



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ Λ +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°210/21

HYPREINSULINISME CONGÉNITAL CHEZ 5 PATIENTS MAROCAINS: PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE GÉNÉTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/06/2021

PAR

MLLE. AMASDL BOUCHRA

Née le 11 Mars 1991 à Khenifra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hyperinsulinisme – Diazoxide – Gène – Retard psychomoteur – Insuline

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA PRÉSIDENT

Professeur de Pédiatrie

Mme. ABOURAZZAK SANA RAPPORTEUR

Professeur de Pédiatrie

Mme. BOUGUENOUCHE LAILA

Professeur agrégé de Génétique

Mme. CHAOUKI SANA } JUGES

Professeur de Pédiatrie

Mme. HMAMI FOUZIA

Professeur agrégé de Pédiatrie

PLAN

INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODES	9
I. Objectifs	10
II. Matériel	10
OBSERVATIONS	11
I. Observation1	12
II. Observation 2	18
III. Observation 3	25
IV. Observation 4	31
V. Observation 5	32
RESUME DES OBSERVATIONS	33
RESULTATS	41
I. Données épidémiologiques	42
a. L'âge de début de la maladie	42
b. L'âge à l'admission	43
c. Le sexe	43
II. Les données cliniques	44
a. Les antécédents	44
b. La présentation clinique d'hypoglycémie dans notre étude	46
III. Données paracliniques	48
a. Biochimie	48
b. Imagerie et EEG.....	49
IV. Données thérapeutiques	50
V. Effet secondaire de diazoxide	50
VI. Evolution -Complications	51
Discussion Premire partie	52
A. Rappel anatomique	53
I . Introduction	53
II. Configuration, description et situation du pancréas	53
III. Les dimensions du pancréas et des canaux excréteurs	54
IV. Vascularisation, innervation, drainage lymphatique du pancréas	54
1. Les artères	54

2. Les veines	55
3. Le drainage lymphatiques	56
4. Innervation	56
B. Rappel physiologique et physiopathologique	58
I. Notions fondamentales	58
1. La glycémie	58
2. L'Insuline	58
II. Mécanismes de la régulation de la glycémie lors de la transition de la vie fœtale à la naissance	61
1. Homéostasie glucidique fœtale	61
III. L'hypoglycémie néonatale	66
1. Définition	66
2. Physiopathologie	66
C. Rappel histologique	68
Deuxième partie	70
L'hyperinsulinisme CONGENITAL	71
A. Définition	71
B. Epidémiologie	71
1. L'âge	71
2. Le sexe	71
3. La consanguinité	71
C. Clinique	72
1. La présentation clinique de l'hypoglycémie	72
2. Etiologies	73
3. Diagnostics différentiels	74
D. Biochimie	77
E. Imagerie	79
1. TEP -TDM au 18F- L-DOPA (PETSCAN)	79
2. EXAMENS DE RADIOLOGIE CONVENTIONNELLE	81
F. Génétique	83
1. Historique de la génétique	83
2. Les gènes impliqués	84
3. Le mode transmission	86

4. Mécanismes des lésions pancréatiques	86
5. Conseil génétique	86
G. Prise en charge thérapeutique	87
1. La prise en charge initiale	87
2. Traitement de fond de l'HI	88
2.1. Objectifs	88
2.2. Les moyens	89
3. Traitement chirurgical	93
4. Les indications	93
H. Evolution et complications	95
PERSPECTIVES	99
CONCLUSION ET RECOMMANDATION	100
RESUME	103
BIBLIOGRAPHIE.....	110

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: adrénocorticotrope hormone.
ADP	: adénosine diphosphate.
AGL	: acides gras libres.
ASVS	: selective pancreatic arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling.
ATP	: adénosine triphosphate.
β OAG	: β oxydation mitochondriale des acides gras.
CPK	: créatinine phosphokinase.
DID	: Diabète insulino-dépendant.
DZX	: diazoxide.
DOPA	: dihydroxyphénylalanine.
EEG	: électroencéphalogramme.
GH	: growth hormone.
G6P	: glucose -6-phosphatase.
HI	: hyperinsulinisme.
HIC	: hyperinsulinisme congénital.
HIHA	: hyperinsulinisme hyperammoniémie.
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire.
IGF1	: insulin-like growth factor.
IGFBP1	: insulin-like growth factor binding protein 1.
IMC	: infirmité motrice cérébrale.
IM	: intramusculaire.
IPP	: inhibiteur de la pompe à protons.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.

IV	: intraveineuse.
KATP	: canal potassique ATP dépendant.
KIR6.2	: canal rectificateur du flux entrant du potassium.
NAD	: nicotinamide adénine dinucléotide.
PVS	: portal veinous sampling.
RPM	: retard psychomoteur.
SC	: sous cutanée.
SUR1	: gène du récepteur de la sulfonylurée type 1.
TDM	: tomodensitométrie.

INTRODUCTION

L'hyperinsulinisme congénital (HIC) est une maladie génétique rare, il est caractérisé par une dysrégulation de la sécrétion d'insuline qui conduit à des hypoglycémies modérées ou sévères et peut être responsable de graves complications principalement neurologique avec séquelles irréversibles ¹. Les différentes formes d'HIC représentent un groupe de maladies cliniquement, génétiquement et morphologiquement hétérogènes. Son incidence est estimée à un cas sur 50 000 par an dans les pays occidentaux et un cas sur 3000 dans certaines populations du moyen-orient ². La détection et la gestion précoce de l'hypoglycémie grave sont nécessaires pour minimiser le risque de séquelles neurologiques à long terme. ^{3,4}

La classification de l'HIC peut être envisagée en fonction de l'âge de début de la maladie (période néonatale ou première année de vie), de type anatomopathologique de la lésion pancréatique (diffuse, focale, atypique) et du mode de transmission génétique (sporadique, autosomique récessif ou plus rarement autosomique dominant). La cause la plus fréquente d'HIC est le dysfonctionnement du canal potassique ATP-dépendant des cellules bêta pancréatiques secondaire à des mutations inactivatrices sur les gènes codant pour ses deux sous unités. ⁵⁻⁷

La maladie se manifeste généralement pendant la période néonatale typiquement la première semaine de vie et seulement 10 % des cas ont un HIC d'apparition tardive. ⁸

A travers cette étude rétrospective et prospective descriptive à propos de 5 cas colligés à l'unité d'endocrinologie du service de pédiatrie et au service de néonatalogie du CHU HASSAN II Fès, nous allons mettre le point sur cette pathologie rare et ses complications neurologiques.

MATERIEL ET METHODES

I. Objectifs :

A travers cette étude rétrospective et prospective descriptive à propos de 5 cas colligés à l'unité d'endocrinologie du service de pédiatrie et au service de néonatalogie du CHU HASSAN II Fès, nous allons :

- ❖ Mettre le point sur cette pathologie rare et son retentissement neurologique et psychomoteur.
- ❖ Décrire ses aspects épidémiologiques, clinico-biochimiques, génétiques et thérapeutiques.
- ❖ Apprécier l'évolution des malades.
- ❖ Identifier ses complications neurologiques en vue de prévention.

II. Matériel :

Ce travail consiste en une étude rétrospective et prospective descriptive des observations de cinq cas suivis pour HI, colligés à l'unité d'endocrinologie pédiatrique du service de pédiatrie et au service de néonatalogie du CHU HASSAN II Fès durant une période de six ans allant de 2014 à 2019.

OBSERVATIONS

I. Observation1 :

Identité :

Il s'agit de H. CHADIA nourrisson de sexe féminin, âgée de sept mois, deuxième d'une fratrie de deux, d'une mère âgée de 28 ans, originaire et habitante à Fès, ramediste.

Le motif de consultation : crises convulsives à répétition sur hypoglycémies.

Les antécédents :

- La mère :
Gestité : 2.
Parité :2.
- Déroulement de grossesse et accouchement :
Grossesse bien suivie menée à terme.
Pas de notion de diabète gestationnel.
Accouchement par césarienne pour utérus cicatriciel.
- Bonne adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar >7/10)
- Poids de naissance : 4kg
- Vaccinée selon le programme national d'immunisation.
- Antécédent pathologique : hospitalisation à j4 de vie pour trouble de conscience sur hypoglycémie chiffrée à 0.2 g/l durant 5 jours.
- Issue des parents consanguins de premier degré.

L'histoire de la maladie :

Elle remonte à la période néonatale où la patiente a présenté une hypotonie plus refus de tétée évoluant dans un contexte d'apyrexie puis installation d'une cyanose avec trouble de conscience ce qui a motivé la famille à consulter à l'hôpital régional. Une mesure de la glycémie a été réalisée objectivant une hypoglycémie chiffrée à 0.43g/l. La patiente a été alors hospitalisée pendant cinq jours, bénéficiée d'un resucrage et vu son amélioration, la patiente a sorti. Première semaine plus tard la patiente a présenté des crises convulsives ce qui a motivé la famille à consulter au CHU HASSAN II Fès pour prise en charge.

L'examen clinique :

L'examen général :

- Le Poids : 8.50 kg (+1DS).
- La taille : 61 cm (-3DS).
- Le périmètre crânien : 40 cm (-3DS).
- La fréquence cardiaque : 100 battements par minute.
- La fréquence respiratoire : 26 cycles par minute.
- La température : 37 .4.
- La tension artérielle : 90mmhg/60mmhg
- Saturation en O2à l'air ambiant : 100%.

L'examen neurologique :

- Patiente hypotonique ne tient pas la tête, fontanelle antérieure normotendue.

L'examen pleuro- pulmonaire :

- Murmure vésiculaire bien perçue à l'auscultation.
- Vibrations vocales bien transmises à la palpation.
- Pas d'hyper- tympanisme ni matité à la percussion.

- Pas de râles ronflants ni crépitants ni sibilants.

L'examen cardio-vasculaire :

- B1-B2 : bien perçus.
- Systole, diastole : libres.
- Pas de bruit ni souffle à l'auscultation.

L'examen abdominal :

- Abdomen souple qui respire normalement
- Flèche hépatique : 8 cm, pas d'hépatomégalie.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Conclusion clinique

Nourrisson âgée de 7 mois ,2F2, ayant comme antécédent hospitalisée à J4 de vie pour un trouble de conscience sur hypoglycémie, admise pour des crises convulsives à répétition. L'examen clinique trouve un nourrisson hypotonique, ne tient pas la tête, le reste de l'examen clinique est normal.

Les diagnostics à évoquer :

- HI.
- Glycogénose type 1.
- Déficit de la β OAG.
- Déficit en cortisol.
- Déficit en GH.

Sur le plan biologique :

Résultats du bilan biochimique réalisé à la fin de l'épreuve du jeune de 3 heures

Réalisée le 18/09/2018 :

- Glycémie : 0.28 g/l (0.7-1.1).
- Lactatémie : 223mg /l (45-190).
- Ammoniémie :192.86 μ g/ dl +++++ (31-123).

- Cortisol :21.8 µg /dL (3.7–19.4)
- Peptide C :0.5nmol /L (0.3–1.7).
- Insulinémie :19.4 pmol/L (34.7 pmol /l –138.8 pmol /l).

Test au glucagon (tableau1) :

La glycémie initiale :0.11g/l

Tableau 1 : variation de la glycémie après injection du glucagon.

Temps en minute	0	10	20	30	60
Glycémie en g/l	0.27	0.57	0.56	0.63	0.48

Reste du bilan biologique réalisé le 14/09/2018 :

GOT: 43 UI/L

GPT :29 UI/L

Cholestérol total :1.77 g/l (1.5–2.2).

Triglycerides :2.06 g/l (0.3–1.5).

HDL cholestérol :0.16 g/l (0.4–0.6).

LDL cholestérol :1.2 g/l (0.8–1.6).

LDH :469

Acide urique :40.

Ionogramme urinaire : normal.

Bandelettes urinaires : absence de corps cétoniques.

Sur le plan radiologique :

- L'échographie abdominale : normale.
- La TDM cérébrale : élargissement des espaces sous arachnoïdiens marqué en fronto-temporal bilatéral en rapport avec un hygrome avec un discret élargissement des ventricules latéraux.
- L'EEG : tracé en faveur de lésions hypsarythmiques.

=> Au terme de ces investigations le diagnostic de l'HI a été retenu.

Le protocole thérapeutique adopté :

- La patiente a été mise sous ration de base.
- Resucrage si hypoglycémie.
- Mesures hygiéno-diététiques : fragmentation des repas, repas riches en sucres longs, allaitement itératif sucré.
- DZX :15 mg/kg/ jour en trois prises par jour.
- Dépakine :20 mg / kg/ jour.
- Sabryl 500 mg : ½ sachet *3 / jour.
- Urbanyl :0.5 mg / kg /jour.

L'évolution est marquée par :

- Elle a été hospitalisée le 1/02/2019 pour **détresse respiratoire apyrétique**.
L'examen clinique à l'admission : nourrisson hypotonique, apyrétique, saturation en O₂ à l'air ambiant : 90%, TRC : 3 secondes, FC :96 battements / min, signe de lutttes avec tirage intercostal et battement des ails de nez, râles ronflants, adénopathie latéro-cervicale droite de 1 cm de diamètre, mobile par rapport au plan superficiel et profond. Le Protocole thérapeutique adopté : Désobstruction nasale, oxygénothérapie, nébulisation, antibiothérapie, ration de base. Un prélèvement virologique a été réalisé chez elle objectivant une grippe A d'où son traitement par tamiflu avec

amélioration clinique.

- Elle a présenté le 11/10/2018 : des crises convulsives corrigées par resucrage + VALIUM et une polypnée avec encombrement bronchique dans un contexte d'apyrexie, et vu l'aggravation de son état la patiente est acheminée au déchocage pour prise en charge.
- Elle a présenté le 8/10/2018 : une hypoglycémie profonde mais asymptomatique chiffrée à 0.13 g/l et une hyperkaliémie à 5.9 mmol /l corrigée par kayexalate.
- La patiente a bénéficié de plusieurs séances de kinésithérapie respiratoire pour son encombrement bronchique.
- Accentuation des crises convulsives.
- **Retard psychomoteur** : absence de contrôle de la tête à l'âge de 9 mois et absence d'acquisition de la position assise à l'âge de 9 mois. Chez l'enfant avec un développement psychomoteur normal la tenue la tête et la position assise sont acquises à 3 mois et 6 mois respectivement.
- **Syndrome de West (spasmes infantiles) : encéphalopathie épileptique grave du nourrisson de 6 mois à 3 ans, triade caractéristique :**
 1. Des spasmes en salves : contraction brusque de la musculature axiale surtout en flexion.
 2. Stagnation régression psychomotrice.
 3. Hypsarythmie à l'E.E.G.

II. Observation 2 :

Identité :

Il s'agit de E. JANNAT nourrisson de sexe féminin âgée de trois mois, quatrième d'une fratrie de quatre.

Motif de consultation : hypoglycémies anarchiques.

Les antécédents :

- Mère : gestité :4 /parité :4.
- Déroulement de grossesse et accouchement :
Notion de diabète gestationnel.
Accouchement par voie basse médicalisée par ventouse.
- Le poids de naissance :4300g.
- Bonne adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar>7/10).
- Elle a été hospitalisée trois fois entre J7 et 1 mois de vie pour la prise en charge de crises convulsives sur hypoglycémies chiffrées à 0.25 g/l et mise sous dépakine 25mg/kg /jour.
- Issue des parents consanguins.

Histoire de la maladie :

Elle remonte à J7 de vie par installation de crises convulsives tonico-cloniques généralisées ce qui a motivé la famille à consulter aux urgences pédiatriques, une hypoglycémie chiffrée à 0.25 g/l a été objectivée et corrigée par resucrage au sérum glucosé 10%, Puis la patiente a sorti, mais vu la récurrence des crises convulsives la patiente a été hospitalisée dans notre formation en vue d'enquête étiologique.

L'examen clinique :

L'examen général :

- Les mensurations :
 - Poids : 6 kg (DS).
 - La taille : 60 cm (DS).
 - Le périmètre crânien : 40 cm (DS).
- La tension artérielle : 90mmhg/60mmhg.
- La fréquence cardiaque : 80 battements/minute.
- La fréquence respiratoire : 36cycles/ minute.
- La saturation en O₂ à l'air ambiant : 100%.

L'examen neurologique :

- Hypertonie axiale et périphérique.
- Reflexes ostéotendineux faibles.

=>**Syndrome pyramidal** : c'est l'association de troubles de la commande motrice, troubles de réflexes tendineux et cutanés et hypertonie spastique en rapport avec une atteinte de la voie motrice centrale (voie pyramidale ou voie cortico-spinale ou corticonucléaire).

L'examen otologique :

- Otorrhée purulente traitée par Otofa instillation 3 gouttes *3 par jour.

L'examen pleuro-pulmonaire :

- Murmure vésiculaire bien perçue à l'auscultation.
- Vibrations vocales bien transmises à la palpation.
- Pas de matité ni hypertympanisme à la percussion.
- Pas de râles sibilants, ronflants ni crépitants.

L'examen cardio-vasculaire :

- B1-B2 : bien perçus.
- Systole, diastole : libres.
- Pas de bruits surajoutés, ni souffles.

L'examen abdominale :

- Abdomen souple qui ne respire normalement surtout pas d'hépatomégalie.

La conclusion clinique :

Nourrisson de sexe féminin, âgé de trois mois, ayant comme antécédents : issue des parents consanguins, trois hospitalisations entre J7 et 1 mois pour crises convulsives sur hypoglycémies, admise pour la prise en charge de crises convulsives tonico-cloniques généralisées sur hypoglycémies profondes dans un contexte d'apyrexie. L'examen clinique trouve un syndrome pyramidal, Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Les diagnostics à évoquer :

- HI.
- Déficit de la β OAG.
- Glycogénose type 1.
- Déficit en GH.
- Déficit en cortisol.

Les examens complémentaires :

- Glycémie : 0.18g/l (0.6-1.0).
- Urée :0.31g/l (0.11 -0.38).
- Créatinine :3.0mg/l (4-7).
- Albumine :27.0g/l (35-52).
- Calcium :96mg/l (88-108).
- Sodium :135meq/l (135-145).

- Potassium :5.7meq/l (3.50–4.50).
- Chores :107meq/l (98–106).
- Numération formule sanguine (NFS) :
 - Hémoglobine :10.20 g/dl (11.50–15).
 - VGM :91.3fL (78– 88).
 - CCMH :33.3g /dl (32–36).
 - Leucocytes :13.32 10³ (7–12).
 - Polynucléaires neutrophiles : 3.25 10³ (3.50–6).
 - Lymphocytes :7.50 10³ (3.50–5).
 - Plaquettes : 319 10³ (150–400).
- GOT: 38UI/L(15–60).
- GPT :30UI/L (0–35).
- Phosphatases alcalines : 168UI/L (124–341).
- GGT: 31UI/L (15–132).
- Bilirubine totale :2mg/l (3–12).
- Bilirubine directe :1 mg/l (0 –2).
- Dosage de carnitine–acylcarnitine : normal.
- Dosage de l’hormone de croissance : normal.
- Bandelettes urinaires : absence des corps cétoniques.

Bilan métabolique à jeun réalisé le 14/01/2015 :

Tableau 2 : résultat du bilan métabolique à jeun.

Les éléments	A jeun	Valeurs normales
Cortisol	22.3µg/dL	3.7–19.4
Lactate	320 mg/l	45–190
Ammoniémie	83 µg/dl	31–123

Insulinémie et peptide c réalisés au moment de l'hypoglycémie le 20/01/2015 :

Insulinémie : 25.7 pmol /L (34.7–138.8)

Le peptide c : 0.44 nmol//L (0.3–1.5)

Le test au glucagon réalisé le 20/01/2015(tableau 3) :

Glucagon : 0.03mg /kg/jour.

Poids : 7kg soit 2cc en IV.

Tableau3 : résultat du test au glucagon.

Temps en minute	T10	T20	T30
Glycémie capillaire en g/l	1.1	1.22	1.27
Glycémie veineuse en g/l	0.65	0.9	0.93

Les explorations radiologiques :

- Échographie abdominale normale.
- Échographie transthoracique : normale.
- TDM abdominale : normale.
- Échocoeur : normal.
- TDM cérébrale : agénésie partielle du corps calleux.
- TDM abdominale : Hypertrophie pancréatique homogène sans lésions focales.

=> Au terme de ces investigations le diagnostic d'HI a été retenu.

Le Protocole thérapeutique :

Resucrage par **voie orale** au sérum glucosé 10% (SG 10%) si hypoglycémie sévère.

Mesures hygiéno-diététiques

DZX : 5–15mg/kg/jour :

- J1 :25mg/JOUR (28/02/2015).
- J2 :25mg*2 /JOUR (29/02/2015).
- J3 :25mg*3 /JOUR (30/02/2015).

Avec surveillance de la glycémie horaire chaque quatre heures.

Puis : 15 mg/kg/jour en trois prises par jour.

Artane 5mg : ½ CP*2 /jour.

Dépakine : 90 mg*2 /jour.

Haldol : 1 goutte*3 par jour.

Urbanyl : ½ CP *2 /jour.

Evaluation de la réponse au traitement :

Tableau 4 : évaluation de la réponse au DZX Chez notre patiente par mesure de la glycémie avant et après administration de la première dose de DZX.

	28/01/2015	29/01/2015	30/02/2015
Avant traitement	0.17 à 15h	0.56	1.21à8h
	0.57 à16 h30		0.79 à 9h45
Après traitement	0.64 à 17h 1.2 à 18 :30 h 1.31 à 22 :30 h 1.02 à 00 :30 h	0.78	1 à 13 h

Évolution :

- **Retard des acquisitions psychomotrices :** la position assise n'était pas acquise à l'âge de deux ans (normalement acquise à six mois), absence d'ébauche de langage.
- Elle a présenté le 24/09/2016 une hypoglycémie sévère avec trouble de conscience, à son arrivée aux urgences pédiatriques, elle a été resucrée par la sonde de gavage par sérum glucosé 10% avec amélioration de sa conscience.
- Elle a été hospitalisée le 19/10/2016 pour une diarrhée glaireuse qui a occasionné chez elle une déshydratation (5%-10%) avec insuffisance rénale fonctionnelle.
- La Patiente a présenté des hématomés corrigés promptement par mise en place d'une sonde gastrique et prescription d'IPP injectable.
- Au cours d'une hospitalisation, la patiente a installé une arthrite post-prélèvement fémoral et traitée par targocid 10 mg/ kg toutes les 12h pendant trois jours puis 10mg/kg/24h.
- Fracture de la clavicule et avis chirurgie pédiatrique.
- La patiente a présenté des crises de dystonies stéréotypées.
- La Patiente est suivie en service de pédiatrie, unité de neurologie pour IMC.
- Concernant l'hypertonie et l'alimentation l'évolution était comme suit :
- Nette Amélioration de l'hypertonie.
- A l'âge de 23 mois : elle avait un poids=10 kg (-DS) et une taille à la moyenne.
- Elle a commencé l'alimentation par voie orale d'où regain du poids 11kg/9.5 kg.
- Hypertrichose iatrogène consécutive au DZX.

III. Observation 3 :

Identité :

Il s'agit de G. ZIAD nourrisson de sexe masculin âgé de cinq mois, premier d'une fratrie de deux, d'une mère âgée de 35 ans, originaire et habitante à Meknès, ramediste.

Motif de consultation :

Crises convulsives sur hypoglycémies.

Les antécédents :

- Mère : gestité :2

Parité :2

- Grossesse de déroulement normal notamment pas de notion de diabète gestationnel.
- Accouchement par voie basse médicalisée.
- Bonne adaptation à la vie extra utérine (score d'Apgar >7/10).
- Poids de naissance :4kg.
- Allaitement maternel.
- Bien vacciné selon le programme national d'immunisation (PNI).
- Diversification alimentaire à six mois.
- Notion de tabagisme passif.
- Issu des parents non consanguins.

L'histoire de la maladie :

Elle remonte à l'âge de trois mois par installation de crises convulsives, strabisme, sueurs profuses et faim impérieuse, ce qui a motivé la famille à consulter au centre de santé, le patient a bénéficié d'un traitement symptomatique puis référé à l'hôpital Mohamed V pour complément de prise en charge, alors le patient a bénéficié d'un bilan biologique complet, revenant en faveur d'une hypoglycémie chiffrée à 0.5 g/l, puis référé dans notre formation pour prise en charge.

L'examen clinique :

Patient en assez bon état général

- Poids :6.5kg (DS).
- La taille : 66cm (DS).
- Le périmètre crânien :43 cm (DS).
- La température :37.
- Fréquence cardiaque :90 battements/minute.
- Fréquence respiratoire : 35 cycles/minute.
- La saturation à l'air ambiant :100%.

L'examen neurologique :

- Patient conscient.
- Pas de syndrome pyramidal.

L'examen pleuro-pulmonaire :

- Murmure vésiculaire bien perçue à l'auscultation.
- Vibrations vocales bien transmises à la palpation.
- Pas d'hyper- tympanisme ni matité à la percussion.
- Pas de râles ronflants, crépitants, ni sibilants.

L'examen cardio-vasculaire :

- B1-B2 bien perçus.
- Systole diastole libres.
- Pas de bruit, ni souffle à l'auscultation.

L'examen abdominal :

- Abdomen souple qui respire normalement.
- Pas de masse, ni hépatomégalie.

Le reste de l'examen somatique est sans anomalie.

Au total :

Il s'agit d'un nourrisson de 5 mois, ayant comme antécédent pathologique : la notion de strabisme à l'âge de trois mois, admis pour crises convulsives sur hypoglycémie chiffrée à 0.4 g/l. L'examen clinique trouve un patient stable sur le plan neurologique, hémodynamique et respiratoire, le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Diagnostics à évoquer :

- HI.
- Glycogénose type 1.
- Un défaut de la β OAG.
- Déficit en GH.
- Déficit en cortisol.

Le bilan biologique :

Tableau 5 : résultat du bilan biologique.

L'examen demandé	Résultat	Valeur normale
Glycémie	0.4 g /l	0.7-1.1
Protéine c réactive	11.30 mg	0-5
La natrémie	136 meq/l	135-145
La kaliémie	4.30 meq/l	3.5-5
La chlorémie	97meq/l	95-110
Acide urique	32	35-72
Triglycéride	1.88 mmol/l	0-1.5
Cortisol	19.1 ng/ml	54-287

Tableau 6 : résultat de l'hémogramme.

Bilan	Résultat	Valeurs de référence
Les hématies	4.92 10 ⁶ /mm ³	3.9-5.3
L'hémoglobine	10.50 g/dl	11.5-13.5
CCMH	34%	30-36
VGM	63μ ³	75-87
Leucocytes	8470/mm ³	5000-15000
Les plaquettes	494 10 ³ /mm ³	150 10 ³ -400 10 ³

- Test au glucagon :

Injection de 0.03 mg/kg du glucagon en IV et mesure de la glycémie veineuse à 10 min, 20min, 30min, 40 min de l'injection.

Tableau 7 : résultat du test au glucagon.

T en minute	10	20	30	40
Glycémie veineuse par g/l	0.51	0.73	0.81	0.9

- Insulinémie >34.7 pmol/L
- Peptide c élevé
- **Bandelettes urinaires : Absence de corps cétoniques**
- Examen cyto bactériologique des urines : absence d'infection urinaire

Le bilan radiologique :

- L'échographie abdominale : normale.
- La TDM abdominale : normale.
- La TDM cérébrale : normale.
- L'EEG : normal.

=>Au terme de ces investigations Le diagnostic d'HI a été retenu.

Prise en charge thérapeutique :

Les mesures hygiéno-diététiques :

- Fragmentation des repas.
- Repas riches en sucres lents.

Le traitement médicamenteux :

- DZX : 10 mg /kg/jour en deux prises.
- Dépakine :50 -50 -100.
- Urbanyl 10 mg : ¼- 0- ¼.
- Sabryl500 mg : ½- ½- ½.

- Evolution :

Généralement favorable, elle était marquée par :

- Développement psychomoteur normal.
- Pas de difficultés scolaires.
- Diminution de la fréquence des crises convulsives : la dernière crise remonte à un 1 an.
- Dégression de dose du proglycem®.
- L'Hypertrichose consécutive au DZX.
- Toujours suivi en service de pédiatrie pour HI.
- Toujours sous diazoxidum : Proglycem® 25mg 1gélule/2jours.
- Il est âgé actuellement de 9 ans.

IV. Observation 4 :

- Nouveau-né de sexe féminin, admis à J20 de vie pour une hypoglycémie persistante. La mère est G3P3, non diabétique, pas de consanguinité.
- L'accouchement était par césarienne pour une macrosomie. Le poids de naissance était de 4600g avec une bonne adaptation à la vie extra utérine (score d'Apgar >7/10). L'examen clinique avait retrouvé un faciès trisomique 21 et une petite omphalocèle. La surveillance systématique de la glycémie devant la macrosomie avait objectivé une hypoglycémie profonde avec des apports dépassant 10mg/kg/min.
- Biologiquement Le test au glucagon était positif. Le dosage d'insuline élevé > 34.7 pmol/L avec un rapport insuline sur glycémie élevé > 4. La cortisolémie et l'ACTH étaient élevés. L'échographie et l'IRM pancréatiques étaient normales. Le nouveau-né a été mis sous Diazoxide à 15 mg/kg/j en 3 prises.
- Evolution marquée par une normalisation progressive de la glycémie et arrêt du traitement intraveineux.
- Décès.

V. Observation 5 :

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de sexe masculin, premier d'une grossesse gémellaire de 35 semaines d'aménorrhées (SA). L'accouchement était par voie haute pour utérus cicatriciel et grossesse gémellaire, avec bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le poids de naissance était à 2500 grammes (50e percentile). À la 54e heure de vie, le nouveau-né a présenté une hypoglycémie à 0,32 g/L, avec des crises convulsives tonico-cloniques généralisées, pour lesquelles il était hospitalisé au service. L'examen clinique ne notait pas de dysmorphie faciale, ni d'hépatomégalie et pas de micropénis. Le nouveau-né a présenté durant son hospitalisation des hypoglycémies répétées, anarchiques et profondes allant jusqu'à 0,14 g/L, nécessitant des apports en glucose intraveineux très importants dépassant 10 mg/kg par minute. Le bilan réalisé en situation d'hypoglycémie a objectivé une insulïnémie à 51.38pmol/L (34.7–138.8), le peptide C à 0.47 nmol/L (0.3–1.7), avec un rapport insulïnémie/glycémie supérieur à 4. Le test au glucagon était positif (augmentation rapide de la glycémie après injection du glucagon). L'ACTH et la cortisolémie étaient élevées. La Growth hormone (GH) et IGF1 (Insulin-like Growth factor) étaient normaux. Les lactates, l'ammoniémie et le bilan hépatique étaient sans particularités. L'échographie abdominale ainsi que la TDM et l'IRM abdominale (pancréatique) étaient normales. La TDM cérébrale notait la présence d'hydrocéphalie avec des plages hypodenses diffuses en rapport avec l'anoxie périnatale. Le nouveau-né a été mis sous diazoxide à la dose de 12 mg/kg par jour en 4 prises, avec une bonne évolution : normalisation progressive de la glycémie permettant l'arrêt de l'apport glucidique intraveineux. L'HI a été mis sur le compte de l'anoxie périnatale. L'évolution était marquée par l'apparition d'une hypertrichose surtout au niveau du front comme complication dû au diazoxide.

RESUME DES OBSERVATIONS

Observations		Observation1 :	Observation2 :
		C.H	J. E
Identité	Age	7mois	3mois
	Le sexe	F	F
ATCD	Poids de naissance	4 kg	4300g
	Adaptation à la vie extra-utérine	Bonne adaptation	Bonne adaptation
	Consanguinité	Oui	Oui
	Diabète gestationnel	Non	Oui
	Décès dans la fratrie	Non	Non
	Age de début de la maladie	J4 de vie	J7 de vie
Présentation clinique	Le symptôme inaugural	Trouble de conscience	Convulsion
	Les signes adrénérurgiques	Absents	Absents
	Les signes neuroglycopéniques	Trouble de conscience convulsions	Convulsions Signes pyramidaux
	Autres	Refus de tétée hypotonie axiale Cyanose	

		Observation1 : C.H	Observation2 : J. E
Biochimie	Glycémie	0.28 g/l	0.18 g/l
	Insulinémie	19.4 pmol/L	25.7 pmol/L
	Cortisol	21.8 µg/dL	22.3µg/dL
	Peptide c	0.5 nmol/L	0.44 nmol/L
	Test au glucagon	+	+
	Apports en glucose intra-veineux nécessaires pour obtenir l'euglycémie	>10mg/kg/min	>10mg/kg /min
	Corps cétoniques	-	-
	Lactatémie	223mg/ml	320 mg/ml
	Ammoniémie	192.86µg/ml	83 µg/dl
	Dosage de GH, ACTH, profil de carnitine- acylcarnitine, chromatographie des acides organiques urinaires	Normal	Normal
Imagerie	TDM cérébrale	Elargissement des espaces sous arachnoïdiens(hygrome)	Agénésie partielle du corps calleux
	TDM abdominale		Hypertrophie de la queue du pancréas

	TEP-DOPA (PETSCAN)	N'est pas réalisée	N'est pas réalisée
EEG		Tracé hypsarythmique	Crises convulsives idiopathiques
Prise en charge thérapeutique	Régime	Fragmentation des repas	Rations de sucres longs
	Prise en charge initiale : mise en condition initiale du patient	2ml/kg de SG10% jusqu'à normalisation de la glycémie Oxygénothérapie <u>Surveillance</u> : glycémie capillaire, saturation pulsée en O2 et pression artérielle	2ml/kg de SG10% jusqu'à normalisation de la glycémie Oxygénothérapie <u>Surveillance</u> : glycémie capillaire, saturation pulsée en O2 et pression artérielle
	Traitement	DZX :15mg/kg/J en 3 prises per os	DZX :15mg/kg/J en 3 prises per os

Observations		Observation 3 : Z. G	Observation 4	Observation 5
Identité	Age	5mois	J20	H54
	Le sexe	M	F	M
ATCD	Poids de naissance	4 kg	4600g	2500g
	Adaptation à la vie extra-utérine	Bonne adaptation	Bonne adaptation	Bonne adaptation
	Consanguinité	Pas de consanguinité	Pas de consanguinité	Pas de consanguinité
	Diabète gestationnel	Non	Non	Non
	Age de début de la maladie	3mois	J20 de vie	H54 de vie
	Autres	Tabagisme passif		Anoxie périnatale- premier d'une grossesse gémellaire- N. né prématuré :35 semaines d'aménorrhée
Présentation clinique	Le symptôme inaugural	Strabisme	Détresse respiratoire	Convulsions tonico-cloniques

	Les signes adrénergiques	Sueurs	Aucun	Aucun
	Les signes neuroglycopéniques	Fringale Convulsions Strabisme	Aucun	Convulsions tonico- cloniques
	Autres		Faciès trisomique 21 Petite omphalocèle	

		Observation3 Z. G	Observation 4	Observation 5
Biochimie	Glycémie	0. 4 g/l	0.2 g/l	0.32g/l
	Insulinémie	>34.7pmol/L	Élevée > 34.7pmol/L Rapport insuline/glycémie>4	51.3 pmol/L
	Peptide c	Élevé	Normal	0.47 nmol/L
	Cortisol	19.1µg/dL	Élevé	Élevé
	Test au glucagon :	+	+	+
	Apports en glucose intra- veineux nécessaires pour obtenir l'euglycémie	>10mg/kg/min	>10mg/kg/min	>10mg/kg/min
	Corps cétoniques	-	-	-
	Lactatémie	Normale	Normale	Normale
	Ammoniémie	Normale	Normale	Normale
	Dosage de GH, ACTH, profil de carnitine- acylcarnitine,	Normal	Normal	Normal

	chromatographie des acides organiques urinaires			
Imagerie	TDM cérébrale	Normal	Normal	Dilatation ventriculaire avec des hypodensités diffuses en rapport avec l'anoxie périnatale
	TDM abdominale	Normal	Normal	Normale
	TEP-DOPA (PETSCAN)	N'est pas réalisée	N'est pas réalisée	N'est pas réalisée
EEG		Normal	Myoclonies	Normal
Prise en charge thérapeutique	Régime	Fragmentation des repas	Rations de sucres longs	
	Prise en charge initiale	2ml/kg de SG10% jusqu'à normoglycémie	2ml/kg de SG10% jusqu'à normoglycémie	2ml/kg de SG10% jusqu'à normoglycémie
	Traitement	10mg/kg/jour en 2 prises	15mg /kg/jour en 3 prises	12mg/kg/jour en 4 prises

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

a. L'âge de début de la maladie :

Sur le total de 5 patients, le début néonatal de la maladie était noté explicitement dans 4 cas (figure1).

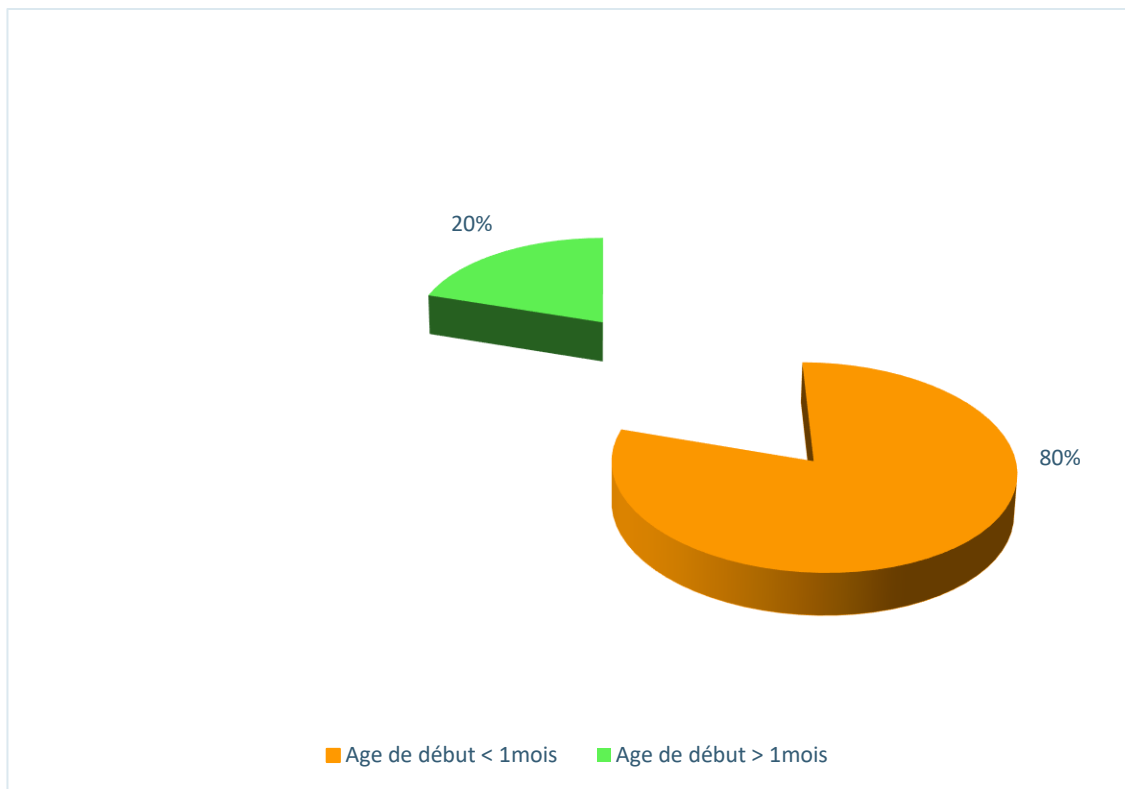


Figure1. Répartition des cas selon l'âge de début de la maladie

b. L'âge à l'admission :

- Il varie entre J2 et 3mois.
- L'âge moyen est de 3 mois

c. Le sexe :

Dans notre série, le sexe féminin est majoritairement représenté : 3 malades sont de sexe féminin et 2 malades est de sexe masculin avec un sexe -ratio (M/F) de 0.66(figure2).

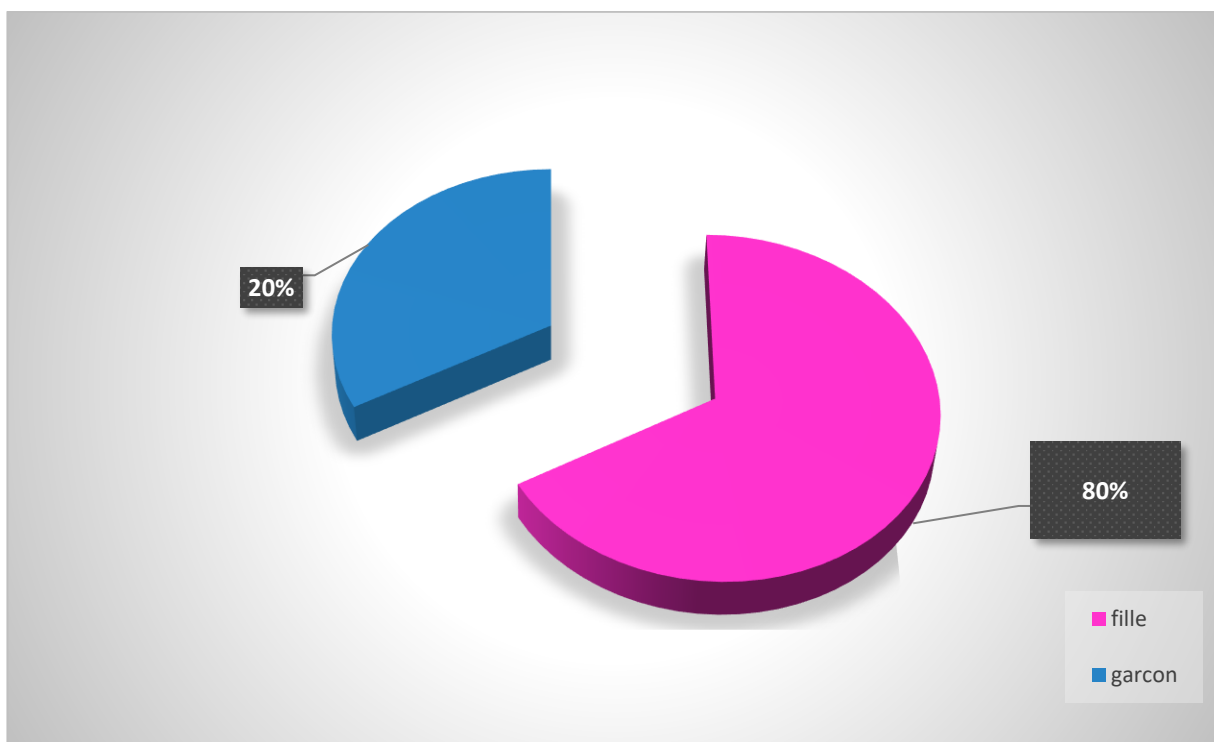


Figure2. Répartition des patients selon le sexe

II. Les données cliniques :

a. Les antécédents :

- Le diabète gestationnel :

La notion de diabète gestationnel maternel est retrouvée dans 40 % des cas étudiés (figure3).

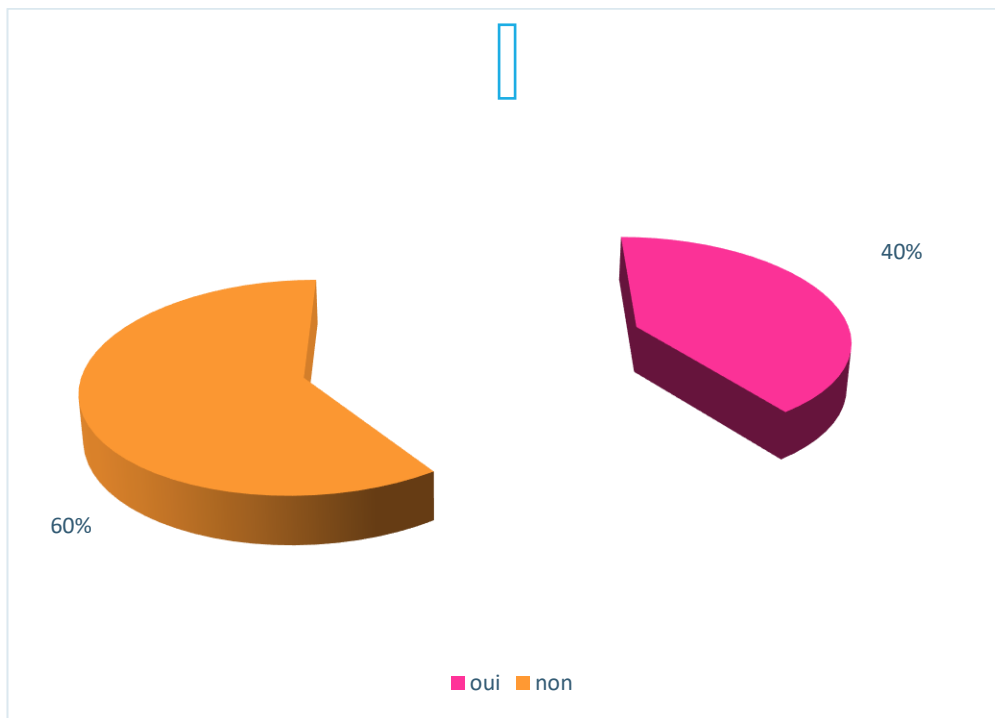


Figure3. Répartition des patients selon le diabète gestationnel

- Consanguinité :

Parmi les six patients rapportés, deux seulement sont issus d'un mariage Consanguin de premier degré (figure 4).

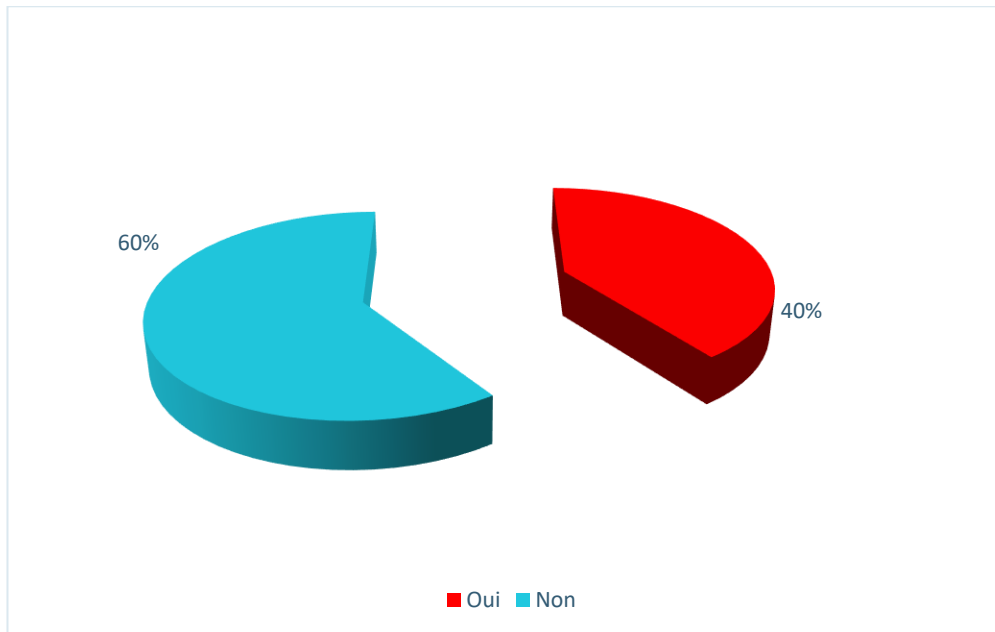


Figure 4. Répartition des patients selon la consanguinité

- Le poids de naissance :

Parmi les 5 patients étudiés dans notre série, deux ont la notion de macrosomie (poids > 4kg) et quatre ont un poids de naissance normal (2500g–4000g) (figure 5).

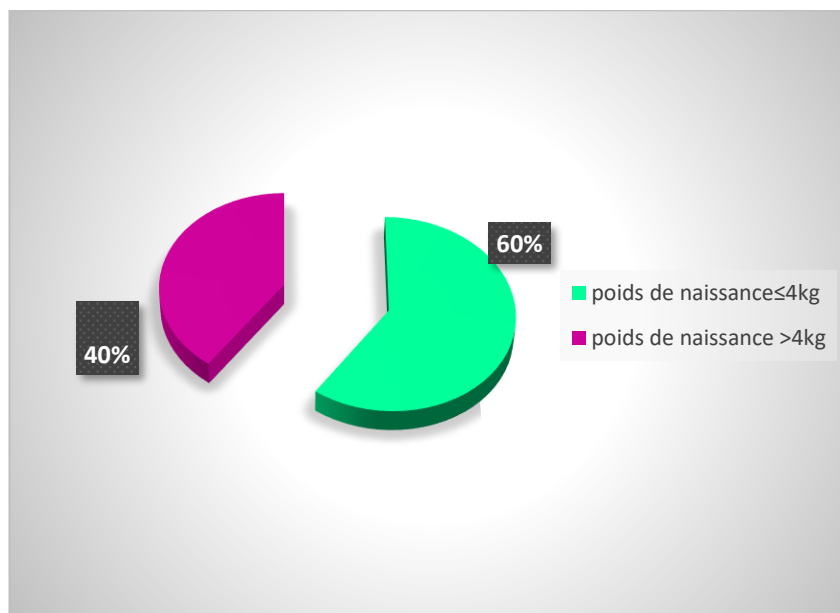


Figure 5. Répartition des patients selon le poids de naissance

b. La présentation clinique d'hypoglycémie dans notre étude (figure6) :

Elle était variable en fonction de l'âge des patients :

- Chez les 4 malades avec début néonatal de la maladie : les signes neuroglycopéniques étaient au premier plan notamment crises convulsives.
- Chez le malade avec apparition tardive de la maladie : une association des signes neuroglycopéniques et adrénérurgique était objectivée.

Chaque patient avait ses propres symptômes d'hypoglycémie, on a alors objectivé :

- Crises convulsives chez 80% des malades.
- Trouble de conscience, hypotonie, cyanose, refus de tétée, objectivés chez une seule malade (1ère observation).
- Des Signes pyramidaux chez une seule malade (2ème observation).
- Sueurs et faim chez un seul malade (3ème observation).

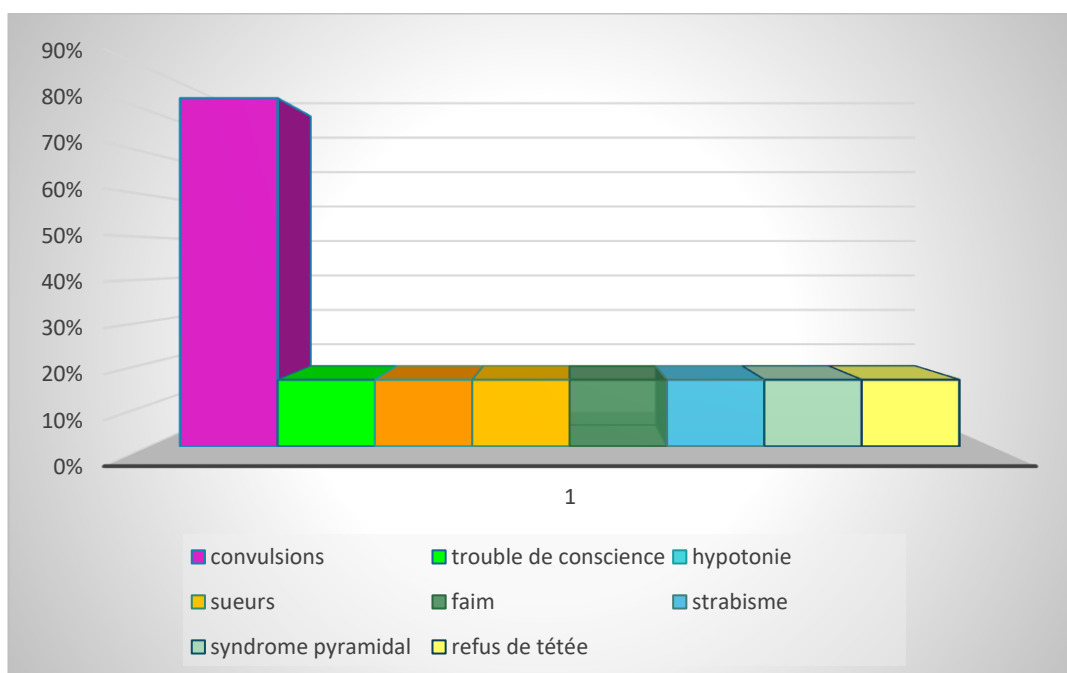


Figure 6. Les symptômes d'hypoglycémie dans notre série

L'examen clinique :

- Un retard de croissance statural (la taille =-3DS), Une Microcéphalie (périmètre crânien=-3DS) et Une hypotonie avec absence de tenue de tête chez une patiente (1ère observation).
- Une Hypertonie axiale et périphérique et Réflexes ostéotendineux faibles chez une malade (2ème observation).
- Une Petite omphalocèle chez une malade (4ème observation).

III. Données paracliniques :

a. Biochimie :

- L'hypoglycémie a été notée dans 100% des cas avec une moyenne de 0.27 g/l.
- Le test au glucagon : positif dans 100% des cas
- L'insulinémie et peptide C : détectables dans tous les cas
- Les corps cétoniques : absents dans 100% des cas.
- Le dosage cortisol : élevé dans 4 cas et normal dans 1 cas.
- Le dosage d'ACTH : normal dans 100% des cas.
- **L'hyperammoniémie** a été notée chez une patiente faisant évoquer un syndrome **HIHA** due à une mutation dans le gène **GLUD1** (1^{ère} observation).
- L'hyperlactatémie a été objectivée chez 2 patientes (1^{ère} et 2^{ème} observation).

b. Imagerie et EEG :

Tableau 8 : récapitulatif des résultats d'imagerie et d'EEG.

Patients	TDM cérébrale	TDM abdominale	PETSCAN	EEG
Patient 1	Elargissement des espaces sous arachnoïdiens marqué en fronto-temporal bilatéral en rapport avec un hygrome discret élargissement des ventricules latéraux	-	-	Lésions Hypsarythmiques
Patient 2	Agénésie partielle du corps calleux	Hypertrophie homogène du pancréas sans lésion focale	-	Crises convulsives Idiopathiques
Patient 3	Normale	Normale	-	Normal
Patient 4	Normale	Normale	-	Myoclonies
Patient 5	Hydrocéphalie avec des plages hypodenses diffuses	Normale	-	-

IV. Données thérapeutiques :

Tableau 9 : prise en charge thérapeutique des malades.

Observations	Traitement curatif de l'HI	Traitement adjuvant
Observation1	DZX : 15mg/kg/jour En trois prises	Mesures diététiques /Traitement antiépileptique
Observation2	DZX : 15mg /kg/jour en trois prises	Mesures diététiques /traitement antiépileptique
Observation3	DZX : 10mg/kg/jour En deux prises	Mesures diététiques
Observation4	DZX : 15mg/kg/jour En trois prises	Mesures diététiques/traitement antiépileptique
Observation 5	DZX : 12mg/ kg / jour en 4 prises	Mesure diététiques

V. Effet secondaire de diazoxide :

Sur le total de 5 malades étudiés, 3 avaient une hypertrichose iatrogène (figure7).

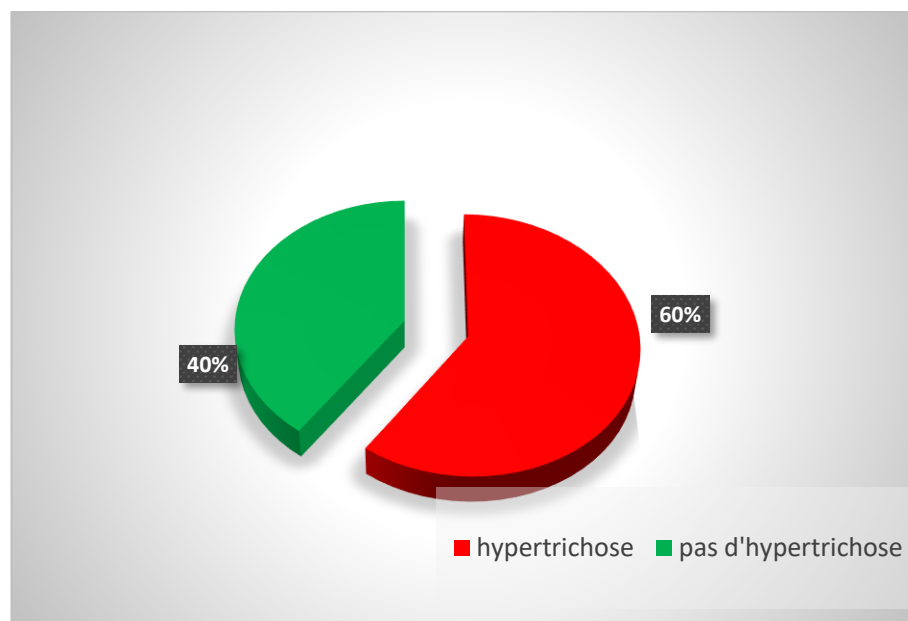


Figure 7. Répartition des malades selon l'hypertrichose

VI. Evolution –Complications :

- Sur le total de 5 malades étudiés, 4 malades avaient un retard des acquisitions psychomotrices et 1 malade avait un développement psychomoteur normal (figure8).

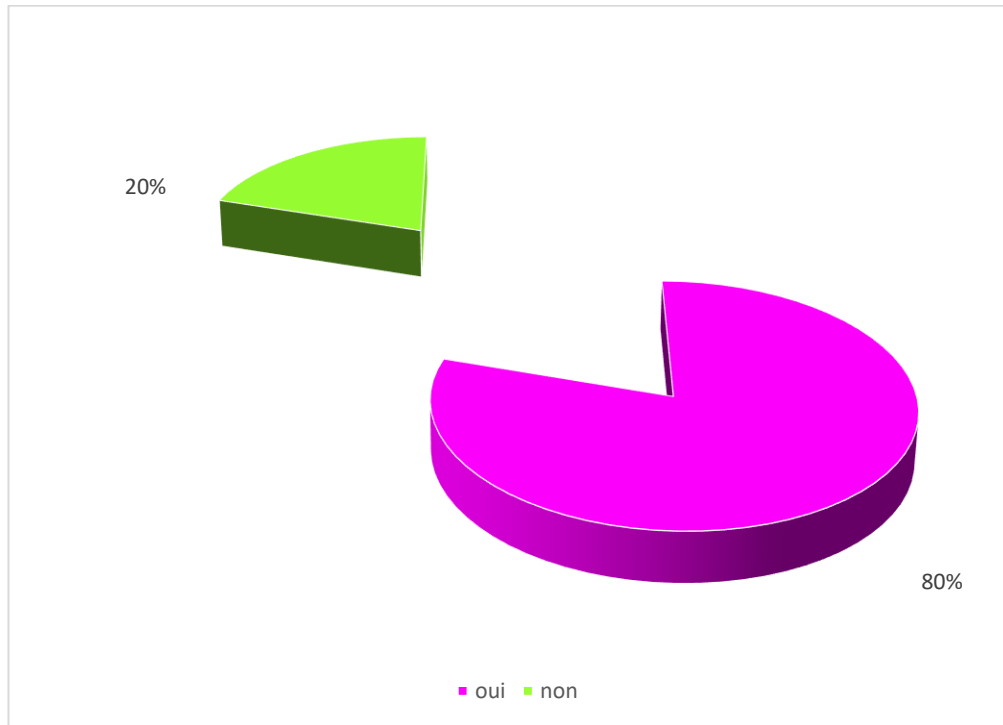


Figure 8. Répartition des patients selon le retard psychomoteur

- Une malade a présenté une encéphalopathie épileptique (syndrome de West).
- Une infirmité motrice cérébrale était objectivée chez une malade.

DISCUSSION

PREMIERE PARTIE

A. Rappel anatomique ⁹

I. Introduction :

Le pancréas est une volumineuse glande impaire annexe au tube digestif, C'est une glande à la fois exocrine sécrétant le suc pancréatique et endocrine fabriquant l'insuline, glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. Les deux fonctions sont exercées par des cellules distinctes.

II. Configuration, description et situation du pancréas :

Le pancréas est une glande molle, lobulée, gris-rosâtre, qui s'étend transversalement au niveau de la première et la deuxième vertèbre lombaire, de la deuxième portion du duodénum jusqu'à la rate. Il passe derrière l'estomac. la lame de Treitz, provenant de la soudure du méso duodénum au péritoine pariétal, fixe la tête du pancréas sur la paroi postérieure de la cavité abdominale.

On distingue au pancréas une tête, un corps, une queue et des canaux excréteurs.

1. La tête : Partiellement encadrée par les quatre portions duodénales, volumineuse et ronflée, on y trouve :

Le crochet, excroissance se détachant de la partie inférieure de la tête pancréatique,

Le tubercule pancréatique droit antérieur, saillie de l'angle supérieur droit de la tête.

La gouttière du duodénum : qui accole l'anse duodénale au pancréas par une adhérence conjonctive.

2. Le corps : Réunit à la tête par le col, comprend :

Le tubercule pancréatique droit postérieur ou épiploïque

Le tubercule pancréatique gauche.

3. La queue : Extrémité grêle et mobile, contrairement à la tête et le corps

pancréatique qui sont fixés par la lame de Treitz, est creusé d'une gouttière par les vaisseaux spléniques.

4. Les canaux excréteurs :

Le pancréas a deux conduits excréteurs :

a. Le canal de Wirsung (canal pancréatique principal) :

Qui commence à la queue, parcourt tout le corps, transperce la tête du pancréas puis la paroi de la deuxième portion duodénale ou il est accolé au canal cholédoque .il s'ouvre dans le duodénum Au niveau de la grande caroncule. Les canaux collatéraux qu'il reçoit ont une direction perpendiculaire à la sienne, qui donne un aspect de mille pattes à l'appareil excréteur du pancréas.

b. Le canal de Santorini (canal pancréatique accessoire) :

Traverse la partie supérieure de la tête pancréatique et s'étend du col de la glande jusqu'à la petite caroncule duodénale.il fonctionne comme un affluent du canal de Wirsung auquel il s'abouche au niveau du col de la glande.

III. Les dimensions du pancréas et des canaux excréteurs :

Le pancréas a :

- Une longueur de 15cm,
- Une hauteur de 6à7cm,
- Une épaisseur de 2à3 cm.

Le canal de Wirsung :

- Une longueur de 15cm.
- Un diamètre de 3à4mm.
- Le canal de Santorini mesure 6cm de long environ.
- Le poids du pancréas est de 65à75grammes environ.

IV. Vascularisation, innervation, drainage lymphatique du pancréas :

1. Les artères :

Les artères du pancréas sont représentées par :

Les artères pancréatico-duodénales droites supérieure et inférieure, branches de l'artère gastro-duodénale, l'artère pancréatico-duodénale gauche, branche de l'artère mésentérique supérieure, cette dernière s'anastomose sur la face postérieure de la tête du pancréas avec les artères pancréatico-duodénales droites et forme avec elles deux arcades artérielles rétro-pancréatiques.

- Les rameaux pancréatiques de l'artère splénique ;
- L'artère pancréatique inférieure branche de l'artère mésentérique supérieure.

2. Les veines :

Les veines suivent en général le trajet des rameaux artériels. Tout le sang veineux du pancréas est déversé dans la veine porte, par l'intermédiaire des

Veines :

- Veine splénique.
- Veine mésentérique supérieure.
- Veines pancréatico-duodénales supérieures.

A l'intérieur de la glande, les vaisseaux cheminent dans le tissu conjonctive interlobulaire et donnent de fines branches qui pénètrent dans les lobules. au niveau des îlots de Langerhans, le réseau capillaire est très développé.

3. Le drainage lymphatiques :

Ils commencent à la limite des lobules ; les vaisseaux lymphatiques aboutissent :

- a. Aux ganglions de la chaîne splénique
- b. Aux ganglions rétro-pyloriques, sous pyloriques, duodéno-pancréatiques,
- c. Aux ganglions de la chaîne mésentérique supérieure.

4. Innervation :

Elle se compose principalement de fibres sympathiques provenant du plexus cœliaque sympathique.

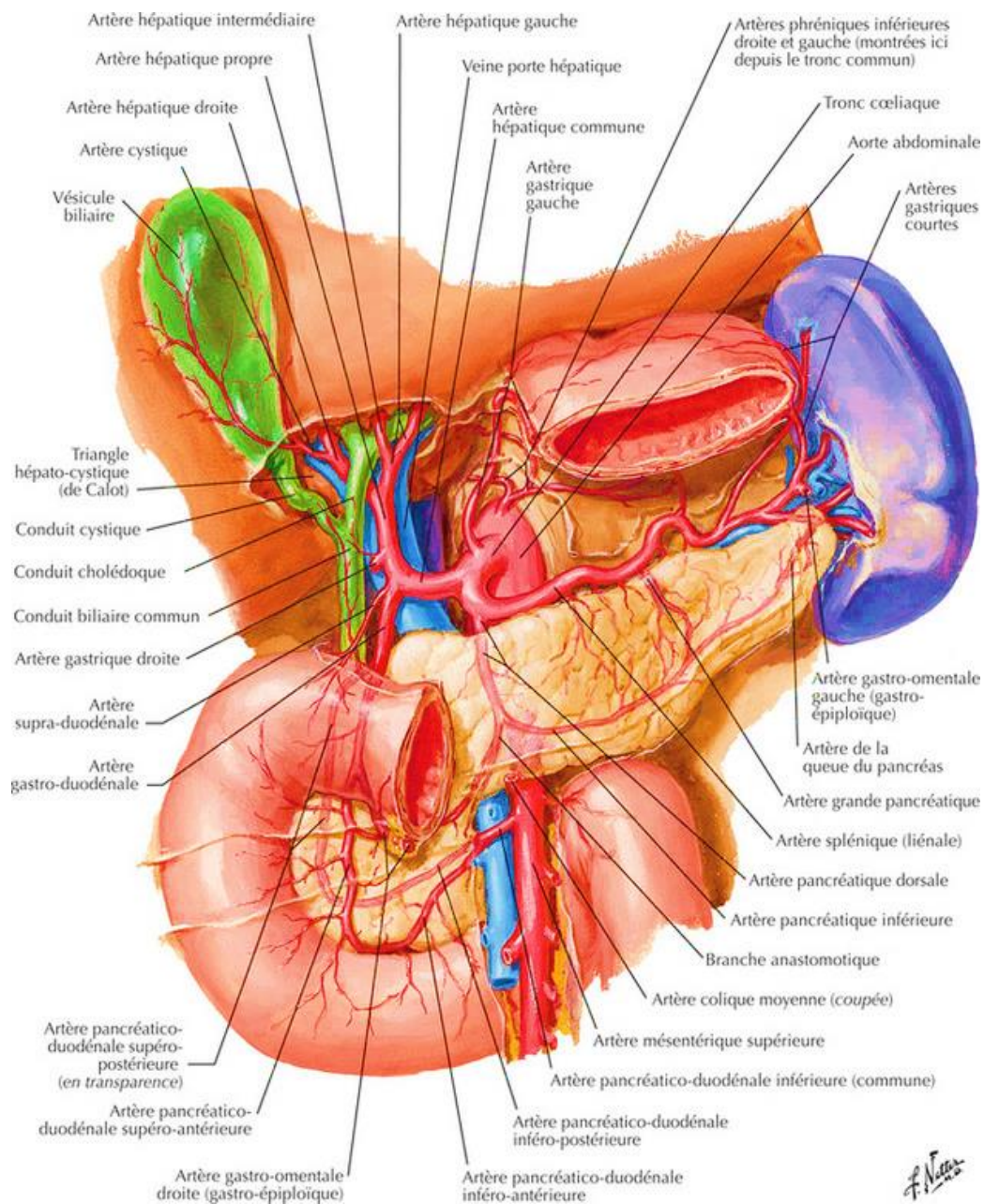


Figure 8 : le pancréas, ses rapports anatomiques, sa vascularisation artérielle et veineuse. ¹⁰

B. Rappel physiologique et physiopathologique :

I. Notions fondamentales :

1. La glycémie :

La glycémie est le taux de glucose plasmatique. C'est une constante physiologique régulée par deux systèmes antagonistes :

- Un système hypoglycémiant ;
- Un Système hyperglycémiant.

2. L'Insuline :

a. Structure :

C'est un polypeptide formé de deux chaînes : alpha et bêta, reliées par deux ponts disulfures, le troisième pont disulfure se trouvant sur la chaîne alpha :

La chaîne α : 21 acides aminés.

La chaîne β : 30 acides aminés.¹¹

b. Synthèse :

Elle se fait dans les cellules β des îlots de Langerhans sous forme d'une préproinsuline de 110 acides aminés qui est clivée ultérieurement en proinsuline de 84 acides aminés, une forme inactive de stockage, selon les besoins de l'organisme la proinsuline se divise en deux parties : peptide C et insuline.

c. Sécrétion :

La sécrétion d'insuline en provenance de la cellule β des îlots de Langerhans est régulée majoritairement par l'entrée de glucose via ses transporteurs (GLUT2). Le métabolisme intracellulaire du glucose induit une augmentation du rapport ATP/ADP qui élève le degré de fermeture de canaux ioniques membranaires à potassium (K^+) sensibles à l'ATP (canaux K_{ATP}) déclenchant une dépolarisation membranaire qui est à l'origine d'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants avec passage intracellulaire du calcium, ce passage provoque alors la libération des granules

d'insuline par exocytose (figure9).^{12,13}

d. Régulation de sécrétion :

La régulation de la sécrétion d'insuline est multifactorielle :

❖ **Le glucose**

❖ **Facteurs humoraux :** les autres métabolites insulino-sécrétagogues sont : les acides aminés en particulier la leucine et l'arginine, les acides gras et les corps cétonique.

❖ **Le système nerveux parasympathique :** c'est la phase céphalique de l'insulinosécrétion.

❖ **Facteurs hormonaux :** les hormones impliquées sont la sécrétine, le GIP (gastric inhibiteur polypeptide), la cholécystokinine (CCK), le glucagon, hormone de croissance, hormone lactogène placentaire, œstrogène et progestérone.¹¹

e. Dosage :

▪ Le dosage se fait actuellement par radio-immunologie

▪ Après douze heures du jeune, la concentration plasmatique est de 10 $\mu\text{U} / \text{ml}$ à 20 $\mu\text{U} / \text{ml}$.¹¹

f. Catabolisme :

▪ La demi vie est de cinq minutes environ

▪ L'insuline sécrétée par le pancréas passe obligatoirement par la veine Porte et le foie.

▪ L'insuline est dégradée par une enzyme présente surtout dans le foie, mais également dans le rein, l'insulinase coupant en premier les ponts disulfures.

▪ La destruction d'insuline dans l'organisme est complète, et on ne trouve pas d'insuline intacte dans les urines. 11

g. Action :

- C'est une hormone hypoglycémiante, Par augmentation d'utilisation périphérique du glucose. Elle stimule :
- L'entrée du glucose dans les cellules musculaires et adipeuse.
- La glycogénogenèse hépatique et musculaire.
- La glycolyse hépatique et musculaire.
- La lipogenèse : conversion de glucose excédentaire en masse grasse.¹¹

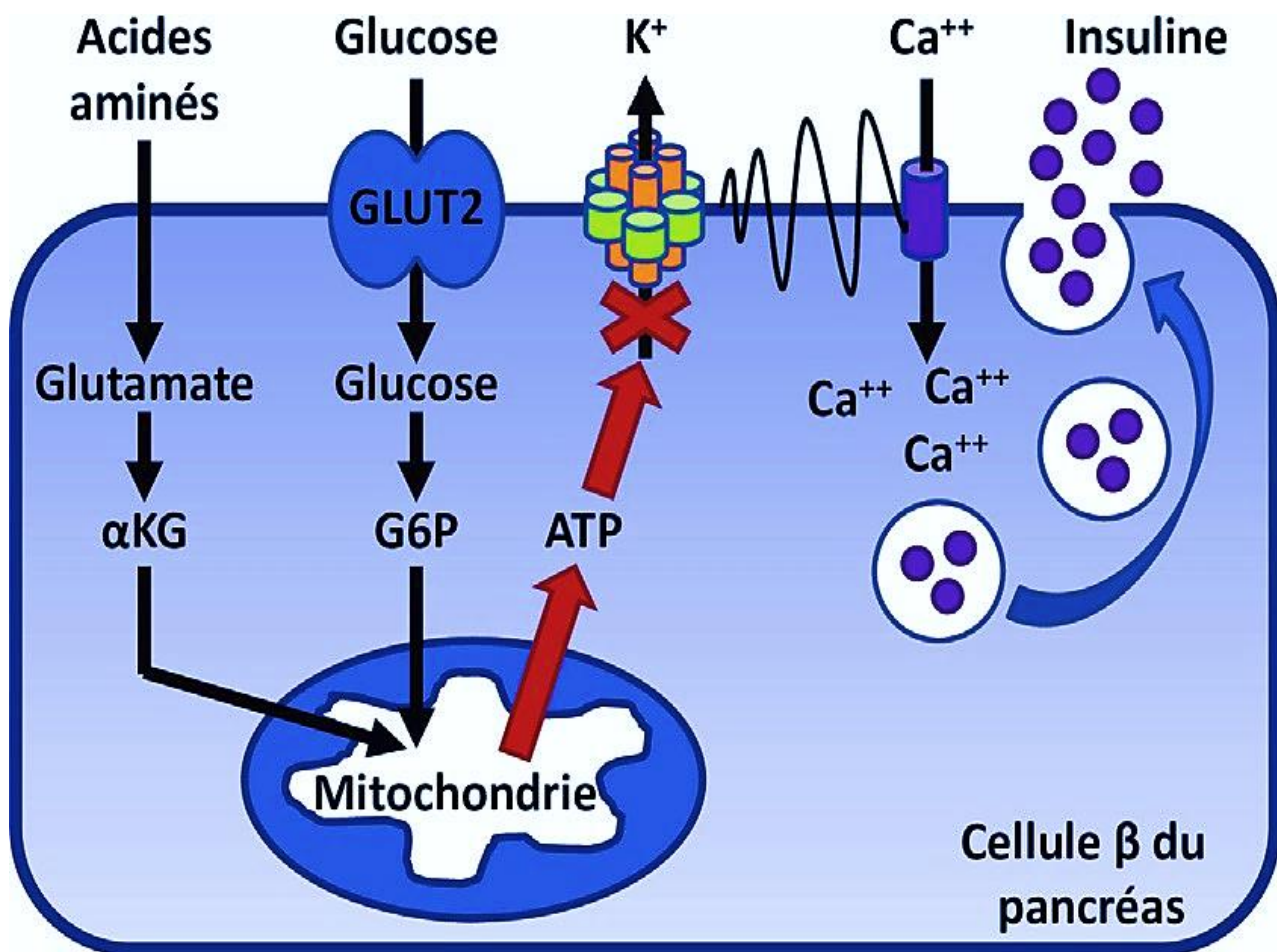


Figure 9 : sécrétion d'insuline dans une cellule β pancréatique normale. ¹⁴

À l'état normal, l'afflux post-prandial de glucose exogène pénètre dans les cellules β du pancréas via le transporteur GLUT2 et est oxydé dans la mitochondrie aboutissant à l'augmentation du ratio ATP/ADP. Ce signal est responsable d'une fermeture des canaux KATP-dépendants, interrompant ainsi la sortie extracellulaire de potassium (K^+) et engendrant une dépolarisation de la membrane plasmique.

Cette dépolarisation ouvre les canaux calciques voltage-dépendants et engendre un influx intracellulaire de calcium qui stimule l'exocytose de l'insuline. La sécrétion d'insuline est également stimulée par la transformation du glutamate en α -cétoglutarate par la glutamate déshydrogénase, réaction activée par la leucine.¹⁶

II. Mécanismes de la régulation de la glycémie lors de la transition de la vie fœtale à la naissance :

1. Homéostasie glucidique fœtale :

L'homéostasie glucidique correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques qui ajustent étroitement la valeur de la glycémie, équilibrant les apports et la consommation en glucose dans l'organisme. Les systèmes de régulation sont extrêmement nombreux mais au final, cette balance énergétique est le résultat d'un équilibre entre les apports glucidiques exogènes et endogènes (glycogénolyse et néoglucogenèse) et les sources d'utilisation glucidique (métabolisme oxydatif et stockage des réserves énergétiques).

Pour que la glycémie soit stable au cours du temps, quel que soit l'état prandial, trois éléments sont nécessaires : un état nutritionnel satisfaisant, des voies métaboliques efficaces (notamment celles de la β OAG, de la néoglucogenèse, du métabolisme du glycogène et de la chaîne respiratoire) et des systèmes de régulation hormonale adaptés (insuline, glucagon, hormone de croissance et cortisol). Des pathologies survenant sur l'un de ces trois niveaux peuvent induire des anomalies de la régulation glucidique. ¹³

a. Ambiance hormonale :

L'hormone la plus prépondérante chez le fœtus est l'insuline, cette dernière joue un rôle clé dans la constitution de ses réserves en glycogène et en graisse in utéro, sa sécrétion par les cellules β pancréatiques est effectuée à partir de deuxième trimestre de grossesse, C'est pour cette raison que la synthèse de glycogène ne commence qu'à partir de la vingt-septième semaine de gestation. Le nombre de récepteurs de l'insuline est plus élevé chez le fœtus, et c'est son effet anabolisant qui prédomine contrairement à l'effet catabolisant du glucagon qui est péjoratif chez le fœtus. ¹³

b. Transport de glucose :

La membrane cellulaire est imperméable au glucose. Sa pénétration dans la cellule se fait donc par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines transmembranaires. Il en existe deux grandes classes, les co-transporteurs glucose-sodium et les transporteurs facilitant. Les premiers, appelés SGLT1, concentrent le glucose contre un gradient de concentration et consomment alors l'énergie. Ils interviennent notamment dans l'absorption de glucose par les cellules épithéliales de l'intestin et celles du tube contourné proximal du rein. Les transporteurs facilitants [GLUT] : c'est un large groupe de protéines membranaires (GLUT1 GLUT2 GLUT3 GLUT4), leur répartition varie d'un tissu à l'autre. Ils assurent un transport facilité du glucose à travers la membrane cellulaire, ce phénomène est passif et saturable. ^{13,15}

c. Les réserves :

Au cours du troisième trimestre, d'importantes réserves énergétiques se constituent pour préparer le passage d'une vie saprophyte à une vie semi-autonome, Ce stockage est possible grâce d'une part à l'apport placentaire de glucose et d'acides aminés auquel se rajoute chez l'humain l'apport de lipides au troisième trimestre et d'autre part, à l'effet anabolisant de l'insuline dont l'action est alors optimale, Le fœtus constitue alors deux types de réserves : le glycogène et les graisses, La synthèse du glycogène hépatique débute au cours du deuxième trimestre, elle augmente lentement puis s'accélère après 36 semaines de gestation. À terme, le foie contient environ 50 mg de glycogènes par gramme de tissu, Les graisses sont essentiellement stockées sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux, elles proviennent directement des lipides placentaires ou sont synthétisés à partir du glucose sous l'effet de l'insuline, la graisse représente 16 à 18 % de la composition corporelle du nouveau-né à terme. ¹³

d. Effets à la naissance :

À la naissance, le flux continu de glucose maternel est brutalement interrompu par la section du cordon ombilical, Cette interruption s'accompagne d'une inondation hormonale qui induit une cascade d'évènements dont la finalité est : Le maintien de l'homéostasie glucidique.

e. L'orage hormonal :

La naissance provoque une très forte augmentation des hormones du stress : le taux sérique des catécholamines est multiplié Par 3-10, celui du glucagon par 3-5 accompagné d'une augmentation du nombre de ses récepteurs. Cela s'accompagne d'une forte augmentation de la sécrétion des corticoïdes, de l'hormone de stimulation de la thyroïde (TSH) et de l'hormone de croissance (GH). Seule la sécrétion d'insuline diminue, ce qui conduit à une baisse du rapport insuline/glucagon (< 2), essentielle pour la régulation des voies métaboliques hépatiques. Ces différentes hormones agissent de concert pour libérer des substrats à partir des réserves constituées à la fin de la gestation et activer les différentes voies métaboliques. ¹³

f. Activation des voies métaboliques :

Le glucagon et les catécholamines activent la glycogénolyse, la lipolyse et la néoglucogenèse , Le glucagon, les corticoïdes et la baisse de l'insuline favorisent la protéolyse, La thyroxine et la GH stimulent la lipolyse et la néoglucogenèse, La glycogénolyse produit du glucose à partir du glycogène hépatique, Elle est induite par le glucagon qui active la glycogène-phosphorylase et inhibée par l'insuline, Cette réaction assure la production de glucose pendant les 12 premières heures de vie, au-delà desquelles le stock de glycogène est épuisé (figure11).¹³

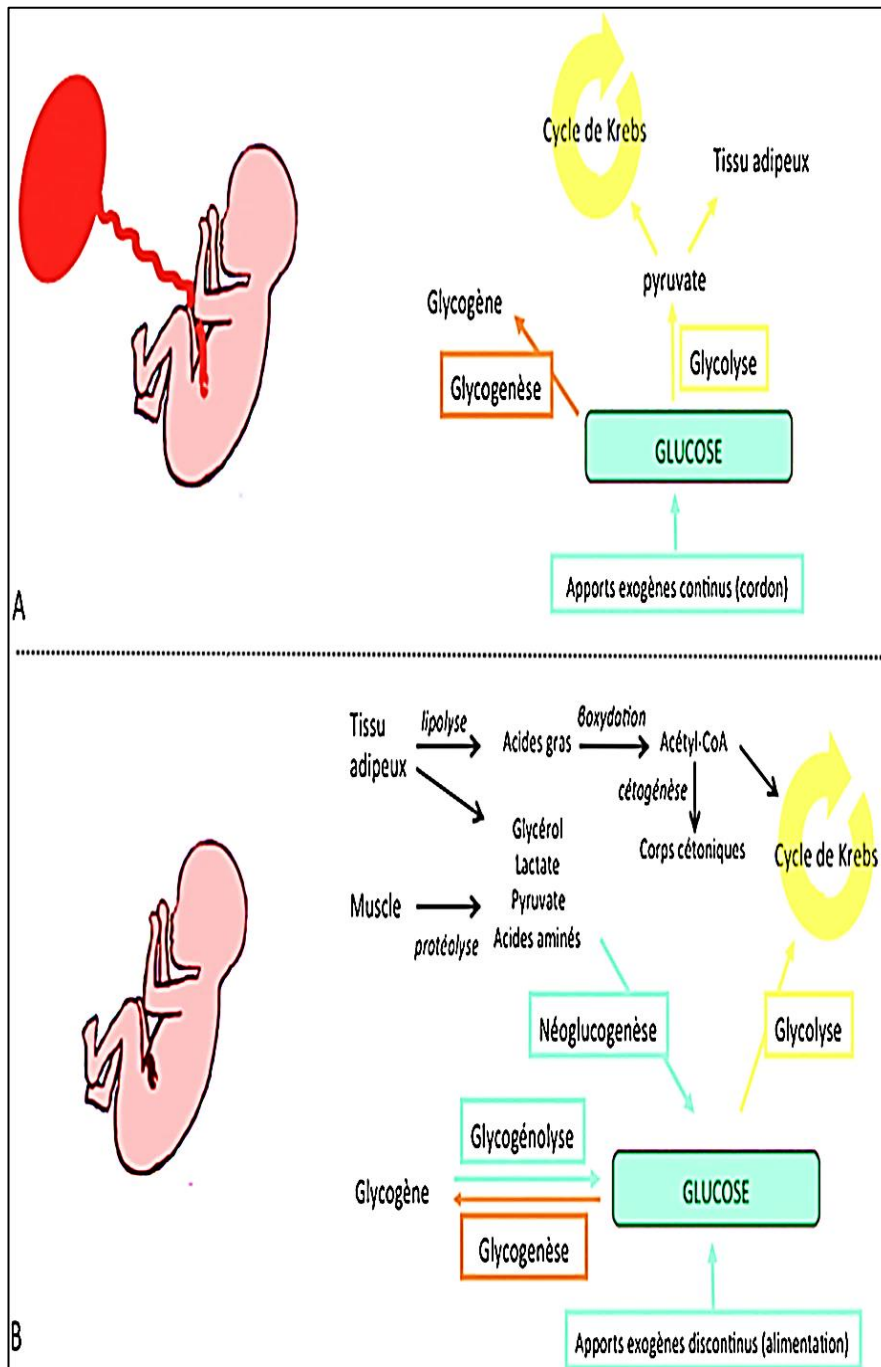


Figure 11 : homéostasie glucidique in utéro (A) et à la naissance(B). 16

III. L'hypoglycémie néonatale :

1. Définition :

Selon une étude récente, l'hypoglycémie néonatale est définie par une concentration plasmatique de glucose <47 mg/dl (2,6 mmol/l).¹⁶

2. Physiopathologie :

La connaissance de la physiologie de la régulation glucidique du nouveau-né permet de prévoir quels nouveau-nés sont à risque de présenter une hypoglycémie. Les causes prévisibles de l'hypoglycémie peuvent être classées en 3 catégories : premièrement insuffisance des réserves énergétiques, Deuxièmement augmentation de la demande énergétique et Troisièmement HI néonatal.¹³

L'insuffisance des réserves :

C'est la situation des nouveau-nés prématurés (âge gestationnel < 37 SA) et des nouveau-nés avec Restriction de la croissance fœtale. Dans le premier cas, la naissance Prématurée a lieu avant la constitution des réserves énergétiques. Dans le Deuxième cas, l'altération du métabolisme fœtal perturbe la constitution de ces réserves pour différentes raisons (origine vasculaire, infectieuse...). Dans les 2 cas, les réserves en glycogène hépatique sont faibles et le développement du tissu adipeux est insuffisant. La production de corps cétoniques est très faible, privant les tissus de substrats alternatifs et augmentant ainsi la demande tissulaire. Le déficit en corps cétoniques expose particulièrement ces enfants aux séquelles neurologiques en cas d'hypoglycémie.¹³

a. Augmentation de la demande énergétique :

L'hypoxie, l'hypothermie, l'infection, la polyglobulie et la détresse respiratoire sont des situations cliniques favorisant l'hypoglycémie par augmentation de la consommation en glucose et par dysfonctionnement de la néoglucogenèse. Elles sont souvent associées à la prématurité et à l'hypotrophie. Au cours de l'hypoxie, la glycolyse anaérobie augmente l'utilisation du glucose car seulement 2 moles d'ATP sont produites par cette voie (pour 36 moles au cours de la glycolyse aérobie).¹³

b. Hyperinsulinisme néonatal :

Au cours de l'HI, Le surplus d'insuline induit une hypoglycémie, celle-ci est secondaire à l'action hypoglycémiant de cette hormone par le biais de la stimulation de la glycogénogenèse hépatique et musculaire, glycolyse et lipogenèse. L'HI néonatal est hétérogène avec deux formes : l'HI néonatal transitoire c'est la situation des nouveaux nés des mères diabétiques ou de stress périnatal et l'HI permanent qui est à lui-même très hétérogène : mais il est dû à des Canalopathies des cellules β pancréatiques principalement.

C. Rappel histologique :

Histologie des îlots de Langerhans :

Les îlots de Langerhans : agrégats discrets de cellules distribués à travers le pancréas, Il s'agit de groupement de cellules de 20 à 300µm de diamètre, ils correspondent à 12% du poids du pancréas. ¹⁷

Ils sont entourés par une membrane au contact de laquelle on trouve de nombreux capillaires, nombreuses terminaisons nerveuses appartenant au système nerveux sympathique et parasympathique.

Les techniques d'immunofluorescence ont montré que le pancréas endocrine est formé de quatre types de cellules ;

- Les cellules α : sécrètent le glucagon (20%)
- Les cellule β : sécrètent l'insuline (70%) (figure 12)
- Les cellule δ : sécrètent la somatostatine (5%)
- Les cellules F : sécrètent le polypeptide pancréatique (5%)

Ces cellules ont une distribution particulière au sein de l'îlot : les cellules β se trouvent au centre, tandis que les cellules α , δ et F se trouvent à la périphérie de l'îlot.¹⁹

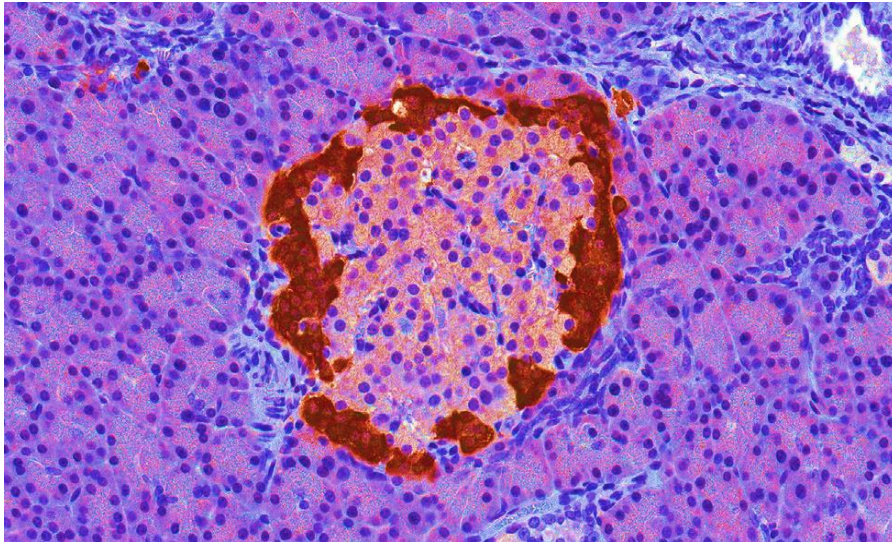


Figure 11 : coloration immunohistochimique montrant l'emplacement périphérique des cellule alpha au sein de l'îlot de Langerhans. 17

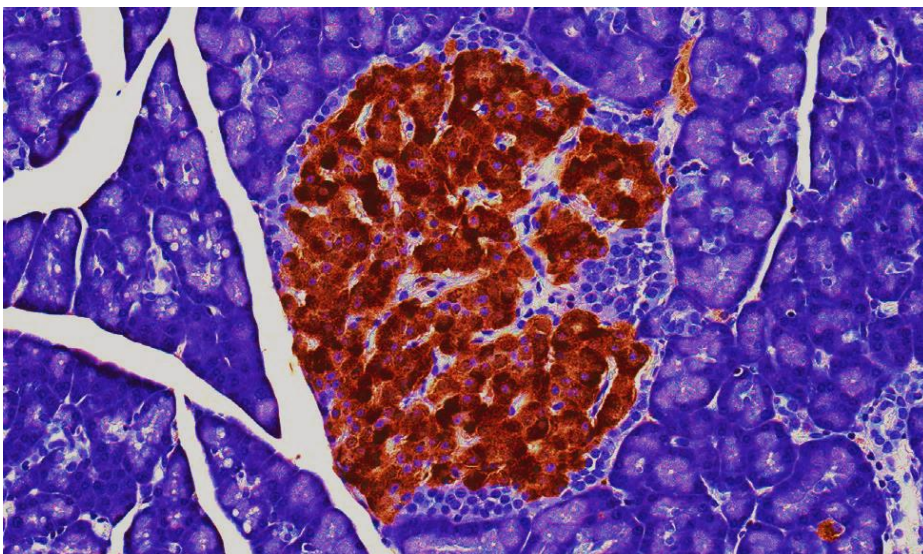


Figure 12 : coloration immunohistochimique montrant l'emplacement central des cellules β (cellules avec granules sombres) au sein de l'îlot de Langerhans dont elles occupent la majeure partie. 17

DEUXIEME PARTIE

L'HYPERINSULINISME CONGENITAL :

A. Définition :

L'Hyperinsulinisme Congénital (HI congénital, ou HIC) est une maladie génétique rare secondaire à un dysfonctionnement primaire des cellules β pancréatiques à l'origine d'une sécrétion inappropriée d'insuline entraînant des hypoglycémies modérées ou sévères et persistantes.

B. Epidémiologie :

1. L'âge :

L'âge moyen des malades dans notre série était 4 mois avec des extrêmes allant de 54 à 7 mois, Cet âge est compris entre celui rapporté dans la série de AL NASSAR et al et celle de faletra qui sont respectivement estimés à 2 mois et 10 mois 18,19

2. Le sexe :

Dans notre série, on note une prédominance féminine avec un sexe-ratio M/F de 0.66 Ceci rejoint les résultats de la série de martinez et al avec un sex-ratio M/F de 0.65 et celle de Crétolle avec un sex-ratio M/F de 0.57. D'autres auteurs ont rapporté des résultats discordants avec plutôt une prédominance masculine ^{21,22}

3. La consanguinité :

Dans notre série, 40% des patients sont issus d'un mariage consanguin de premier degré, Ceci a été en concordance avec d'autres études qui ont mis en évidence des taux élevés de consanguinité par exemple : la série de Reza alei et Al nassar et al ^{18,23}. En revanche, ce taux a été très faible même nul dans certaines séries de la littérature ^{19,24}

C. Clinique :

L'hypoglycémie est la principale caractéristique de l'HI. Les symptômes de l'hypoglycémie sont divers et dépendent de la profondeur de celle-ci et de l'âge des patients.

1. La présentation clinique de l'hypoglycémie :

La symptomatologie clinique est non spécifique et très polymorphe. L'intensité des troubles n'est pas proportionnelle à la profondeur de l'hypoglycémie mais à sa rapidité d'installation

Les signes neurovégétatifs :

Ils sont consécutifs à la stimulation des centres hypothalamiques sensibles à l'hypoglycémies, ²⁷ avec activation de système nerveux autonome et élévation des hormones de contre régulation : cortisol, hormone de croissance et catécholamines (adrénaline _ noradrénaline) :

- Nausées
- Pâleur
- Palpitations
- Sueurs
- Tremblements
- Tachycardie

Les signes neuroglycopéniques :

Ils sont les manifestations de la carence énergétique au niveau cérébral :

- Des signes neurologiques : signes pyramidaux, troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma hypoglycémique, crises convulsives, vision flou, troubles de l'élocution, dysesthésie.
- Trouble de comportement et de l'humeur : agressivité, irritabilité, tristesse.
- Autres : somnolence, hypothermie, fatigue inhabituelle, fringale.

La convulsion est la manifestation clinique la plus majoritaire dans notre série, celle-ci était présente chez 80% de nos malades, ce résultat rejoint celui de l'étude de Ludwig et al 2017 (86%)²⁵ et celle de Lonlay 1999 (51%) .²⁶

Le Trouble de conscience et hypotonie étaient rapportés chez 30% des cas rapportés par martinez et al²⁴ et chez 36% des cas dans la série Menni et al²⁷. Par ailleurs, Dans notre étude un seul patient a présenté un trouble de conscience et hypotonie soit 20%.

Les signes pyramidaux étaient présents chez une seule patiente dans notre série.

La faim, les sueurs, et le strabisme étaient présentes chez un seul malade dans notre série.

Les autres signes cliniques n'étaient pas constants.

2. Etiologies :

- **HIC isolé :** c'est la cause la plus fréquente
 - Chez 40-45% des cas : Canalopathies qui affectent les sous-unités du canal potassique ATP-dépendant situés sur la membrane plasmique des cellules β .
 - 45-55% de causes inconnues.
 - 5-10% de mutations sur 6 autres gènes.²⁸

▪ **HIC syndromique :**

Dans cette forme, l'HIC s'inscrit dans le cadre d'un syndrome :

- Le syndrome de Beckwith Weidman : il se manifeste par une viscéromégalie avec macroglossie, omphalocèle et un grand pancréas hypersécrétant responsable d'hypoglycémie.²⁹
- Le syndrome de kabuki : syndrome polymalformatif rare congénital, il associe : une hypotonie, retard de croissance, retard de développement global.
- Le syndrome de Turner : affection génétique rare, il se manifeste par un retard statural en apparence isolé, dysmorphisme et impubérisme (60%-80%) par dysgénésie ovarienne.²⁹
- Les syndromes d'ondine, Costello, sotos, Perlman, simpson-golabi.

3. Diagnostics différentiels :

Les principaux diagnostics différentiels de l'HH sont répartis en deux catégories selon la durée de la période de jeûne.

Les diagnostics différentiels d'hypoglycémies **au jeûne court** chez l'enfant, ou **pluriquotidiennes** en période néonatale sont : une glycogénose type 1, un déficit antéhypophysaire multiple ou isolé, en hormone de croissance ou en ACTH, ou une insuffisance surrénale primaire :

Une hépatomégalie, un test au glucagon négatif et une acidose lactique en hypoglycémie orientent vers une glycogénose de type I. Un ictère prolongé, des épisodes d'hypothermie, une hypotonie, des difficultés alimentaires avec prise pondérale insuffisante, des anomalies de la ligne médiane (fente labio-palatine, sténose des sinus pyriformes, atrésie des choanes) ou un micro pénis et/ou une cryptorchidie chez le garçon, orientent vers un déficit antéhypophysaire. Le diagnostic biologique peut être trompeur (faible spécificité des dosages d'hormone

de GH et du cortisol en hypoglycémie, pas de cycle nyctéméral de cortisol en période néonatale.

Une mélanodermie et une pigmentation excessive des mamelons et des organes génitaux externes sont très évocateurs d'insuffisance surrénale primaire. L'ACTH plasmatique est constamment élevée et peut être dosée en dehors de l'hypoglycémie. Le cortisol est bas, mais est peu spécifique en hypoglycémie. L'association de l'hypoglycémie à un syndrome de perte de sel et/ou à une anomalie de la différenciation sexuelle orientera vers un déficit de la stéroïdogénèse. En l'absence d'anomalie de la différenciation sexuelle, il faut penser chez l'enfant de sexe masculin à l'hypoplasie congénitale des surrénales (par mutation de *DAX1*). Enfin, un déficit glucocorticoïde isolé peut révéler une anomalie de réceptivité de l'ACTH ou un syndrome d'Algrove si l'enfant présente une alacrymie.

En cas d'accouchement dystocique et/ou d'asphyxie périnatale, réaliser une échographie de surrénales pour éliminer une hémorragie des surrénales pouvant entraîner exceptionnellement des hypoglycémies par déficit glucocorticoïde isolé.

Les diagnostics différentiels d'hypoglycémies **au jeûne long** sont :

- Un déficit hormonal en hormone de croissance (GH) et/ou en cortisol :

Un déficit en hormone de croissance ou une insuffisance surrénalienne peuvent se révéler par une hypoglycémie de jeûne, mais cette situation reste rare en période néonatale. Par contre, la révélation néonatale d'un déficit combiné de ces deux hormones par panhypopituitarisme est plus fréquente.³²

- Un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras (β OAG) :

Il se révèle habituellement par un trouble de conscience avec hypoglycémie hypocétosique de jeûne, associé à une défaillance multiviscérale, notamment hépatique (hyperammoniémie, insuffisance hépatocellulaire), cardiaque (cardiomyopathie, troubles du rythme) et musculaire (rhabdomyolyse) avec acidose lactique.³⁰

D. Biochimie :

Le diagnostic d'HI nécessite plusieurs bilans en hypoglycémie.

Les critères diagnostiques associent des signes de :

- Sécrétion inappropriée de l'insuline au moment de l'hypoglycémie :
 - Insulinémie > 138.8 pmol/L
 - Peptide-c > 0,5 ng/ml (165 pmol/L)
- Test au glucagon positif : elle traduit l'imprégnation des tissus en glucose

Réponse exagérée à l'injection de 1 mg de glucagon en SC en IV ou en IM au moment d'une hypoglycémie : ascension exagérée de la glycémie > + 30 mg/dl (soit > 1,7 mmol/L) dans les 40 min suivant l'injection (le plus souvent, la glycémie se normalise ainsi dans les 15 min qui suivent l'injection, Ce test doit être réalisé en hypoglycémie bien tolérée (pas de convulsion ni de troubles de conscience), sans resucrage. Suite à l'injection de glucagon, la glycémie capillaire est mesurée à 3, 10, 15, 30 et 40 minutes. Si la glycémie continue de chuter au cours du test ou se maintient à des niveaux bas et le patient devient plus symptomatique, le test doit être arrêté prématurément pour permettre des mesures de resucrage urgentes.

Dans certaines situations, les marqueurs suivants peuvent aussi être réalisés :

- Acides gras libres < 1,5 mmol/L
- 3-β-hydroxybutyrate < 2 mmol/L
- Apports en glucose > 8-10 mg /kg /min pour obtenir l'euglycémie.

Tableau 10 : récapitulatif des critères diagnostiques de l'HI. ³

Bilan biologique	Résultats
Glycémie	<3mmol /l (<54mg /dl)
Insuline	DéTECTABLE
Peptide-C	DéTECTABLE (≥ 0.5 ng/ml)
AGL	Diminués ou absents (<1.5 mmol/l ou < 1.7 mmol/l)
Corps cétoniques	Diminués ou absents (3- β -hydroxybutyrate <2 mmol/l ou < 1.8 mmol/l)
IGFBP-1	diminué (≤ 110 ng/mL)
Ammoniémie	Normal. Peut être élevé dans le syndrome d'HIHA
Hydroxybutyrylcarnitine	Normal. Élevé dans l'HI à cause de la mutation HADH
Cortisol, hormone de croissance	Elevés. Généralement, cortisol >20 μ g/dl [500 nmol/L] ; hormone de croissance >7 ng/ml
Acides aminés et acides organiques urinaires	Normal. La leucine, l'isoleucine et la valine peuvent être supprimées dans l'HI
Proinsuline	>20 pmol/l
Informations complémentaires lorsque le diagnostic de l'HI est incertain	
Le taux de perfusion de glucose	>8 mg/kg/min pour obtenir l'euglycémie
Administration IM ou IV du glucagon ou administration sous cutanée de l'Octréotide	>1.5 mmol/L ou 27 mg/dl (test au glucagon positif)

Dans notre étude, les chiffres glycémiques étaient bas chez tous les malades, l'insulinémie, peptide C étaient détectables au moment de l'hypoglycémie dans tous les cas, le test au glucagon était positif tous les cas, cortisol élevé dans 4 cas et normal dans 1 cas, ACTH normal, les corps cétoniques étaient absents dans tous les cas, l'ammoniémie était élevée chez une seule malade, Ces données rejoignent celles retrouvées par harvengt. ³¹

Ces altérations biochimiques décelées sont relativement discordantes avec celle retrouvées dans l'étude d'Al -Otaibi : Dans laquelle une proportion des cas (un tiers) avait une insulinémie très faible voire indétectable au moment de l'hypoglycémie. Le diagnostic d'HI était posé en se basant sur l'augmentation des apports du glucose qui étaient supérieurs à 8 mg/ kg /min et la faible concentration de la β -OH-butyrate et d'acides gras libres, ces deux derniers reflètent le profil biochimique d'action d'insuline. ³²

E. Imagerie :

1. TEP -TDM au 18F- L-DOPA (PETSCAN) :

La tomographie par émission de positons au fluor-18-L-dihydroxyphénylalanine est une nouvelle technique d'imagerie(introduite en 2003) utilisée chez les patients atteints d'HIC médicalement insensibles ³³. Cette technique est nettement plus performante que toutes les techniques dans la distinction entre les formes diffuses et focales de l'HIC ³³⁻³⁵. Elle permet de localiser correctement en préopératoire les lésions focales qui peuvent ensuite être réséquées. Les techniques d'imagerie telles que l'IRM ou la TDM ne permettent pas de visualiser ces lésions focales (probablement en raison de leur petite taille) ³⁶.

Le principe de cette technique d'imagerie est basé sur le fait que les îlots pancréatiques absorbent la L3-4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) et la convertissent en dopamine en utilisant l'enzyme DOPA décarboxylase. ³⁸

F-DOPA est un radiotraceur analogue à la DOPA, ce traceur radioactif est absorbé, décarboxylé et stocké dans des granules sécrétoires cytoplasmiques par les cellules endocrines et exocrines du pancréas. Ce mécanisme est le principe de cette technique d'imagerie non invasive comme outil de diagnostic de choix pour localiser les zones hypermétaboliques pathologiques pancréatiques. Les formes focales et diffuses ont toutes deux une activité DOPA décarboxylase élevée et dans les lésions focales, il y a une absorption excessive de traceurs dans la lésion par rapport au reste du pancréas ³⁷. Dans les lésions diffuses, on observe une augmentation généralisée de l'absorption des traceurs avec une absorption relativement plus importante dans la tête par rapport au reste du pancréas ³⁸.

En routine, La TEP-TDM au 18F-DOPA (PETSCAN) a été signalée pour la première fois pour la localisation de la lésion focale par Ribeiro et al en 2005 et Otonkoski et al en 2006 Ribeiro et al en 2005 ^{33,34}. Depuis lors, plusieurs études ont montré que la TEP-TDM au 18F-DOPA(PETSCAN) permet une différenciation précise entre les formes focales et diffuses. Toutefois, la TEP-TDM au 18F-DOPA (PETSCAN)est non invasive, relativement simple à utiliser et plus efficace que les procédures invasives telles que le cathétérisme transhépatique du territoire splénique (PV)S et les tests de stimulation du calcium artériel pour différencier et localiser les lésions pancréatiques ³⁹. La sensibilité et la spécificité du TEP -TDM au18F-DOPA(PETSCAN)dans la détection des lésions focales mesurant entre 2 mm et 10 mm est d'environ 90 % et 100 % respectivement ⁴⁰.

Actuellement, la TEP-TDM au 18F-DOPA est considéré comme supérieure au PVS et ASVS. C'est la technique d'imagerie de choix, elle est aussi non invasive et moins irradiante.

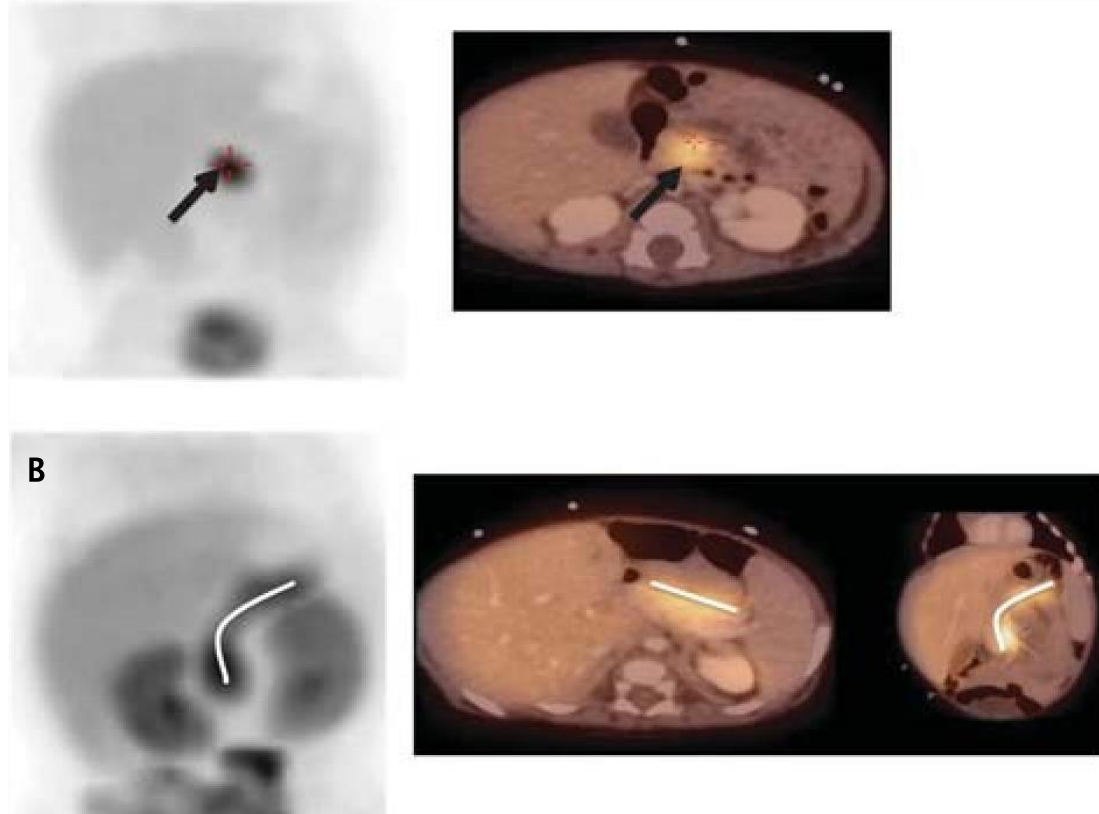


Figure 14 : forme focale (A) et forme diffuse (B) de l'HIC sur une TEP à la F-DOPA (à gauche) et TEP- TDM (à droite). ²⁸

2. EXAMENS DE RADIOLOGIE CONVENTIONNELLE :

Ils occupent une Place restreinte dans la recherche et l'identification des lésions microscopique pancréatique. ⁴¹

La tomодensitométrie abdominale (TDM) :

- En coupes frontales ou axiales
- Avec ou sans injection de produit de contraste iodé
- Elle exige une fonction rénale correcte
- Elle permet d'étudier le pancréas et les Structures anatomiques adjacentes.
- Mais place restreinte dans les HIC



Figure 15 : scanner abdominal en coupe axiale montrant une hypertrophie pancréatique homogène (flèche noire) objectivée chez une de nos malades.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

C'est un moyen d'exploration très poussé, il est plus informatif que le scanner grâce à une meilleure résolution spatiale. L'IRM pourrait être utile, notamment quand la TEP au 18F-DOPA n'est pas accessible ⁴².

Dans notre série, l'IRM est revenue en faveur de de lésions hypervasculaires du pancréas chez une malade et normale dans les autres cas.

TDM cérébrale :

Elle est demandée à visée pronostique et non diagnostique. Elle cherche des lésions cérébrales consécutive à l'hypoglycémie notamment au niveau de la substance blanche, les noyaux gris centraux et le cortex cérébral. ⁴³

Dans notre contexte, la TDM cérébrale est revenue en faveur d'une agénésie partielle du corps calleux chez une patiente, d'un élargissement des espaces sous arachnoïdiens chez une patiente, une hydrocéphalie chez un patient alors qu'elle est revenue normale chez deux patients.

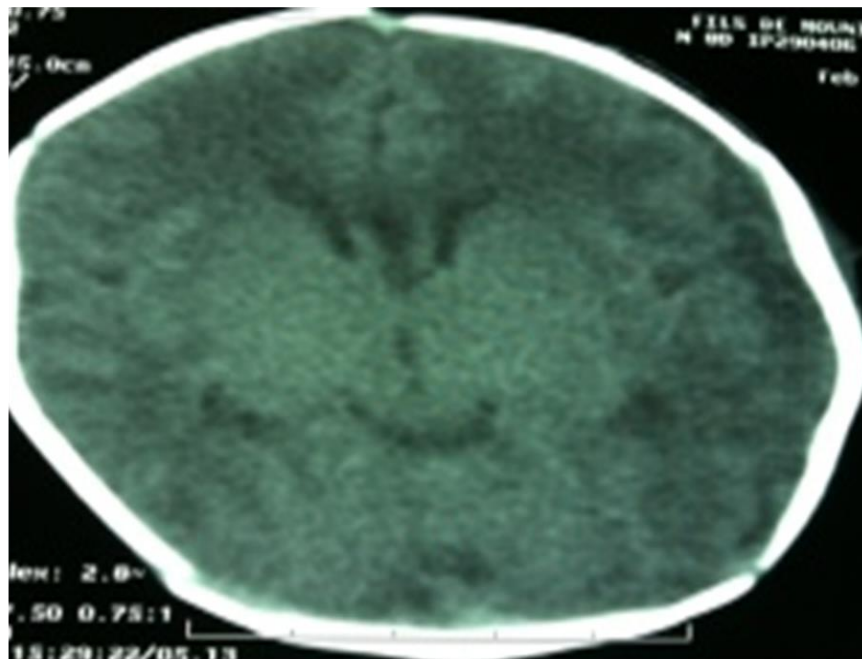


Figure 16 : TDM cérébrale objectivant une hydrocéphalie et des hypodensités
diffuses.

F. Génétique :

1. Historique de la génétique :

- En 1991, à Philadelphie, Thornton et coll. suggèrent que l'HI est une maladie autosomale récessive, puis en 1994 ils suggèrent qu'il s'agit également d'une maladie autosomale dominante. ⁴⁴
- En 1994, Glaser annonce la localisation du gène de l'HI sur le chromosome 11p14-15. ⁴⁵
- En 1995, THOMAS PM découvre le gène SUR1 à cet endroit et décrit pour la première fois la mutation responsable de l'HI sur SUR 1, puis en 1996 sur KIR6.2.⁶
- En 1996, Weinzimmer et al décrivent le syndrome d'hyperinsulinisme et hyperammoniémie (HIHA), dont la cause est ensuite découverte par Stanley en 1998 : mutations du gène GDH (maintenant connu sous l'appellation Glud-1). ^{46,47}

- En 1998, Glaser et coll. décrivent l'HI GK. ⁴⁸
- En 1997/98, l'origine génétique des lésions focales est découverte par Lonlay et Verkarre : Perte du chromosome maternel 11 et mutation du gène ABCC8 ou KCNJ11 sur celui du père Puis mutations de HADH, SLC16A1, HNF4a, HNF1a et UCP2. ^{49,50}

2. Les gènes impliqués :

Ce sont les gènes clés qui régulent l'insulinosécrétion, actuellement 14 gènes ont été rapportés responsables d'HIC monogénique : **ABCC8**, **KCNJ11**, **GLUD1**, **GCK**, **HADH**, **SLC16A1**, **UCP2**, **HNF1A**, **HNF4A**, **HK1**, **PGM1**, **PMM2**. **FOXA2**, **CACNA1D** ⁵¹. Des mutations des gènes **ABCC8** et **KCNJ11** ont été retrouvées chez 50% des patients atteints d'HIC. ⁵²

Les anomalies génétiques observées dans les HIC peuvent être classées en quatre catégories selon le type du gène muté :

- Des mutations dans les gènes **ABCC8** et **KCNJ11** codant pour les sous unités **SUR1** et **KIR6.2** respectivement du canal potassique de la cellule β pancréatique.
- Des mutations dans les gènes codants pour les transporteurs protéiques : **CACNA1D**, **SLC16A1**.
- Des mutations dans les gènes codants pour des facteurs de transcription : **HNF4A**, **HNF1A**, **FOXA2**.
- Des mutations dans les gènes codants pour des enzymes avec altération des voies métaboliques : **GLUD1**, **GCK**, **HADH**, **UCP2**, **HK1**, **PGM1**, **PMM2**.

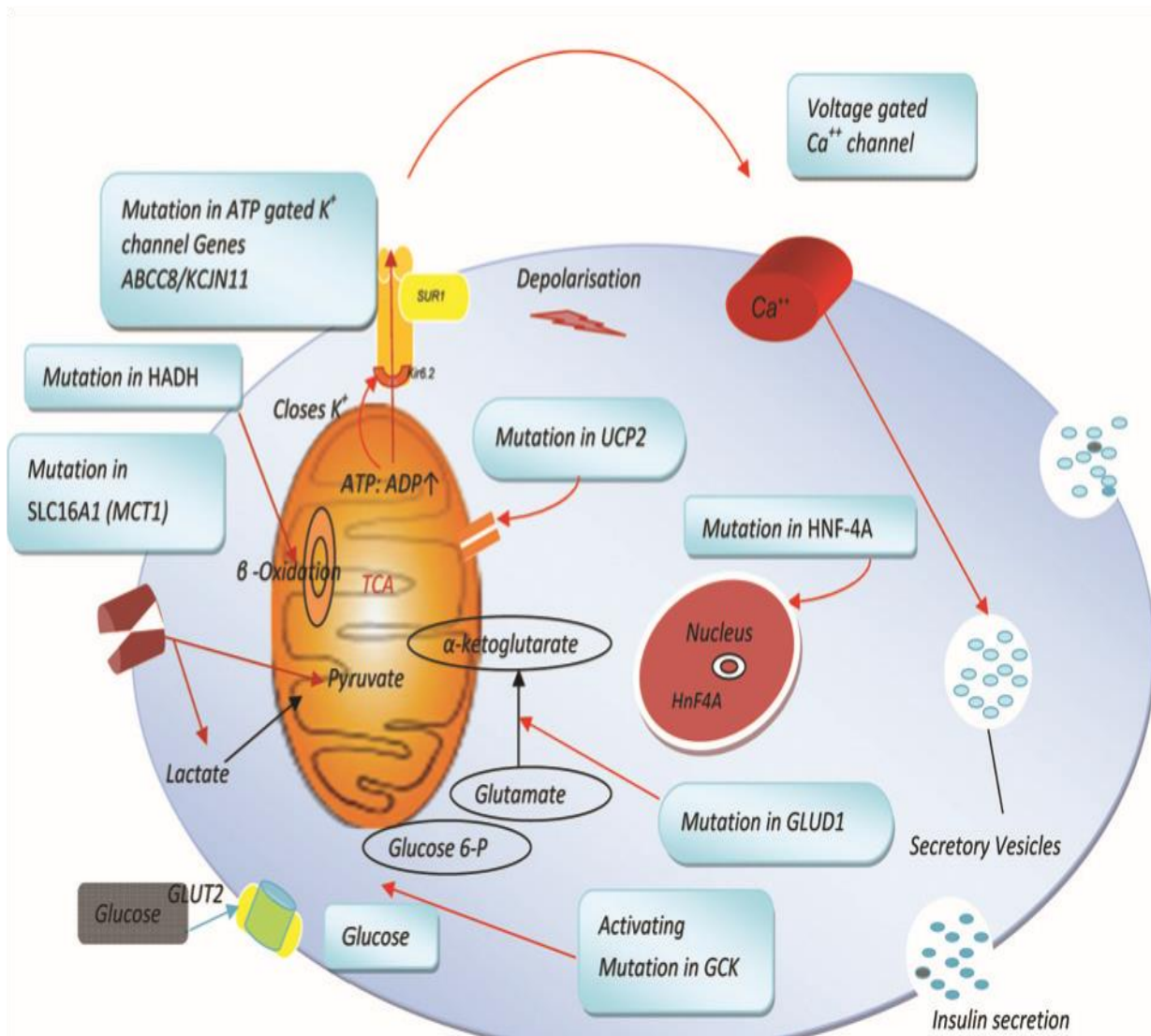


Figure 17 : les gènes responsables d'HIC. 53

3. Le mode transmission :

- Autosomique dominant (hérité de l'un des parents)
- Autosomique récessive (hérité des deux parents, ses derniers sont des porteurs sains, notion de consanguinité, le gène pathogène est transmis des parents à la descendance).

4. Mécanismes des lésions pancréatiques :

Les anomalies moléculaires à l'origine de ces deux formes de la maladie sont différentes ⁵⁰:

- Les lésions focales : Dans les lésions focales, les patients héritent uniquement de la mutation paternelle (gène SUR1 ou Kir6.2), qui s'exprime dans les cellules tumorales par suite d'une perte d'hétérozygotie et/ou d'une disomie monoparentale paternelle ^{49,54}. Cette anomalie est spécifique des formes focales.
- Les lésions diffuses : peuvent être dues à des mutations des gènes SUR1 ou KIR6.2, héritées selon un mode récessif ou dominant autosomique. L'évènement génétique est hérité des deux parents et affectant le plus souvent les gènes ABCC8 et/ou KCNJ11 codant pour les sous-unités du canal potassique membranaire de la cellule bêta. ^{55,56}

5. Conseil génétique :

En cas de forme :

- Focale, le risque de récurrence est d'environ 1/1200
- Diffuse avec un mode de transmission autosomique récessif, le risque de récurrence est de ¼.
- Diffuse avec un mode de transmission autosomique dominant, le risque de récurrence est de ½.
- Diffuse avec une mutation dominante de novo, le risque de récurrence est

imprévisible, en raison du risque de mosaïcisme germinale.

- Atypique (la mutation est apparue de novo, et n'est présente que dans une portion du pancréas du patient), le risque de récurrence est négligeable.

Un diagnostic prénatal peut se discuter en fonction de la sévérité du cas index, et à condition que la cause génétique ait été identifiée de manière certaine.

Dans tous les cas, chaque nouvel enfant du couple devra bénéficier d'une surveillance des glycémies capillaires durant les 3 à 5 premiers jours de vie, afin de dépister d'éventuelles hypoglycémies et permettre ainsi une prise en charge rapide et adaptée.

G. Prise en charge thérapeutique :

1. La prise en charge initiale :

Elle vise à normaliser l'hypoglycémie, C'est le pilier du traitement nécessaire pour prévenir les lésions cérébrales irréversibles. ^{27,57}

Si Patient conscient :

Chez nouveau-né et nourrisson :

2ml / kg de SG 10% en IV lente ou 3ml /kg en intra gastrique.

Chez enfant :

Resucrage per os par un morceau de sucre (environ 6g) /20 kg de poids.

+/- 1mg de glucagon (0.3mg chez nouveau-né) en IV ou SC ou IM.

Si patient inconscient :

Chez nouveau-né et nourrisson :

- Bolus de sérum glucosé 10% : 2ml /kg

Chez enfant :

- Bolus de sérum glucosé G30% :2ml/kg
- +/- glucagon 1mg (0.3mg chez nouveau-né) en IV ou SC ou IM

2. Traitement de fond de l'HI :

2.1. Objectifs :

- Obtenir un équilibre glycémique satisfaisant : une glycémie supérieure à 70 mg/dl à jeun. 58
- Vérifier l'observance de traitement, prévenir les hypoglycémies.
- Prévenir et dépister les complications du traitement et les traiter.
- Informer et former les parents, l'entourage et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- Inclure le patient et sa famille dans le processus de décision, afin de favoriser le lien de confiance et l'adhérence à la stratégie thérapeutique.
- Discuter, selon les cas, de participer à un essai thérapeutique.
- Expliciter les résultats d'analyse moléculaire.
- Prévenir et si besoin prendre en charge les troubles de l'oralité.
- Prévenir et si besoin prendre en charge le surpoids.
- Prévenir et dépister le diabète et ses complications.
- Dépister régulièrement et prendre en charge rapidement les conséquences neurologiques des hypoglycémies.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- Proposer un suivi psychologique.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatriques et adultes.
- Orienter la famille et le patient vers des groupes d'entre-aide et/ou des associations de patients.
- Rédaction d'un certificat de prise en charge en cas d'urgence.

2.2. Les moyens :

a. Le traitement diététique :

En début de prise en charge, un enrichissement en glucide de l'alimentation (fractionnée ou en continue sur une sonde), éventuellement soutenu par des apports glucidiques intraveineux et/ou du glucagon, permet d'éviter les hypoglycémies. Chez le nouveau-né, il convient de limiter le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante en évitant une alimentation entérale trop volumineuse ou hyperosmolaire, surtout en cas d'association avec un analogue de la somatostatine.

b. Traitement médicamenteux

LE Diazoxide : c'est le pilier du traitement des HIC, il doit être instauré en urgence dès que le diagnostic d'HIC est établi.⁵⁹

Mécanisme d'action :

Le DZX provoque une ouverture des canaux KATP entraînant une inhibition de la sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique.

Le DZX est généralement efficace chez les enfants chez qui les canaux KATP sont intacts, mais il est inefficace si les canaux KATP sont Malformés à la suite de mutations dans les gènes *ABCC8/KCNJ11*.

Posologie :

- Chez le nouveau-né : Proglycem® diazoxide suspension buvable 50mg/ml.
Chez l'enfant plus grand : Proglycem® diazoxide gélule (25mg et 100mg).
- 10 à 15 mg/kg/jour en 3 prises chez le nouveau-né, en commençant par 5 mg/kg/jour chez le prématuré.
- 10 mg/kg/jour en 3 prises chez les enfants
- **Effets indésirables :**
- HTAP (nourrisson < 4mois), rétention hydro-sodée, hypertrichose, péricardite, hypokaliémie, Une thrombopénie avec ou sans purpura. La

neutropénie est transitoire, elle n'est pas associée à une vulnérabilité accrue à l'infection et n'exige ordinairement pas l'arrêt du médicament. Des éruptions cutanées, des céphalées, des sensations de faiblesse et de malaise peuvent aussi survenir.

A l'introduction du traitement, il convient de réaliser une surveillance clinique pluriquotidienne à la recherche d'une Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou d'une rétention hydrosodée. Au moindre doute d'HTAP, une échographie cardiaque doit être réalisée et le traitement par DZX doit être arrêté. En raison du risque de rétention hydro-sodée, certaines équipes proposent d'associer systématiquement un diurétique (type épargneur de potassium comme la spironolactone) dans le premier mois de traitement, ou seulement en cas d'œdème.

- La sensibilité au DZX est évaluée au cours d'un test thérapeutique d'au moins 5 jours à dose pleine. L'HI est dit sensible, répondeur, au DZX si les glycémies restent normales sous un régime normal (horaires de prise des repas, et qualité/quantité d'aliments normaux) et une durée de jeûne normale pour l'âge (6h pour le nouveau-né, 12h pour les nourrissons).
- Au cours du suivi, il n'est pas nécessaire de réadapter systématiquement les doses en fonction du poids. Chez un nourrisson, la dose par kg de poids diminuera ainsi progressivement, en cohérence avec l'amélioration spontanée observée chez la plupart des patients sensibles au diazoxide diagnostiqués à la naissance. Des réadaptations de dose seront toutefois discutées pour chaque patient au cours du suivi en fonction de la réponse clinique.

L'Octréotide : analogue de la somatostatine utilisé en cas de contre-indication au DZX, ou en 2^{ème} ligne thérapeutique.

- **Mécanisme d'action** : Inhibe la sécrétion pancréatique d'insuline, glucagon et de polypeptide pancréatique. Inhibe la sécrétion peptidergique gastro-intestinale, et les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin et les sécrétions biliaires. Diminue le flux sanguin splanchnique.
 - **Posologie** : 5 à 10 µg/kg/jour en injections SC/6-8h ou SC/IV continue.
 - L'administration en continue a pour avantage de maintenir des taux sanguins stables d'Octréotide, et ainsi d'éviter de potentielles hypoglycémies de fin de dose comme parfois observées lors d'injections par 6 ou 8h.
 - Si inefficace : augmenter par palier de 10 µg/kg/j tous les 2-3 jours jusqu'à une dose de 50 µg/kg/jour chez l'enfant. Il n'y a pas de consensus international sur la dose maximale d'Octréotide, qui s'échelonne entre 15 et 50 µg/kg/j selon les pays.
 - **Effets Indésirables de l'Octréotide** : risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante fatale chez le nouveau-né et le nourrisson d'où nécessité d'éviter ce médicament pendant les 6 à 8 semaines de vie.^{64,65} Douleurs abdominales, diarrhées, insuffisance du pancréas exocrine (au début de traitement) qui peut nécessiter un traitement transitoire par enzymes pancréatiques, nausées, vomissements, lithiases vésiculaires, nodules sous cutanés aux sites d'injection ; plus rarement une hépatite médicamenteuse, un syndrome du QT long, insuffisance thyroïdienne. Chez le nouveau-né, à l'introduction du traitement, il convient de réaliser une surveillance pluriquotidienne à

la recherche d'une entéropathie. Au moindre doute, le traitement par Octréotide doit être arrêté et, selon l'évolution, une réintroduction pourra être discutée à plus petite dose, dès que l'examen clinique se sera normalisé.

- Autres : glucagon, inhibiteurs calciques (nifédipine), Sirolimus.
- **Surveillance du traitement médical :**
 - Poids, taille, IMC, pression artérielle. Stade pubertaire.
 - Recherche à l'interrogatoire des signes d'hypoglycémies.
 - Commentaire du carnet de surveillance des glycémies capillaires réalisées par le patient et son entourage à domicile.
 - Recherche d'hypoglycémie et éventuellement d'hyperglycémies, leur fréquence, le moment de leur apparition, leur périodicité.
 - Vérifier l'observance des traitements et en rechercher les possibles effets indésirables.
 - Recherche des signes de carence ou d'excès nutritionnels, en particulier chez les enfants qui nécessitent une nutrition entérale et/ou ayant des troubles de l'oralité. Rechercher des signes de détresse psychologique des parents ou du patient.
 - Le cas échéant recherche de complications d'une surcharge pondérale.
 - Le cas échéant recherche de complications du diabète.
 - Dépister des séquelles neurologiques et des difficultés dans les apprentissages scolaires.

3. Traitement chirurgical :

Le premier temps opératoire doit être une confirmation histologique du diagnostic de forme (focale/diffuse/atypique) par l'intermédiaire d'examen extemporanés de biopsies prélevées au niveau de la tête, du corps et de la queue du pancréas. L'histologie des trois formes est comme suit :

Les Formes diffuses : l'architecture pancréatique est normale. Des cellules β hyperactives (possédant un gros noyau) sont observées dans des îlots de Langerhans répartis dans tout le pancréas. ⁶⁶

Les formes focales : le pancréas est globalement normal en dehors d'une zone limitée en taille (habituellement moins d'un centimètre) d'amas hyperplasiques de cellules β hyperactivées. Cette zone n'a pas de contours clairement délimités. Dans le tissu pancréatique normal, les noyaux des cellules β peuvent apparaître réduits en taille, témoignant de la mise au repos de ces cellules.

Les formes atypiques : l'architecture pancréatique est normale. Des cellules β hyperactives (possédant un gros noyau) sont observées dans des îlots de Langerhans localisés à une ou plusieurs régions pancréatiques. Il n'y a pas d'amas hyperplasiques de cellules β comme observés dans les formes focales. Dans la zone normale du pancréas, les noyaux des cellules β peuvent apparaître réduits en taille, témoignant de la mise au repos de ces cellules.

Le second temps opératoire consiste à la résection de la lésion.

4. Les indications :

Le traitement diététique :

Il est indiqué en cas d'HIC modéré d'emblée ou en association avec le traitement médicamenteux, il peut être le seul traitement des patients au phénotype très modéré : Soit un CHI modéré d'emblée, ou bien devenu modéré après plusieurs années d'évolution favorable d'un CHI initialement sévère et après le sevrage des

médicaments anti hypoglycémies. Dans ces situations, une intervention diététique est moins invasive qu'un traitement médicamenteux.

Le traitement médicamenteux : c'est le traitement de première ligne des HIC.

Le traitement chirurgical :

En cas de forme diffuse : La pancréatectomie sub-totale (exérèse de 95 à 98%) de la glande pancréatique ne doit être discutée que pour les formes les plus sévères, puisque conduisant à un diabète insulino-dépendant. Ce type de chirurgie doit donc être évité autant que possible. Les parents doivent être informés qu'au décours de la chirurgie quasi-totale, les hypoglycémies peuvent persister pendant quelques jours, quelques mois voire quelques années avant l'apparition du diabète.

En cas de forme diffuse résistante au traitement médical : la pancréatectomie ne devrait plus être proposée que pour des cas exceptionnels de CHI particulièrement sévères avec hypoglycémies récurrentes malgré un traitement médicamenteux et diététique maximal.

Seule une pancréatectomie sub-totale, et non pas partielle, permet une amélioration du contrôle de l'hyperinsulinisme. Elle a souvent comme conséquence l'apparition d'un DID. ⁶⁷⁻⁷⁰

En cas de forme focale, une pancréatectomie partielle ou limitée permet la guérison du patient si toute la lésion est réséquée. La lésion focale aura été localisée au préalable par une TEP-DOPA.

En cas de forme atypique, l'indication opératoire sera en fonction de l'extension suspectée de la lésion dans le pancréas. Des biopsies pancréatiques avec examen anatomopathologique extemporané permettent de préciser l'extension de la lésion, de poser en per-opératoire l'indication de la pancréatectomie et d'en définir son extension.

Dans notre série, tous les malades ont tous reçu le DZX, Ce qui rejoint l'étude de mazor -aronovitch et al. ⁷¹

Le seul effet secondaire du DZX mis en évidence était : l'hypertrichose qui était observée chez deux malades, Ce qui rejoint l'étude de OULMAATI ⁷² et l'étude de SALIDO ⁷³.

Par ailleurs, aucun patient a subi une pancréatectomie, ceci est discordant avec la série de Helleskov et al, la série de Ludwig et al, la série de martinez -Ibanez et la série de thomas dans lesquelles le traitement chirurgical a été adopté dans 44 % des cas, 61% des cas, 100% des cas, 100% des cas respectivement. ^{24,74}

H. Evolution et complications :

En dépit du progrès réalisé dans ce domaine, les enfants atteints d'HI continuent de présenter un risque élevé d'anomalies neuro-cognitives. Des études ont montré que 26% à 48% des enfants et des adultes atteints d'HI présentent des retards de développement et des problèmes neurologiques et que 13 % à 25 % souffrent d'épilepsie. ^{27,75}

Les mauvais résultats en matière de développement ne se limitent pas aux enfants atteints de formes persistantes d'HI, mais concernent aussi les enfants atteints de formes transitoires. ⁷⁶

Par ailleurs, les taux de retard de développement et de crises d'épilepsie chez les enfants traités dans les années 2000 restent similaires à ceux des individus traités dans les décennies précédentes. ⁷⁷

L'hypoglycémie est à l'origine de séquelles neurologiques de gravité variable.⁴³:

- Séquelles modérées : trouble de langage, difficultés scolaires, épilepsie pharmacosensible.
- Séquelles sévères : RPM, déficit moteur, épilepsie pharmacorésistante.

Dans notre série :

Un retard psychomoteur était rapporté chez 80% de nos malades ce qui devance les résultats de la littérature estimés à 46% des cas dans la série LUDWIG 2018 ²⁵ et 26% des patients dans l'étude de MENNI 2001 ²⁷ Avec 18 % des formes intermédiaires et 8% des formes majeurs qui sont fréquentes dans les formes néonatales.

Une infirmité motrice cérébrale était objectivée chez une malade.

Un syndrome de West était rapporté chez une malade.

Le tableau suivant résume les séquelles neurologiques retrouvées dans les différentes études, y compris notre étude :

Tableau 11 : illustrant les séquelles neurologiques de l'HI mises en évidence dans les différentes séries.

Référence Pays, année	Participants, n	Chirurgie, %	Séquelles neurologiques
Menni <i>et al.</i> 2001 ²⁷ France, 1982-1998	90	70	26% (8% sévère, 18% intermédiaire) 18% épilepsie
Meissner <i>et al.</i> 2003 ⁷⁸ Germany (and other countries) Participants Born 1975-2002	114	55	44% (18% sévère, 26% léger) 25% épilepsie
Jack <i>et al.</i> 2003 ⁷⁹ Australie, 1972-1998	55	54	45% (25% Léger, 20% sévère) 29% convulsions 31% retard de développement + retard de la parole 18% infirmité motrice cérébrale
Stein Krauss <i>et al.</i> 2005 ⁸⁰ USA, 1980-2000	68	51	31% (16% sévère, 15% modéré)
Mazor-Aronovitch <i>et al.</i> 2007 ⁸¹ Israel, 1982-1997	31	0	38% de problèmes de motricité fine 33% de problèmes de motricité brute 29% de problèmes d'apprentissage 19% d'hypotonie 14 % de problèmes d'élocution
Avatapalle <i>et al.</i> 2013 ⁸² UK	67	18	39% (69% grave) 24% d'épilepsie 37% de problèmes d'élocution 36% de retard moteur 15% de déficience visuelle

			12 % de faiblesse des membres inférieurs
Lord <i>et al.</i> 2015 ⁷⁰ USA, 1960-2008	121	100	48% 21% de problèmes psychiatriques/comportementaux 18% de problèmes d'élocution 16% de difficultés d'apprentissage 13% de convulsions 11 % de déficience physique 10% AHDH, 2% autisme
Helleskov <i>et al.</i> 2017 ⁸³ Scandinavia, Russia, Eastern Europe, 2013-2016	75	33	47% 23% épilepsie 15% de microcéphalie 13% d'infirmité motrice cérébrale 5% de troubles visuels
Ludwig <i>et al.</i> 2018 ²⁵ Germany, 2008-2013	60	37	46.7% 39% de problèmes de motricité 27% de problèmes d'élocution 16% cognitif 9% socio-émotionnel
Notre série. 2021 Maroc, 2014-2019	6	0	80% 100% de retard psychomoteur 25% de syndrome de West 25% d'infirmité motrice cérébrale

PERSPECTIVES

- Améliorer la précision du diagnostic et des caractéristiques des lésions (localisation et taille).
- Améliorer le traitement médical.
- Améliorer la recherche de nouveaux gènes impliqués dans l'HIC.
- D'autres études collaboratives et une base de données internationale peut certainement aider à une meilleure compréhension de la maladie et de mettre en place un consensus international thérapeutique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

L'Hyperinsulinisme congénital (HI) : est une affection rare, son incidence est estimée à un cas pour 50000 naissances en Europe et 1/3000 dans certains pays du Moyen orient.

Les hypoglycémies peuvent se révéler à tous les âges, elles sont sévères, récidivantes dès la naissance et elles se manifestent par crise convulsive ou trouble de conscience.

Le diagnostic est évoqué devant des hypoglycémies pré et post-prandiales récurrentes sans cétose, avec une hyperinsulinémie, Le test au glucagon positif ainsi que le dosage du peptide C et l'insuline qui sont élevés au moment de l'hypoglycémie.

On distingue 2 types histologiques : la forme diffuse avec une hyperactivité de l'ensemble des cellules bêta de tous le pancréas et la forme locale où certains îlots isolés ont un hyperfonctionnement, le reste du parenchyme étant normal.

Génétiquement, il est secondaire à une mutation du gène ABCC8 et KCNJ11 sur 11p15.

Le dosage de l'ammoniémie, des acylcarnitines plasmatique et la chromatographie urinaire des acides organiques permettent d'éliminer un trouble de la bêta oxydation des acides gras et le déficit en acylcarnitines.

L'imagerie est dominée par le Pet Scanner avec injection du 18F-dopa permettant de confirmer et de localiser l'hyperactivité pancréatique.

Chez le nouveau-né, l'HIC est à distinguer de l'HI transitoire secondaire à un diabète gestationnel mal équilibré ou une souffrance fœtale. Après 4 ans un insulinome sera à éliminer.

La glycémie doit être normalisée en urgence grâce à des apports Glucosés par voie orale, et parentérale. Ils sont plus ou moins associés au glucagon en injection sous cutanée.

Le DZX est la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique des HIC.

Le traitement chirurgical est indiqué en cas des HI résistants au traitement médical.

Le pronostic de l'HIC est lié aux complications neurologiques à type de retard des acquisitions psychomotrices et épilepsie.

La prise en charge de l'HIC nécessite une approche multidisciplinaire incluant des endocrinologues, radiologues, chirurgiens et biologistes pédiatriques entraînés au diagnostic, à l'identification et au traitement de l'HIC.

Recommandation :

Nous recommandons Une surveillance de l'évolution neurologique et du développement psychomoteur chez tout enfant ayant présenté un HIC, d'autant plus si ce dernier s'est révélé par des hypoglycémies symptomatiques en période néonatale.

RESUME

L'hyperinsulinisme congénital (HIC) est une affection rare due à un dysfonctionnement primaire des cellules β pancréatiques, c'est une cause rare d'hypoglycémie chez le nouveau-né et le nourrisson avec une incidence estimée à 1/50 000 naissances vivantes. L'HI est d'origine génétique avec plusieurs gènes impliqués. Des épisodes récurrents d'hypoglycémie hyperinsulinémique peuvent exposer à un risque élevé de séquelles cérébrales d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée.

Ce travail consiste en une étude rétrospective et prospective descriptive des observations de cinq patients marocains suivis pour HI, colligés à l'unité d'endocrinologie pédiatrique de service de pédiatrie et au service de néonatalogie du CHU HASSAN II Fès durant une période comprise entre 2014 et 2019. Les résultats étaient comme suit :

- Sur le plan épidémiologique :
 - Le sexe ratio : 2/3.
 - La moyenne d'âge des malades est : 3 mois.
 - L'âge de début de la symptomatologie a varié entre J2 de vie et 3 mois.
 - L'âge de début des symptômes est inférieur à un mois dans 80 % des cas.

- Sur le plan clinique :

Le symptôme inaugural était un trouble de conscience chez une patiente, une crise convulsive chez trois patients, un strabisme chez un patient alors que l'hypoglycémie était asymptomatique chez la patiente trisomique.

- Sur le plan radiologique :
 - La TDM cérébrale : Agénésie partielle du corps calleux chez une patiente, élargissement des espaces sous arachnoïdiens chez une patiente, hydrocéphalie chez un patient.

- La TDM abdominale a révélé : Une hypertrophie homogène du pancréas sans lésion focale chez une patiente.
- Les explorations radiologiques étaient normales dans les autres cas.

Le diagnostic d'HI était retenu sur les critères suivants : hypoglycémies anarchiques, insulinémie et peptide C élevés au moment de l'hypoglycémie, test au glucagon positif et absence des corps cétoniques.

- Le traitement médicamenteux adopté dans notre série était :
 - DZX 10mg /kg / Jour en deux prises chez un patient.
 - DZX 12 mg/kg/J jour en quatre prises chez un patient.
 - DZX 15 mg /kg / jour en trois prises chez trois patientes.
 - Dépakine dans les cas présentant une épilepsie.
 - Modopar dans le cas présentant des spasmes.
- L'évolution est marquée par :
 - Un retard des acquisitions psychomotrices dans 4 cas, Soit 80 % des cas, ce trouble a été objectivé uniquement chez les patientes avec une hypoglycémie néonatale.
 - Développement psychomoteur normal dans 1 cas.
 - Une infirmité motrice cérébrale dans 1 cas.
 - Syndrome de West dans un cas.

=>Nous déduisons que :

- Les formes sévères de l'HIC sont de début néonatal.
- L'hypoglycémie hyperinsulinémique est à l'origine de séquelles neurologiques de gravité variable.

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a rare disorder due to primary dysfunction of pancreatic β cells. It is a rare cause of hypoglycemia in newborns and infants with an estimated incidence of 1/50000 live births. HI is of genetic origin with several genes involved. Recurrent episodes of hyperinsulinemic hypoglycemia may expose the patient to a high risk of brain sequelae, hence the importance of early diagnosis and appropriate management.

This work consists of a descriptive retrospective and prospective study of the observations of five Moroccan patients followed for hyperinsulinism, collected at the pediatric endocrinology unit of the pediatrics and neonatology department of CHU HASSAN II Fez, over a period from 2014 to 2019. The results were as follows:

- On the epidemiological level:
 - Sex ratio: 2/3.
 - The average age of the patients was 3 months.
 - The age of symptomatology onset varied between 2 days and 3 months of age.
 - The age of onset of symptoms was less than one month in 80% of cases, and they were exclusively girls.

- Clinically:

The inaugural symptom was a disorder of consciousness in one patient, a seizure in two patients, a strabismus in one while hypoglycemia was asymptomatic in the Down syndrome patient.

- Radiologically:

- Brain CT scan: Partial agenesis of the corpus callosum in one patient, enlargement of the subarachnoid spaces in one patient and hydrocephalus in one patient.

- Abdominal CT scan revealed: Homogeneous hypertrophy of the pancreas without focal lesions in one patient.
- Radiological explorations were normal in the other patients.

The diagnosis of hyperinsulinism was based on the following criteria: uncontrolled hypoglycemia, elevated insulin and C-peptide levels at the time of hypoglycemia, positive glucagon test and absence of ketones.

- The drug treatment adopted in our series was:
 - DZX 10mg /kg / Day in two doses in one patient.
 - DZX 12mg/kg/Day in four doses in one patient.
 - DZX 15 mg /kg / day in three doses in three patients
 - Dépakine in cases with epilepsy
 - Modopar in the case with spasms
- The evolution was marked by:
 - Normal psychomotor development in 20% cases
 - A psychomotor delay in four cases, that is to say 80% of cases, this disorder was only found in patients with neonatal hypoglycaemia.
 - Cerebral motor infirmity in one case
 - West syndrome in one case

=>We deduce that:

- Severe forms of CHI are of neonatal onset.
- Hyperinsulinemic hypoglycemia causes neurologic sequelae of varying severity.

ملخص

فرط الأنسولين الخلقي هو مرض نادر ناجم عن خلل وظيفي أولي في خلايا بيتا البنكرياسية . إنه سبب نادر لنقص السكر في الدم عند الأطفال حديثي الولادة والرضع مع حدوث 50000/1 ولادة حية. ويعتبر فرط الأنسولين الخلقي مرضاً وراثياً. يمكن أن تؤدي النوبات المتكررة من نقص السكر في الدم إلى التعرض للعقائل الدماغية ، ومن هنا تأتي أهمية التشخيص المبكر والرعاية الطبية المناسبة .

يتألف هذا العمل من دراسة وصفية استعادية ومستقبلية لملاحظات خمسة مرضى مغاربة يعانون من فرط الأنسولين ، تم جمعهم في وحدة الغدد الصماء بقسم الأطفال وقسم حديثي الولادة في مستشفى الحسن الثاني بفاس ، خلال الفترة الممتدة ما بين عامي 2014 و2019. وكانت النتائج على النحو التالي:

- على المستوى الوبائي:
- نسبة الجنس: 2/3
- متوسط عمر المرضى : 3 أشهر
- يتراوح عمر ظهور الأعراض بين يومين و 3 أشهر
- عمر بداية الأعراض كان أقل من شهر في 80% من الحالات
- سريريا:
- كانت الأعراض الافتتاحية عبارة عن اضطراب في الوعي لدى مريضة واحدة ، ونوبة تشنجية لدى ثلاثة مرضى ، وحول لدى مريض واحد بينما كان نقص السكر في الدم بدون أعراض لدى المريضة التي تعاني من متلازمة داون.
- إشعاعياً
- التصوير المقطعي للدماغ: عدم تخلق جزئي للجسم القفني لدى مريضة وموه الرأس لدى مريض وتضخم الفراغات تحت العنكبوتية لدى مريضة.
- كشف فحص البطن بالأشعة المقطعية: تضخم متجانس للبنكرياس بدون آفة بؤرية لدى مريضة واحدة
- كانت الفحوصات الإشعاعية طبيعية لدى المرضى الآخرين.
- تم تشخيص فرط الأنسولين بناءً على المعايير الآتية : نقص السكر غير المنضبط في الدم ، وارتفاع الأنسولين والبيبتيد C أثناء نقص السكر في الدم ، واختبار الجلوكاجون الإيجابي وغياب الأجسام الكيتونية .
- كان العلاج المعتمد في سلسلتنا كالتالي:
- ديازوكسيد 10 مجم / كجم / يوم مقسمة على جرعتين لمريض واحد
- ديازوكسيد 12مجم / كجم / يوم مقسمة على أربع جرعات لمريض واحد
- ديازوكسيد 15 مجم / كجم / يوم مقسمة على ثلاث جرعات بالنسبة لباقي المرضى
- ديباكين في حالات الصرع
- مودوبار في حالة التشنجات

■ تميز التطور بما يلي:

- تخلف نفسي حركي في أربع حالات
- تطور نفسي حركي طبيعي في حالة واحدة
- شلل دماغي في حالة واحدة
- متلازمة ويست في حالة واحدة

نستنتج أن:

ظهور مرض فرط الأنسولين في فترة الوليد مؤشر هام على حدته . نشدد على ضرورة مراقبة التطور العصبي والنمو

النفسي الحركي لدى أي طفل مصاب بفرط الأنسولين ، خاصة إذا تم الكشف عن هذا الأخير في فترة الوليد.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Menni, F. *et al.* Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* **107**, 476–479 (2001).
- [2]. Glaser, B. Hyperinsulinism of the newborn. *Semin. Perinatol.* **24**, 150–163 (2000).
- [3]. Güemes, M. *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **21**, 577–597 (2020).
- [4]. Palladino, A. A., Bennett, M. J. & Stanley, C. A. Hyperinsulinisme de l'enfant et de l'adolescent: quand la détermination de la concentration en insuline n'est pas toujours suffisante (version française). *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **67**, 245–254 (2009).
- [5]. Giurgea, I. *et al.* L'hyperinsulinisme congénital du nouveau-né et du nourrisson. *Arch. Pédiatrie* **12**, 1628–1635 (2005).
- [6]. Thomas, P. M. *et al.* Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* **268**, 426–429 (1995).
- [7]. Thomas, P. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1809–1812 (1996).
- [8]. Banerjee, I. *et al.* The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.* **164**, 733–740 (2011).
- [9]. LAHLAIDI. Anatomie topographique trilingue (abdomen).
- [10]. FRANK H, NETTER, MD. Netter s digestive system. in.
- [11]. Cours de physiologie endocrine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fes.

- [12]. Bataille, D., Dalle, S., Blache, P. & Bergeron, F. [Post-translational maturation of proglucagon: variations in tissues and regulation pathways]. *Journ. Annu. Diabetol. Hotel Dieu* 127-140 (1998).
- [13]. Mitanchez, D. Glucose Regulation in Preterm Newborn Infants. *Horm. Res. Paediatr.* **68**, 265-271 (2007).
- [14]. Labarthe, F. & Tardieu, M. Enquête étiologique devant des hypoglycémies du nouveau-né: quelle maladie métabolique? in *Bases Scientifiques en Néonatalogie* 437-445 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-2-294-73742-8.00033-9.
- [15]. Carole Ichai, Jean-Christophe Orban, & Didier Deroche. Le glucose : substrat ou poison ?
- [16]. Edwards, T. & Harding, J. E. Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia: A Mini Review. *Front. Pediatr.* **8**, 562251 (2021).
- [17]. Mark G. Mense & Thomas J. Rosol. endocrine pancreas. in (2018).
- [18]. Al-Nassar, S., Sakati, N., Al-Ashwal, A. & Bin-Abbas, B. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy in 43 children: long-term clinical and surgical follow-up. *Asian J. Surg.* **29**, 207-211 (2006).
- [19]. Faletra, F. *et al.* Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular analysis of a large Italian cohort. *Gene* **521**, 160-165 (2013).
- [20]. Crétolle, C. *et al.* Hyperinsulinisme persistant du nouveau-né et du nourrisson : traitement chirurgical des lésions pancréatiques focales dans 60 cas. *Arch. Pédiatrie* **12**, 258-263 (2005).
- [21]. Bellanne-Chantelot, C. *et al.* ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J. Med. Genet.* **47**, 752-759 (2010).

- [22]. Salomon-Estebanez, M. *et al.* Efficacy of Dose-Titrated Glucagon Infusions in the Management of Congenital Hyperinsulinism: A Case Series. *Front. Endocrinol.* **11**, 441 (2020).
- [23]. Alaei, M. R., Akbaroghli, S., Keramatipour, M. & Alaei, A. A Case Series: Congenital Hyperinsulinism. *Int. J. Endocrinol. Metab.* **14**, (2016).
- [24]. Martínez, R. *et al.* Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur. J. Endocrinol.* **174**, 717–726 (2016).
- [25]. Ludwig, A. *et al.* Formal Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm. Res. Paediatr.* **89**, 1–6 (2018).
- [26]. de Lonlay, P. *et al.* Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J. Pediatr.* **135**, 379–383 (1999).
- [27]. Menni, F. *et al.* Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *PEDIATRICS* **107**, 476–479 (2001).
- [28]. Arnoux, J.-B. *et al.* Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J. Rare Dis.* **6**, 63 (2011).
- [29]. Cours de pédiatrie, 4ème année de médecine (2018–2019), FMPF.
- [30]. Baruteau, J. *et al.* Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* **36**, 795–803 (2013).
- [31]. J. Ha r v e n g t, F-g. De b r ay, M-C. Le b r e tHo n, J-P. bo u r g u i g n o n & C. riC HeL Le. Comment j’explore ...les hypoglycémies chez l’enfant : à propos de deux cas. *Rev Med Liège* 2011; **66** : 12 : 631–635,.

- [32]. Al-Otaibi, H., Senniappan, S., Alam, S. & Hussain, K. Biochemical studies in patients with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur. J. Pediatr.* **172**, 1435-1440 (2013).
- [33]. Otonkoski, T. *et al.* Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* **55**, 13-18 (2006).
- [34]. Ribeiro, M.-J. *et al.* Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **46**, 560-566 (2005).
- [35]. Hardy, O. T. & Litman, R. S. Congenital hyperinsulinism? a review of the disorder and a discussion of the anesthesia management. *Pediatr. Anesth.* **17**, 616-621 (2007).
- [36]. Ismail, D. & Hussain, K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **11**, 165-169 (2010).
- [37]. Gopal-Kothandapani, J. S. & Hussain, K. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J. Radiol.* **6**, 252-260 (2014).
- [38]. Gopal-Kothandapani, J. S. Congenital hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine positron emission tomography scanning. *World J. Radiol.* **6**, 252 (2014).
- [39]. Blomberg, B. A., Moghbel, M. C., Saboury, B., Stanley, C. A. & Alavi, A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol. Imaging Biol.* **15**, 97-105 (2013).

- [40]. Beheshti, M. *et al.* The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *Eur. Radiol.* **19**, 1425-1434 (2009).
- [41]. Chigot, V. *et al.* Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localisation of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Pediatr. Radiol.* **31**, 650-655 (2001).
- [42]. Hashimoto, Y. *et al.* Focal form of congenital hyperinsulinism clearly detectable by contrast-enhanced computed tomography imaging. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* **2015**, 20 (2015).
- [43]. Gataullina, S. *et al.* Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev. Med. Child Neurol.* **54**, 1012-1017 (2012).
- [44]. Thornton, P. S. *et al.* Familial and sporadic hyperinsulinism: histopathologic findings and segregation analysis support a single autosomal recessive disorder. *J. Pediatr.* **119**, 721-724 (1991).
- [45]. Glaser, B. *et al.* Familial hyperinsulinism maps to chromosome 11p14-15.1, 30 cM centromeric to the insulin gene. *Nat. Genet.* **7**, 185-188 (1994).
- [46]. Weinzimer, S. A. *et al.* A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J. Pediatr.* **130**, 661-664 (1997).
- [47]. Stanley, C. A. *et al.* Hyperinsulinism and Hyperammonemia in Infants with Regulatory Mutations of the Glutamate Dehydrogenase Gene. *N. Engl. J. Med.* **338**, 1352-1357 (1998).
- [48]. Glaser, B. *et al.* Familial Hyperinsulinism Caused by an Activating Glucokinase Mutation. *N. Engl. J. Med.* **338**, 226-230 (1998).

- [49]. Verkarre, V. *et al.* Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J. Clin. Invest.* **102**, 1286-1291 (1998).
- [50]. de Lonlay, P. *et al.* Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J. Clin. Invest.* **100**, 802-807 (1997).
- [51]. Galcheva, S., Demirbilek, H., Al-Khawaga, S. & Hussain, K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front. Endocrinol.* **10**, 111 (2019).
- [52]. Flanagan, S. E. *et al.* Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K_{ATP} channel subunits Kir6.2 (*KCNJ11*) and sulfonylurea receptor 1 (*ABCC8*) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum. Mutat.* **30**, 170-180 (2009).
- [53]. Mohamed, Z., Arya, V. B. & Hussain, K. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Genetic Mechanisms, Diagnosis and Management. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **4**, 169-181 (2012).
- [54]. Fournet, J.-C. *et al.* Unbalanced Expression of 11p15 Imprinted Genes in Focal Forms of Congenital Hyperinsulinism. *Am. J. Pathol.* **158**, 2177-2184 (2001).
- [55]. Straub, S. G. *et al.* Hyperinsulinism of Infancy: The Regulated Release of Insulin by KATP Channel--Independent Pathways. *Diabetes* **50**, 329-339 (2001).

- [56]. Thomas, P. M. GENETIC MUTATIONS AS A CAUSE OF HYPERINSULINEMIC HYPOGLYCEMIA IN CHILDREN. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **28**, 647-656 (1999).
- [57]. Ludwig, A. *et al.* Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin. Pediatr. Surg.* **20**, 45-49 (2011).
- [58]. Lord, K. & De León, D. D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin. Perinatol.* **45**, 61-74 (2018).
- [59]. Aynsley-Green, A. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **82**, 98F - 107 (2000).
- [60]. Drash, A. & Wolff, F. Drug therapy in leucine-sensitive hypoglycemia. *Metabolism* **13**, 487-492 (1964).
- [61]. Dayton, P. G., Pruitt, A. W., Faraj, B. A. & Israili, Z. H. Metabolism and disposition of diazoxide. A mini-review. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **3**, 226-229 (1975).
- [62]. Komatsu, Y. *et al.* Safety and tolerability of diazoxide in Japanese patients with hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr. J.* **63**, 311-314 (2016).
- [63]. Henquin, J.-C. *et al.* In vitro insulin secretion by pancreatic tissue from infants with diazoxide-resistant congenital hyperinsulinism deviates from model predictions. *J. Clin. Invest.* **121**, 3932-3942 (2011).
- [64]. Laje, P., Halaby, L., Adzick, N. S. & Stanley, C. A. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr. Diabetes* **11**, 142-147 (2010).
- [65]. Hawkes, C. P., Adzick, N. S., Palladino, A. A. & De León, D. D. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm. Res. Paediatr.* **86**, 131-136 (2016).

- [66]. Rahier, J. *et al.* The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia* **26**, (1984).
- [67]. Lovvorn, H. N. *et al.* Congenital hyperinsulinism and the surgeon: Lessons learned over 35 years. *J. Pediatr. Surg.* **34**, 786–793 (1999).
- [68]. McAndrew, H. F., Smith, V. & Spitz, L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J. Pediatr. Surg.* **38**, 13–16 (2003).
- [69]. Beltrand, J. *et al.* Glucose Metabolism in 105 Children and Adolescents After Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism. *Diabetes Care* **35**, 198–203 (2012).
- [70]. Lord, K. *et al.* High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 4133–4139 (2015).
- [71]. Mazor–Aronovitch, K., Landau, H. & Gillis, D. Surgical versus non–surgical treatment of congenital hyperinsulinism. *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER* **6**, 424–430 (2009).
- [72]. Oulmaati, A. *et al.* Hyperinsulinisme congénital chez le nouveau-né : à propos d'un cas. *J. Pédiatrie Puériculture* **26**, 323–325 (2013).
- [73]. Salido, R., Gómez–García, F. J., Garnacho–Saucedo, G. & Galán–Gutiérrez, M. Hipertrichosis generalizada adquirida por diazóxido. *Actas Dermo–Sifiliográficas* **104**, 166–167 (2013).
- [74]. Thomas, C. G., Underwood, L. E., Carney, C. N., Dolcourt, J. L. & Whitt, J. J. Neonatal and Infantile Hypoglycemia Due to Insulin Excess: New Aspects of Diagnosis and Surgical Management. *Ann. Surg.* **185**, 505–517 (1977).

- [75]. Meissner, T., Wendel, U., Burgard, P., Schaetzle, S. & Mayatepek, E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.* 43-51 (2003) doi:10.1530/eje.0.1490043.
- [76]. Avatapalle, H. B. *et al.* Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front. Endocrinol.* 4, (2013).
- [77]. Lord, K. *et al.* High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 4133-4139 (2015).
- [78]. Meissner, T., Wendel, U., Burgard, P., Schaetzle, S. & Mayatepek, E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.* 149, 43-51 (2003).
- [79]. Jack, M. M. *et al.* The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 58, 355-364 (2003).
- [80]. Steinkrauss, L. *et al.* Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J. Pediatr. Nurs.* 20, 109-118 (2005).
- [81]. Mazor-Aronovitch, K. *et al.* Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.* 157, 491-497 (2007).
- [82]. Avatapalle, H. B. *et al.* Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front. Endocrinol.* 4, 60 (2013).

- [83]. Helleskov, A. *et al.* Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front. Endocrinol.* **8**, 156 (2017).



ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵔ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/210

سنة 2021

فرط الأنسولين الخلقي لدى 5 مرضى مغاربة:
الجانب السريري البيولوجي الوراثي والعلاجي

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/06/24

من طرف

الانسة أمسدل بشرى

المزودة في 11 مارس 1991 بخنيفة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

كلمات مفتاحية

فرط الانسولين - ديازوكسيد - مورثة - تأخر نفسي حركي - أنسولين

اللجنة

الرئيس السيدة حيدة المصطفى

أستاذ في طب الأطفال

المشرف السيدة أبورزاق سناء

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء { السيدة بوكنوش ليلي

أستاذة مبرزة في علم الوراثة

أعضاء { السيدة شوكي سناء

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء { السيدة احمامي ليلي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال