène, présentent une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, et alors un DNNP, secondaire à une agénésie du pancréas, alors que les parents peuvent porter une mutation hétérozygote responsable d'un diabète plus tardif par déficit en insulinosécrétion [47,48,49].

Le premier cas a été rapporté en 1997 [50], le 2^{ème} en 2003 [51], et le 3^{ème} en 2009 [52], les 3 cas avaient une agénésie du pancréas. Cependant, une étude de cohorte récente a montré que le DNNP peut être secondaire à une mutation PDX-1, avec absence d'une agénésie du pancréas [49].

e) Mutation de HNF1- β (hépatocyte nuclear factor-1 beta) :

HNF-1 β est un facteur de transcription codé par le gène TCF2 sur le chromosome 17q. Il joue un rôle important dans la régulation spécifique de plusieurs gènes des différents tissus comme le foie, le rein, l'intestin et les îlots pancréatiques. [53]

Les anomalies de ce gène sont généralement responsables d'une atteinte rénale associée à un diabète type MODY 5 qui apparaît ultérieurement. Cependant en 2004[54], Yorifuji et al ont rapporté le cas d'un nouveau-né japonais qui avait présenté un diabète néonatal sévère persistant, suite à une mutation du gène HNF-1 β [35]

f) Mutation du gène SLC2A2 :

Le gène SLC2A2 code pour GLUT2 qui est un transporteur du glucose (permet le transport du glucose à l'intérieur de la cellule β), et il est aussi impliqué dans l'insulinosécrétion (Figure 11) [55,56]. Une mutation biallélique de ce gène est responsable d'un diabète néonatal chez les souris par anomalie de la sécrétion de l'insuline [56,57]

g) Les formes syndromiques de diabète néonatal permanent :**g.1- Mutations du gène EIF2AK3 (syndrome de Wolcott-Rallison) :**

Le syndrome de Wolcott-Rallison est une affection autosomique récessive rare, décrit pour la première fois par Wolcott en 1972 [58], il est caractérisé par un diabète néonatal permanent insulinodépendant, non auto-immun, qui apparaît dans les premiers mois de la vie, généralement avant l'âge de 6 mois, avec une dysplasie osseuse intéressant les épiphyses et les métaphyses des os long, le pelvis et le rachis, et d'autres anomalies [59,60,61] :

- Episodes récurrents de cytolysse hépatique aigue, spontanément résolutifs, avec possibilité d'évolution vers une insuffisance hépatique chronique.

- Insuffisance pancréatique exocrine.
- Insuffisance rénale
- Retard mental
- Neutropénie

C'est la première cause à évoquer devant un DNNP avec consanguinité des parents [60]. Il est secondaire à des mutations du gène EIF2AK3 (pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α kinase 3), localisé sur le bras court du chromosome 12 [61,62], exprimé par les cellules β , et qui code pour une protéine transmembranaire (PERK), localisée dans le RE, qui détecte l'accumulation des protéines mal repliées, et régénère en réponse, les réactions adéquates pour maintenir l'intégrité cellulaire. [61]

En effet quand cette protéine transmembranaire (PERK) détecte l'accumulation des protéines de structure anormale (par défaut de repliement), elle active l'EIF2AK3 qui conduit à une phosphorylation inhibitrice de l'EIF2 (facteur initiateur de la traduction chez les eucaryotes), ce qui diminue la synthèse protéique, et en même temps augmente l'expression des facteurs de transcription qui régulent le métabolisme des acides aminés, et l'apoptose cellulaire (Figure 12). Ainsi, une mutation inactivatrice du gène EIF2AK3 conduit à l'augmentation anormale de la synthèse protéique malgré l'accumulation dans le RE des protéines de conformation et de structure anormale, ce qui majore l'état de stress au niveau du Réticulum Endoplasmique, et déclenche l'apoptose des cellules bêta. [61,63,64,65]

Il a été également démontré que le dysfonctionnement de ce gène au niveau des ostéoblastes est responsable d'une ostéopénie. [66]

Cependant, ces mécanismes physiopathologiques n'expliquent pas tous les aspects cliniques associés au syndrome.

Dans la majorité des cas rapportés dans la littérature, les mutations du gène EIF2AK3 trouvées étaient à l'état homozygote (39/42 cas), et des mutations complexes à l'état hétérozygote ont été trouvées seulement chez 3/42 cas. [60,67]

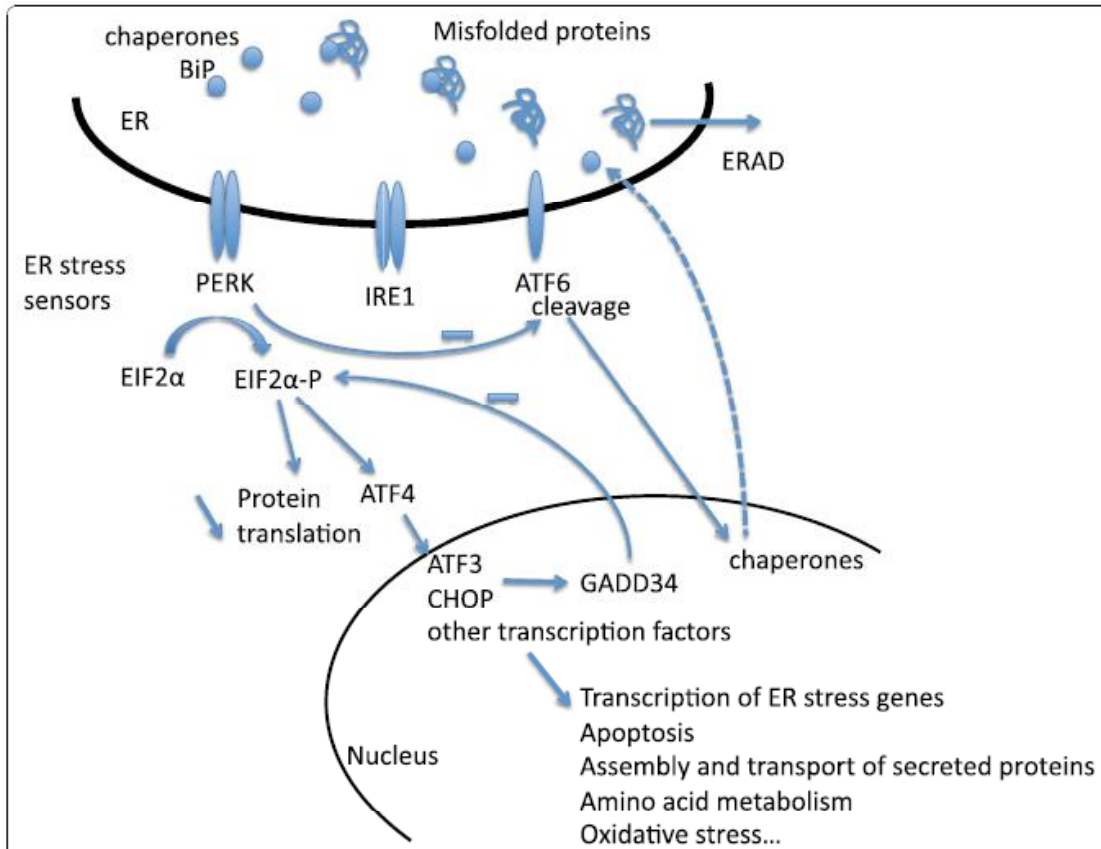


FIGURE 12: PRINCIPAUX REACTIONS EN REPOSE A L'ACCUMULATION DES PROTEINES MAL-REPLIEES (ROLE DE L'EIF2AK3) [61]

g.2- Syndrome d'IPEX :

Syndrome d'IPEX (immune dysrégulation, polyendocrinopathie, enteropathie x-linked) ou syndrome lié à l'X, c'est une maladie auto-immune, décrite pour la première fois en tant qu'entité syndromique récessive liée au chromosome X par Powell et al en 1982 [68], elle est rare et gravissime, et touche surtout les garçons.

Il est secondaire à une mutation du gène FOXP3, localisé dans la région Xp11.23–Xq13.3, qui code pour une protéine fixatrice d'ADN [69,70,71] L'expression de ce gène est indispensable pour le développement et le bon fonctionnement des cellules T régulatrices, impliquées dans la régulation et l'inhibition du système immunitaire, et dans le maintien de la tolérance périphérique des antigènes du soi. [70,72,73,74].

Tout dysfonctionnement ou absence de ce gène, est responsable d'une hyperactivité du système immunitaire, avec une prolifération excessive des lymphocytes T CD4+/CD8–, qui infiltrent et autodétruit de nombreux organes, induisant ainsi un ensemble des manifestations cliniques dans le cadre du syndrome d'Ipex [71,74,75].

En effet, le système immunitaire [74] :

- subit une perte de capacité à distinguer le soi du non soi (d'où les atteintes auto-immunes) ;
- développe une intolérance aux antigènes étrangers non pathogènes;
- présente des difficultés à terminer la réaction anti-infectieuse une fois le pathogène éliminé.

Il se manifeste classiquement chez un garçon, en période néonatale précoce ou avant l'âge de 4 mois, avec l'apparition :

- d'une diarrhée profuse responsable d'un important retard de croissance staturo-pondérale.
- d'une dermatite de type atopique, diffuse (sans localisation préférentielle)
- d'un diabète insulino-dépendant auto-immun.
- de complications infectieuses ou vaccinales.

Sur le plan anatomopathologique, chaque biopsie d'organe affecté par la maladie présente un important infiltrât lymphocytaire T.

L'évolution est rapidement fatale en l'absence de traitement symptomatique, et la plupart des cas décèdent des complications infectieuses ou vaccinales sévères, de

déshydratation secondaire à des diarrhées graves rebelles, ou de complications aiguës de diabète insulino-dépendant.

g.3- Mutations de GLIS 3 (Transcription Factor Gli-Similar 3) :

Maladie syndromique à transmission autosomique récessive. Décrite pour la première fois en 2003 par Taha.D et Al. [76]

Le gène GLIS3 est situé sur le chromosome 9p24.2 [77], il agit en aval du PDX1 et PTF1 [78], et il est impliqué dans le développement des cellules bêtas pancréatiques, la thyroïde, l'œil, le foie et le rein. Il code pour une protéine impliquée dans la transcription du promoteur de neurogenin 3, et du promoteur de l'insuline, et aussi dans le contrôle de la prolifération des cellules β , en contrôlant le cycle cellulaire via le gène CCND2. [78,79]

Une mutation du gène GLIS3, conduit à une anomalie de la différenciation des cellules β , et une réduction de leur masse.

Malgré la persistance, parfois, d'une faible sécrétion ectopique de l'insuline par d'autres tissus spécifiques tel la rate dans les formes incomplètes, le diabète néonatal est constant, et il est trouvé dans tous les cas rapportés dans la littérature, en association avec une hypothyroïdie congénitale, un glaucome congénital, une fibrose hépatique et une polykystose rénale. [78,80,81]

g.4- Mutation du PTF1A (pancréas specific transcription factor 1A):

Le gène PTF1A, localisé sur la région 10p12.2 du chromosome 10 [82], code pour un facteur de transcription 1α . Il est crucial pour la morphogenèse du pancréas [83,84], et il est aussi exprimé et impliqué dans le développement du cervelet.

Les mutations de ce gène sont à transmission autosomique récessive, elles rapportées pour la première fois, chez trois enfants de deux familles consanguines, présentant un syndrome associant un diabète néonatal secondaire à une agénésie du pancréas, une hypoplasie cérébelleuse et des infections à répétitions, les trois enfants

sont décédés dans les premiers mois de vie à cause des troubles métaboliques et des infections graves. [82,85]

g.5- Mutation du gène RFX6 :

Le gène RFX6 (regulatory factor X 6) est nécessaire pour le développement et la maturation du pancréas endocrine. [86,87]

Les mutations de ce gène chez l'homme, sont responsables d'un syndrome, dit « syndrome de Mitchell Riley », à transmission autosomique récessive, associant un diabète néonatal, une atrésie duodénale ou jéjunale et des anomalies hépatobiliaire [86,87,88].

Une prise en charge médico-chirurgicale adéquate, permet une survie des patients, cependant un retard mental peut être associé [89].

g.6- Mutation du gène Neurogenin 3 :

Le gène Neurogenin 3, qui agit en aval du PDX1, PTF1A et GLIS3 [78], est un facteur de transcription essentiel pour la différenciation des cellules endodermique progénitrices en cellules pancréatique endocrine, et aussi pour le développement des cellules entéroendocrine [78,90].

Une perte totale de la fonction de ce gène conduit à une association de diabète néonatal, et des diarrhées de malabsorption secondaire à une anendocrinose entérique [91,92], alors qu'un dysfonctionnement partiel est responsable d'un diabète précoce vers l'âge de 8 ans associé toujours à des diarrhées de malabsorption [93,94].

g.7- Mutation GATA6 :

Le gène GATA6 est exprimé avant PDX1 et joue un rôle très important dans le développement du pancréas, il est aussi exprimé par les cardiomyocytes et les cellules intestinales. Ainsi, une mutation hétérozygote inactivatrices de ce gène peut être responsable d'un diabète néonatal et d'une insuffisance pancréatique exocrine par agénésie du pancréas, associés souvent à des malformations cardiaques, intestinales,

et un déficit cognitif, alors qu'une mutation homozygote peut être létale. [95,96,97,98,99]

TABLEAU 2: CAUSES GENETIQUES DE DIABETE NEONATAL MONOGENIQUE SELON LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES (HORS ANOMALIES DU LOCUS 6Q24) [1].

Gène/protéine	Fonction	Locus	Mode de transmission	Type de diabète
<i>ANOMALIE DE FONCTION DE LA CELLULE β</i>				
ABCC8/SUR1	Canal KATP/sécrétion d'insuline	11p15.1	Dominant	DNNP/DNNT/iDEND/DEND
KCNJ11/Kir6.2	Canal KATP/sécrétion d'insuline	11p15.1	Dominant	DNNP/DNNT/iDEND/DEND
INS/insuline	Hormone	11p15.5	Récessif	DNNT/DNNP isolé
GCK/glucokinase	Métabolisme du glucose	7p15.3-p15.1	Récessif/dominant	Hétérozygote : MODY2 Homozygote : DNNP
SLC2A2/GLUT2	Récepteur membranaire	3q26.1-q26.2	Récessif	DNNP/DNNT + maladie de Fanconi-Bickel (glycogénose) Tubulopathie proximale + petite taille + rachitisme + anomalie du métabolisme du glucose et du galactose
<i>ANOMALIE DE DEVELOPPEMENT DU PANCREAS ENDOCRINE</i>				
GATA6/GATA6	Facteur de transcription	18q11.1-q11.2	Dominant	DNNP par agénésie/hypoplasie pancréas + cardiopathie congénitale + anomalies des voies biliaires
GLIS3/protéine en doigt de zinc, GLIS3	Facteur de transcription	9p24.2	Récessif	DNNP+ hypothyroïdie congénitale ± fibrose hépatique progressive ± dysplasie rénale cystique ± glaucome congénital
HNF1 β /HNF1 _	Facteur de transcription	17q12	Dominant	MODY5 ou DNNT + hypoplasie pancréatique + kystes rénaux
NEUROG3/neurog3	Facteur de transcription	10q21.3	Récessif	Mutation hypomorphique homozygote : diarrhée de malabsorption congénitale + diabète tardif (8 ans)
PDX1 (ou IPF1)/pancréas duodénum homeobox protéine 1	Facteur de transcription	13q12.1	Récessif/dominant	Hétérozygote : MODY4 Mutation nulle homozygote : DNNP par agénésie/hypoplasie du pancréas Mutation hypomorphique homozygote : DNNP par hypoplasie du pancréas
PTF1A/pancréas transcription factor 1 et élément exhausteur en amont du gène	Facteur de transcription	10p12.2	Récessif	DNNP par agénésie du pancréas + agénésie cérébelleuse
RFX6/Rfx6	Facteur de transcription	6q22.1	Récessif	syndrome de Mitchell-Riley : hypoplasie pancréatique + atrésie intestinale avec diarrhée + agénésie/hypoplasie de la vésicule biliaire Pancréas normal et hypoplasie du pancréas
<i>DESTRUCTION DES CELLULES β</i>				
INS/insuline	Hormone	11p15.5	Récessif	DNNP
EIF2AK3/EIF2AK3	Enzyme	2p11.2	Récessif	Syndrome de Wolcott-Rallison : DNNP + dysplasie épiphysaire
FOXP3/forkhead box protéine P3 (domaine forkhead)	Facteur de transcription	Xp11.23	Récessif lié à l'X	Syndrome IPEX : DNNP + augmentation des IgE

3. Description Clinique :

3.1 DESCRIPTION CLINIQUE DU DNNT :

Il est secondaire à une anomalie de l'ontogenèse de la production d'insuline qui se corrige après la naissance [2]. Il représente environ deux tiers des cas de DNN [100].

Le diagnostic se fait dans les premières semaines de la vie, avec un âge moyen de diagnostic dans la 1^{ère} semaine de vie.

Le DNNT se manifeste cliniquement :

- Une hyperglycémie, polyurie [12]
- Glycosurie, l'acétonurie est habituellement absente. [12,13]
- Mauvaise prise de poids. [13]
- Déshydratation modérée à sévère, qui peut être d'installation rapide, et peut mettre en jeu le pronostic vital. [12,13]

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est la règle dans le DNN : dans 80% des cas, les patients ont un poids de naissance inférieur au 2^e percentile(13), et inférieur au 10^e dans 62% des cas [101,102].

Ce petit poids de naissance, souvent associé à une absence de masse grasseuse, est en accord avec le rôle crucial de la sécrétion d'insuline dans la croissance pondérale fœtale particulièrement pendant le dernier trimestre de la grossesse [102]. Ainsi, la mise en route de l'insulinothérapie permet aux nouveau-nés de rattraper ce retard pondéral et de reprendre une croissance normale [9,12]

Ce retard de croissance intra-utérin est retrouvé dans tous les groupes génétiques avec une proportion plus importante chez les patients avec une anomalie de 6q24 que ceux porteurs d'une mutation d'ABCC8 ou de KCNJ11 (92 % vs 48 %, $p < 0,001$) [103].

Les patients avec anomalie du locus 6q24 peuvent avoir des malformations associées : une macroglossie dans 20% des cas [16], une hernie ombilicale dans 14% des cas [9], des malformations cardiaques, des malformations rénales et urinaires, une anémie non auto-immune, une hypothyroïdie avec glande en place et des troubles neurologiques [102,103]

Le DNNT est spontanément résolutif vers l'âge de 12 à 18 mois. Cet âge de rémission est variable selon les causes génétiques : il est plus précoce dans les anomalies de 6q24 (âge médian de 13 semaines soit 3 mois) que dans les mutations d'ABCC8 ou KCNJ11 (âge médian de 35 semaines soit 8 mois) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) [103]

Durant la période de rémission, il n'existe habituellement aucun signe de dysfonctionnement de la cellule bêta ou d'insulinorésistance à jeun. Cependant, une intolérance intermittente au glucose peut s'observer et le diabète rechute souvent (jusqu'à 86 % des cas) [102] à l'âge péri-pubertaire, à cause de l'insulinorésistance de la puberté, et un suivi prolongé est donc indispensable même après rémission. [2,9]

L'âge de la rechute et la réapparition du diabète est plus tardive dans les anomalies du locus 6q24 que dans les mutations ABCC8 et KCNJ11 [104]

3.2 DESCRIPTION CLINIQUE DU DNNP :

La forme définitive de DNN représente 30 à 50 % [8] :

Par définition, le diabète apparaît pendant la période néonatale et persiste sans aucune phase de rémission. [8]

L'âge médian au diagnostic est de 27 jours [6]

Chez un nouveau-né diabétique sans dysmorphie, aucun signe clinique ne permet de prédire le caractère transitoire ou définitif du diabète [105], quoique le

RCIU, constant dans le DNNT du phénotype 6q (74%), manque parfois en cas de DNNP (36%) [2]. (Tableau 3)

Les signes de découverte sont (Figure 13) :

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

Les patients avec une mutation des gènes ABCC8 ou KCNJ11 peuvent avoir des troubles neurologiques associés, allant de trouble psychomoteur à un retard mental associé à une épilepsie sévère : syndrome de DEND (syndrome de developmental delay, epilepsia, neonatal diabetes) [14,106,107]

Une dysmorphie faciale dans le cadre de ce même syndrome peut être associée. L'électroencéphalogramme (EEG) peut montrer une hypersyrythmie dans les formes sévères du syndrome [43]

Le DNNP peut faire partie de différents syndromes spécifiques d'évolution sévère, dont les mécanismes moléculaires de certaines d'entre eux ont été élucidés. [100]

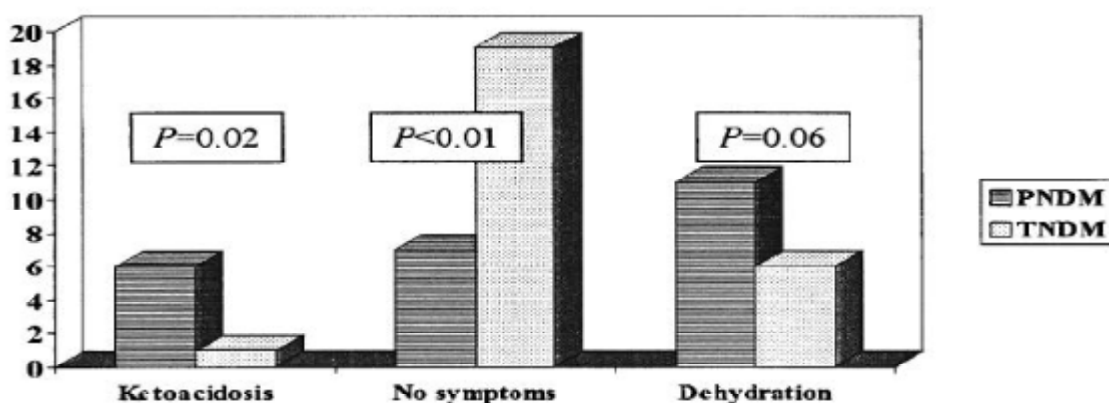


FIGURE 13: PRESENTATION AU MOMENT DIAGNOSTIC DU DNNT ET DNNP [6]

TABLEAU 3 : COMPARAISON ENTRE DNNT ET DNNP [6]

	DNNT n = 21	DNNP n = 29	p
Terme (semaine)	39,2 ± 1,6	38,2 ± 2,2	p = 0,15
Poids de naissance (g)	2497 ± 690	1987 ± 510	p < 0,006
Taille à la naissance (cm)	47,5 ± 2,4	44,3 ± 3,4	p < 0,006
Périmètre crânien (cm)	33 ± 1,9	31,5 ± 1,8	p < 0,02
Retard de croissance intra-utérin	n = 7/19 36 %	n = 20/27 74 %	p < 0,03
Âge médian au diagnostic (jour)(extrêmes)*	27 (1-127)	6 (1-81)	p < 0,01
Dose initiale d'insuline (unité/kg/ jour)	1,4 ± 1,2	0,6 ± 0,25	p < 0,006

4. Diagnostic positif :

Le diagnostic positif repose sur la présentation clinique et les différents examens biologiques permettant la confirmation du DNN

4.1 La présentation clinique :

Certains éléments sont rapportés dans la littérature pour évoquer le diagnostic de DNN et orienter le caractère transitoire ou permanent du diabète :

- Le diabète qui apparaît avant l'âge de 6 mois est souvent un diabète néonatal monogénique, et il ne s'agit que très rarement d'un diabète type 1
- Le retard de croissance intra-utérin est plus fréquent et l'acidocétose diabétique moins fréquente dans le DNNT que dans le DNNP ;
- L'âge de diagnostic du DNNT est plus précoce par rapport au DNNP, et le besoin initial en insuline est souvent plus bas.
- cependant aucun signe clinique ne permet de différencier le DNNT du DNNP

4.2 La biologie :

Les tests biologiques permettent de diagnostiquer le diabète, affirmer son caractère auto-immun ou non et insulino-prive, et permet également de rechercher les autres anomalies biologiques associées au moment diagnostic

4.2.1 Affirmer le diabète :

- La glycémie est généralement très élevée ($5 \text{ g/l} \pm 3.5$)
- La glycosurie détectée à l'aide d'une bandelette réactive est abondante.
- une acétonurie est absente ou modérée. La présence d'une acidocétose au diagnostic est plus fréquente dans le DNNP (Figure 13).

4.2.2 Affirmer le caractère insulino-prive du diabète :

Le dosage de l'insulinémie et peptide C permet d'affirmer le caractère insulino-prive du diabète en objectivant une insulinopénie, et un peptide C bas ou indétectable.

4.2.3 Affirmer le caractère auto-immun ou non du diabète :

Les recherches d'auto-anticorps anti GAD, anti îlots, anti-insuline [108], et d'haplotypes HLA de classe II associés au diabète type1 sont souvent négatives, confirmant que la pathogénie de DNN est secondaire à un défaut de développement et/ou de fonctionnement de la cellule bêta, sauf pour le syndrome IPEX.

4.2.4 Anomalies biologiques associées :

a) La Natrémie :

La déplétion sodée au sein de l'organisme est constante en cas d'hyperglycémie, secondaire à une perte rénale par diurèse osmotique (glycosurie massive) et par l'élimination des corps cétoniques sous forme de sels de sodium. Elle est aussi favorisée chez le nouveau-né et le nourrisson par le défaut de réabsorption tubulaire de sodium au niveau de l'anse de Henle du fait de l'immaturation des reins.

On peut alors assister à une natrémie normale ou basse selon l'importance des pertes hydriques et sodées respectives, et selon la glycémie.

b) La kaliémie :

La déplétion potassique dans l'organisme est aussi constante dans les états d'hyperglycémie.

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 de potassium du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire. Cependant, la kaliémie est très variable (normale, basse ou même élevée du fait de l'acidose)

c) Autres anomalies biologiques :

La concentration plasmatique des acides gras libres et des triglycérides peut être élevée au moment diagnostique.

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

4.3 IMAGERIE:

- L'échographie abdominale : 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.
- Le scanner abdominal : dans les cas difficiles à explorer par l'échographie abdominale, il est indispensable de compléter par une tomodensitométrie (TDM) abdominale à la recherche d'une agénésie ou hypoplasie du pancréas.

- Radiographie osseuse : à la recherche des signes de dysplasie osseuse en cas de suspicion de Wolcott–Rallison

4.4 ETUDE GENETIQUE :

L'étude génétique permet de : [30]

- ✓ Poser le diagnostic de DNNT ou DNNP
- ✓ Etablir un pronostic
- ✓ Choisir le traitement le plus convenable (insuline ou sulfamides), selon la mutation génétique trouvé
- ✓ Faire un conseil génétique

D'où l'intérêt de faire l'étude génétique chez tout enfant présentant un diabète néonatal avant l'âge de 6 mois.

Cependant, vu que les études moléculaires sont couteuses, à la fois en matière de coût et de temps, une stratégie et une approche clinique et génétique de diagnostic doivent être suivies. (Annexe 2)

Il est généralement recommandé de tester les gènes KCNJ11 et ABCC8 en première intention dans les DNN sans agénésie de pancréas, vu leur implication immédiate dans la prise en charge thérapeutique et alors dans la balance coût-bénéfice. [30]

5. Les modalités thérapeutiques :

5.1 – LES DIFFICULTES THERAPEUTIQUES DANS LE DNN :

- Les marges thérapeutiques sont faibles entre les hypoglycémies et les hyperglycémies, néfastes tous les deux pour le développement neurologique du nouveau-né.
- L'hyperglycémie est masquée par une restriction des apports glucidiques et caloriques instituée par les parents, pour éviter la mise en route d'une insulinothérapie, d'où l'intérêt d'une bonne éducation thérapeutique des parents des enfants.

5.2 – TRAITEMENT MEDICAMENTEUX :

A– INSULINOTHERAPIE :

A.1– A la phase aigue :

Au moment du diagnostic, le DNN peut présenter une hyperglycémie associée à des désordres hydro-électrolytiques, une déshydratation, ou une acido-cétose diabétique. Alors une réhydratation intraveineuse par des solutés isotonique et des électrolytes s'impose pour corriger la déshydratation secondaire à la diurèse osmotique. Elle doit être lente sur 24 à 48h pour éviter une correction rapide et alors un œdème cérébral [1,108].

Insulinothérapie doit être prudente chez les nouveau-nés et les nourrissons, vu leur haute sensibilité à l'insulinothérapie et le risque d'hypoglycémie. Elle est généralement commencée en infusion intraveineuse régulière de 0,05 à 0,1UI/Kg/h. [1,108,109]

A.2– Le traitement au long cours : Schémas thérapeutiques :

La pompe à insuline (l'utilisation de l'insuline en infusion continue en sous-cutané) est privilégiée dans les études françaises réalisées sur le DNN.

Son utilisation permet :

- D'améliorer l'équilibre et l'instabilité glycémique.
- De 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, et les faibles dépôts d'insuline réduisant la variabilité glycémique, ont conduit à rapporter une supériorité de cette modalité thérapeutique comparée aux multi-injections d'insuline.

Cependant, cette modalité thérapeutique, si proche de la physiologie, est loin d'être idéale, et on peut toujours assister, à des complications telles l'hypoglycémie, l'acidocétose diabétique, et aussi une inflammation voir un abcès au site de perfusion sous-cutané, sans oublier le problème de disponibilité du matériel pour les patients traités par pompe à insuline et le problème du coût additionnel [110]

Par défaut de la pompe à insuline, le traitement repose sur l'administration de l'insulinothérapie par des injections sous-cutanée selon des schémas qui comprennent une insuline d'action rapide et une insuline d'action prolongée (isophane ou Ultralente).

B– LES SULFAMIDES :

La découverte et la compréhension de l'étiopathogénie des mutations des gènes *ABCC8* et *KCNJ11* codant pour les canaux potassiques ATP dépendants, a révolutionné le traitement du DNN.

Les sulfamides, normalement utilisés pour le traitement du diabète type 2 chez l'adulte, ont été utilisés avec succès dans le traitement du DNN secondaire aux mutations des gènes *ABCC8* et *KCNJ11*.

En effet, les sulfamides se lient à la sous-unité SUR1 du canal potassique, anormalement ouvert en permanent dans le DNN, et induisent la fermeture de ce canal, ce qui engendre une dépolarisation de la membrane de la cellule β , une ouverture des canaux calciques voltages dépendants, une entrée du calcium et alors l'exocytose et la sécrétion de l'insuline (Figure 14).

Le passage de l'insuline aux sulfamides chez ces patients, se fait progressivement, sur quelque semaine en augmentant progressivement la dose des sulfamides avec une réduction concomitante de la dose de l'insuline.

Environ 90% (44cas/49) des patients avec mutation de KCNJ1 [111], et 85% (23cas/27) des patients avec mutation ABCC8 [112] ont pu arrêter l'insuline avec un passage aux sulfamides par voie orale, la comparaison entre les deux groupes a montré que les patients avec mutation ABCC8 nécessitent des doses de sulfamides moindre par rapport au KCNJ11, et donc on a deux protocoles de traitement différents.

Le traitement du diabète néonatal par les sulfamides à forte dose chez ces patients, a permis un meilleur contrôle glycémique, avec une réduction des fluctuations de la glycémie, une réduction du taux de l'HbA1C, et une diminution de risque des complications du diabète. [111,112]

En plus, l'utilisation des sulfamides non spécifiques (non sélectifs) comme la glibenclamide, permet aussi d'améliorer la fonction neurologique, en améliorant la force musculaire et les fonctions cognitives, même chez les enfants ayant une forme intermédiaire ou sévère de syndrome de DEND. [107,113,114,115]

Les meilleurs résultats sont obtenus, si la transition thérapeutique se fait tôt pendant les 6 premiers mois de la vie. [115,116]

Des effets secondaires transitoires (tels : nausées, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales, ainsi qu'une décoloration des dents) ont été rapportés [111,112,117]

Malgré la supériorité prouvée des sulfamides par rapport à l'insuline, concernant cette catégorie du diabète néonatal, le risque des complications du diabète est toujours présent, et le recours à l'insulinothérapie est toujours possible, d'où la nécessité d'une bonne éducation des parents et des patients.

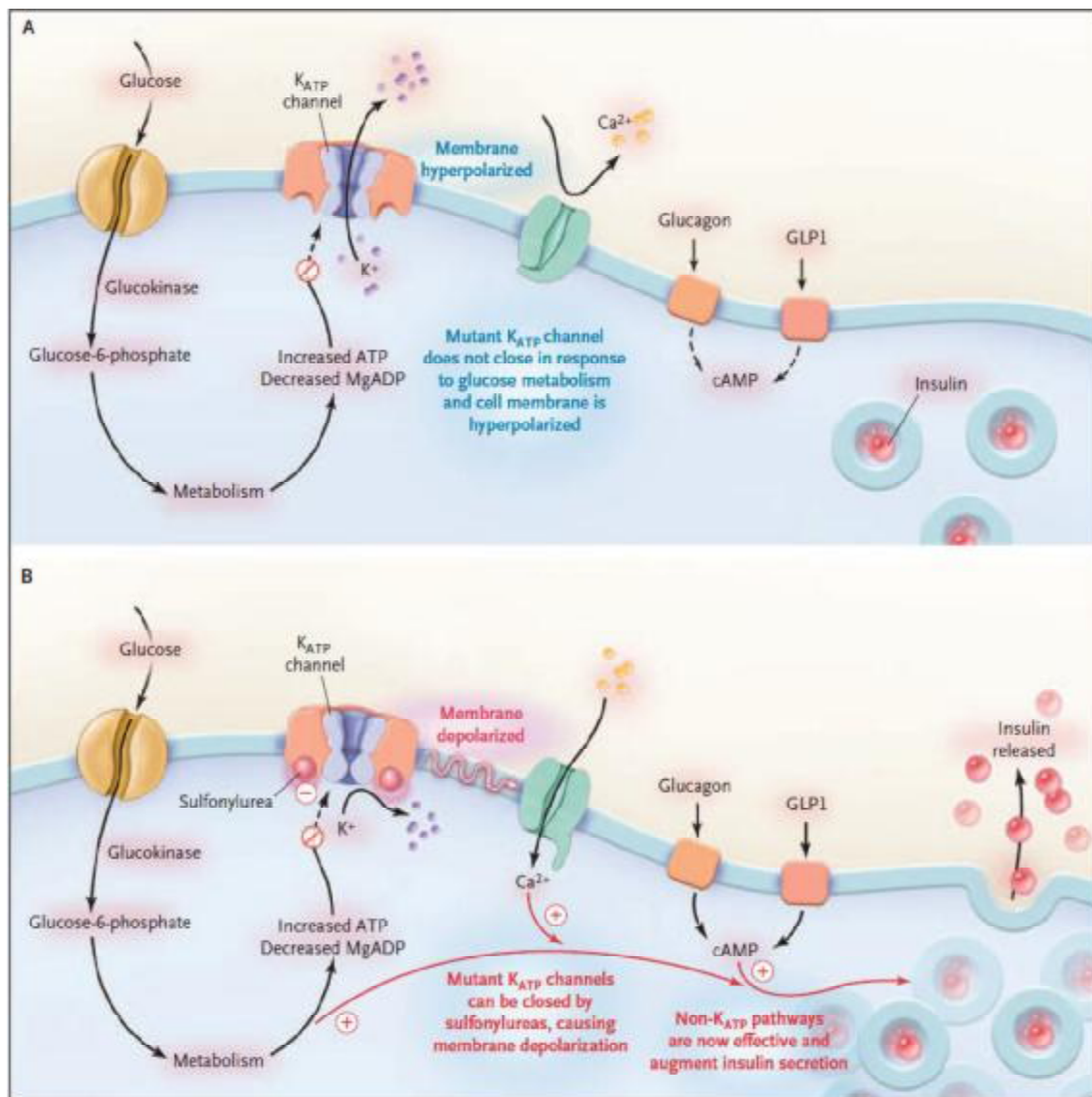


FIGURE 14: LE MODEL D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS SUR LES CELLULES BETA DANS LE CAS DE MUTATION DES CANAUX POTASSIQUES [1 1 1]

5.3– MESURES HYGIENO–DIETETIQUES :

Tous les patients ayant un diabète néonatal doivent recevoir un régime calorique comparable à celui d'un nouveau-né non diabétique avec Ration calorique autour de 160 – 190 Kcal/Kg/j nécessaire pour un rattrapage

Pondéral régulier, avec une quantité d'insuline adapté aux besoins alimentaire, pour favoriser une croissance, et un gain de poids satisfaisant. Il ne faut en aucun cas réduire les besoins caloriques chez ces patients (dont les glucides : les substrats énergétiques essentiels, représentant 50 à 60 % de l'apport énergétique total), pour pouvoir réduire la dose de l'insuline, car ceci affecte de manière significative leur développement et leur croissance, par contre on peut fragmenter les repas en six à huit prises.

Le diététicien doit être impliqué, et aider à calculer les calories et à déterminer la teneur en hydrates de carbone du lait maternel ou du lait pharmaceutique utilisé.

5.4– ÉDUCATION DES PARENTS :

L'éducation des parents est réalisée pendant l'hospitalisation, et maintenue et réévaluée au cours des consultations.

6. Prise en charge multidisciplinaire : une approche d'une maladie neuroendocrine :

La prise en charge des patients avec diabète néonatal est multidisciplinaire. Au moment du diagnostic, tout patient devrait avoir un bilan malformatif complet, à renouveler éventuellement dans la petite enfance s'il persiste un doute.

De plus, malgré l'amélioration induite par le traitement des sulfamides Hypoglycémiantes, les enfants avec mutation d'ABCC8 ou KCNJ11 peuvent conserver

un certain degré de troubles neurologiques, neuropsychologiques et neuropsychomoteurs. Il existe également des troubles neurologiques dans les autres causes de diabète néonatal. Ils doivent donc être évalués à l'aide d'un bilan complet.

7. La surveillance du traitement :

Le contrôle glycémique est essentiel pour la prévention des complications aiguës et chroniques du diabète.

7.1– Mesure de la glycémie capillaire :

Comme tous les diabétiques sous insuline, l'autosurveillance de la glycémie capillaire est fondamentale pour le contrôle glycémique dans le diabète néonatal. Elle permet d'ajuster et de mieux prévoir les besoins en insuline du lendemain, en fonction des valeurs obtenues [118]

7.2– Bandelettes urinaires :

Elles sont utiles pour apprécier la présence d'une cétonurie chez un patient dont la glycémie est très élevée de façon inhabituelle,

Elles permettent d'objectiver, dans ce cas, une cétose diabétique et alors une prise en charge précoce avant d'arriver au stade de l'acidocétose diabétique [119]

7.3– Hémoglobine glyquée (HbA1C):

Elle est le reflet du niveau glycémique moyen des 3 derniers mois.

Elle doit être maintenue entre 7.5%–8.5% [1]

HbA1C n'est utile comme marqueur de contrôle glycémique dans le diabète néonatal, qu'à partir de l'âge de 20 semaines, car avant cet âge, c'est hémoglobine

foétale qui est prédominante, et alors l'HbA1C ne reflète pas la glycémie chez ces patients. Par contre, il a été montré que l'albumine glyquée peut être un bon marqueur glycémique pendant cette période. [120,121]

8. Le suivi :

La fréquence des consultations doit être tous les 2 à 3 mois.

Elles sont spécifiquement orientées sur plusieurs points : la mesure du poids et de la taille pour suivre l'évolution de la croissance, l'équilibre glycémique (apprécié sur la mesure immédiate de l'HbA1C), la fréquence et l'horaire des

Hypoglycémies mineures ou la survenue d'hypoglycémies sévères, les injections (technique, sites, examen de la peau, par qui sont-elles effectuées ?, la tolérance), la dose d'insuline quotidienne exprimée en U/kg de poids, les modifications des doses et enfin l'observance du régime, comorbidités associées, ainsi que le dépistage au long cours, des complications chroniques.

9. Le conseil génétique: [14] :

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

9.1– Anomalie du chromosome 6 :

9.1.1– La disomie uniparentale :

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

Cette anomalie, implique en général l'ensemble du chromosome, cependant, certaines disomies uniparentales partielles, relevant d'un mécanisme postzygotique

ont été décrites. Le risque de récurrence est alors probablement faible ou nul puisque l'anomalie est postzygotique.

9.1.2 La duplications chromosomiques partielles :

Il y a un risque de récurrence de la maladie dans la famille et les parents sont à tester.

- Les porteurs de la duplication ont un risque de 50 % de transmettre le

Défaut :

- Si le père présente lui-même cette anomalie (« trisomie partielle » localisée du chromosome 6, région 6q24), il transmet à la fois le défaut génétique et la maladie, et la moitié des enfants (garçons et filles) auront la maladie.
- 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 pas, à priori, de risque de récurrence sauf s'il existe un mosaïcisme germinale.

9.1.3 L'anomalie de l'empreinte :

La logique dit que la mère devrait transmettre, mais, jusqu'à présent, aucun cas familial n'est connu, et le risque de transmission est inconnu. En effet, la cause de la relaxation d'empreinte n'est pas identifiée et les enfants identifiés avec ce type d'anomalie sont trop jeunes pour procréer.

9.2- Transmission de type mendélien :

- ✓ Dans les troubles autosomiques récessifs (EIF2AK, GLIS3, PTF1A, PDX1) (Tableau). Le risque de récurrence est de 25 %
- ✓ Le syndrome IPEX est une maladie liée à l'X.

- ✓ La mutation dans les gènes codant pour le canal potassique et ses sous-unités sont transmises en règle générale à l'état hétérozygote d'une façon dominante, mais il existe de rares cas de récessivité.

10. Le pronostic :

- le pronostic dépend de :
 - l'état clinique au moment diagnostique (degré de déshydratation, l'acidose)
 - la rapidité diagnostique et la mise en route de traitement
 - la cause génétique et les malformations et les anomalies qui peuvent en être associées (retard psychomoteur, épilepsie, faiblesse musculaire, dysplasie osseuse...)
 - l'équilibre métabolique qui conditionne l'apparition des complications au long cours.

MATERIELS ET METHODES

A. Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 9 ans, qui s'étend du Janvier 2006 au Février 2015, Nous avons inclus dans cette étude tous les patients suivis au service P2 pour diabète néonatal, et dont le diagnostic du diabète a été fait avant l'âge de 6 mois.

L'étude a porté sur 13 cas de diabète néonatal suivis à l'unité de diabétologie-endocrinologie (P2), de l'Hôpital d'Enfants Rabat.

L'analyse a été faite en recueillant les données à partir du registre du service de Pédiatrie P2, et des dossiers cliniques des malades, et en utilisant la base de données « freediab » informatisée des enfants diabétiques depuis 2002, puis on a rapporté sur des fiches d'exploitation les différents paramètres anamnestiques, cliniques, paraclinique, thérapeutiques, et évolutifs en rapport avec le diabète néonatal. (**Annexe 1**)

L'étude génétique a été faite grâce à la collaboration avec le laboratoire de la génétique moléculaire de l'hôpital d'Exeter en Grande Bretagne

B. OBSERVATIONS :

OBSERVATION N°1 :

Il s'agit de G.H, enfant de sexe féminin, née en octobre 1994, admise au service P2 en 2006 pour bilan d'ostéoporose généralisée et diabète mal équilibré, ayant comme antécédents une consanguinité 1^{ère} degré, une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 3kg (-1kg), grand-mère et tante diabétiques type 2. G.H est suivie depuis l'âge de 4 mois pour diabète néonatal diagnostiqué sur une histoire de syndrome polyuro-polydipsique de deux mois (couches trop mouillées et une appétence au biberon), la glycémie au moment du diagnostic était à 2,55g/l, la patiente a été mise initialement sous insuline mixte, et elle a été hospitalisée à plusieurs reprises avant l'âge de 12 ans pour décompensations acido-cétosique (DAC) et hypoglycémies. A l'âge de la marche G.H a présenté des difficultés à marcher, avec une marche dandinante. En 2004 G.H a présenté une fracture de tibia gauche traité orthopédiquement. En 2006, elle a été hospitalisée au service de traumatologie pédiatrique de rabat puis adressée au service de Diabéto-Endocrinologie pédiatrique pour bilan d'ostéoporose généralisée et un diabète mal équilibré, et la patiente a été mise sous schéma conventionnel (insuline rapide et NPH). L'examen clinique a trouvé une patiente de bon développement psychomoteur, avec une marche dandinante, un genu valgum, des pieds plats en valgus, un équinisme du pied gauche, un chevauchement des orteils, un genou gauche dévié à l'intérieur avec limitation de la mobilité (image 1).



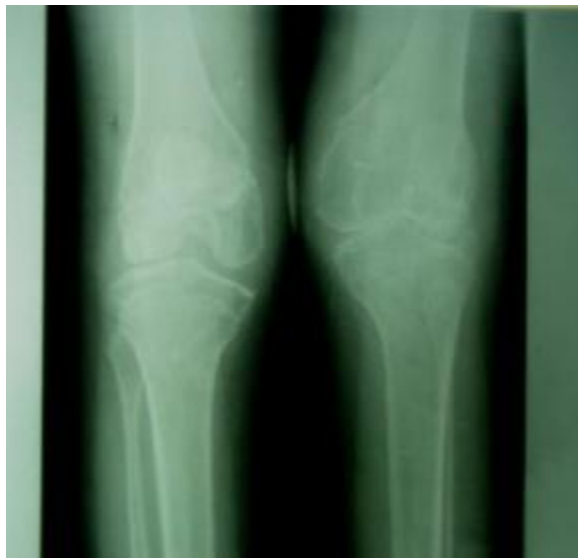
IMAGE 1: genu valgum, pieds plats en valgus, équinisme du pied gauche, chevauchement des orteils

Le bilan biologique a objectivé une anémie hypochrome microcytaire, une fonction rénale normale et un bilan phosphocalcique perturbé (calcémie basse, phosphorémie et PAL élevés). Le bilan thyroïdien et le bilan hépatique étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité du diabète n'a pas été réalisé.

Sur le plan radiologique, la radiographie de bassin a trouvé un remaniement articulaire coxo-fémorale, avec un aplatissement des têtes fémorales, une verticalisation des toits des cotyles et un raccourcissement des cols fémoraux (dysplasie bilatérale, sévère des deux hanches avec coxa plana) et un aspect grêle des branches ilio et ischio-pubiennes (image 2). La radiographie des genoux a trouvé un aplatissement des plateaux tibiaux avec une dysplasie des épiphyses et une importante déminéralisation osseuse diffuse avec pincement de l'interligne (image 3). Age osseux était à 11 ans selon l'Atlas de Pyle et Greulich et Index cortico-diaphysaire à 0,36. L'échographie (abdominale et pancréatique) est sans anomalie.



IMAGE 2: DYSPLASIE BILATERALE, SEVERE DES DEUX HANCHES AVEC COXA PLANA



**IMAGE 3: APLATISSEMENT DES PLATEAUX TIBIAUX AVEC DYSPLASIE DES EPIPHYSES
ET IMPORTANTE DEMINERALISATION OSSEUSE DIFFUSE**

L'étude génétique était en faveur d'un syndrome de Wolcott-Rallison, confirmé par la révélation d'une mutation G985R du gène EIF2AK3, homozygote chez G.H, et hétérozygote chez ses parents, et ses deux frères. (Ian Ellard, A.Hattersley. Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital).

G.H est actuellement âgée de 20 ans, vue régulièrement en consultation, de bon développement psychomoteur, avec un retard staturo-pondéral à >-4 DS, pas de retard pubertaire. Elle faisait des hypoglycémies fréquentes mineures et majeures nocturnes, HbA1C varie entre 6,9 et 8,7 %, elle ne fait pas de cétooses sa dernière consultation remonte au 17/12/2014, son poids était à 45kg, HbA1C était à 8,7 % sous 31 ui/jr et sous traitement de l'ostéoporose : actonel 35mg :1/2 cp/sem ; calcium 500mg/jr ; VitD 1amp/6mois ; fumafer 1cp/jr.

G.H a présenté une insuffisance rénale chronique avec clairance de créatinine à 65ml/min/1,73m², avec à l'échographie des reins bien différenciés, et rein gauche de taille réduite, et une anémie.

OBSERVATION N°2 :

K.M, enfant de sexe féminin, née le 21/07/2005, issue d'un mariage consanguin (1^{er} degré), d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 2800g (-2DS). Pas d'histoire familiale de diabète. A l'âge de 6 mois K.M a été hospitalisée au service P2 (unité de Diabète-Endocrinologie de l'hôpital d'enfant de Rabat) pour décompensation acido-cétosique sévère, avec déshydratation et une glycémie Hi. K.M a bénéficié d'une réhydratation progressive et une insulinothérapie en IVL puis sous schéma conventionnel à dose de 0,6UI/Kg/Jr.

Au moment diagnostic : L'HbA1C était à 6,8%, le bilan, thyroïdien et hépatique, étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité était négatif (Anticorps anti-ilots et anti-GAD pour le diabète, Anti-TPO, Anti-transglutaminases et anti-endomysium). L'échographie abdominale était sans anomalie et la radiographie osseuse était normale.

L'étude génétique était en faveur d'un syndrome de Wolcott-Rallison, confirmé par la découverte d'une nouvelle mutation c.449delA du gène EIF2AK3, trouvée chez M.K à l'état homozygote et chez ses parents à l'état hétérozygote.

M.K a fait 5 épisodes d'insuffisance hépatocellulaire avec cytolysse très importante + ictère cholestatique nécessitant souvent l'hospitalisation, souvent suite à une infection ou des épisodes de vomissements :

1^{er} épisode : 9 mois

2^{ème} épisode : 18 mois

3^{ème} épisode : 21 mois

4^{ème} épisode : 29 mois

5^{ème} épisode : 32 mois

La sérologie hépatique était négative, ferritine et cuprémie sont normaux, une biopsie hépatique a été faite objectivant une cirrhose micronodulaire. Elle a présenté un retard des acquisitions psychomotrices avec retard du langage, et une marche ataxique.

A l'âge de 6 ans M.K a présenté et une hypothyroïdie périphérique mise sous lévothyrox, l'échographie cervicale était normale.

A l'âge de 8 ans M.K a présenté des crises convulsives cloniques et elle a été mise sous phénobarbital « gardénil », l'EEG et TDM cérébrale réalisés sont normaux.

Sur le plan métabolique : Bon contrôle glycémique sous faible dose d'insuline, le dernier HbA1C était à 6,1% (11/2013)

Retard staturo-pondéral : taille à > -4DS, et Poids à -3DS.

La dernière consultation remonte au 07/04/2014 : taille à 101 cm, poids à 15 kg, toujours sous schéma conventionnel d'insuline : 8,5 ui/jr soit 0,5 ui/kg/jr.

OBSERVATION N°3 :

Il s'agit de Z.A, enfant de sexe masculin, né le 02/02/2007, issu d'un mariage non consanguin, d'une grossesse menée à terme, avec un poids de naissance de 2840g (-2DS). Grand-mère et oncle paternel diabétiques type 2.

Z.A a présenté à l'âge de 2,5 mois (en mi-avril) un tableau de gastro-entérite fait de vomissements et diarrhées, traité en privé comme infection post natale et mis sous rocéphine injectable 250mg en IM pendant 5 jours, dolipéridique et ultralevure sans amélioration. Quelques jours après, l'enfant a été hospitalisé à l'hôpital de Tétouan dans un tableau de déshydratation sévère et asthénie profonde, puis il a présenté des crises convulsives généralisées tonico-cloniques durant 5 min. Après la mise en condition, un bilan biologique réalisé le 09/05/2007, a montré une glycémie élevée à 4,3 g/l, avec glycosurie et acétonurie positives, urée à 0,61g/l, et une hypocalcémie profonde à 58mg/l, et l'interrogatoire a trouvé notion de polyurie (couches et sous vêtements trop mouillés) et de soif (appétence importante au biberon), alors Ali a été mis sous insuline mixte « mixtard » 3ui matin et 2 ui le soir, et du calcium pendant 3 jours. Devant la persistance de l'asthénie et déséquilibre glycémique, Ali fut adressé au service de diabétologie pédiatrique Rabat(P2) le 14/05/2007 où il a été mis sous schéma conventionnel d'insulinothérapie sous-cutanée à dose de 0,8 puis 0,5ui/Kg/jour (0,5 ui d'actrapid et 1 ui d'insulatard le matin et 0,5 ui d'actrapid et 1 ui d'insulatard le soir).

Le bilan biologique au moment diagnostique a trouvé une HbA1C à 6%, une hyperkaliémie à 5,9 mEq/l, un bilan thyroïdien et hépatique normaux, le bilan lipidique a objectivé une Hypertriglycémie à 2,49g/l. Le bilan phosphocalcique et la fonction rénale de contrôle étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité réalisé est revenu négatif (Anticorps anti-GAD, anti-TPO). Le peptide C était normal à 1µg/ml.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale, la radiographie osseuse, les tomodensitométries (abdominale et cérébrale), et l'échographie cervicale, étaient sans anomalie.

L'étude génétique a trouvé une mutation R1183W à l'état hétérozygote sur l'exon 28 du gène ABCC8, (Sian Ellard, A.Hattersley. Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital).

Z.A est actuellement âgé de 7ans, sa dernière consultation remonte au 27/11/2014, il est a un bon développement psychomoteur, poids à 26kg, taille 131, l'insuline a été arrêté chez lui depuis l'âge de 9 mois, en Novembre 2007, avec un bon équilibre glycémique et HbA1C spontané à 5,7%.

OBSERVATION N°4 :

Il s'agit de D.H, enfant de sexe masculin, né en 02/02/2008, issu d'un mariage non consanguin, d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 3200g (-1DS). Pas d'histoire familiale de diabète.

A J5 de vie D.H a présenté une détresse respiratoire associée à des cris incessants nocturnes avec un refus de téter, évoluant dans un contexte d'apyrexie, d'amaigrissement et d'altération de l'état général, alors il a été hospitalisé et traité pour suspicion d'infection néonatale par antibiothérapie et réhydratation. Après la mise en condition, un bilan a été fait objectivant une hyperglycémie $> 5\text{g/l}$, une acidose profonde avec RA à 5meq/l et une insuffisance rénale avec urée à $1,75\text{g/l}$ et créatinine à $18,1\text{mg/l}$, puis le malade fut transféré dans un tableau de déshydratation aiguë, hypotonie généralisée, cyanose et détresse respiratoire au service de néonatalogie à l'hôpital d'Enfant Rabat (P5), où il a été mis sous antibiothérapie (Triaxon, Totapen, genta) et a bénéficié d'une surveillance rapprochée de la glycémie capillaire et bandelette urinaire, et devant la persistance des chiffres glycémiques élevés, le malade a été mis sous insuline en sous-cutané à raison de $0,03\text{ui/kg/h}$, puis fut adressé au service de diabétologie pédiatrique(P2) le 25/02/2008 pour prise en charge, où il a été mis sous Insulinothérapie sous-cutanée, initialement sous une dose de 0.5UI/Kg/Jr puis sous $0,3\text{UI/Kg/Jr}$.

Sur le plan biologique, la fonction rénale s'est normalisée après la réhydratation, le bilan thyroïdien, hépatique et lipidique étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité du diabète était négatif. Le peptide C était indétectable à $0,01\mu\text{g/l}$ ($0,0\text{mol/ml}$).

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale, la tomodensitométrie et la radiographie osseuse étaient sans anomalie.

Sur le plan génétique : Le séquençage de l'intron 10 du gène FOXP3, porté sur le chromosome X, a trouvé la mutation c.1044+4A>G, confirmant le syndrome d'Ipex, la même mutation a été trouvée chez à l'état hétérozygote chez la mère de D.Y (Sian Ellard, A.Hattersley. Département of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital).

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une dermatite atopique à l'âge de 3 mois, et 3 épisodes de diarrhées profuses à l'âge de 5, 7 et 8 mois
D.H est décédé dans un tableau d'hypotrophie et déshydratation sévère à l'âge de 9 mois.

OBSERVATION N°5 :

Il s'agit de R.R, enfant de sexe masculin, né le 05/09/2008, issu d'un mariage consanguin d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 3050g (-1DS). Grand-mère diabétique type 2.

A l'âge de 2 mois, R.R a été hospitalisé au service de pédiatrie 4 pour une déshydratation sur un tableau de diarrhées et vomissements associés à des cris incessants évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrés et d'altération de l'état général, et il a été traité comme infection post-natale. Le bilan réalisé a objectivé avec une hyperglucorachie à 4,9 et une hyperglycémie à 7g/l, et urée à 0,69g/l et le bilan infectieux était négatif, alors le malade fut référé au service P2 le 20/11/2008 où il a été mis sous schéma conventionnel d'insulinothérapie à dose de 0,3ui/kg/jr avec une augmentation progressive des doses jusqu'à 0.6ui/kg/jr.

Le bilan biologique a trouvé une réserve alcaline basse à 7 mEq/l et une hyperglycémie à 7g/l. le bilan hépatique et lipidique et le bilan thyroïdien étaient normaux. Le peptide C était bas à 0,35µg/ml. Les anticorps anti-TPO étaient négatifs. Le bilan d'auto-immunité du diabète n'a pas été réalisé.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale et la radiographie osseuse étaient normaux.

Sur le plan moléculaire, Aucune mutation des gènes ABCC8, KCJN11, insuline et EIF2AK3, ou GLIS3 n'a été retrouvée. (Sian Ellard, A.Hattersley. Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital).

R.R est vu régulièrement en consultation, il est actuellement âgé de 6ans, de bon développement psychomoteur, poids et taille à +4DS , il fait des hypoglycémies mineures voir sévères (3 fois avec recours au glucagon) nécessitant l'arrêt de l'actrapid en 2009 (sous insulatard seul : 2,5 ui matin et 2,5 ui le soir), en 2010

reprise des deux types d'insuline avec augmentation progressive des doses(la dernière consultation le 23/05/2014 était sous 20ui/jr (3 – 1 ui d'actrapid et 12– 4 ui d'insulatard) , l'HbA1C varie entre 6,1% (en 2009) et 8,2% (dernier HbA1C fait le 23/05/2014 était à 8,1%).

OBSERVATION N°6 :

L.Y, enfant de sexe masculin, né le 18/06/2008, issu d'un mariage consanguin, d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 1800 (-4DS). Il a comme antécédents familiaux de diabète, un frère décédé à J10 de vie par infection nosocomiale sur diabète néonatal, et une grand-mère et tante paternelles diabétique type 2.

L.H est suivi depuis J1 de vie pour un diabète néonatal de découverte fortuite lors d'un bilan étiologique d'hypotrophie néonatale. La glycémie au moment diagnostic était à 5,8g/l sans acétonurie ou glycosurie. Le patient a été mis sous insulinothérapie en IVL à dose de 0,05/Ui/Kg/heure puis sous insulinothérapie sous-cutané.

Le 20/09/2009, L.H a été hospitalisé au service P2 pour éducation thérapeutique et déséquilibre glycémique.

L'HbA1C était à 5% au moment diagnostic. Le bilan thyroïdien et le bilan hépatique étaient normaux. Le bilan lipidique a objectivé une Hypertriglycéridémie à 3,64g/l. Le bilan d'auto-immunité était négatif (anticorps anti-insuline, anti-endomysium, anti-gliadine et anti-TPO). Le peptide C était bas à 0,03µg/ml.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale et la radiographie de bassin étaient sans anomalie.

Sur le moléculaire, le séquençage direct de l'exon 2 du gène INS a permis de mettre en évidence la présence de la mutation IVS2 +2 T>C à l'état homozygote chez L.Y (notre patient) et à l'état hétérozygote chez sa mère et chez son père.

(H.Cavé, J.Ellion.Département de génétique moléculaire, hôpital Robert Debré).

L.Y est actuellement âgé de 6 ans et 6mois, sa dernière consultation remonte au 17/12/2014 il est a un bon développement psychomoteur, pas de retard staturo-

pondéral, il faisait quelques hypoglycémies mineures corrigées par resucrage par voie orale, HbA1C varie entre 5% et 7,6%(17/12/2014), sous insulinothérapie sous-cutané 19ui/jr : actrapid et insulatard, pas d'autres maladies associées, et pas de cas similaire dans la famille (sœur née âgée de 1 an, bien portante).

OBSERVATION N°7 :

El.G.A, enfant de sexe masculin, né le 10/07/2010, de sexe masculin, issu d'un mariage non consanguin, d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 3500g (moy). Grand-mère diabétique type 2, et cousin maternel diabétique depuis l'âge de 1 an sous insuline.

A J1 de vie le nouveau-né El.G.A a présenté une détresse respiratoire et une hyperglycémie à 1,62 g/l (glycémie veineuse à 2,55g/l) d'où son hospitalisation au service de néonatalogie en Espagne, pour suspicion d'infection materno-fœtale, et une antibiothérapie en IV a été démarrée, le bilan infectieux fait est revenu négatif, devant la persistance de l'hyperglycémie, le diagnostic de diabète néonatal a été fait, et une infusion continue d'insuline en IVL a été démarré, un bilan a été réalisé, objectivant une cétonémie à 0,3mmol/l, labstix 4+ de sucre et 1+ d'acétone, fonction rénale normale, kaliémie à 5,5mEq/l. Après stabilisation l'enfant a été transféré en Endocrino-pédiatrie, où il a été mis sous pompe externe à insuline pour diabète néonatal.

Après la réintégration au Maroc, Alae a été transféré à la consultation de Pr Balafrij pour le suivi de son diabète en Novembre 2010.

En janvier 2011, à l'âge de 7 mois El.G.H a été hospitalisé pour la première fois au service P2 pour dyspnée sifflante avec un déséquilibre glycémique, l'examen a trouvé des micro-abcès aux sites d'implantation du cathéter de la pompe. Durant cette hospitalisation, le traitement par pompe à insuline a été remplacé par le schéma conventionnel, vu les difficultés de manipulation de la pompe et le cout élevé de ce traitement pour les parents.

Sur le plan biologique, le bilan hépatique et lipidique et thyroïdien étaient négatifs. Le bilan d'auto-immunité était négatif (anticorps anti-GAD, anti-Ilots, anti-TPO).

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale et la radiographie de bassin étaient sans anomalie.

Sur le plan génétique, aucune mutation des gènes (ABCC8, KCJN11, INS, FOXP3) n'a été retrouvée (Sian Ellard, A.Hattersley. Département of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital).

En janvier 2013, une hypothyroïdie a été diagnostiquée pour laquelle il a été mis sous levothyrox.

El.G.A a été hospitalisé 2 fois pour crises d'asthme et déséquilibre glycémique, la dernière hospitalisation remonte au 02/06/2014.

Il est actuellement âgé de 4 ans, il fait des hypoglycémies majeures sous 8ui/jr d'insuline (2-3 matin, 1-2 soir), il présente également des diarrhées chroniques, un retard de la parole et un retard statural (taille à 87cm (-2DS)), poids à 16 kg (M), une IRM hypothalamo-hypophysaire réalisée a objectivé une asymétrie de l'hypophyse, et le test de stimulation a objectivé un déficit partiel en hormone de croissance.

Sœur née El.G.N suivie pour DNN.

OBSERVATION N°8 :

Es.M, enfant de sexe masculin, né le 15/02/2011. Issu d'un mariage non consanguin d'une grossesse menée à terme, avec un poids de naissance de 2500g (-2DS). Pas d'histoire familiale de diabète.

A l'âge de 2 mois et 22 jours, Es.M a été hospitalisé pour suspicion d'infection post-natale à l'hôpital de M'DIQ FNIDQ un refus de téter associé à des cris incessants évoluant dans un contexte fébrile et altération de l'état général. Un bilan infectieux a été réalisé, revenu négatif avec une hyperglucorrhachie à 2,8g/l poussant le médecin traitant à réaliser une glycémie capillaire objectivant une glycémie à 5,7g/l et une BU avec glycosurie à +++ et acétonurie à +++, le malade a été transféré par la suite au CHR de Tétouan dans un tableau de trouble de conscience sur DAC , où il a bénéficié d'une perfusion pendant 5 jours , et mis sous insulinothérapie sous-cutané: mixtard à raison de deux injections (3UI matin et 2UI le soir). Après stabilisation, le patient fut adressé à l'hôpital d'enfant Rabat service P2 le 23/05/2011, où il a été mis sous schéma conventionnel d'insulinothérapie à dose de 0,9ui/kg/jr avec augmentation progressive jusqu'au 1,3ui/kg/jr.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale et la radiographie osseuse étaient sans anomalie.

L'étude génétique a trouvé une mutation hétérozygote du gène de l'insuline (c.326G>A de l'exon 3 du gène de l'insuline), non trouvée chez les parents.

Es.M est actuellement âgée de 3ans et 9 mois, il a été vu 2 fois en consultation, la dernière remonte au 22/02/2012, de bon développement psychomoteur, avec poids (11kg) et taille (88cm) à +1DS, avec un HbA1C à 6,1%, une seule fois hypoglycémie majeure, sous 9,5ui/jr.

OBSERVATION N°9:

El.G.N, enfant de sexe féminin, née le mois Aout/2011, issu d'un mariage non consanguin, d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 3500g (moy). Les antécédents familiaux de diabète trouvent un frère asthmatique suivi pour diabète néonatal (patient N°7) et une grand-mère et cousin maternel diabétiques.

Le 29/10/2011, El.G.N a été hospitalisée pour la première fois au service dans un tableau de décompensation acido-cétosique diagnostiquée par la maman qui a réalisé une glycémie capillaire et une bandelette urinaire devant une histoire de 4 jours d'un syndrome polyurique et polydipsique, chez la fille, constaté par la maman. Examen à l'admission a trouvé un nourrisson déshydraté, avec une mycose génitale, et une hyperglycémie avec glycosurie et acétonurie positives. El.G.H a été mise sous réhydratation et insulinothérapie en IVL pendant 34h, puis elle a été mise sous schéma conventionnel d'insulinothérapie sous-cutané 0.9ui/kg/jr.

Le bilan biologique au moment diagnostic a objectivé une hyperglycémie à 5,17g/l, une hyperkaliémie à 6,6 mEq/l, une réserve alcaline basse à 8 mEq/l, et une fonction rénale normale.

Le bilan lipidique a objectivé une hypertriglyceridémie à 4,42g/l.

Le bilan hépatique et le bilan thyroïdien étaient normaux. Le bilan d'auto-immunité de diabète n'a pas été fait, et les anticorps anti-TPO étaient négatifs.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale et la radiographie osseuse étaient sans anomalie.

Sur le plan génétique, aucune mutation trouvée parmi les mutations ABCC8, KCNJ11, FOXP3, EIF2AK3, INS.

El.G.N est actuellement âgée de 3ans, vu régulièrement en consultation : elle fait des épisodes de diarrhées et de broncho-alvéolite. Elle a été hospitalisée le

07/02/2014 pour DAC sur pneumopathie dyspnéisante. Son HbA1C varie entre 7,9 et 10,7 %.

La dernière consultation remonte au 02/2015 : bon développement psychomoteur, poids : 12kg(M), Taille : 83cm (-1,-2DS), pas d'hypoglycémie, diabète mal équilibré sous 11ui/jr d'insuline en SC, HbA1C à 8,5%.

OBSERVATION N°10 :

Il s'agit de B.Y, enfant de sexe masculin, issu d'un mariage consanguin, d'une grossesse menée à terme avec poids de naissance de 2900g (-1DS). Grand-mère diabétique type 2.

Le 07/03/2013, Y.B a présenté des vomissements et des cris incessants associés à un état de polyurie, et importante appétence à l'eau, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée, et altération de l'état général, motivant la consultation à Tanger où un bilan a été fait objectivant une hyperglycémie à 6,20g/l et un HbA1C à 11%, alors Yassine a été hospitalisé en privé où il a bénéficié d'une perfusion, insulinothérapie sous-cutanée (20 ui en et 20 ui en IVD) et traitement symptomatique puis fut adressé au service de diabétologie pédiatrique Rabat le 11/03/2013 pour complément de prise en charge. En P2 Y.B a été mis sous schéma conventionnel d'insulinothérapie à dose de 0,7UI/Kg/Jr.

Le bilan biologique a objectivé une hyperglycémie à 6,2g/l, une réserve alcaline à 18 mEq/l, une fonction rénale correcte, et une hyperkaliémie à 6,20mEq/l. HbA1C était à 11%

Le bilan lipidique a objectivé une Hypertriglycéridémie à 5,99g/l.

Le bilan hépatique et le bilan thyroïdien étaient normaux.

Le bilan d'auto-immunité réalisé était négatif (anticorps anti-GAD, anti-ilots, anti-gliadine et anti-TPO). Le peptide C était bas à 0,34pmol/l.

La radiographie osseuse était normale.

L'échographie abdomino-pelvienne a trouvé une cryptorchidie avec pancréas de morphologie normale.

L'étude génétique a objectivé une mutation à l'état homozygote de l'exon du gène EIF2KA3 (c.1894C>T) responsable d'un syndrome de Wolcott-Rallison.

B.Y est actuellement âgé de 2 ans, vu régulièrement en consultation, il présente un retard à la marche : 1 an et 4 mois, il faisait des hypoglycémies obligeant l'arrêt d'actrapid ; dernière consultation remonte au juillet 2014, HbA1C à 7,5 %, il fait toujours des hypoglycémies mineures sous 3ui/j d'insulatard, poids à 12kg (moy et +1DS), taille 84cm (+1DS).

OBSERVATION N°11 :

Il s'agit de El.A.S, enfant de sexe féminin, issue d'un mariage consanguin, d'une grossesse menée à terme avec accouchement par voie basse pour RCIU sévère, le poids à la naissance est de 1500g (-4DS). Son père est diabétique sous insuline, le grand-père et grand-mère paternels diabétiques type 2.

A la naissance, la patiente El.A.S a été hospitalisée au service de néonatalogie pour hypotrophie sévère et hypoglycémie à 0,3g/l gérée par bolus de sérum glucosé 10%, puis à J3 de vie, il a présenté des chiffres glycémiques élevés > 5 g/l sans acétonurie, avec des pics fébriles, et une augmentation du CPR, alors un bilan infectieux a été fait et l'enfant a été mise sous antibiothérapie et a bénéficié d'une surveillance rapprochée de la glycémie capillaire avec mise sous insuline à la demande si gly>2,5g/l. Devant la persistance de déséquilibre glycémique sous insulinothérapie, le diagnostic de diabète néonatal fut suspecté et le malade fut adressé à J38 de vie au service de diabétologie pédiatrique Rabat, le 14/05/2013 pour complément de prise en charge. En P2 la patiente a été mise sous schéma conventionnel d'insulinothérapie à dose de 1,6UI/kg/Jr.

Le bilan biologique a trouvé une insulïnémie basse à <0,01µUI/l et un peptide C bas <0,074ng/ml.

Sur le plan radiologique, l'échographie et la radiographie osseuse étaient sans anomalie.

Sur le plan moléculaire, Le séquençage direct de l'intron 1 du gène INS a permis de mettre en évidence la présence de la mutation c.187+2T>C, à l'état homozygote chez El.A.S, et à l'état hétérozygote chez les parents. (Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Hospital)

El.A.S est actuellement âgée de 1an et 6 mois, vue régulièrement en consultation, bon développement psychomoteur, poids à 9,4 kg (moy et -1DS), taille

à 75cm (-1DS), elle fait des hypoglycémies mineures le soir, toujours sous insulinothérapie 9ui/jr (2 ui d'actrapid et 2 ui d'insulatard le matin et 2,5 ui d'actrapid et 2,5 ui d'insulatard), hémoglobine glyquée varie entre 8,1 % et 6,5 % (le 13/08/2014).

OBSERVATION N°12 :

Il s'agit de C.R, enfant de sexe féminin, née le 09/10/2014, issue d'un mariage consanguin, d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 2200g (-2DS). Grand-mères diabétiques type 2.

Le 04/11/2014 C.R a été hospitalisée le 04/11/2014 à J25 de vie au service de néonatalogie de Rabat (P5) dans un tableau de déshydratation et hypotonie sur une histoire de 4 jours de vomissements plus asthénie. Le bilan réalisé en P5 a objectivé une glycémie >5g/l, urée à 0,6; créatininémie à 5,5 et une réserve alcaline à 5 mEq/l, alors la patiente a été mise sous réhydratation, avec surveillance de glycémie capillaire par 6 heures et insuline en fonction de la glycémie.

Le 08/12/2014 la patiente a été hospitalisée au service P2 pour déséquilibre glycémique et éducation thérapeutique.

Les bilan, thyroïdien, lipidique et hépatique, étaient normaux. Les anticorps anti-TPO négatifs. Le peptide C était bas à 0,16ng/ml.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale et la radiographie osseuse étaient sans anomalie.

Sur le plan génétique, aucune mutation des gènes ABCC8, KCNJ11, Insuline, EIF2AK3 n'a été trouvée. Le test pour une anomalie de la région 6q24 est en cours.

C.R a été mise à l'admission sous schéma conventionnel d'insuline (0,7 ui/kg/jr) à raison de deux injections / jour : 0,5 ui actrapid et 1 ui d'insulatard le matin, 0,5 ui d'actrapid et 1ui d'insulatard le soir, La maman a bénéficié des séances d'éducation thérapeutique.

La dernière consultation remonte au 03/2015 : HbA1C à 6,3%, pas de retard staturo-pondéral, elle fait des hypoglycémies mineures.

OBSERVATION N°13 :

Il s'agit de C.I, enfant de sexe masculin, né le 10/11/2014, issu d'un mariage consanguin, d'une grossesse menée à terme avec un poids de naissance de 3200g (-1DS). Oncle paternel diabétique type 2.

A l'âge de 2 mois (02/12/2014) C.I a présenté un syndrome polyurique constaté par la maman, et une importante appétence au biberon. L'évolution a été marquée par l'apparition de diarrhées, vomissements et des cris incessants, compliqués d'une crise convulsive tonique généralisée motivant la maman a consulté chez un pédiatre le même jour qui a mesuré la glycémie capillaire revenant à 4,2 et bandelette urinaire : acétonurie 3+ et glycosurie à 4+, puis le patient a été référé au service P2 le 02/2015 pour prise en charge. L'examen physique à l'admission a trouvé une déshydratation avec une polypnée et un strabisme. Par ailleurs, l'interrogatoire a trouvé notion de spasmes en extension constaté par la maman depuis l'âge de 1 mois. C.I a été mis sous une réhydratation par voie veineuse avec une perfusion continue de l'insuline rapide en IVL pendant 18 heures, puis il a été mis sous schéma conventionnel d'insulinothérapie à dose de 0,5UI/kg/jr, avec augmentation progressive jusqu'au 1UI/kg/jr.

Le bilan biologique a trouvé une hyperglycémie à 4g/l, une réserve alcaline à 8mEq/l. l'HbA1C était à 11,3%. Les bilans, lipidique, hépatique et thyroïdien étaient normaux. Les anticorps anti-GAD étaient négatifs et le peptide C était bas à 0,26µg/ml.

Sur le plan radiologique, l'échographie abdominale, l'échographie transfontanelle et la radiographie osseuse étaient sans anomalie.

L'EEG a objectivé une hypersyrythmie bilatérale.

Sur le plan moléculaire, le séquençage de l'exon 3 du gène ABCC8 a montré une mutation c.396C>A à l'état hétérozygote candidate à un syndrome de DEND.

C.I a été mis sous un traitement anticonvulsivant : le Valproate de sodium.

Le transfert de l'insuline aux sulfamides oraux a été commencé selon les protocoles standards et l'arrêt de l'insulinothérapie a été obtenu 4 semaines après le début de Glibenclamide sous une dose de 1 mg/kg/jr.

TABLEAU 4: RESUMES DES OBSERVATIONS:

Observations	Cas N° 1 : G.H	Cas N° 2 : K.M	Cas N° 3 : Z.A	Cas N° 4 : D.Y
AU MOMENT DE DIAGNOSTIC				
Sexe	F	F	M	M
Date de Naiss.	10/1994	21/07/2005	02/02/2007	02/02/2008
Terme	Terme	Terme	Terme	Terme
Poids de Naiss.	3kg (-1DS)	2kg800g (-1,-2DS)	2kg840g (-2DS)	3,2 kg (-1DS)
Consanguinité	Oui (1 ^{er} degré)	Oui (1 ^{er} degré)	Non	Non
Histoire familiale de diabète	Tante et grand-mère : Diabétiques type 2	Non	.Grand-mère et oncle : diabétiques type2	Non
Age de diagnostic	4mois (120 jr)	6 mois	3mois et 7 jours	J6
Délai entre Dc et début des symptômes	2mois		24 jours	1jour
1 ^{er} diagnostic évoqué	Diabète	DAC	IPN	IMF
DAC inaugurale	-	Oui	Oui	Oui
Glycémie initiale (g/l)	2,55	HI	4,3 g/l	>5g/l
acétonurie	-		+	-
glycosurie	-		+	-
Besoin initial en insuline	-	0,6ui/kg/jr	0,8 puis 0,5 ui/kg/jr	0,7 puis, 0,5 puis, 0,3 ui/kg/jr
RA (mEq/l)	-		-	5
Fonction rénale	-		IRA fonctionnelle	IRA fonctionnelle
HbA1C	-	6,8%	6%	-
Peptide C	-	Bas	1µg/l	Indetectable
Insulinémie	-	-	NF	-
Ac anti-GAD	-	Négatifs	Négatifs	Négatifs
Ac anti-insuline	-	Négatifs	-	-
Ac anti-Ilot	-	Négatifs	-	-
Echographie pancréatique	Normale	Normale	Normale	Normale
TDM abdominale	-		Normale	Normale
Radiographie osseuse	Dysplasie osseuse	Dysplasie osseuse	Normale	Normale
Etude genetique	Wolcott-Rallison	Wolcott-Rallison	ABCC8	FOXP3 (IPEX Sd)
LE SUIVI				
Date de dernière consultation	17/12/2014	07/04/2014	27/11/2014	Décédé à l'âge de 9 mois, dans un tableau d'hypotrophie et de DHA sévères suite a des diarrhées profuses + dermatite atopique
Age actuel	20 ans		7ans et 9 mois	
Poids (kg)-taille (cm)	45 kg -	15 (-3DS) 101 (>-4DS)	26 131 (M et +DS)	
Besoin en insuline	31 ui/jr	0,5ui/kg/jr	Arrêté depuis l'âge de 9 mois (11/2007)	
Contrôle glycémique	Hypoglycémies	Hypoglycémies	Bon	
DPM	Pas de retard PM	Retard	Normal	
HbA1C	8,7%	6,1%	5,7%	
Maladies associés	IRC, Anémie, Ostéoporose	.Poussés d'IHC/foie micronodulaire .Hypothyroïdie .Marche ataxique .Dysplasie osseuse	Crise convulsive le 24/04/2014	

Observations	Cas N° 5 : R.R	Cas N° 6 : L.Y	Cas N° 7 : EL.G.A	Cas N° 8 : Es.M
AU MOMENT DE DIAGNOSTIC				
Sexe	M	M	M	M
Date de Naiss.	05/09/2008	16/06/2008	10/07/2010	15/02/2011
Terme	Terme	Terme	Terme	Terme
Poids de naiss.	3,05 Kg (-1DS)	1,8 kg (-3DS)	3,145 kg	2,5 kg (-2DS)
Histoire familiale de diabète	Grand-mère diabétique type2	.Frère décédé à J10 par DNN et infection nosoc. . Grand-mère et tante	.Grand-mère maternelle diabétique type 2 et cousin maternel diabétique depuis l'âge de 1 an sous insuline	Non
Consanguinité	Non	Oui	Non	Non
Age de diagnostic	2 mois et 6 jours	J1	J1	2 mois et 22 jours
Délai entre Dc et début des symptômes	6 jours	0	0	0
1 ^{er} diagnostic évoqué	IPN	Hypotrophie	Diabète neonatal	IPN
DAC inaugurale	Oui	Non	Non	Oui
Glycemie initiale	7g/l	5,8g/l	2,55 g/l	5.7g/l
acétonurie	-	Negative	Negative(1 +)	3+
glycosurie	-	Negative	Positive (4+)	3+
Besoin initial en insuline	0,3ui/kg/jr puis 0,6 ui/kg/jr	1 ui/kg/jr puis 0,7 ui/kg/jr	Pompe à insuline puis en sous-cutané	0,9ui/kg/jr puis 1,3 ui/kg/jr
RA	7mEq/l	-	-	-
Fonction rénale	IRA fonctionnelle	Normale	Normale	-
HbA1C	-	5%	Non détectable	-
Peptide C	0,35µg/l	0,03µg/l	-	-
Insulinémie	-	0,2 Uui/l	-	-
Ac anti-GAD	-	Négatifs	Négatifs	-
Ac anti-insuline	-	Négatifs		-
Ac anti-Ilots	-	Négatifs	Négatifs	-
Echographie pancréatique	Normale	Normale	Normale	Normale
TDM abdominale	-	-	-	-
Radiographie osseuse	Normale	Normale	Normale	Normale
Etude genetique	Pas de mutation trouvée	Gène de l'insuline	Pas de mutation trouvée	Gène de l'insuline
LE SUIVI				
Date de dernière consultation	23/05/2014	17/12/2014	02/2015.	22/02/2012
Age actuel	6 ans	6ans 6mois	4ans	3ans et 9 mois
Poids (kg)-taille (cm)	28,3 129 (+3DS)	Pas de retard staturo-ponderal	16 (+1DS) 87 (-2DS)	11 88 (+1DS)
Besoin en insuline	20ui/jr soit 0,7ui/kg/j	19ui/kg/jr		9,5ui/jr soit 0,8ui/kg/jr
Contrôle glycémique	Hypoglycémies	Hypoglycémies mineures	Hypoglycémies majeures et mineures	Hypoglycémies
DPM	Normal	Normal	Retard de la parole et de la marche	Normal
HbA1C	8,5%	7,6%	8%	6,1%
Maladies associés	Non	Non	Hypothyroïdie depuis le 2013 Asthme, asymétrie de l'hypophyse sur IRM cérébrale	Non

Observations	Cas N° 9 : El.G.N	Cas N° 10 : B.Y	Cas N° 11 : El.A.S	Cas N° 12 : C.R	Cas N° 13 : C.I
AU MOMENT DE DIAGNOSTIC					
Sexe	F	M	F	F	M
Date de Naiss.	08/20/2011	23/11/2012	06/04/2013	09/10/2014	10/11/2014
Terme	Terme	Terme	Terme	Terme	Terme
Poids de naiss.	3500g(moy)	2,9 kg (-1, -2DS)	1,5 kg (-4DS)	2,2kg (-3DS)	3,2 kg (-1DS)
Histoire familiale de diabète	.Frère agé de 18mois suivi pour DNN .Grand-mère et cousin maternels diabétiques	.Grand-mère diabétique .Oncle et cousin du père : diabétiques	.Grand-mère et grand-père diabétiques type 2 .Père diabétique sous insuline	2 Grand mere diabétique type 2	Oncle paternel diabétiques type 2
Consanguinité	Non	Oui (1 ^{er} degré)	Oui (1 ^{er} degré)	Oui (1 ^{er} degré)	Oui (2 ^{eme} degré)
Age de diagnostic	3mois et 5 jours	3mois et 12 jours	J3	J25	3 mois
Delai entre Dc et debut des symptomes	5 jours	0	0	4 jours	1 mois
1 ^{er} diagnostic évoqué	DAC	Diabète néonatal	RCIU	Déshydratation/vomissements	DAC
DAC inaugurale	Oui	Non	Non		Oui
Glycemie initiale	5,17 g/l	6,2g/l	>5g/l	>5	4g/l
acetonurie	3+	Negatifs	Negatifs	NF	4+
glycosurie	3+	3+	3+	NF	4+
Besoin initial en insuline	0,9ui/kg/jr	0,7ui/kg/l	1,6ui/kg/jr	0,5 ui puis 0,7ui/kg/jr	0,5UI/kg/jr
RA (mEq/l)	8 mEq/l	18	NF	5	8
Fonction rénale	Normale	Normale	Normale	IRF	Normale
HbA1C	7,9%	11%	NF	6,5%	11,3%
Peptide C	-	0,34pmol/l (bas)	0,074ng/ml	0,16ng/ml	0,26µg/l
Insulinémie	-	-	<0,01Uui/l	-	-
Ac anti-GAD	-	Negatifs	-	-	Negatifs
Ac anti-insuline	-	-	-	-	-
Ac anti-Ilots	-	Negatifs	-	-	-
Echographie pancreatique	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
TDM abdominale	-	-	-	-	-
Radiographie osseuse	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
Etude génétique	Pas de mutation trouvée	Wolcott-Rallison	Gène de l'insuline	Pas de mutation trouvée	Gene ABCC8
LE SUIVI					
Date de dernière consultation	02/2015	07/2014	13/08/2014	02/2015	Transfert de l'insuline aux sulfamides oraux a été commencé
Age actuel		2 ans	18 mois	5 mois	
Poids (kg)-taille (cm)	12kg(M), 83cm (-1,-2DS),	12 (Moyen et +1DS) 84 (+1DS)	9,4 (-1DS et moyen) 75 (-1DS)	7 (moy) 61 (-1,-2DS)	
Besoin en insuline	0,9ui/kg/jr	3ui/jr soit 0,2 ui/kg/jr	9ui/jr soit 0,9 ui/kg/jr	0,5 ui/kg/jr	
Contrôle glycémique	Bon	Hypoglycemies	Hypoglycémies mineures	Hypoglycémies mineures	
DPM	Normal	Normal	Normal	Normal	
HbA1C	8,5%	7,5%	6,5%	6,3 %	
Maladies associés	BAV , Diarrhées chroniques	Non	Non	Non	

RESULTATS

I) Épidémiologie :

1) Fréquence du DNN:

Pendant la période de notre étude, comprise entre janvier 2006 et février 2015, 1500 nouveaux diabétiques ont été hospitalisés et suivis au service P2, dont 13 cas de diabète néonatal soit une fréquence de 0,86 %.

2) Sex-ratio :

Nos patients se répartissent en 5 filles et 8 garçons avec un sexe ratio M/F=1,6

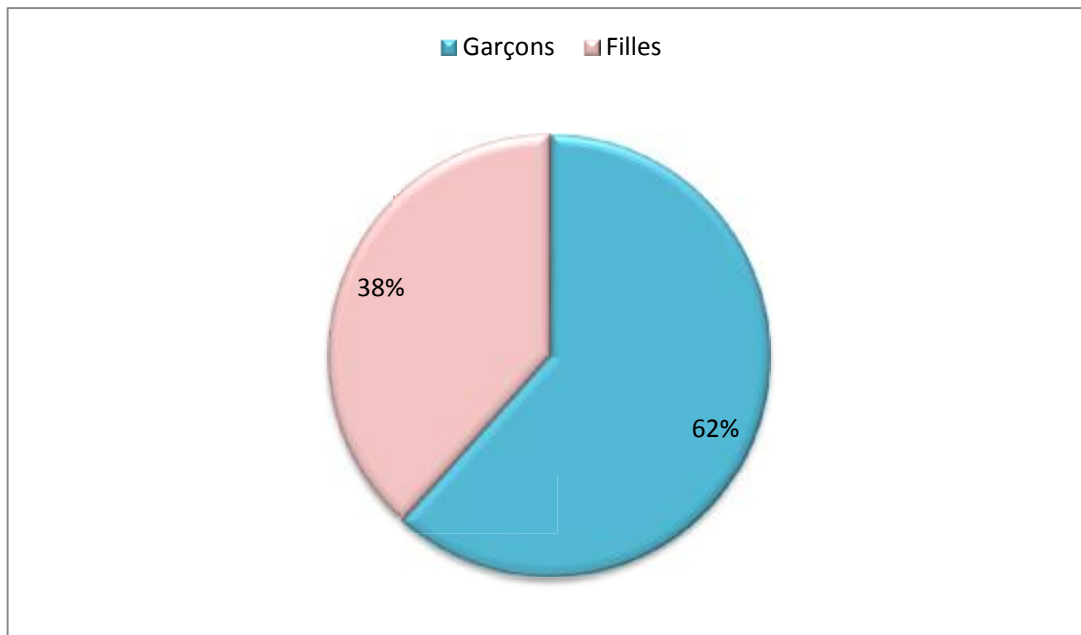


FIGURE 15 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

II) Antécédents :

- Toutes les grossesses sont menées à terme, avec accouchement par voie haute chez 4 patients (3, 7, 10, 11) pour dépassement de terme, souffrance fœtale aigue et retard de croissance intra-utérin.
- Le poids à la naissance varie entre 1,5 et 3,5Kg, avec une moyenne de 2,741kg. Une hypotrophie néonatale a été constatée chez 5 patients (3, 6, 8, 11, 12)
- 10 de nos patients ont une histoire familiale de diabète, soit 77% des cas, avec présence d'antécédents de diabète néonatal dans la fratrie, chez 3 cas :

Patient 1 : Tante maternelle et grand-mère paternelle Diabétiques type 2

Patient 3 : Grand-mère maternelle et oncle paternel diabétiques type2

Patient 5 : Grand-mère diabétique type2

Patient 6 : Frère décédé à J10 par DNN et infection nosocomiale, et grand-mère et tante paternelles diabétiques

Patient 7 : sœur né avec DNN, Grand-mère maternelle diabétique type 2 et cousin maternel diabétique depuis l'âge de 1 an sous insuline

Patient 9 (sœur du patient 7) : Frère suivi pour DNN (patient 7), Grand-mère maternelle diabétique type 2, et cousin maternel diabétique sous insuline depuis l'âge de 1 an.

Patient 10 : Grand-mère maternelle, et Oncle et cousin paternels diabétiques type 2

Patient 11 : Grand-mère et grand-père paternels diabétiques type 2, Père diabétique sous insuline

Patient 12 : Grand-mère maternelle et paternelle diabétiques type 2

Patient 13 : Oncle paternel diabétique type 2.

- Une consanguinité a été rapportée chez 7 patients (observations : 1, 5, 9, 10, 11, 12, 13)

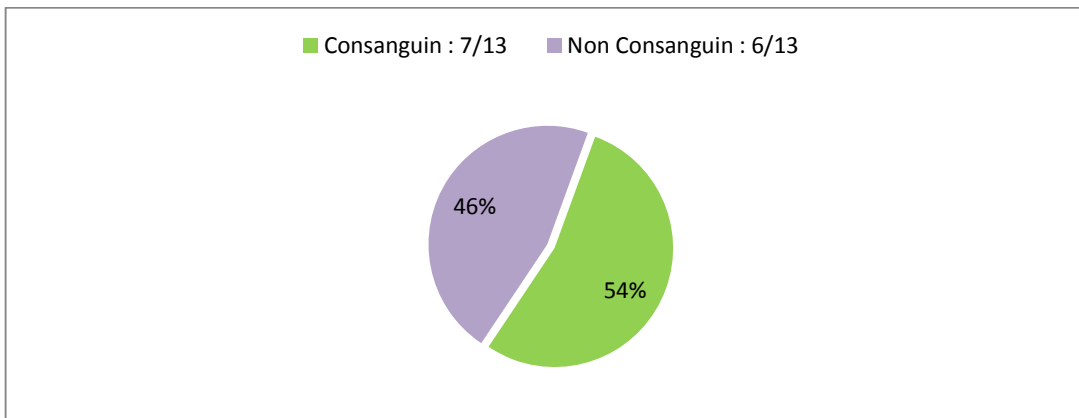


FIGURE 16 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CONSANGUINITE

III) Données cliniques :

1) Age au moment du diagnostic:

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 2,4 mois, soit environ 10 semaines avec des extrêmes de 1 jour à 6 mois.

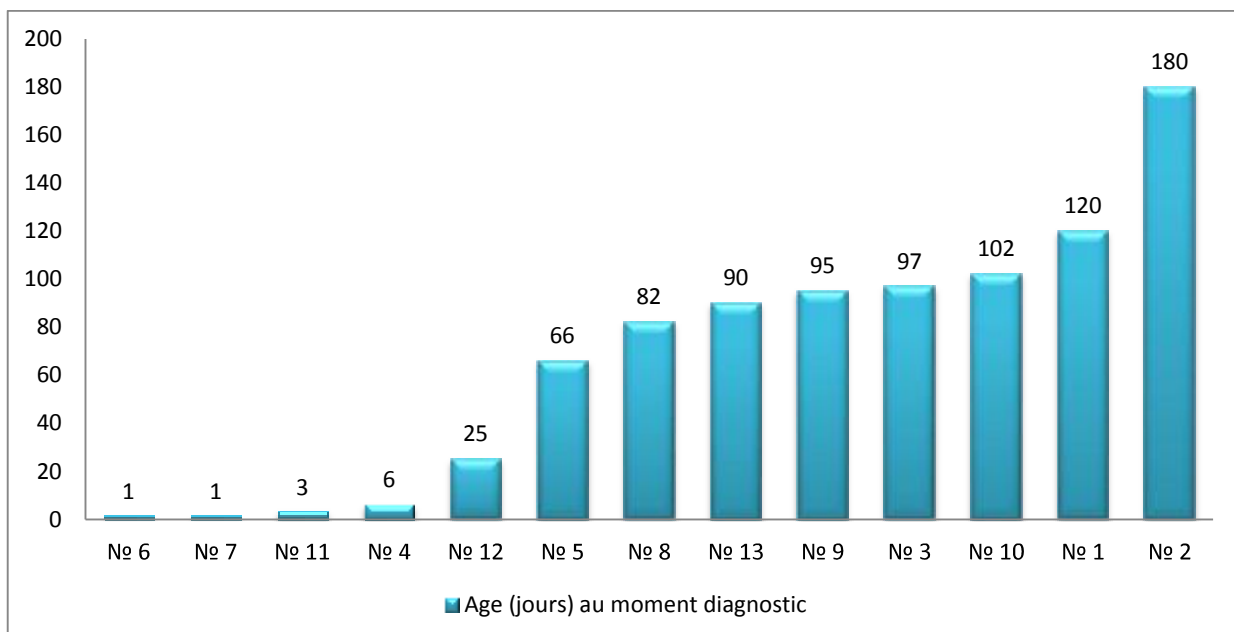


FIGURE 17: AGE DES PATIENTS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

- Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic de diabète néonatal varie entre 0 et 24 jours, avec une moyenne de 9 jours.

2) Signes fonctionnels :

On note une richesse, et une variabilité des signes fonctionnels chez nos patients :

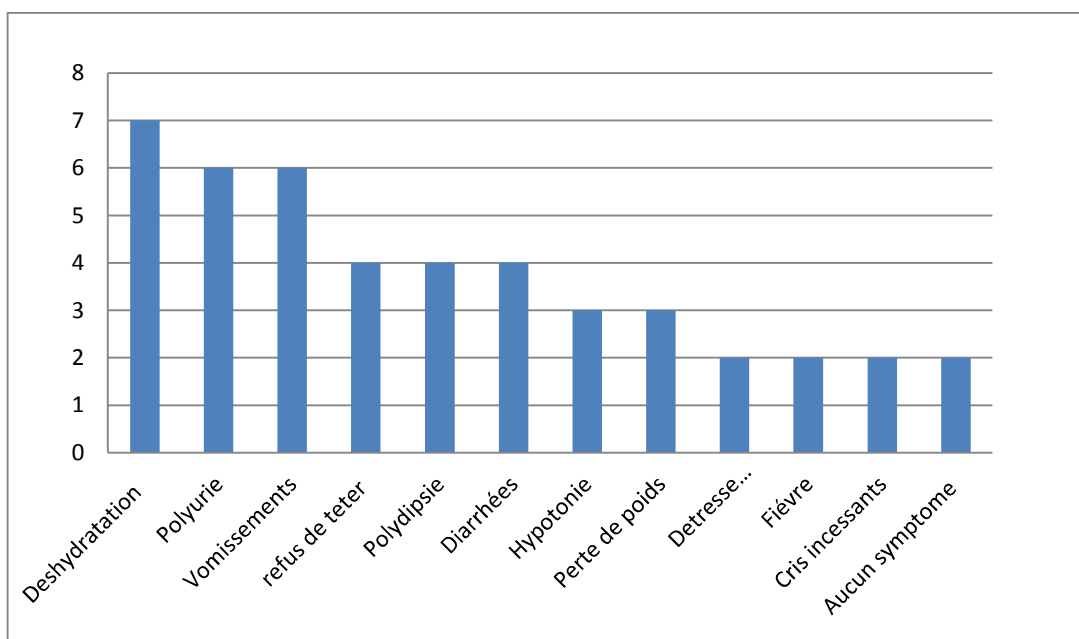


FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTS EN FOCTION DES SIGNES FONCTIONNELS

3) Motif d'hospitalisation au moment diagnostic :

Le diabète néonatal n'était le motif d'hospitalisation que dans 6 cas (1, 2, 7, 9, 10, 13) soit 46% des cas, dont 3 ont été admis dans un tableau de DAC. Pour les 7 autres patients, le DNN a été découvert à l'occasion des bilans sanguins réalisés après hospitalisation, pour suspicion d'infection post-natale (IPN) chez 3 patients (3, 5, 8) et pour suspicion d'infection néonatale chez le patient 4, et il était de découverte fortuite lors d'un bilan d'hypotrophie néonatale chez 2 de nos patients (6, 11)

TABLEAU 5: CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU DNN:

N°	Diagnostic initial	Diagnostic retenu après l'hospitalisation	Résumé
1	Diabète néonatal	Diabète néonatal	13 cas de DNN : - 8 cas étaient en DAC - 3 cas avaient une hyperglycémie sans cétose - 2 cas de découverte fortuite
2	Acidocétose diabétique (DAC)	Diabète néonatal/DAC	
3	Infection post-natale (IPN)	Diabète néonatal/DAC	
4	Infection néonatale	Diabète néonatal/DAC	
5	Infection post-natale (IPN)	Diabète néonatal/DAC	
6	Hypotrophie	Diabète néonatal de découverte fortuite	
7	Hyperglycémie néonatale	Diabète néonatal	
8	Infection post-natale (IPN)	Diabète néonatal/DAC	
9	Acidocétose diabétique (DAC)	Diabète néonatal/ DAC	
10	hyperglycémie néonatale	Diabète néonatal	
11	Hypotrophie	Diabète néonatal de découverte fortuite	
12	Déshydratation/vomissements	Diabète néonatal/DAC	
13	Acidocétose diabétique (DAC)	Diabète néonatal/DAC	

IV) Données paraclinique :

1- La biologie :

a) Confirmation du diagnostic :

- La Glycémie moyenne au moment de diagnostic est de 5 g/l, soit 27,5 mmol/l.
- HbA1C au moment diagnostic était >6% chez 5 patients (2, 9, 10, 12, 13)

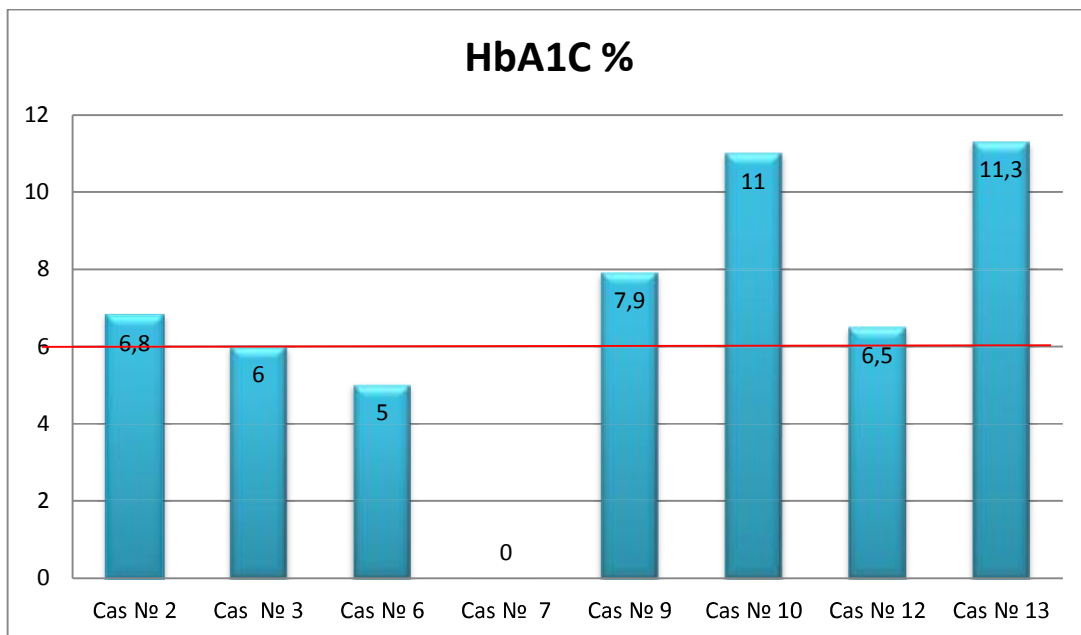


FIGURE 19: HEMOGLOBINE GLYQUEE (HBA1C) DE NOS PATIENTS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

b) Complications biologiques au moment de diagnostic :

- Insuffisance rénale fonctionnelle chez 4 de nos patients (3, 4, 5, 12) et qui s'est normalisée après la réhydratation.
- Troubles hydro-électrolytiques : hyperkaliémie dans 5 cas (patients 3,7,9,10,12).
- Hypertriglycémie trouvée, au moment du diagnostic, chez 3 de nos patients (3, 9, 10).

c) Le caractère insulino-prive du diabète :

- Le peptide C est bas chez 7 cas/12 (2, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13), et non fait chez 4 cas, et normal dans 1 cas (Z.A qui avait un DNNT)
- l'insulinémie n'a été dosée que chez 2 de nos patients (6 et 12), les résultats étaient en faveur d'une insulino-pénie à 0,02 et 0,01 $\mu\text{Ui/l}$

d) Auto-immunité du diabète :

- Les anticorps anti-GAD sont négatifs chez 7 patients (2,3,4,6,7,10,13), et non faits chez le reste (1,5,8,9,11,12).
- Les anticorps anti-insuline réalisés chez deux patients (2,6), sont revenus négatifs
- Les anticorps anti-ilots réalisés chez 4 (2,6,7,10) patients, sont revenus négatifs.

e) Autres bilans auto-immuns :

Une thyroïdite ou une maladie cœliaque dans le cadre des maladies auto-immunes associées au diabète type 1 ont été systématiquement recherchées chez tous nos patients par le dosage des anticorps anti-TPO et Anticorps anti-transglutaminases, et qui sont revenus négatifs chez tous nos patients

Tableau 6: profil biochimique de nos patients au moment diagnostic

	Glycémie g/l	RA mEq/l	Urée g/l	Créat mg/l	Natrémie mEq/l	Kaliémie mEq/l	TG g/l
1	2,55						
2	Hi						
3	4,3		0,61		138	5,9	2,49
4	>5	5	1,75	18,1	138	4,5	0,89
5	7	7	0,69		128	5	NF
6	5,8						
7	2,55		0,19	2	135	5,5	0,83
8	5,7						
9	5,17	8	0,19	6,6	129	6,6	4,42
10	6,2	18	0,11	5,2	133	6,55	5,99
11	>5						
12	>5	5	0,6	5,5		>7	
13	4	8	Normal	Normal	130	Normal	Normal

2- L'imagerie :

- L'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients, et une TDM abdominale chez 2 patientes, à la recherche d'une hypoplasie ou aplasie du pancréas, ou autres malformations viscérales associées, revenues normales pour tous les patients.
- La Radiographie osseuse était normale chez 10 de nos patients, et en faveur d'une dysplasie osseuse dans 2 cas (patient 1 et 2) ayant un syndrome de Wolcott-Rallison. (les anomalies radiologiques sont apparues à posteriori après le diagnostic)

V – Etude génétique :

- Tous les patients ont bénéficié d'une étude génétique en collaboration avec le département de génétique moléculaire à l'hôpital Robert Debré et le Département de la génétique moléculaire à l'hôpital Royal Devon & Exeter NHS.
- Une mutation du gène de l'insuline a été trouvée chez trois patients :
 - . A l'état homozygote chez 2 patients (cas N°6 et N° 11), et à l'état hétérozygote chez leurs parents.
 - . A l'état hétérozygote chez un patient (cas N° 8), et non trouvée chez leur parents.
- Mutation du gène EIF2AK3 à l'état homozygote, confirmant le syndrome de wolcott-Rallison, chez trois patients (cas N° 1, 2, et 10) ayant une consanguinité 1^{ere} degré, la même mutation est trouvée à l'état hétérozygote chez leurs parents, et chez le frère et la sœur de la patiente 1.
- Mutation du gène ABCC8 trouvée à l'état hétérozygote chez 2 patients (patients 3 et 13). Pour le patient 3 la mutation a été également trouvée à l'état hétérozygote chez son père et son frère qui ne sont pas diabétiques.
- Une mutation du gène FOXP3 responsable de l'IPEX syndrome a été trouvée sur le chromosome x chez le patient 4 (D.Y), et trouvé à l'état hétérozygote chez la mère.
- aucune mutation connue n'a été trouvée chez 4 patients (5, 7, 9, 12).

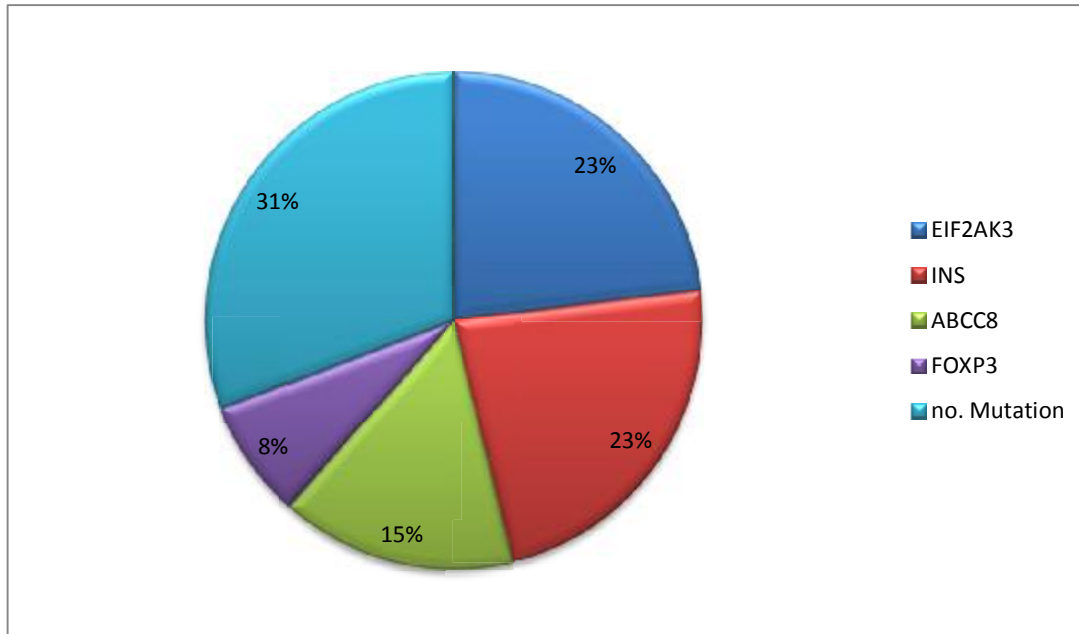


FIGURE 20: REPARTITION DES CAS EN FONCTION DE L'ETUDE GENETIQUE

Tableau 7: Profil génétique de nos patients

N°	Etiologie	Gène muté	Mutation génomique	Mutation ADN	
1	Wolcott-Rallison	EIF2AK3	G985R	c.3025G>A	Homozygote
2	Wolcott-Rallison	EIF2AK3		c.449delA	Homozygote
3	DNNT	ABCC8	R1183W	c.3547C>T	Hétérozygote
4	IPEX	FOXP3	IVS10+4A>G	c.1044+4A>G	Lié à l'X
5	DNNP	-	-	-	-
6	DNNP	INS	IVS2 + 2 T> C		Homozygote
7	DNNP	-	-	-	-
8	DNNP	INS	C109Y	c.326G>A	Hétérozygote
9	DNNP	-	-	-	-
10	Wolcott-Rallison	EIF2AK3	R632W	c.1894C>T	Homozygote
11	DNNP	INS	c.187+2T>C/ c.187+2T>C	c.187+2T>C	Homozygote
12	DNNP	-	-	-	-
13	DEND	ABCC8	F132L	c.396C>A	Hétérozygote

VI- Traitement :

Le traitement initial était une réhydratation avec insulinothérapie en IVL dans tous les cas.

Cette réhydratation a été commencée au service p2 seulement pour 3 cas qui ont été hospitalisés directement dans notre service pour DAC (cas N° 2, 10, et 13). La durée de perfusion pour ces patients varie entre 18 et 34h.

Pour les autres cas, la réhydratation a été faite au niveau des hôpitaux provinciaux, pour stabilisation des malades avant de les référer pour éducation thérapeutique et exploration du DNN.

Les patients ont été traités par insulinothérapie sous-cutanée : 12 patients étaient sous schéma conventionnel d'insulinothérapie (2 injections par jour). Le patient N° 7 a été initialement mis sous pompe à insuline externe pendant 11 mois, puis passage au schéma conventionnel vu le non contrôle glycémique sous pompe à insuline suite à la difficulté de manipulation de la pompe par les parents, et l'apparition de micro-abcès multiples au site d'implantation, et aussi par manque de moyens.

Le besoin initial en insuline est de 0,8 UI/kg/jr en moyenne avec des extrêmes de 0,3-1,6 UI/kg/jr.

Pour les patients (3cas/12) avec mutation de l'EIF2KA3 (wolcott-Rallison), le besoin initial en insuline était en moyenne de 0,65 UI/kg/jr

Pour les 3 patients ayant une mutation de gène de l'insuline, le besoin initial était plus élevé par rapport aux autres patients avec une moyenne de 1,2 UI/kg/jr

Pour le patient ayant un syndrome d'Ipex, le besoin initial en insuline était de 0,3 UI/kg/jr

Pour les 2 patients avec mutation ABCC8, le besoin initial en insuline est de 0,5 ui/kg/jr.

Pour les 4 patients, dont aucune mutation n'a été trouvée, le besoin initial en insuline était à 0,66 UI/kg/jr

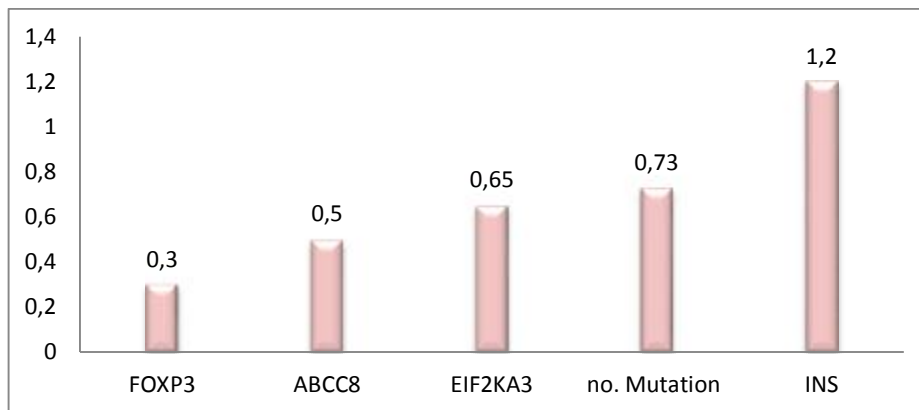


FIGURE 21 : BESOIN INITIAL EN INSULINE SELON L'ÉTILOGIE GÉNÉTIQUE

VII- Suivi :

Tous les patients ont bénéficié d'un suivi régulier en consultation tous les trois mois, avec évaluation régulière

- Clinique : poids, taille, lipodystrophie, apparition d'autres symptômes (diarrhées, signes d'hypothyroïdie, trouble de la marche), hypoglycémie, cétones diabétiques, besoin en insuline, évaluation des connaissances
- Biologique : HbA1C, microalbuminurie de 24h, fond d'œil, bilan thyroïdien, bilan en fonction de la symptomatologie.
- Et radiologique en cas de besoin.

L'HbA1C varie entre 5,1 et 8,7%.

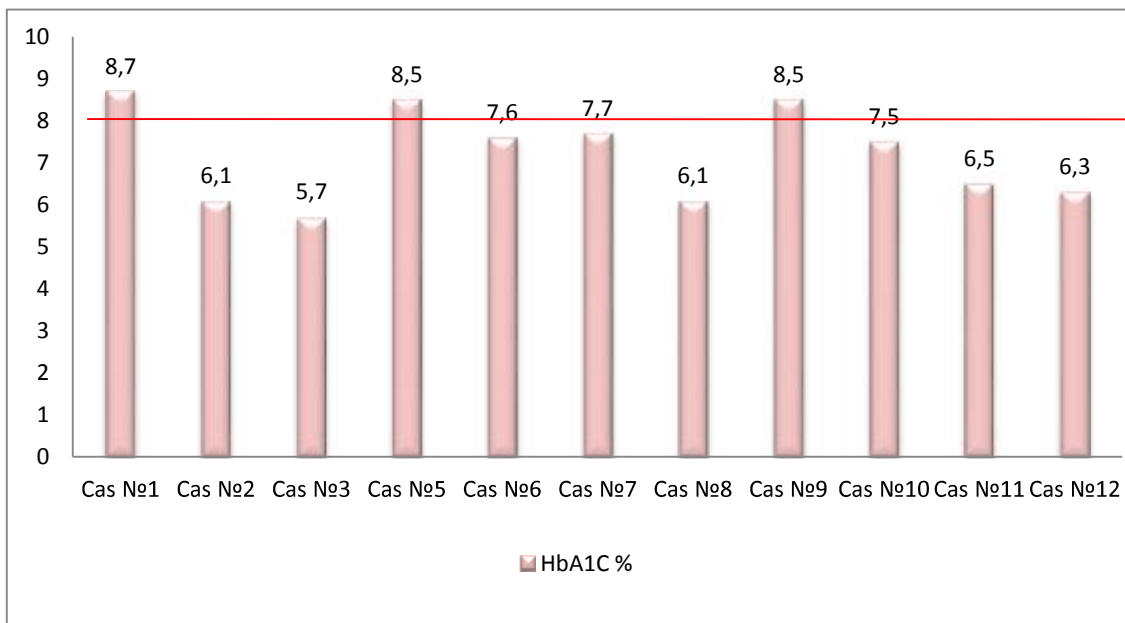


FIGURE 22: CONTROLE GLYCEMIQUE DE NOS PATIENTS (HBA1C DE LA DERNIERE CONSULTATION)

VIII- Complications et Comorbidités :

- Aucun patient n'a encore présenté des complications dégénératives du diabète
- La patiente 2, ayant un syndrome de wolcott-Rallison, présente des infections ORL à répétition (surtout des otites)
- Une hypothyroïdie associée au diabète a été trouvée chez 2 cas :
 - La patiente 2 : apparition à l'âge de 6 ans, dans le cadre du syndrome du wolcott-Rallison, les AC anti-TPO était négatifs
 - Le Patient 7 : apparition à l'âge de 2,5 ans, AC anti-TPO était positifs, il présente également un retard statural important, avec asymétrie de l'hypophyse sur l'IRM, et un taux IGF1 à la limite inférieure, le test de stimulation de l'hormone de croissance (GH) est en faveur d'un déficit partiel en GH.
- Une insuffisance hépatocellulaire avec épisodes récurrents de cytolyses et d'ictère cholestatique spontanément résolutive (5 épisodes) dans le cadre de syndrome de Wolcott-Rallison est trouvée chez la patiente N°2
- Dysplasie osseuse dans le cadre de syndrome de wolcott-Rallison est trouvée chez deux patients (1, 2), plus sévère chez la patiente 1 qui présente une ostéoporose généralisée avec antécédents de fracture de tibia, et dysplasie sévère de la hanche avec luxation pour laquelle elle a été opérée.
- La patiente 1 présente également une insuffisance rénale diagnostiquée à l'âge de 19 ans en rapport avec le syndrome de Wolcott-Rallison.
- 2 de nos patients ont présenté des crises convulsives :
 - patiente 2 : crises convulsives tonico-cloniques généralisées en dehors de toute hypoglycémie à l'âge de 8 ans, la TDM cérébrale et l'EEG ont été réalisés, sont normaux

- le Patient 13 : présente des spasmes en extension depuis l'âge de 1 mois avec hypsarythmie à l'EEG
- décès dans 1 cas (patient N° 4 : D.Y ayant un syndrome IPEX) dans un tableau de déshydratation sévère sur diarrhée profuses.

TABLEAU 8: TABLEAU REGROUPANT LES DIFFERENTS COMORBIDITES ASSOCIEES AU**DNN CHEZ NOTRE PATIENTS:**

Patients	Comorbidités associées
1	<ul style="list-style-type: none"> – Retard staturo-pondéral – Dysplasie osseuse et ostéoporose généralisé – Insuffisance rénale chronique
2	<ul style="list-style-type: none"> – Retard staturo-pondéral – Retard des acquisitions psychomotrices – Infection ORL à répétition – Episodes récurrents de Cytolyse hépatiques et IHC – Hypothyroïdie – Crises convulsives TC généralisées
3	AUCUNE
4	– Décès
5	AUCUNE
6	AUCUNE
7	<ul style="list-style-type: none"> – Retard statural avec IGF1 à la limite inférieure, et hypophyse asymétrique – Hypothyroïdie
8	AUCUNE
9	– Retard statural
10	AUCUNE
11	AUCUNE
12	AUCUNE
13	Spasmes en extension avec hypsarythmie à l'EEG

TABLEAU 9: COMPARAISON ENTRE LE DNNT ET LE DNNP DANS NOTRE SERIE :

	DNNT : 1 cas	DNNP : 11 cas
Age gestationnel	Terme	A terme 12/12
Consanguinité	Non	7/12
Histoire familiale de diabète	Oui	9/12
Poids de naissance	2840g	2732g
Age moyen de diagnostic	3mois et 7 jours	2mois
Acidocétose diabétique initiale	Oui	7/12
Dysmorphie	Non	Non
Besoin initial en insuline	0,5 ui/kg/jr	0,8 ui/kg/jr

DISCUSSION

Le diabète néonatal est un diabète monogénique, caractérisé par une hyperglycémie supérieure à 7 mmol/L, persistante, insulinodépendante et constatée avant l'âge de 6 mois. [122]

On distingue deux principales formes de diabète néonatal, transitoire (30%) où on peut arrêter l'insulinothérapie vers l'âge de 1 an à 18 mois et permanente (70%) nécessitant un traitement à vie.

Notre travail est la 4ème étude s'intéressant au diabète néonatal dans les pays arabes après Oman, l'Arabie Saoudite, et la Jordanie [11,123,124]

1) INCIDENCE :

L'incidence du diabète néonatal est estimée à environ 1/500000 naissances en Europe et en Australie [125], cette incidence a considérablement augmenté au fil des années. On note une incidence de 1 pour 89000 naissances rapportée en 2010 en Allemagne [5] au lieu de 1 pour 500000 rapportée en 1995 par Von Mühlendahl et al [126] et une incidence de 1 pour 90000 naissances rapportée en Italie en 2012 [5, 7]

Cette augmentation d'incidence peut être expliquée par :

- L'adoption d'une nouvelle limite d'âge pour le diagnostic « 6 mois », qui était limité à 1 mois puis à 3 mois de vie dans les premières études.
- La survie de ces patients grâce au progrès qu'a connu la médecine en pédiatrie et en néonatalogie ainsi que l'amélioration de la prise en charge du DNN.

On note également une augmentation de l'incidence du DNN dans les pays arabes par rapport aux pays européens (1 pour 21196 naissances en Arabie Saoudite et 1 pour 45787 naissances en Oman), ceci peut être expliqué par le taux élevé de consanguinité dans les pays arabes.

Dans notre étude, la fréquence du DNN est estimée à 0,86 %.

Notre étude n'est pas une étude multicentrique, et ainsi, elle ne permet pas l'estimation de l'incidence du DNN au Maroc.

2) LES ETIOLOGIES GENETIQUES :

Le diabète néonatal est secondaire à un déficit en insuline, soit par anomalie de fonctionnement, de développement, ou par destruction de cellules β . Les causes génétiques qui en sont responsables sont très variables et hétérogènes.

2.1- Le DNNT :

- Il est secondaire dans 70% des cas aux anomalies de la région 6q24 du chromosome 6, ces anomalies sont spécifiques du DNNT.

Il s'agit principalement de 3 anomalies : 1) la disomie uniparentale (DUP) du chromosome 6, 2) la duplication partielle de 6q24 du chromosome 6, 3) le défaut de méthylation. Ces anomalies sont responsables de la surexpression des gènes PLAGL/ZAC et HYMAI, ce qui conduit à un diabète néonatal : DNNT1.

Dans notre étude, le DNNT a été trouvé chez un seul patient (Cas N° 3 : Z.A), secondaire à une mutation de gène ABBC8.

Les caractéristiques cliniques de notre cas rejoignent celles rapportées dans la littérature concernant le DNNT2, comme le montre le tableau ci-dessus.

Notre patient ne présente aucune dysmorphie, il a un bon développement psychomoteur.

TABLEAU 10: COMPARAISON ENTRE LES CARACTERISTIQUES CLINIQUE DU DNNT1 ET DNNT2 ET NOTRE CAS DE DNNT [13 MODIFIE]:

Caractéristiques	Notre cas de DNNT (/mutation ABCC8)	ABCC8 et KCNJ11 (n=25)	6q24 (n=23)	P value
Age de diagnostic (semaines)	13	4 (0-16)	0 (0-4)	<0,001
Age de rémission (semaines)	34	35 (2-208)	13 (5-60)	<0,001
Age de rechute (années)	-	4,7 (3-15)	16 (4-25)	0,073
Poids de naissance (gramme)	2850	2570 (1360-3570)	1950 (1600-2670)	<0,001
Percentile		12 (1st-89th)	1st (1st-21st)	<0,001

2.2- DNNP :

Le diabète néonatal permanent est caractérisé par une grande hétérogénéité génétique.

Il peut être isolé ou associé à d'autres manifestations cliniques dans le cadre d'une maladie syndromique.

Contrairement aux données rapportées dans les cohortes britanniques et européens, où le DNNP est souvent secondaire aux mutations KCNJ11 (50% des cas de DNNP) et ABCC8 (15% des cas), dans notre étude cette forme de diabète est secondaire dans 27% des cas aux mutations du gène EIF2AK3 responsable du syndrome de Wolcott-Rallison et dans 27% des cas de DNNP à la mutation de gène de l'insuline.

Nos résultats rejoignent ce qui est rapporté dans les études des pays arabe [11,123,124] sur le DNNP, où on note une prédominance de la mutation du gène EIF2AK3 (22,7%), suivie des mutations de gène de l'insuline (12,5%). [127]

Cette prédominance des désordres génétiques à transmission récessive peut être expliquée par le taux élevé de consanguinité (Figure 23), trouvé dans notre contexte :

- ❖ 100% dans la cohorte d'Oman en 1999
- ❖ 67,2% dans la cohorte de l'Arabie Saoudite en 2011
- ❖ 50% dans la cohorte de Jordanie en 2014
- ❖ Et 50% dans notre étude.

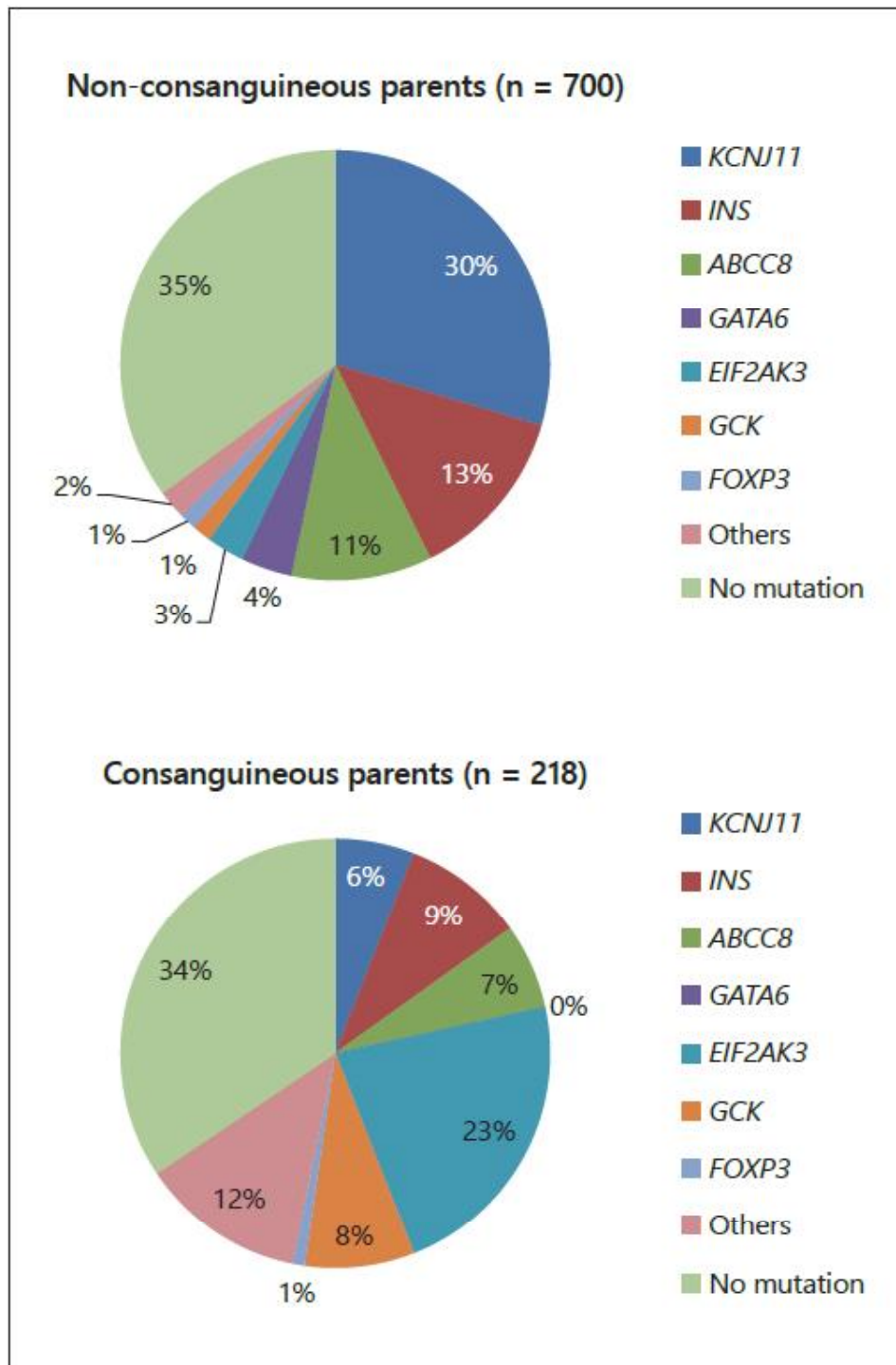


FIGURE 23 : INFLUENCE DE LA CONSANGUINITE SUR LES ETIOLOGIES GENETIQUES DE DNNP [30]

a. Le syndrome de Wolcott-Rallison:

Trouvé dans 27% des cas de DNNP dans notre étude, est un désordre génétique rare à transmission autosomique récessive, secondaire à une mutation du gène EIF2AK3 conduisant à l'apoptose de cellules pancréatiques β en conséquence à l'augmentation de stress de réticulum endoplasmique.

Il est caractérisé par [61] :

- Diabète néonatal : il est constatant et obligatoire pour diagnostic, il est insulino-dépendant et non auto-immun, apparaissant généralement avant l'âge de 6 mois, cependant quelques cas rapportés dans la littérature ont été diagnostiqués à l'âge de 30 mois. Dans notre étude 3 nos patients (patients 1, 2, et 10) ont un DNNP secondaire à un syndrome de Wolcott-Rallison, diagnostiqué avant l'âge de 6 mois (respectivement 4, 5 et 3 mois), ils sont tous sous insulinothérapie.
- Manifestations osseuses : caractérisées par **une dysplasie osseuse** épiphysométaphysaire, qui atteint les os long, le pelvis, et les corps vertébraux surtout du rachis dorsolombaire, responsable d'une cyphose thoracique ou une hyperlordose lombaire, associée à **une déminéralisation osseuse** généralisée et **une ostéopénie**, exposant à un risque élevé des fractures osseuses. Sur le plan radiologique, on assiste à une dysplasie acétabulaire qui peut se compliquer d'une luxation de la tête fémorale et d'un aplatissement en coxa plana des épiphyses fémorales. Cliniquement, ces anomalies se manifestent par des difficultés à la marche, avec le plus souvent une marche dandinante. Ces manifestations sont typiquement présentes chez la patiente 1, présentant un syndrome de Wolcott-Rallison, avec marche dandinante, une déminéralisation osseuse diffuse, un bilan phosphocalcique perturbé, un remaniement articulaire coxo-fémoral, une dysplasie bilatérale

sévère des deux hanches avec coxa plana, et aplatissement des plateaux tibiaux avec dysplasie des épiphyses (photos 2,3) cette patiente a été hospitalisée la première fois au service à l'âge de 12 ans pour un bilan d'ostéoporose généralisée découverte suite à un bilan radiologique réalisé pour fracture de tibia, et une luxation bilatérale des deux hanches. La patiente a été mise sous traitement pour son ostéoporose puis elle a été opérée pour sa luxation.

Une dysplasie osseuse a été également trouvée chez la patiente 2, mais moins sévère par rapport à la patiente 1, avec un bilan phosphocalcique normal.

- Dysfonctionnement hépatique : typiquement caractérisé par des épisodes récurrents de cytolysse hépatique de sévérité variable. Ils sont spontanément résolutifs, mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital, avec une insuffisance hépatocellulaire (IHC) aigüe. Ils sont souvent favorisés par des infections modérées comme les infections des voies aériennes. Ils peuvent compliquer le diabète et rendre sa gestion assez difficile par des hypoglycémies, ou peuvent se compliquer de trouble de conscience voire coma dans les formes sévères d'IHC. Ce sont les troisièmes manifestations, par ordre de fréquence, caractéristiques du syndrome de Wolcott-Rallison après le DNN et la dysplasie osseuse. Dans notre étude, ces manifestations sont typiquement trouvées chez la patiente 2, qui a présenté des épisodes récurrents de cytolysse hépatique fébriles avec une insuffisance hépatique spontanément résolutifs, favorisés par des infections aigües de la sphère ORL. Au cours de ces épisodes, la patiente 2 a présenté des hypoglycémies avec arrêt momentané de l'insuline.

- Insuffisance rénale : Dans notre étude, la patiente 1 a présenté une insuffisance rénale à l'âge de 18 ans sans rapport avec l'évolution du diabète.
- Insuffisance pancréatique exocrine : elle est rare, rapporté chez 8/30 patients dans la série de Ouzbek et al [128]. Dans certains cas de Wolcott-Rallison avec insuffisance pancréatique globale, une hypotrophie de pancréas a été trouvée à l'échographie ou à l'IRM. [129,130]
- Retard psychomoteur et Retard mental voire épilepsie. Dans notre étude, la patiente 2 présente un retard des acquisitions psychomotrices, avec des crises convulsives tonico-cloniques généralisées, mise sous traitement anticonvulsivant, l'EEG et la TDM sont normaux.
- Hypothyroïdie: rapportée chez la patiente 2 dans notre série.
- Neutropénie
- Infections à répétition : Dans notre série, la patiente 2 présente des infections ORL, surtout des otites, à répétition souvent à l'origine de la décompensation de l'hépatopathie, le bilan n'a objectivé aucune neutropénie ou déficit immunitaire associé.

Le pronostic de cette maladie reste sévère, et les patients atteints décèdent généralement à un âge jeune.

Il est lié à l'insuffisance rénale et surtout au dysfonctionnement hépatique : les patients qui ont survécu jusqu'à l'âge de 35 ans, ne présentaient pas de dysfonctionnement hépatique.

A la phase terminale les patients présentent généralement une fièvre et un syndrome pseudo-grippal, puis une défaillance multi-viscérale dominée par l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatocellulaire parfois associée à une encéphalopathie. [61]

b. Le syndrome IPEX :

Est une maladie génétique rare, liée à l'X, et secondaire à une mutation du gène FOXP3 impliquée dans le maintien de la tolérance des antigènes de soi.

Il se manifeste classiquement par [74,131,132] :

- Une diarrhée profuse (jusqu'à 10 % de sa masse corporelle/jour), liquidienne, sécrétoire (persistance sous nutrition parentérale exclusive), elle est rarement glairo-sanglante, et responsable d'un important retard de croissance staturo-pondérale.
- Une dermatite atopique diffuse (sans localisation préférentielle)
- Un diabète insulino-dépendant auto-immun
- Des complications infectieuses ou vaccinales.

D'autres signes tels que l'anémie, l'hypothyroïdie ont été décrits, avec une moindre prévalence. (Tableau 11)

TABLEAU 11: PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DU SYNDROME IPEX [74] :

Diarrhée sécrétoire	Atrophie villositaire totale ou subtotale, érosions muqueuses avec infiltrat lymphocytaire de la lamina propria et de la sous-muqueuse	Ac anti-térocytes
Eczéma	Infiltrat lymphocytaire dermique	Hyperimmunoglobuline E
Diabète insulino-dépendant	Infiltrat lymphocytaire pancréatique destruction des îlots β de Langerhans	Ac anti-îlots de Langerhans Ac anti-GAD II Ac anti-IA2 Ac anti-insuline
Hyper/hypothyroïdies	Infiltrat lymphocytaire thyroïdien	Ac anti-TSH-R Ac anti-TPO Ac anti-Tg
Anémie	Anémie hémolytique auto-immune (TCD+)	Ac antiérythrocytaires
Saignements	Thrombopénie	Ac antiplaquettes
Troubles hydroélectrolytique, glycosurie	Infiltrat lymphocytaire périrubulaire	Ac anti-MBT
Hépatomégalie	Infiltrat lymphocytaire, fibrose	Ac antimuscles lisses
Adénopathies, splénomégalie	Hyperplasie modérée des tissus lymphoïdes	-

La découverte néonatale ou précoce d'un diabète auto-immun, d'une diarrhée grave rebelle avec eczéma ou d'autres signes d'auto-immunité, doit systématiquement amener à la recherche d'une mutation du gène FOXP3 chez le cas index.

Dans les familles atteintes, il est possible d'envisager un diagnostic prénatal, cependant la recherche d'une mutation FOXP3 reste souvent très longue (plusieurs semaines voire mois), et la mutation peut ne pas être trouvée dans certains cas.

Malgré les nouveaux outils de dépistage récemment développés (par exemple : immuno-marquage lymphocytaire foxp3 sur biopsies coliques), le diagnostic du syndrome Ipex reste souvent un diagnostic clinique. Chez un certain nombre des patients atteints de syndrome Ipex, on ne trouve pas de mutation de FOXP3 (estimation empirique de 40 %). [74]

La prise en charge initiale de ces enfants est symptomatique ; l'alimentation parentérale exclusive et l'équilibration hydro-électrolytique sont essentielles.

Les atteintes endocriniennes auto-immunes (diabète, thyroïdite. . .) doivent être également traitées dès leur apparition.

Le traitement du mécanisme de la maladie peut faire appel à des agents immunosuppresseurs agissant sur l'activation des lymphocytes T tels que la ciclosporine A, le tacrolimus, methotrexate, infliximab, et rituximab associés éventuellement aux corticoïdes à des doses se rapprochant des protocoles de greffe d'organe solide [133,134, 135] .

Ces agents immunosuppresseurs ont prouvé leur efficacité à forte dose, [131,133] mais ils posent un problème de toxicité et complications infectieuses.

La transplantation allo-génique de cellules souches hématopoïétiques, présente une bonne et meilleure alternative thérapeutique [133] , elle peut être entièrement curative, si elle a été réalisée tôt, avant l'apparition des manifestations endocriniennes

de la maladie (diabète, thyroïdite), mais si elle a été réalisée plus tard, seulement l'entéropathie et les autres manifestations auto-immunes non endocriniennes peuvent être traitées [75]. Cependant, cette modalité thérapeutique expose aux effets secondaires liés à la préparation à la transplantation.

Une nouvelle modalité thérapeutique grâce à la thérapie génique est en voie de développement. Cette modalité vise à traiter génétiquement les cellules T régulatrices mutées et non actives par la technique de transfert de gène : transfert de gène FOXP3 normal et fonctionnel par un vecteur lentviral (transgène) dans les cellules T régulatrices possédant un gène FOXP3 défectueux), ce qui va permettre de restaurer l'intégrité du système immunitaire et la tolérance des antigènes du soi en transformant les cellules T régulatrices mutées et non fonctionnelles en cellules T régulatrices à nouveau fonctionnelles [132,134].

Malgré le progrès thérapeutique, le pronostic de cette pathologie reste sombre, et l'évolution est rapidement fatale avec un décès dans la première ou la deuxième année de vie en l'absence de prise en charge précoce et adéquate.

Dans notre étude le syndrome IPEX a été trouvé chez le patient 4 (D.Y) qui a présenté un diabète néonatal à J6 de vie, révélé par une décompensation acido-cétosique, les Ac anti-GAD étaient négatifs chez ce patient, il ne présentait ni anémie, ni hépato-splénomégalie, ni hypothyroïdie. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une dermatite atopique généralisée, et des épisodes de diarrhées profuses, provoquant le décès dans un tableau de déshydratation à l'âge de 9 mois. Le diagnostic génétique a été fait à posteriori et a révélé une mutation du gène FOXP3 sur le chromosome X de notre patient, et à l'état hétérozygote chez sa maman.

c. Les mutations de gène de l'insuline :

Sont souvent à transmission autosomique dominante, cependant des mutations à l'état homozygote responsables de DNN par réduction de la synthèse de l'insuline

ont été rapportées dans des familles consanguines [39,40]. Dans notre étude, 3 cas sur 11 cas de DNNP, soit 27% de l'ensemble des cas de DNNP (cas N° 5, 8 et 11), à l'état homozygote dans 2 cas dont les parents sont consanguins, et à l'état hétérozygote dans un seul cas dont les parents ne sont pas consanguins

Généralement les patients ayant des mutations récessives de gène de l'insuline, présentent un RCIU plus sévère (-3.2 DS vs -2DS), et un âge plus précoce au diagnostic (1 semaine vs 10 semaines) par rapport aux mutations hétérozygotes, soulignant ainsi la sévérité de l'insulino-carence dans le premier groupe, et le rôle crucial de l'insuline dans la croissance fœtale en intra-utérin. [40]

L'âge médian de diagnostic de DNN par mutation du gène de l'insuline est estimé à 11 semaines, et le besoin initial en insuline est de 0,3 à 1,9 UI/kg/jr [136]

Comme c'est rapporté dans la littérature, les 2 patients avec homozygotie, présentent une hypotrophie néonatale plus sévère (-3,5 DS vs -2,5 DS), et un âge de diagnostic plus précoce (1jour vs ≈3mois).

Le besoin initial en insuline varie entre 0,7 et 1,6UI/kg/jr. L'évolution sous insulinothérapie a été marquée par une bonne reprise pondérale et le rattrapage d'une croissance normale.

d. Les mutations de gène GLIS 3 :

Sont rapportées dans la littérature en 2003, comme étant responsable d'un diabète néonatal associé à une hypothyroïdie congénitale, un glaucome, et une polykystose rénale. Dans notre étude, aucune mutation de ce gène n'a été trouvée.

e. Les gènes PTF1 et GATA6 :

Sont responsables d'une insuffisance pancréatique globale par agénésie du pancréas, associée à des malformations des voies biliaires ou cardiaques (GATA6) ou une agénésie cérébelleuse (PTF1).

Dans notre étude, tous les patients avaient un pancréas de morphologie normal, et alors aucune mutation de ces gènes n'a été recherchée dans notre contexte.

3) DESCRIPTION CLINIQUE :

Le diabète néonatal est un diabète qui apparaît généralement avant l'âge de 6 mois, cependant, l'âge de diagnostic varie en fonction des causes génétiques : le diabète dû à une anomalie du locus 6q24 apparaît avant l'âge de 1 mois dans 93 %, alors que le DNN par anomalie des gènes KCNJ11 et ABCC8 peut apparaître entre 3 mois et 6 mois dans 66% des cas, et il peut n'apparaître qu'à l'âge de 30 mois dans certains cas de Wolcott-Rallison.

Dans notre étude, tous les patients ont été diagnostiqués de DNN avant l'âge de 6 mois. L'âge de diagnostic varie entre 1 jour et 6 mois avec une moyenne de 9 semaines.

Le RCIU est la règle, il est trouvé dans tous les groupes. Dans une large cohorte française, le RCIU était significativement plus important dans les formes transitoires par rapport aux formes permanentes (74% vs 36%) [6], cependant en dehors de toute dysmorphie ou anomalie associées, aucun phénotype ne permet de prédire le caractère transitoire ou permanent du diabète néonatal.

Dans notre étude, le RCIU a été trouvé chez 5 de nos patients, soit 38%.

Cependant, l'échantillon étudié est faible, et ne permet pas une comparaison entre les deux groupes de DNNT et DNNP.

Le diabète néonatal peut se manifester cliniquement par une polyurie osmotique secondaire à l'hyperglycémie, une appétence à l'eau, ou anorexie, une diarrhée, des vomissements, une mauvaise prise pondérale voir amaigrissement et une léthargie. L'examen physique peut trouver une déshydratation, une détresse respiratoire, et une détresse neurologique en cas de coma acido-cétonique.

L'hyperglycémie et la glycosurie confirment le diagnostic, l'acétonurie est absente dans 50% des cas de DNN [137]

Cette symptomatologie variable fait souvent que le diagnostic de diabète néonatal chez ces patients ne soit pas évoqué en premier lieu, laissant penser à une étiologie infectieuse (sepsis, infection méningée, infection du tractus urinaire, pulmonaire ou autre) [1,138], et retardant ainsi la prise en charge de la vraie maladie surtout que la polyurie et la polydipsie ne sont souvent pas spontanément rapportées par les parents à l'interrogatoire, et il faut toujours les rechercher [123] .

Rejoignant les données de la littérature, la déshydratation, les vomissements, et la polyurie étaient aussi, les maîtres symptômes dans notre série, associés à une perte de poids, une anorexie et une hypotonie.

8 de nos patients ont présenté un tableau d'acidocétose diabétique, soit 62%. Le diabète néonatal a été évoqué en premier chez seulement 6 patients, soit 46%. Une étiologie infectieuse a été évoquée chez 4 patients, une déshydratation sur gastro-entérite chez le patient 12, et une découverte fortuite chez 2 patients ayant une hypotrophie néonatale.

Sur le plan biologique, le DNN se caractérise par une hyperglycémie associée à une insulino-pénie, et un taux bas de peptide C, avec des marqueurs d'auto-immunité (Anticorps Anti-GAD, anti-Ilots et ANTI-insuline) qui sont généralement négatifs.

Le taux de la glycémie dans le diabète néonatal est généralement élevé avec une moyenne de 5,15g /l dans la cohorte française de Metz et Al [139]. Dans notre étude, la glycémie moyenne est de 5 g/l.

Le peptide C était indétectable chez le patient 4, bas chez 7 de nos patients, normal chez le patient 3 ayant un DNNT, et non réalisé chez 4 patients.

L'insulinémie, réalisé chez seulement 3 de nos patients, était basse. Confirmant le caractère insulino-prive du diabète.

Comme a été décrit dans la littérature, les marqueurs d'auto-immunité étaient négatifs chez 7 de nos patient, et non réalisé chez le reste.

D'autres anomalies biologiques associées au DNN à la phase aigue décrites dans la littérature [123] ont été trouvées dans notre étude, tels l'Hypertriglycéridémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle, la dysnatrémie et la dyskaliémie.

Sur le plan radiologique, la réalisation d'une échographie abdominale +/- une tomodensitométrie abdominale est de grande utilité, elles permettent l'étude morphologique du pancréas, et alors affirmer ou infirmer une agénésie de pancréas, ce qui permet de limiter déjà le spectre de la recherche génétique.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une échographie abdominale objectivant un pancréas de morphologie normal.

La radiographie osseuse à la recherche d'une dysplasie osseuse, surtout en cas de malformation osseuse ou dysmorphie clinique associées. Elle peut être de grande utilité, comme c'est le cas chez la patiente 1 dont le diagnostic de wolcott-Rallison a été évoqué devant l'association d'un DNN et d'une dysplasie sévère de la hanche avec ostéoporose généralisé.

Et finalement, la présence des associations syndromiques dans le cadre des DNN tels l'hypothyroïdie, l'insuffisance hépatocellulaire, les malformations rénales, cardiaques, et le retard de développement psychomoteur voire une épilepsie, justifie et oblige la réalisation des explorations complémentaires (bilan thyroïdien, bilan hépatique, échographie rénale, échocardiographie, scanner cérébral, EEG...)

Dans notre étude, les bilans, thyroïdien et hépatique, ont été systématiquement réalisés au cours de la première hospitalisation, chez tous nos patients, et sont revenus normaux. La patiente N° 2 a présenté ultérieurement des épisodes récurrents de cytolyse hépatique dans le cadre du syndrome de wolcott-Rallison.

Aucun de nos patients ne présente une malformation rénale.

4) ETUDE GENETIQUE :

Il est évident que l'étude génétique possède un grand intérêt dans le diabète néonatal. Mais les coûts élevés de la réalisation de ces tests ont poussé à poser des questions sur le rapport coût-bénéfice de ces études. En réponse à cette question, une étude réalisée en 2011 par Siri Atma et Al [140] a montré que l'étude génétique permet non seulement d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie de ces patients, mais elle permet également de réduire les coûts de prise en charge au long cours. C'est pour cela qu'il est recommandé de faire l'étude génétique chez tout patient présentant un diabète avant l'âge de 6 mois en se basant sur la bonne analyse clinique des phénotypes des patients pour guider et limiter le spectre de la recherche génétique, particulièrement dans les pays arabes où on assiste à une fréquence des désordres génétiques récessifs et syndromique (annexe 2).

Cependant, il est très important de rechercher des anomalies des gènes ABCC8 et KCNJ11, même dans les pays à taux élevé de consanguinité, vu leur impact important sur la prise en charge (transfert de l'insuline aux sulfamides oraux) et sur l'amélioration du pronostic à la fois métabolique et neurologique de la maladie d'autant plus si le transfert aux sulfamides a été précocement commencé.

L'étude génétique permet aussi d'établir un conseil génétique selon l'étiologie génétique (anomalies génétiques dominantes, récessives, liées à l'X ou anomalie des gènes à empreinte...)

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une étude génétique en collaboration avec le département de la génétique moléculaire à l'hôpital Robert Debré et le département de la génétique moléculaire à l'hôpital Royal Devon & Exeter NHS.

5) LE TRAITEMENT :

Le traitement a pour objectif initial de rééquilibrer le métabolisme glucidique. Il doit être débuté dès le diagnostic. Le traitement consiste à l'équilibre entre un apport calorique et glucidique nécessaire pour un rattrapage pondéral régulier et (entre 15 et 18 g/kg/j de glucides) et une insulinothérapie suffisante pour obtenir un bon équilibre métabolique.

A la phase aiguë, le traitement repose sur la réhydratation, associé aux électrolytes, et l'insulinothérapie en IVL [137] , avec correction prudente et lente sur 24 à 48h pour éviter l'installation de l'œdème cérébral.

Après la déperfusion, le traitement est l'insulinothérapie par voie sous-cutanée.

Cependant, l'insulinothérapie dans la période néonatale reste difficile à manipuler.

Dans certains centres en France, la tendance était la mise en place d'une pompe à insuline, 15 jours après le début de l'insulinothérapie (après stabilisation de l'équilibre glycémique avec un accompagnement calorique adapté).

Les excellents résultats obtenus ont permis de conclure que l'insulinothérapie à la pompe est bien tolérée, plus physiologique, plus précise, et plus facile à manier que les injections, cependant, elle doit être menée et surveillée par une équipe de médecins et d'infirmiers expérimentés.

En cas d'indisponibilité de ces pompes Les auteurs conseillent, l'administration sous-cutanée d'insuline Ultralente à la dose de 1 UI/kg par 24 heures en deux

injections ce qui permet d'obtenir un bon équilibre glycémique sans épisodes d'hypoglycémie.

Au Royaume-Uni, l'administration d'insuline isophane deux fois par jour a permis d'obtenir un équilibre glycémique raisonnable. L'insuline glargine, qui est un analogue insulinique, donne un profil pharmacocinétique plat et extrêmement stable, qui pourrait s'avérer intéressant dans le DNN, bien que cette indication ne figure pas pour l'instant dans l'autorisation de mise sur le marché.

Quelque soit le schéma d'insulinothérapie adopté, L'éducation des parents (l'importance de l'autosurveillance glycémique et ajustement thérapeutique...) ainsi qu'un encadrement psychologique sont indispensables pour la bonne conduite du traitement [122]

Des patients avec mutations d'ABCC8 ou de KCNJ11 sont traités avec Succès par des sulfamides hypoglycémiant à forte dose, dont l'action passe par une liaison à la sous-unité régulatrice du canal potassique SUR1. Il a été démontré que les sulfamides hypoglycémiant peuvent améliorer les troubles neurologiques, neuropsychologiques et moteurs et sensoriels, non améliorés par l'insulinothérapie, surtout s'ils sont précocement administrés, d'où l'intérêt majeur d'une étude génétique précoce [113,114,115]

Dans notre étude, tous les patients ont été mis sous schéma conventionnel, en combinant l'insuline rapide et la NPH, en accompagnement d'une éducation thérapeutique et diététique des parents, évaluée en permanence au cours des consultations. Les résultats étaient satisfaisants sous ce schéma avec obtention d'un bon équilibre glycémique chez 10 de nos patients ($HbA1C < 8\%$), cependant des épisodes d'hypoglycémies sont fréquemment rapportés au cours des consultations.

Contrairement à l'expérience française, la mise en place d'une pompe à insuline chez le patient 7 en période néonatale à Barcelone, n'a pas permis l'obtention d'un bon équilibre glycémique, et le patient a présenté une instabilité des chiffres glycémiques (surtout des hyperglycémies) avec apparition des micro-abcès aux sites d'implantation du cathéter. La maman de notre patient se plaignait également des difficultés de maniabilité de la pompe et du coût élevé, ce qui nous a obligé à changer cette modalité thérapeutique par un schéma conventionnel, qui était plus simple à suivre pour la maman. Ainsi, nous concluons et nous insistons sur l'importance de l'éducation thérapeutique des parents pour garantir la réussite et l'efficacité des différents schémas thérapeutiques adoptés.

Pour les 2 patients ayant une mutation ABCC8 (patient 3 et 13), le transfert de l'insuline aux sulfamides n'a été fait que pour le patient 13, alors que pour le patient 3 le diagnostic génétique n'a été fait qu'au cours de la phase de rémission après l'arrêt de l'insulinothérapie, cependant en cas de réapparition ultérieure de diabète, le patient va être directement mis sous sulfamides oraux.

CONCLUSION

Le diabète néonatal représente une entité rare du diabète avec une incidence de 1 sur 89000 à 500000 dans les pays européens.

Il se caractérise par une hyperglycémie persistante au-delà de deux semaines diagnostiquée dans les premiers 6 mois de vie, et nécessitant un recours à une insulinothérapie de durée imprévisible.

On lui distingue deux formes : transitoire et permanente, selon la durée de l'insulinothérapie.

Dans notre étude portée sur 13 cas de diabète néonatal hospitalisés et suivis à l'unité de diabétologie au service de pédiatrie P2 à l'hôpital d'enfants de Rabat, nous mettons le point sur les particularités épidémiologiques, cliniques, paraclinique, génétiques et thérapeutiques de cette pathologie rare et parfois gravissime et dont le diagnostic est souvent méconnu. Nous insistons également sur l'impact de la consanguinité, assez fréquente dans notre contexte, sur l'incidence et les étiologies génétiques du DNN, et sur l'intérêt majeur de l'étude génétique précoce dans l'amélioration de la prise en charge et le pronostic de la maladie, ainsi que l'établissement d'un conseil génétique pour les parents et la descendance des patients.

Les étiologies génétiques dans notre contexte sont différentes aux étiologies dans les pays européens et britanniques, ceci est dû au taux élevé de la consanguinité dans les pays arabes, d'où l'importance d'une bonne analyse des phénotypes de nos patients pour guider la recherche génétique. Cependant, les anomalies des gènes ABCC8 et KCNJ11 doivent être systématiquement recherchés vu leur impact sur la prise en charge de DNN.

RESUME

RESUME

Introduction : Le diabète néonatal (DNN) est un diabète monogénique rare, son incidence est de 1 sur 90000 à 500000 en Europe, caractérisée par l'installation d'une hyperglycémie prolongée secondaire à une insulinopénie au cours des 6 premiers mois de la vie. Des formes transitoires et des formes permanentes, en fonction de la durée de l'insulinothérapie ont été décrites. Les manifestations cliniques au moment du diagnostic comportent un retard de croissance intra-utérin (RCIU), une hyperglycémie, une glycosurie, une polyurie osmotique, une déshydratation et une détresse respiratoire. L'administration d'insuline corrige les troubles métaboliques et permet un rattrapage pondéral.

Les formes transitoires et permanentes ont des bases génétiques différentes. Le DNNT est secondaire dans 70% des cas à une anomalie du locus 6q24 du chromosome 6, et dans 30% des cas à des mutations génétiques : KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1 β .

Le DNNP est très hétérogène génétiquement, il peut être isolé ou survenir dans le cadre d'association syndromique, son étiopathogénie est de plus en plus élucidée.

L'objectif de notre étude est de rapporter les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, génétiques, thérapeutiques, et évolutives à long terme de cette pathologie.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective du janvier 2006 au février 2015. Nous avons inclus dans cette étude tous les patients suivis au service pour diabète, et dont le diagnostic du diabète a été fait avant l'âge de 6 mois.

Résultats : 13 patients ayant un DNN diagnostiqué avant l'âge de 6 mois, ont été inclus dans notre étude.

77% des patients ont une histoire familiale de diabète, la consanguinité a été trouvée dans 54%, et le RCIU dans 38% des cas. La déshydratation, vomissements, diarrhée et polyurie étaient les maîtres symptômes au moment diagnostique dans la majorité des cas. 62% des cas ont présenté une acidocétose diabétique au moment diagnostique, et seulement 46% ont eu un diagnostic de diabète néonatal ou d'acidocétose diabétique au premier contact avec les praticiens. Le peptide C était généralement bas, et les marqueurs d'auto-immunité de diabète étaient négatifs chez tous les patients testés. Aucun cas d'agénésie de pancréas n'a été trouvé.

Les étiologies génétiques sont dominées par des troubles génétiques récessifs. Les mutations des gènes EIF2AK3 et INS représentent 46% des étiologies.

Une anomalie du gène ABCC8 a été trouvée chez seulement 2 cas (soit 15%), dont un présente une mutation candidate à un syndrome de DEND, le transfert de l'insuline aux sulfamides a été démarré chez le patient index.

Les hypoglycémies et les comorbidités associées au diabète néonatal, dans le cadre des maladies syndromiques, présentent les problèmes majeurs de la majorité de nos patients.

Conclusion : les étiologies génétiques dans notre contexte sont différentes aux étiologies dans les pays européens et britanniques, ceci est dû au taux élevé de la consanguinité dans les pays arabes. Cependant, des anomalies des gènes ABCC8 et KCNJ11 doivent être recherchées vu leur impact sur la prise en charge et le pronostic du diabète néonatal.

Mots clés : Diabète néonatal– Etiologies génétiques– Mutations des canaux K_{ATP} – Wolcott Rallison– Gène de l'insuline–Syndrome IPEX– Sulfamides oraux

ABSTRACT

Introduction: Neonatal Diabetes Mellitus (NDM) is a rare monogenic diabetes, with an incidence ranging from 1 in 90000 to 500000 newborns in Europe. It is defined as persistent hyperglycemia occurring in first 6 months of life, due to an insulin deficiency.

Based on the treatment duration, NDM is stratified as transient NDM (TNDM) and permanent NDM (PNDM).

Clinical picture of NDM at diagnosis include intrauterine growth retardation (IUGR), hyperglycemia, glycosuria, polyuria, dehydration and respiratory distress.

Insulin administration corrects metabolic disorders and provides weight catch.

Transitional and permanent forms have different genetic bases.

TNDM is linked in the majority of cases (~ 70%) to abnormalities in an imprinted region on chromosome 6q24, and in 30% to genetic mutations: KCNJ11, ABCC8, INS and HNF1 β .

PNDM is genetically heterogeneous and several genes have been linked to this disorder. It may be isolated or associated to other syndromic entities. Its etiopathogenesis is increasingly elucidated.

Purpose: this work aims to study epidemiological, clinical, biochemical, genetic, therapeutic aspects and outcome of NDM

Methods: Descriptive Retrospective study from January 2006 to February 2015. We included all infants diagnosed with diabetes before 6 months of age, and followed at our department for diabetes mellitus.

Results: 13 infant with NDM were studied. Consanguinity was present in 54%, and a familial story of diabetes in 77%. 38% of these children had IUGR. Cardinal symptoms were dehydration, vomiting, diarrhea, osmotic polyuria. 62% presented with diabetic ketoacidosis (DKA), and only 46% had a provisional diagnosis of diabetes or DKA at first physician contact. Peptide C levels were generally low, and all patients

tested were negative for autoimmune markers of diabetes. No case of pancreatic agenesis was found in our study.

Recessive genetic disorders were the commonest cause of NDM. Mutations of EIF2AK3 and INS were found to be responsible for 46% of NDM cases.

Mutations in ABCC8 gene were found in only two cases (15%), which one is candidate for DEND syndrome. Transfer from insulin to oral sulfonylurea was started in index patient.

Hypoglycemia and associated co-morbidities are the major problems in the majority of our patients.

Conclusion: in our study genetic etiology are different compared to Europeans and British patients, and it may due to the higher rate of consanguinity. However KATP mutations (ABCC8, KCNJ11) should be systematically screened, in raison of their impact on the management and prognosis of NDM.

Keywords: Neonatal diabetes mellitus– Genetic etiology– K_{ATP} channel– Wolcott Rallison – Insulin gene – IPEX syndrome– Oral sulfonylurea

ملخص

المقدمة: داء السكري حديث الولادة هو مرض نادر، و يصيب 1 من 90000 إلى 500000 في أوروبا. و يتميز هذا المرض بارتفاع نسبة السكر في الدم، يظهر خلال الستة أشهر الأولى من الحياة، و هو ناتج أساسا عن عوز في هرمون الأنسولين. اعتمادا على مدة العلاج، يمكن التمييز بين شكلين أساسيين للمرض: داء السكري حديث الولادة "العابر" و داء السكري حديث الولادة "الدائم". تشمل الأعراض السريرية أثناء التشخيص تأخر النمو داخل الرحم، ارتفاع السكر في الدم و ظهوره في البول، فرط التبول، الإجتفاف و ضيق التنفس.

تختلف الأسس الوراثية المسؤولة عن داء السكري حديث الولادة العابر و الدائم. فالعابر ينجم في 70% من الحالات عن شذوذ في الكروموزوم رقم 6، و في 30% الباقية عن طفرة في الجينات ABCC8 و KCNJ11 (المشفرة للقنوات البوتاسية الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات)، INS (جين الأنسولين) و HNF1-beta. اما الدائم فإما أن يكون معزولا، أو يكون عرضا ضمن متلازمة معينة، والأسباب الجينية المسؤولة عنه كثيرة و متنوعة.

الهدف من هذه الدراسة هو عرض المظاهر الإحصائية، السريرية، التشخيصية، الجينية، و العلاجية لمرض السكري حديث الولادة. الادوات و الأساليب: هذه دراسة وصفية رجعية تشمل كل مرضى السكري في مصلحة داء السكري للأطفال بالمستشفى الجامعي للأطفال بمدينة الرباط، اللذين تم تشخيصهم قبل الشهر السادس في الفترة الممتدة ما بين يناير 2006 و فبراير 2015.

النتائج: شملت دراستنا 13 مريض تم تشخيص إصابتهم بداء السكري قبل الشهر السادس من العمر.

77% من المرضى كان لهم تاريخ عائلي لمرض السكري، تم العثور على زواج الأقارب في 54%. وتأخر النمو داخل الرحم في 38% من الحالات. يمثل الاجتفاف، التقيؤ، الإسهال و فرط التبول الأعراض الأساسية أثناء التشخيص في معظم الحالات.

62% من الحالات كانوا تحت وطأة الحامض الكيتوني السكري، لكن فقط 46% تم تشخيص إصابتهم بداء السكري أو الحامض الكيتوني السكري منذ بداية الإستشفاء. معدل الببتيد "س" كان منخفضا عموما، و لم يتم العثور على مؤشرات المناعة الذاتية لدى أي من المرضى الذين تم اختبارهم. في هذه الدراسة لم يتم تسجيل أي حالة عدم تخلق البنكرياس.

في دراستنا، هناك هيمنة واضحة للإضطرابات الجينية المتنحية، و تمثل طفرات الجينات EIF2AK3 و INS 47% من مجموع الأسباب الوراثية.

تم العثور على خلل في الجين ABCC8 في حالتين فقط، حيث أن احدهما يحمل طفرة مرشحة للتسبب في متلازمة DEND [تأخر في النمو، والصرع، ومرض السكري حديثي الولادة]، و قد تم بدء العلاج بالأدوية المضادة للسكري لدى هذا المريض.

يمثل انخفاض السكر في الدم و الأمراض المرافقة لداء السكري في إطار متلازمات معينة المشاكل الرئيسية لمعظم مرضانا.

خاتمة: هناك اختلاف بين الأسباب الجينية المسؤولة عن داء السكري حديث الولادة في سياقنا و نظيرها في الدول الأوروبية و البريطانية، و ذلك راجع ربما إلى ارتفاع نسبة زواج الأقارب في بلدنا. ومع ذلك فإن البحث عن طفرات في الجينات KCNJ11 و ABCC8 يظل ضروريا نظرا لما لهما من تأثير إيجابي على طرق العلاج و التحسين من حدة المرض.

الكلمات المفتاحية : داء السكري حديث الولادة - الأسباب الوراثية - طفرات القنوات البوتاسية الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات - متلازمة وولكوت غاليسون - متلازمة إيكس - الأدوية المضادة للسكري

ANNEXES

Annexe 1: Fiche d'exploitation

· Identité :

nom/prénom :

Age :

Sexe :

Origine :

Niveau socio-économique :

- **Motif d'hospitalisation :**

- **Antécédents:**

Grossesse : suivie non suivie

Déroulement : Anamnèse infectieuse :

Maladies au cours de la grossesse

Prise médicamenteuse au cours de la grossesse

Age gestationnel :

Accouchement : médicalisé VB VH Indication :

Poids à la naissance :

Alimentation : allaitement au sein , allaitement artificiel , diversification :

Vaccination :

Consanguinité des parents : consanguin 1er degré 2ème degré

Cas similaire dans la famille :

Histoire familiale de diabète

Autres :

- **Age de diagnostic :**

- **Motif de consultation**

- **Premier diagnostic évoqué**

- **Histoire de la maladie :**

- Date et âge de début des signes cliniques :

- Mode d'installation : brutal, progressif

- Polyurie :

- Vomissement :

- Diarrhée :

- fièvre :

- État général :

- Troubles de conscience :

- Autres signes :

- Délai entre début des symptômes et la première consultation :

- Délai entre début des symptômes et la première hospitalisation :

- **Examen clinique :**

Conscience

Poids : Kg (DS) ; taille : cm(DS)

Température : ; FR : ; FC : ; TA

Déshydratation : ; gravité :

Glycémie capillaire : ; Acétonurie : ; Glycosurie :

Autres :

- **Bilan paraclinique :**

Examen biologique :

.NFS :

.Ionogramme sanguin :

.Bilan lipidique :

.Bilan hépatique :

.Bilan thyroïdien : ; Ac anti-TPO

.Peptide C :

. Insulinémie :

. Ac anti-GAD: ; Ac anti-ilots : ; Ac anti-insuline:

. HbA1C initial :

. Ac anti-transglutaminases

Imagerie :

.Echographie du pancréas : / TDM du pancréas

. Radiographie osseuse : *Bassin : *Rachis

. Autres :

Etude Génétique : Lieu : ; Resultats :

Autres :

- **Traitement :**

. Perfusion : ; durée de la perfusion

. Insulinothérapie : mode d'administration : SAP ; SC ; Pompe à Ins

Dose initiale : ui/kg/jr

. Autres :

- **Evolution :**

.Age actuel

. Date de la dernière consultation :

. DSP : poids : Kg (DS) ; Taille : cm (DS)

. Développement Psychomoteur :

. Contrôle glycémique : carnet tenu ; Hypoglycémies : Maj Min

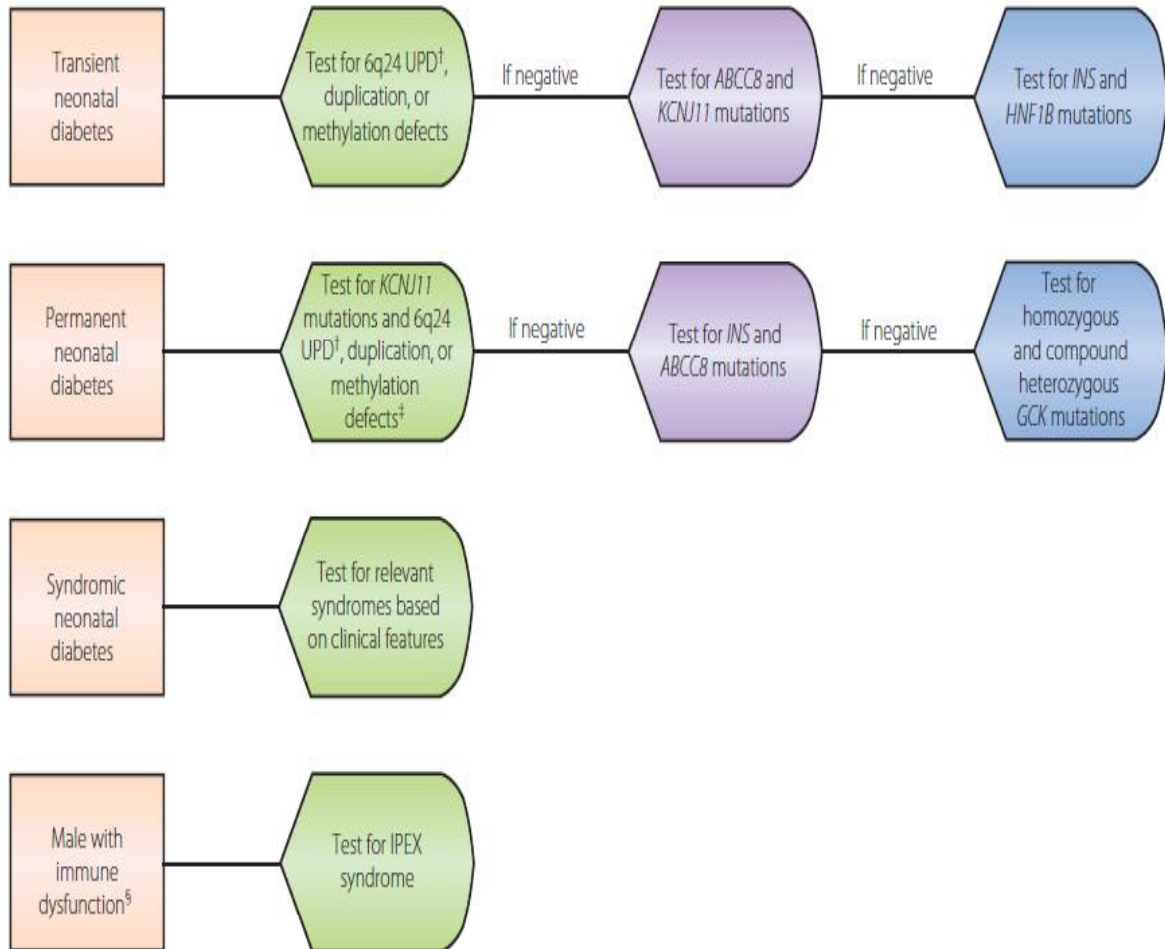
Cétoses :

. Besoin en insuline (ui/kg/jr) :

. HbA1C (%) :

. Autres maladies associées et l'âge de leur apparition :

ANNEXE 2: APPROCHE A L'ANALYSE GENETIQUE :



REFERRENCES

1. Anglina Kataria, Resmy Palliyil Gopi, Pradeep Mally, Bina Shah ; Neonatal diabetes mellitus: current perspective ; Research and Reports in Neonatology 2014;4 55-64
2. I. Flechtner, M. Vaxillaire, H. Cavé, P. Froguel, M. Polak ; Neonatal diabetes: a disease linked to multiple mechanisms ; Archives de pédiatrie 14 (2007) 1356-1365
3. M.Polak , C. Metz, H.Cavé ; Diabète sucrés neonatal ; Endocrinologie-Nutrition ; 10-370-D40, 2014
4. Khalid Hussain ; Congenital hyperinsulinism and neonatal diabetes mellitus; Rev Endocr Metab Disord (2010) 11:155-156 (80)
5. J. Grulich-Henn, V. Wagner, A. Thon, E. Schober et Al, Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV), Diabet. Med. 27, 709-712 (2010)
6. Chantal Metz, Hélène Cavé, Anne Marie Bertrand et Al; Neonatal diabetes mellitus: Chromosomal analysis in transient and permanent cases; the journal of pediatrics (2002) volume 141, number 4
7. D. Iafusco · O. Massa · B. Pasquino et Al; Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births; Acta Diabetol (2012) 49:405-408
8. Michel Polaka, Julian Shield; Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus; Seminars in Neonatology (2004) 9, 59-65
9. Catherine Diatloff-Zito , Eve Marquis; Diabète néonatal et diabète du nourrisson insulino-dépendants: aspects génétiques et physiopathologiques, implications ; Pathol Biol 2002 ; 50 : 233-42 (49)
10. S. Slingerland, B. M. Shields, S. E. Flanagan et Al; 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) 52:1683-1685.

11. Habeb AM, Al-Magamsi MSF, Eid IM et Al ; Incidence, genetics, and clinical phenotype of permanent neonatal diabetes mellitus in northwest Saudi Arabia; *Pediatric Diabetes* 2011
12. Karen Temple & Julian P. H. Shield; 6q24 transient neonatal diabetes; *Rev Endocr Metab Disord* (2010) 11:199–204
13. Mark A. Sperling, MD; Neonatal Diabetes Mellitus; *Pediatric Endocrinology* (Fourth Edition); CHAPTER 9 – Neonatal diabetes mellitus; 2014, Pages 277–290.e1
14. K. Busiah, J. Beltrand, L. Vaivre–Douret, S. Drunat, R. Scharfmann, H. Cavé, M. Polak ; Diabètes sucrés néonataux ; EMC – Endocrinologie–Nutrition 1 Volume 0 > n°0 > xxx 2014
15. D. J. G. Mackay · A.–M. Coupe · J. P. H. Shield · J. N. P. Storr · I. K. Temple · D. O. Robinson; Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus; *Hum Genet* (2002) 110 :139–144 DOI 10.1007/s00439-001-0671-5
16. Temple IK, Shield JP; Transient neonatal diabetes a disorder of imprinting; *J Med Genet.* 2002; 39: 872–5.
17. I. Karen Temple, Rebecca J. Gardner et Al; Transient Neonatal Diabetes Widening the Understanding of the Etiopathogenesis of Diabetes; *DIABETES, VOL. 49, AUGUST 2000*
18. A. Varrault, E. Ciani, F. Apiou, B. Bilanges, A. Hoffmann, C. Pantaloni, J. Bockaert, D. Spengler, and L. Journo; hZAC encodes a zinc finger protein with antiproliferative properties and maps to a chromosomal region frequently lost in cancer; *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jul 21, 1998; 95(15): 8835–8840
19. Takahiro Arima,1 Robert A. Drewell, Mitsuo Oshimura et Al; A Novel Imprinted Gene, HYMAI, Is Located within an Imprinted Domain on Human Chromosome 6 Containing ZAC; *Genomics* 67, 248–255 (2000)

20. Fergusson AW, Milner RDG, Naidu SH. Transient neonatal diabetes ; mellitus in sibs. Arch Dis Child 1971; 46 : 724–9.
21. 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
22. 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 ; 2009, vol. 13, no1, pp. 36–42.
23. Cresio Alves , Sarah E. Flanagan , Sian Ellard , Deborah J. Mackay
Clinical and molecular basis of transient neonatal diabetes mellitus in Brazilian children; diabetes research and clinical practice 97 (2 0 1 2) e 4 1 – e 4 4 (4)
24. L. E. Docherty & S. Kabwama & A. Lehmann et Al; Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype–phenotype correlation in an international cohort of patients; Diabetologia (2013) 56:758–762
25. Hélène Cavé, Michel Polak, Séverine Drunat et Al; Refinement of the 6q Chromosomal Region Implicated in Transient Neonatal Diabetes DIABETES, VOL. 49, JANUARY 2000
26. Gardner RJ, Mackay DJG, Mungall AJ et Al ; An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus ; Hum Mol Genet 9:589–596y
27. Mackay DJ, Boonen SE, Clayton–Smith J et Al; A maternal hypométhylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus; Hum Genet ; 2006 120(2):262–9.
28. Rubio–Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR et Al; The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents; Pediatric Diabetes 2014: 15 (Suppl. 20): 47–64.

29. SUSANNE E. BOONEN, DEBORAH J.G. MACKAY, JOHANNE M.D et Al; Transient Neonatal Diabetes, ZFP57, and Hypométhylation of Multiple Imprinted Loci A detailed follow-up; *Diabetes Care* 36:505-512, 2013
30. Oscar Rubio-Cabezas, Sian Ellard ; Diabetes Mellitus in Neonates and Infants: Genetic Heterogeneity, Clinical Approach to Diagnosis, and Therapeutic Options; *Horm Res Paediatr* 2013;80:137-146
31. M.Polak, K.Busiah, C.Metz, H.Cavé ; Diabètes sucrés neonatal ; EMC-Endocrinologie Nutrition 2014; 10-366-E-15.
32. Sarah E. Flanagan, Ann-Marie Patch, Deborah J.G. Mackay et Al; Mutations in ATP-Sensitive K_v Channel Genes Cause Transient Neonatal Diabetes and Permanent Diabetes in Childhood or Adulthood; *DIABETES*, VOL. 56, JULY 2007
33. Ashcroft, F. M. (2005). ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest*, 115, 2047-2058.
34. Garin, I., Edghill, E. L., Akerman, I., et al. (2010). Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 3105-3110.
35. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2905-8.
36. 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.
37. Proks P, Arnold AL, Larkin B et al; A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor; *Hum Mol Genet*. 2006;15:1793-800.
38. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations, as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15040-15044.

39. M. Di Benedetto, O. Richard, P. Péliissiera et Al ; Diabète néonatal permanent par mutation récessive du gene de l'insuline : une observation familiale ; Archives de Pédiatrie 2013;20:199–202
40. Masahiro Nishi, Kishio Nanjo; Insulin gene mutations and diabetes; Journal of Diabetes Investigation Volume 2 Issue 2 April 2011
41. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008;118:2148–56.
42. Meur G, Simon A, Harun N. Insulin gene mutations resulting in early onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes* 2010;59:653–61
43. Rochelle N Naylor, Siri Atma W Greeley, Graeme I Bell et Al; Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus; Journal of Diabetes Investigation Volume 2 Issue 3 June 2011
44. Njolstad, P. R., Sovik, O., Cuesta-Munoz, A., et al. (2001). Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*, 344, 1588–1592.
45. Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H ; Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*. 1994 Oct 13; 371(6498):606–9.
46. Daniella A. Babu , Tye G. Deering , Raghavendra G. Mirmira ; A feat of metabolic proportions: Pdx1 orchestrates islet development and function in the maintenance of glucose homeostasis; *Molecular Genetics and Metabolism* 92 (2007) 43–55
47. Stoffers DA, Stanojevic V, Habener JF. Insulin Promoter Factor-1 gene mutation linked to early onset type 2 diabetes mellitus directs expression of dominant negative isoprotein. *J Clin Invest* 1998;102:232–41

48. M.F. Offield, T.L. Jetton, P.A. Labosky et Al; Wright, Pdx-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum; *Development* 122 (1996) 983-995.
49. De Franco, E., Shaw-Smith, C., Flanagan, S. E., et al. (2013). Biallelic PDX1 (insulin promoter factor 1) mutations causing neonatal diabetes without exocrine pancreatic insufficiency. *Diabet Med*, 30, e197-e200.
50. Stoffers, D. A., Zinkin, N. T., Stanojevic et al. (1997). Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet*, 15, 106-110.
51. Schwitzgebel, Mamin, A. Brun, et al. (2003). Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 4398-4406.
52. Thomas, I. H., Saini, N. K., Adhikari, A., et al. (2009). Neonatal diabetes mellitus with pancreatic agenesis in an infant with homozygous IPF-1 Pro63fsX60 mutation. *Pediatr Diabetes*, 10, 492-496.
53. T. Ulinsk, A. Bensman, S. Lescure; Les anomalies de l'hépatocyte nuclear factor (HNF)-1b : mécanismes biologiques, phenotypes et conséquences cliniques Abnormalities of hepatocyte nuclear factor (HNF)-1b: Biological mechanisms, phenotypes, and clinical consequences; *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1049-1056
54. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2703-8.
55. Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M (2009) GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E985-E992

56. F. H. Sansbury & S. E. Flanagan & J. A. L. Houghton & Al; SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion; *Diabetologia* (2012) 55:2381–2385
57. Guillam M–T, Hümmler E, Schaerer E et al (1997) Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut–2. *Nat Genet* 17:327–330
58. Wolcott CD, Rallison MV: Infancy–onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr* 1972, 80:292–297.
59. Valerie Senee, Krishna M. Vатtem, Marc Delepine et Al ; *Brief Genetics Report* Wolcott–Rallison Syndrome Clinical, Genetic, and Functional Study of *EIF2AK3* Mutations and Suggestion of Genetic Heterogeneity; *DIABETES*, VOL. 53, JULY 2004
60. Shruti Khare & Manjunath Ramappa Goroshi et Al; Wolcott Rallison Syndrome: A Rare Inherited Diabetes Mellitus ; *Indian J Pediatr* 2014
61. Julier and Nicolino; Wolcott–Rallison syndrome ; *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:29
62. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2–alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott–Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000;25:406–9.
63. Wek RC, Cavener DR: Translational control and the unfolded protein response. *Antioxid Redox Signal* 2007, 9:2357–2371.
64. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M: The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008, 29:42–61.
65. S Brickwood, D T Bonthron, L I Al–Gazali et Al; Wolcott–Rallison syndrome: pathogenic insights into neonatal diabetes from new mutation and expression studies of EIF2AK3 ; *J Med Genet* 2003;40:685–689

66. Wei J, Sheng X, Feng D, McGrath B, Cavener DR: PERK is essential for neonatal skeletal development to regulate osteoblast proliferation and differentiation. *J Cell Physiol* 2008, 217:693–707.
67. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, Flanagan SE, et al; Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4162–70.
68. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982;100:731–7.
69. Ephrat Levy-Lahad, MD, and Robert S. Wildin; Neonatal diabetes mellitus, enteropathy, thrombocytopenia, and endocrinopathy: Further evidence for an X-linked lethal syndrome; *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*
APRIL 2001
70. Keisuke Otsubo, Hirokazu Kanegane , Yoshiro Kamachi et Al; Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4 +CD25 +CD127 low) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome ; *Clinical Immunology* (2011) 141, 111–120
71. Eleonora Gambineri, Sara Ciullini Mannurita, Helen Robertson; Gut immune reconstitution in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome after hematopoietic stem cell transplantation; *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan; 135(1): 260–262.e8.
72. J.D. Fontenot, M.A. Gavin, A.Y. Rudensky, Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells, *Nat. Immunol.* 4 (2003) 330–336.
73. L.A. Schubert, E. Jeffery, Y. Zhang, F. Ramsdell, S.F. Ziegler,; Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 37672–37679.

74. Marabelle, M. Meyer, F. Demeocq, A. Lachaux ; De l'Ipex à foxp3 : une nouvelle contribution de la pédiatrie à la compréhension du système immunitaire ; Archives de Pédiatrie 2008;15:55–63
75. Eva d'Hennezel, Khalid Bin Dhuban, Troy Torgerson; The immunogenetics of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX syndrome); J Med Genet 2012;49:291–302
76. Taha, D., Barbar, M., Kanaan, H., et al. (2003). Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A*, 122A, 269–273.
77. Kristin Lichti-Kaiser, Gary ZeRuth and Anton M Jetten; Transcription Factor Gli-Similar 3 (Glis3): Implications for the Development of Congenital Hypothyroidism; J Endocrinol Diabetes Obes 2(2): 1024.
78. Valerie M Schwitzgebel; Many faces of monogenic diabetes ; J Diabetes Invest 2014; 5: 121–133
79. Kim Y-S, Kang HS, Takeda Y, et al. Glis3 regulates neurogenin 3 expression in pancreatic b-cells and interacts with its activator, Hnf6. *Mol Cells* 2012; 34: 193–200.
80. Dimitri P, Warner JT, Minton JAL, et al. Novel GLIS3 mutations demonstrate an extended multisystem phenotype. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 437–443
81. 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: 682–687
82. Weedon, M. N., Cebola, I., Patch et Al; Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nature Genet.* 46: 61–64, 2014

83. Krapp A, Knofler M, Ledermann B, et al. The bHLH protein PTF1-p48 is essential for the formation of the exocrine and the correct spatial organization of the endocrine pancreas. *Genes Dev* 1998; 12: 3752-3763.
84. Sellick, G. S., Barker, K. T., Stolte-Dijkstra, I., et al. (2004). Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet*, 36, 1301-1305.
85. Hoveyda N, Shield JP, Garrett C, et al. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. *J Med Genet* 1999;36:700-4.
86. Smith, S.B., Qu, H.Q., Taleb, N., Kishimoto, N.Y., Scheel, D.W. et Al . Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature* 463, 775-780
87. Mitchell, J., Punthakee, Z., Lo, B., et al. (2004). Neonatal diabetes, with hypoplastic pancreas, intestinal atresia and gall bladder hypoplasia: search for the aetiology of a new autosomal recessive syndrome. *Diabetologia*, 47, 2160-2167.
88. Esther J. Pearl , Zeina Jarikji , Marko E. Horb ; Functional analysis of Rfx6 and mutant variants associated with neonatal diabetes; *Developmental Biology* 351 (2011) 135-145
89. Spiegel, R., Dobbie, A., Hartman, C., et al. (2011). Clinical characterization of a newly described neonatal diabetes syndrome caused by RFX6 mutations. *Am J Med Genet A*, 155A, 2821-2825.
90. Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, et al. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1607-1611

91. Pinney SE, Oliver-Krasinski J, Ernst L, et al. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1960–1965.
92. Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, et al. Permanent neonatal diabetes and enteric anendocrinosis associated with biallelic mutations in *NEUROG3*. *Diabetes* 2011; 60: 1349–1353.
93. Wang J, Cortina G, Wu SV, et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2006; 355: 270–280.
94. Jensen JN, Rosenberg LC, Hecksher-Sørensen J, et al. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2007; 356: 1781–1782 authorreply1782.
95. Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, et al. *GATA6* haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet*. Nature Publishing Group; 2011; 44: 20–22.
96. De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, International NDM Consortium, Hattersley AT, et al. *GATA6* mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes* 2013; 62: 993–997.
97. Ketola I, Otonkoski T, Pulkkinen M-A, et al. Transcription factor *GATA-6* is expressed in the endocrine and *GATA-4* in the exocrine pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 226: 51–57.
98. Bonnefond A, Sand O, Guerin B, et al. *GATA6* inactivating mutations are associated with heart defects and, inconsistently, with pancreatic agenesis and diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 2845–2847.

99. G.Catli, A. Abaci, S.E. Flanagan et Al; A novel *GATA6* mutation leading to congenital heart defects and permanent neonatal diabetes: A case report ; *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 370–374.
100. M. Nicolino ; Diabète neonatal; *Arch Pédiatr*; 8 suppl 2 : 340–1(2001)
101. Martine Vaxillaire, Amélie Bonnefond, Philippe Froguel ;
The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis; *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (2012) 171–187
102. K. Busiah, L. Vaivre–Douret, C. Yachi, H. Cavé, M. Polak ; Diabètes sucrés du très jeune enfant Early onset diabetes mellitus ; *Archives de Pédiatrie* 2013;20: S117–S126
103. Busiah K, Drunat S, Vaivre–Douret L, et al. Neuropsychological dysfunction and neurodevelopmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013
104. Flanagan, Sarah. Transient neonatal diabetes [internet]. 2014 Aug 13; *Diapedia* 41040851198 rev. no. 23.
105. Sylvie Tenoutasse, Harry Dorchy ; Diabètes néonataux : un cas d'agénésie des cellules β et suivi pendant 38 ans d'un diabète néonatal permanent Neonatal diabetes: a case of pancreatic β cell agenesis and a 38-year follow-up of a permanent neonatal diabetes mellitus ; *Rev Med Brux* 2010 ; 31 (Suppl) : S 109–12
106. Poonam Singh & Sudha Chandrashekhar Rao & Ruchi Parikh; Neonatal Diabetes with Intractable Epilepsy: DEND Syndrome; *Indian J Pediatr* 2014
107. Quan Y, Barszcyk A, Feng ZP, Sun HS. Current understanding of KATP channels in neonatal diseases: focus on insulin secretion disorders. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32:765–80.

108. Stephan Fosel; Transient and permanent neonatal diabetes; Eur J Pediatr (1995) 154:944–948
109. Ayhan Abac, Cem Hasan Razi, Osman Özdemir et Al; Neonatal Diabetes Mellitus Accompanied by Diabetic Ketoacidosis and Mimicking Neonatal Sepsis: A Case Report; J Clin Res Pediatr Endocrinol. Sep 2010; 2(3): 131–133.
110. R.P. RADERMECKER, M.P. HERMANS, D.A. LEGRAND, A.J. SCHEEN ; L'INSULINOTHÉRAPIE PAR POMPE EXTERNE À PERFUSION CONTINUE D'INSULINE ; Rev Med Liege 2005; 60 : 5–6 : 329–334
111. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med. 2006;355(5):467–477.
112. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et Al; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. Diabetes Care. 2008;31(2):204–209.
113. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders–Algra M et Al; Improved motor development and good long–term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early–onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. Diabetologia. 2006;49(11):2559–2563.
114. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, et al. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. Diabet Med. 2008;25(3):277–281. (repeté 104)
115. RESHMA P. SHAH, KAREN SPRUYT, BRIGETTE C. KRAGIE et Al; Visuomotor Performance in KCNJ11 Related Neonatal Diabetes Is Impaired in Children With DEND–Associated Mutations and May Be Improved by Early Treatment With Sulfonylureas ; Diabetes Care 35:2086–2088, 2012

116. Greeley SA, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(1):13-19
117. Kumaraguru J, Flanagan SE, Greeley SA, et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide: a previously unreported side effect. *Diabetes Care.* 2009;32(8): 1428-1430.
118. Lawrence Blonde, Andrew J. Karter; Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing ; *The American Journal of Medicine* (2005) Vol 118 (9A), 205-265
119. M. Polak, J.-J. Robert ; *Prise en charge du diabète sucré chez l'enfant ; EMC pédiatrie* 2009 ; 4-106-A-30
120. Akiko Furuya , Shigeru Suzuki , Masafumi Koga; HbA1c can be a useful glycemic control marker for patients with neonatal diabetes mellitus older than 20 weeks of age; *Clinica Chimica Acta* 436 (2014) 93-96
121. Shigeru Suzuki, Masafumi Koga ; Glycemic control indicators in patients with neonatal diabetes mellitus; *World J Diabetes* 2014 April 15; 5(2): 198-208
122. H. Ben Hamouda, F. Chioukh , B. Boussetta et Al; Évolution à long terme d'un diabète néonatal permanent chez un enfant tunisien ; *Annales d'Endocrinologie* 71 (2010) 314-319
123. Bappal B, Raghupathy P, de Silva V, Khusaiby SM. Permanent neonatal diabetes mellitus: clinical presentation and epidemiology in Oman. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F209 - 12
124. Mousa A. Abujbara , Mohammed I. Liswi , Mohammed S. El-Khateeb , Sarah E. Flanagan , Sian Ellard and Kamel M. Ajlouni; Permanent neonatal diabetes mellitus in Jordan; *J Pediatr Endocr Met* 2014; aop

125. Barbara Wiedemanna, Edith Schoberb, Thomas Waldhoer; Incidence of neonatal diabetes in Austria—calculation based on the Austrian Diabetes Register; *Pediatric Diabetes* 2010; 11: 18–23.
126. KARL ERNST, VON MÜHLENDAHL, HEINER HERKENHOFF ; LONG-TERM COURSE OF NEONATAL DIABETES; *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*
127. Abdelhadi M Habeb, Sarah E Flanagan, Asma Deeb et Al; Permanent neonatal diabetes: different aetiology in Arabs compared to Europeans; *Arch Dis Child* 2012;97:721–723.
128. Ozbek MN, Senée V, Aydemir S et Al; Wolcott–Rallison syndrome due to the same mutation (W522X) in EIF2AK3 in two unrelated families and review of the literature. *Pediatric Diabetes* 2010, 11:279–285.
129. Castelnau P, Le Merrer M, Diatloff–Zito C, Marquis E, Tete MJ, Robert JJ: Wolcott–Rallison syndrome: a case with endocrine and exocrine pancreatic deficiency and pancreatic hypotrophy. *Eur J Pediatr* 2000,159:631–613.
130. Bin–Abbas B, Al–Mulhim A, Al–Ashwal A: Wolcott–Rallison syndrome in two siblings with isolated central hypothyroidism. *Am J Med Genet* 2002, 111:187–190.
131. R. Savova, M. Arshinkova, J. Houghton, Clinical Case of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X–Linked (IPEX) Syndrome with Severe Immune Deficiency and Late Onset of Endocrinopathy and Enteropathy; Hindawi Publishing Corporation *Case Reports in Medicine* Volume 2014, Article ID 564926, 5 pages
132. Laura Passerini, Francesca R. Santoni de Sio, Matthew H et Al ; Gene/Cell Therapy Approaches for Immune Dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X–Linked Syndrome ; *Current Gene Therapy*, 2014, 14, 422–428
133. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X–linked syndrome) *The Journal of Pediatrics*. 2005;147(2):256–259

134. Laura Passerini, Eva Rossi Mel, Claudia Sartirana et Al ; CD4+ T Cells from IPEX Patients Convert into Functional and Stable Regulatory T Cells by FOXP3 Gene Transfer; Science Translational Medicine Vol 5 Issue 215 215ra174, December 2013
135. R S Wildin, S Smyk-Pearson, A H Filipovich; Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome; J Med Genet 2002;39:537-545
136. Emma L. Edghill, Sarah E. Flanagan, Ann-Marie Patch et Al; Insulin Mutation Screening in 1,044 Patients With Diabetes : Mutations in the *INS* Gene Are a Common Cause of Neonatal Diabetes but a Rare Cause of Diabetes Diagnosed in Childhood or Adulthood; DIABETES, VOL. 57, APRIL 2008.
137. It. Dorchy, H. Ooms, and H. Loeb; Permanent Neonatal Diabetes mellitus: A Case Report with Plasma Insulin Studies; Z. Kinderheilk. 118, 271--281 (1975)
138. Poovazhagi Varadarajan, Thangavelu Sangaralingam; Clinical Profile and Outcome of Infantile Onset Diabetes Mellitus in Southern India; INDIAN PEDIATRICS, VOLUME 50__AUGUST 15, 2013.
139. Metz C, Gueguen-Giroux B, Polak M et Al; Neonatal Diabetes Mellitus: clinical description of large cohort of permanent and transient cases. European society for pediatric endocrinology, Bruxelles sept 2000; 53 (suppl2): 140
140. SIRI ATMA W. GREELEY, PRIYA M. JOHN et Al; The Cost-Effectiveness of Personalized Genetic Medicine The case of genetic testing in neonatal diabetes; Diabetes Care 34:622-627, 2011