



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 180

HYPOGLYCÉMIE NÉONATALE PERSISTANTE DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES ET CONDUITE À TENIR : À PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Niima CHRIKI

Née 20 Janvier 1994 à Tétouan

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Hypoglycémie – Hyperinsulinisme – Nouveau-né – Mutations génétiques –
Diazoxide

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Thami BENOACHANE

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

*Enseignants Militaires

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale

*Enseignants Militaires

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA
Ahmed*

Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med
Larbi

Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie

Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International](#)

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

*Enseignants Militaires

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

*Enseignants Militaires

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima

Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital](#)

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLOGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade

Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek

Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique

*Enseignants Militaires

Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid

Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignants Militaires

Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*

Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale

*Enseignants Militaires

Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignants Militaires

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

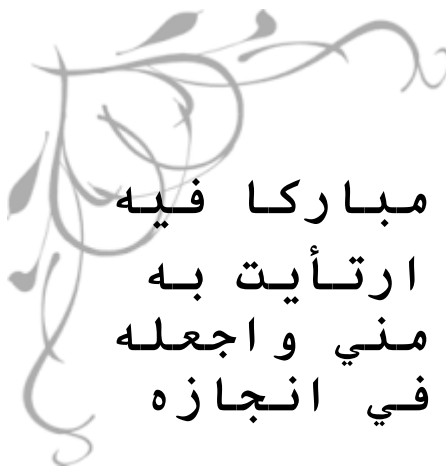
Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces

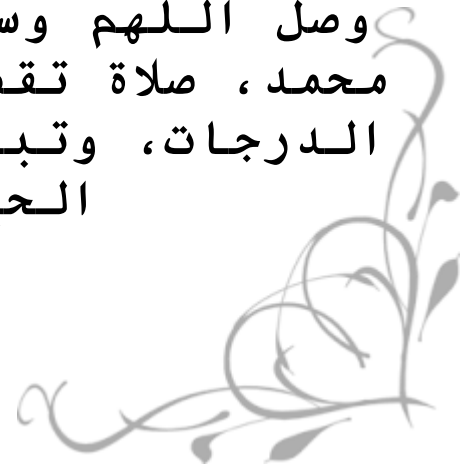


الحمد لله حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه
هذا العمل كان بفضلك ربي؛ ارتأيت به
رضاك ومساعدة عبادك فتقبله مني واجعله
صدقة جارية لكل من ساعدني في انجازه

كنت معي، سبحانك، في وعورة الطريق...
عند التيه والشدائد... استشعرت معيتك
ولطفك في كل وقت وحين

لك اللهم الحمد حتى ترضى ولك الحمد إن
رضيت ولك الحمد بعد الرضى على كل النعم
والأقدار التي صنعت ما أنا عليه الآن

وصل اللهم وسلم على خاتم الرسل، سيدنا
محمد، صلاة تقضي بها الحاجات، وترفع بها
الدرجات، وتبلغنا بها أقصى الغايات، في
الحياة وبعد الممات.



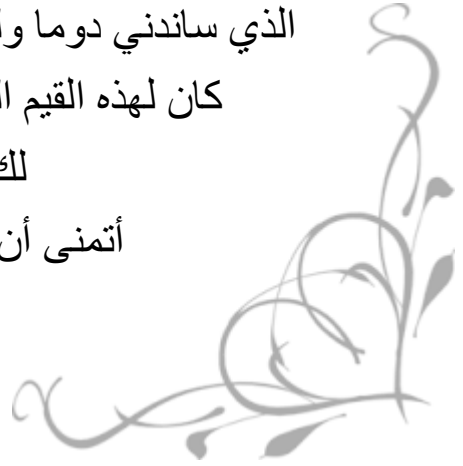
بكل حب وعرفان أهدي هذه الأطروحة إلى:

والدتي السيدة ازهور عزوز

السند المتين وصاحبة الفضل الكبير علي
حملت همي وحرصت على رعايتي
كانت دعواتك دوما مفتاح كل الخيرات
لا تستطيع الكلمات إيفاء حقك
جزيت الجنة أمني عن كل ما قدمته لي

والدي وأستاذي الكريم السيد أحمد اشريقي

الذي علمني الحرص على الدقة والإخلاص في العمل
الذي منحني فرصة الاختيار وعلمني أن أكون مسؤولة عن اختياراتي
الذي ساندني دوما ولم يبخل علي بفرص الإكتشاف والتعلم
كان لهذه القيم الفضل الكبير في ممارستي الطبية
لك الشكر الجزيل أبي
أتمنى أن أصنع فخرك يوم تخرجني



إلى أختاي أسماء ومريم

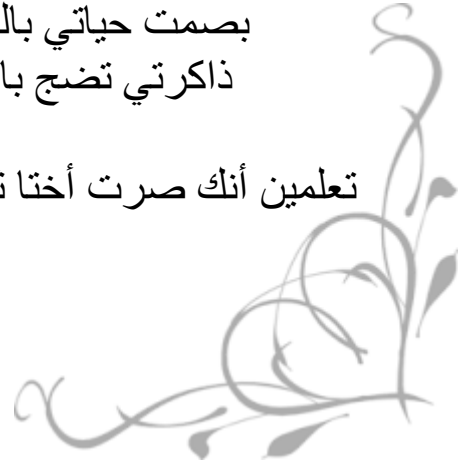
جعلتاني أعي كم الحظ الذي قد يكون من نصيب من يمتلك أخوات مثلكن
صاحبات المعدن الأصيل الذي لم أجد مثله في غيركما
المعطاءات صدقا؛ المساندات دوما
الحمد لله عليكما جوهرتاي
أسعدكما المولى بمثل ما منحتاني إياه وأكثر

إلى إخوتي عبد الإله، عبد المنعم وأسامة

أدرك أنني صغيرتكم المدللة
شكرا على ما حملته قلوبكم من محبة تجاهي
أسعدكم الله بعظيم النعم

إلى شخص مميز جدا، زوجة أخي فاطمة الزهراء الريفى أشبال

رفيقة الرحلة منذ البداية حتى هذه اللحظة
شكرا لجعلها رحلة أيسر بمشاركتك
شكرا لعطائك اللامتناهي وطيبة قلبك
بصمت حياتي بالكثير من المواقف التي جعلتني شخصا أفضل
ذاكرتي تضج باللحظات التي تشاركناها طيلة الثمان سنوات
حبا، ورعاية ومساندة
تعلمين أنك صرت أختا ثالثة؛ وأعلم أن تخرجي هو بمثابة تخرجك الشخصي



إلى أبناء إخوتي

زينة الحياة، وبهجة الروح

آية، رنيم، إسراء، نهى، يحيى، ندى، علي، عبد الرحمان

أحبكم صغاري

إلى عمتي أمينة، زوجة أخي فكرية حمزاوي، خديجة المدني

شكرا على محبتكم ودعواتكم الدائمة

إلى صديقاتي

أميمة الغازي ... رفيقة الطفولة والأحلام، صاحبة المعدن الذي لم يغيره الزمن

دعاء البازي ... رفيقة البدايات، المساندة في الشدائد، المعطاءة جدا

وفاء الخطيبي ... الوفية، التي شاركتني كل الهموم

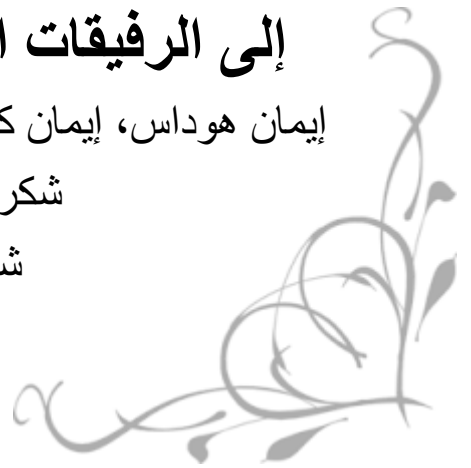
سلمى الكويسى ... الطيبة الطيبة؛ كان في الدعاء وصالنا

إلى الرفيقات اللواتي كن رونق السنة الختامية

إيمان هوداس، إيمان كرم، زينب بودودة، لطيفة أوسكو، إيمان القاسمي

شكرا لجعلها بذات النضج والمعنى

شكرا لجعلها خفيفة رغم ثقلها



إلى جمعية الحياة للتنمية البشرية

حيث تعلمنا معنى الحياة

إلى الحاج أبتى والحاجة سلمى

كل الإحترام والتقدير

إلى الدكاترة الكرام

الدكتورة فاطمة الحسوني، الدكتورة فاطمة التولالي، الدكتور أمين المجهد،
الدكتور سلمان الثابت، الدكتور ياسين أوفقيير، الدكتورة إلهام زغدود، الدكتورة
أمينة مجدي

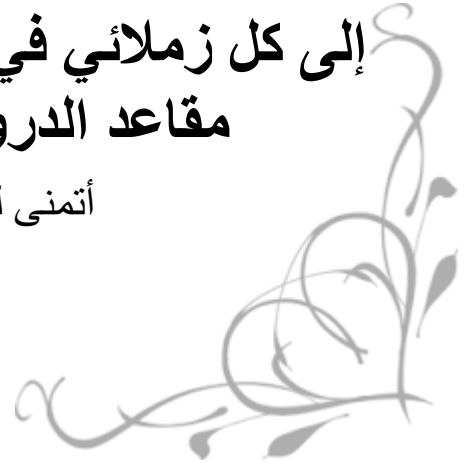
شكر الله لكم توجيهكم وعطاءكم

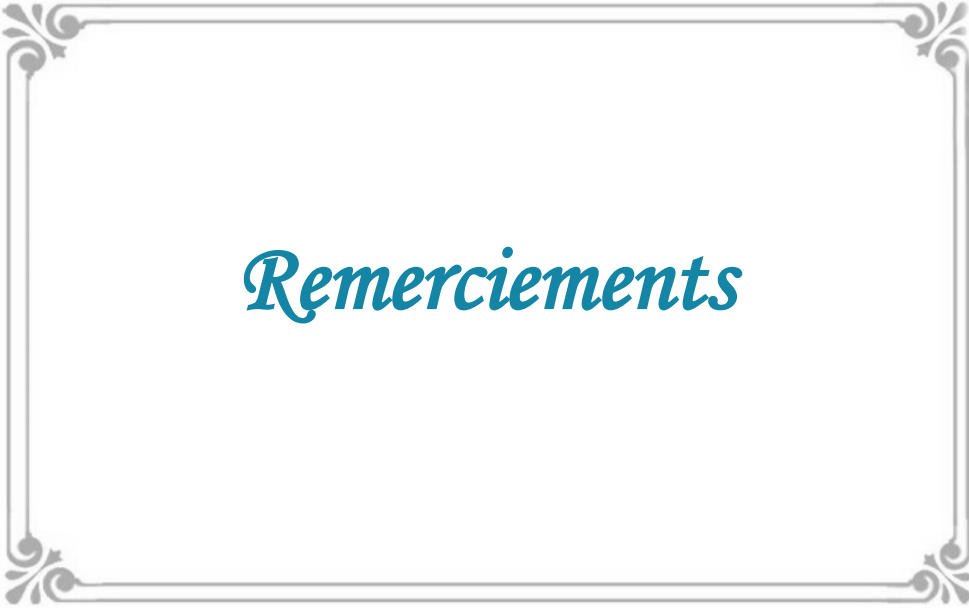
إلى كل من علمني حرفا

إلى أساتذتي من المرحلة الابتدائية حتى المرحلة الجامعية

**إلى كل زملائي في المشوار الطبي، إلى من شاركني
مقاعد الدروس والتدريب الإستشفائية**

أتمنى لكم مزيدا من النجاح والتوفيق





Remerciements

إلى الأستاذ في طب الأطفال ورئيس الأُطروحة الأستاذ: عبد العالي بنتهيلة

لي شرف قبولكم رئاسة اللجنة أستاذي الكريم
لطالما كان صدى أخلاقكم ومهنتكم قدوة لنا خلال تكويننا الطبي
أتمنى أن ينال هذا البحث استحسانكم أستاذي وأن يكون إضافة
علمية في المجال الطبي
تقبلوا أستاذي كل الإحترام والتقدير



إلى الأستاذ في طب الأطفال والمشرف على الأطروحة الأستاذ أحمد كاوي

أستاذي الكريم، لقد كان لي الشرف الكبير في العمل معكم طيلة هذه
الفترة

شكرا لثقتكم في ائتماني على هذا العمل

ممتنة لكل التوجيهات والنصائح العلمية التي لم تبخلوا بها علي حتى
إتمام هذه الأطروحة

جزيل الشكر أستاذي على تواضعكم الكبير، تواصلكم المستمر وعلى
إمدادي بكل المعلومات الضرورية لإتمام هذا العمل بالرغم من
مسؤولياتكم العديدة

أتمنى أنني كنت عند حسن ظنكم



إلى الأستاذ في طب الأطفال وعضو اللجنة الأستاذ: التهامي بنوشان

حضوركم واهتمامكم بهذا العمل كعضو اللجنة هو شرف لي
شكرا لقبولكم تقييم هذا البحث
تقبلوا مني أستاذي فائق الإحترام والتقدير



**إلى الأستاذة في الكيمياء الحيوية وعضوة اللجنة
الأستاذة: سعيدة طلال**

أشركم على تكريمي بوجودكم واهتمامكم بهذا العمل
شكرا على تواضعكم وإنسانيتكم أستاذتي الكريمة
لكم مني فائق التقدير والعرفان



إلى والدي الطفلة تسنيم محور هذا البحث

شكرا على تعاونكما

ورحابة صدريكما

أتمنى الشفاء لتسنيـم وجميع المرضى



*Liste
des abréviations*

18FDOPA	: 18F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine
AAP	: American Academy of Pediatrics
ACTH	: Adrenocorticotrophic Hormone
ADP	: Adénosine-Diphosphate
AGL	: Acides Gras Libres
AGNE	: Acides Gras Non Estérifiés
ATP	: Adénosine-Triphosphate
CCK	: Cholécystokinine
CDG	: Glutamate désydrégénase
CGRP	: Calcitonin gene-related peptide
CHI	: Hyperinsulinisme congénital
CPS	: Société Canadienne de Pédiatrie
CT	: Computed tomography
DAG	: Diacylglycérol
EEG	: Electroencéphalogramme
GCK	: Glucokinase
GDH	: Glutamate Déshydrogénase
GH	: Growth hormone
GIP	: Gastric inhibitory polypeptide

GK	: GlucoKinase
GLP-1	: Glucagon like peptide-1
GLUT 2	: Glucose Transporter 2
GRP	: Gastrin releasing polypeptide
HH	: Hypoglycémie Hyperinsulinémique
HHP	: Hypoglycémie Hyperinsulinémique Persistante
HI/HA	: Hyperinsulinisme/Hyperammoniémie
IAPP	: Islet Amyloid Polypeptide
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
KATP	: Canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate
LAR	: Libération à longue durée d'action
mTOR	: cible mammalienne de la rapamycine
NNF	: National Neonatology Forum on India
NPY	: Neuropeptide Y
PAC	: Protéine Kinase C
PACAP	: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide
PES	: Pediatric Endocrine Society
SCHAD	: Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
SSTR	: Récepteur de la somatostatine

SUR1	: Récepteur de la sulfonylurée 1
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
TSH	: Thyroid stimulating Hormon
VIP	: Vasoactive intestinal peptide

*Liste
des illustrations*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Illustration schématique montrant les étapes du développement embryologique du pancréas	10
Figure 2 : Anatomie du pancréas.....	13
Figure 3 : Système canalaire du pancréas	15
Figure 4 : Vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas	18
Figure 5 : Illustration schématique montrant la structure histologique du pancréas	21
Figure 6 : Structure primaire de l'insuline primaire	23
Figure 7 : Principaux facteurs nerveux et humoraux de contrôle de la sécrétion d'insuline ...	25
Figure 8 : Caractéristiques de la sécrétion d'insuline	26
Figure 9 : Canal potassique sensible à l'ATP	28
Figure 10 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendante des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP	29
Figure 11 : Voies « indépendantes des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP », ou amplificatrices (amplifying pathway)	31
Figure 12 : Contre régulation hypoglycémique.....	41
Figure 13 : Physiologie de l'homéostasie glucidique	44
Figure 14 : Tasnim à la naissance avec une macrosomie	56
Figure 15 : Tasnim à l'âge de 12 mois, ne pouvant pas maintenir une position assise sans appui	62
Figure 16 : Régulation de la libération d'insuline par la cellule β pancréatique et sites de mutations génétiques impliqués dans l'étiologie génétique de l'hypoglycémie hyperinsulinémique	77

Figure 17 : 18F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine (18F-DOPA) - tomographie par émission de positrons / tomographie assistée par ordinateur	79
Figure 18 : Une représentation schématique de l'hyperinsulinisme congénital focal et diffus	80
Figure 19 : Images TEP/CT au FDOPA d'un patient souffrant d'une forme focale d'hyperinsulinisme congénital, qui a été confirmée par un examen pathologique chirurgical. 85	
Figure 20 : Gestion de l'hypoglycémie selon La CPS (2019).	105
Figure 21 : Algorithme montrant comment les principales catégories d'hypoglycémie peuvent être déterminées à l'aide de l'information provenant de l'échantillon critique	111
Figure 22 : Algorithme pour le diagnostic et la prise en charge de l'hypoglycémie hyperinsulinémique	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les causes transitoires et permanentes d'hypoglycémie hyperinsulinémique (HH)	52
Tableau 2 : Types d'hypoglycémie	54
Tableau 3 : Critères pour établir le diagnostic de CHI	67
Tableau 4 : Les gènes impliqués dans l'hyperinsulinisme congénital avec les localisations des gènes, les protéines affectées et les modes de transmission	76
Tableau 5 : Médicaments pour le traitement médical de l'hypoglycémie hyperinsulinémique	95
Tableau 6 : Guidelines pour la prise en charge de l'hypoglycémie	101
Tableau 7 : Calendrier du dépistage de l'hypoglycémie	103
Tableau 8 : Recommandations de la CPS Et de la PES	107
Tableau 9 : Bilans complémentaires à visée étiologique dans les hypoglycémies néonatales	112
Tableau 10 : Critères diagnostiques de l'hypoglycémie hyperinsulinémique (à une glycémie < 50 mg/dL)	114



Sommaire

Introduction	1
Historique	5
Embryologie.....	8
Anatomie.....	11
I. Généralités.....	12
II. Situation.....	12
III. Morphologie externe	12
IV. Morphologie interne.....	14
V. Vascularisation.....	16
1. Artérielle	16
1.1. Le pancréas droit.....	16
1.2. Le pancréas gauche	16
2. Drainage veineux.....	17
2.1. Le pancréas droit.....	17
2.2. Le pancréas gauche	17
VI. Innervation.....	17
Histologie	19
Physiologie du pancréas endocrine	22
I. La cellule β	23
1. Structure de l'insuline.....	23
2. Contrôle de la sécrétion d'insuline	24
2.1. Les stimuli primaires (ou déclencheurs)	24
2.2. Les stimuli secondaires (ou potentialisateurs, ou amplificateurs)	24
3. Mécanismes cellulaires de la réaction insulinosécrétoire au glucose.....	27
3.1. Le contrôle de la concentration intracytosolique de calcium dans la cellule beta ..	27
3.2. Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie déclenchante dépendante des canaux K^+ sensibles à l'ATP (la voie majeure)	29

3.3. Stimulation de la sécrétion d'insuline par La voie « indépendante des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP », ou amplificatrice (amplifying pathway)	30
4. Stimulation de la sécrétion d'insuline par les acides gras non estérifiés (AGNE).....	32
5. Stimulation de la sécrétion d'insuline par les acides aminés	33
6. Facteurs modulateurs de la sécrétion d'insuline	33
6.1. Axe entéro-insulaire : incrétines	33
6.2. Hormones insulaires.....	34
6.2.1. Glucagon et somatostatine	34
6.2.2. Insuline.....	35
6.2.3. Miniglucagon.....	35
6.2.4. Hormones et cytokines diverses	36
6.3. Système nerveux	36
6.3.1. Système nerveux parasympathique.....	36
6.3.2. Système sympathique	37
II. La cellule α	38
III. La cellule δ	38
IV. La cellule PP ou cellule F.....	39
V. La cellule ϵ	39
VI. Défenses physiologiques contre l'hypoglycémie	40
Homéostasie néonatale du glucose	42
Causes d'Hypoglycémie néonatale	45
I. Déficit en enzymes hépatiques	46
1. Maladies de stockage du glycogène hépatique	46
2. Troubles du métabolisme du galactose.....	46
3. Troubles du métabolisme du fructose :.....	47
II. Défauts d'oxydation mitochondriale des acides gras et de cétogenèse	48
1. Anomalies de l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras.....	48
2. Déficit en carnitine/acylcarnitine	49
III. Troubles endocriniens	49

1. Hyperinsulinisme.....	49
1.1. Primaire	49
1.1.1. L’Hyperinsulinisme isolé, sensible au diazoxide	50
1.1.2. L’Hyperinsulinisme isolé, résistant au diazoxide.....	51
1.2. Secondaire ou HI transitoire	51
2. Hypopituitarisme congénital	53
3. Causes surrénaliennes.....	53
Observation.....	55
I. Identité	56
II. Antécédents.....	56
III. Histoire de la maladie.....	57
IV. Examen clinique	57
V. CAT diagnostique et thérapeutique.....	57
VI. Evolution et suivi	59
Discussion.....	63
I. Démographie lié à l’âge et au sexe	64
II. Diagnostic positif	65
1. Diagnostic clinique	65
2. Diagnostic paraclinique	65
3. Confirmation diagnostic	67
III. Classification de CHI	68
1. Classification physiopathologique	68
1.1. Canalopathies.....	68
1.2. Métabolopathies	69
1.2.1. Glutamate Déshydrogénase (GDH)	69
1.2.2. Glucokinase (GCK)	70
1.2.3. Déficit de la SCHAD	70
1.2.4. HH induite par l’exercice	71
2. Classification génétique	71

2.1. Les mutations récessives	71
2.1.1. Les mutations récessives inactivantes des gènes ABCC8 et KCNJ11	71
2.1.2. Les mutations récessives de HADH	72
2.2. Mutations dominantes	72
2.2.1. Mutations dominantes inactivantes des gènes ABCC8 / KCNJ11	72
2.2.2. Les mutations dominantes inactivantes du gène GLUD 1	73
2.2.3. Mutations dominantes activantes du gène GCK	74
2.2.4. Mutations dominantes du gène SLC16A1 provoquant un CHI induit par l'exercice.....	75
2.2.5. Mutations hétérozygotes dominantes du gène HNF4A	75
3. Classification histologique.....	77
3.1. Forme focale de CHI	78
3.2. Forme diffuse de CHI.....	79
3.3. Formes atypiques de CHI	80
IV. La place du TEP / TDM dans CHI	81
1. Physiopathologie de l'analyse FDOPA-TEP/TDM	81
2. Sélection des patients.....	82
3. Préparation du patient.....	82
4. Acquisition et interprétation d'images.....	83
5. Performance du FDOPA-TEP et corrélation avec la gestion.....	84
6. Limites et pièges.....	84
V. Retentissement de l'hypoglycémie sur le développement neurologique	86
VI. Traitement médical de CHI	87
1. Traitement en urgence	87
1.1. Infusion parentérale de glucose	87
1.2. Administration de Glucagon.....	88
1.3. Alimentation fréquente.....	88
2. Traitement au long terme	89
2.1. Diazoxide.....	89
2.2. Octréotide	90

2.3. Analogues de la somatostatine à longue durée d'action	91
2.4. Nifédipine.....	91
2.5. Nouvelles thérapies.....	92
VII. Traitement chirurgical de CHI	97
VIII. Histoire naturelle de CHI.....	98
CAT devant l'hypoglycémie néonatale persistante	100
I. Facteurs de risque de l'hypoglycémie néonatale persistante	102
II. Dépistage et gestion de l'homéostasie du glucose	103
III. Enquête étiologique.....	109
IV. Démarche devant hypoglycémie hyperinsulinémique (HH).....	113
V. Evolution de CHI	118
1. CHI sous traitement médical.....	118
2. CHI traité chirurgicalement	118
VI. Suivi	119
VII. Conseil génétique	119
Conclusion	121
Résumés	123
Bibliographie	127



Introduction

À la naissance, la glycémie du nourrisson est d'environ 70 % du niveau maternel. Il chute rapidement à un nadir d'une heure pour arriver à une valeur aussi basse que 20-25 mg/dL [1]. Ces valeurs sont transitoires, elles augmentent au cours des premières heures et premiers jours de la vie [2]. Ce phénomène représente l'adaptation normale pour la vie postnatale qui aide à établir l'homéostasie glycémique postnatale [1], [3].

L'utilisation cérébrale du glucose se limite à une concentration de glucose plasmatique d'environ 55-65 mg/dL (3.0-3.6 mmol/L) [4].

Les symptômes neurogènes (palpitations, tremblements, anxiété, transpiration, faim, paresthésies) surviennent à un taux plasmatique de glucose <55 mg/dL (<3.0 mmol/L) [5].

Les symptômes neuroglycopeniques qui témoignent de l'altération de la fonction cognitive (confusion, coma, crises convulsives) apparaissent à un taux du glucose plasmatique <50 mg/dL (<2.8 mmol/L) [5] .

L'hypoglycémie clinique est définie par une concentration de glucose plasmatique suffisamment basse pour provoquer des symptômes d'altération de la fonction cérébrale [6].

En général, la découverte de l'hypoglycémie néonatale se fait lors du dépistage chez les sujets asymptomatiques à risque [7].

La Société Canadienne de Pédiatrie (2019) définit l'hypoglycémie néonatale transitoire dans les 72 premières heures suivant la naissance par un niveau plasmatique du glucose < 47 mg/dL (2.6 mmol/L) , et l'hypoglycémie néonatale persistante par une concentration plasmatique du glucose < 60 mg/dL (3.3 mmol/L) au-delà des 72 premières heures après la naissance [8].

Les nouveau-nés avec une hypoglycémie persistante doivent faire objet d'une enquête plus approfondie lorsque la glycémie demeure ≤ 51 mg/dL (2.8 mmol/L) et doivent avoir une cible de concentration de glucose thérapeutique ≥ 60 mg/dL (3.3 mmol/L) [8].

La cause la plus fréquente d'hypoglycémie persistante chez les nouveau-nés est l'hyperinsulinisme qui est défini par une sécrétion inappropriée d'insuline en présence d'une concentration plasmatique basse du glucose. Les autres causes moins fréquentes sont : le déficit des hormones contre régulatrices, les anomalies de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse, la galactosémie et l'intolérance héréditaire au fructose [7].

L'hyperinsulinisme congénital (CHI) est la cause la plus commune d'hypoglycémie hyperinsulinémique persistante (HHP) chez les nourrissons et les enfants [9], il doit toujours être évoquer du fait de sa gravité.

L'HHP est aussi observée dans différents syndromes tels que le syndrome de Beckwith-Wiedemann et de Sotos [10], [11], on parle alors d'hyperinsulinisme syndromique. Elle est aussi observée en association avec une maladie métabolique rare (troubles congénitaux de la glycosylation) [12].

L'incidence de CHI peut varier de 1 sur 40 000–50 000 nouveau-nés dans la population générale à 1 sur 2500 nouveau-nés dans certaines communautés avec des taux élevés de consanguinité [13], [14] . C'est une entité hétérogène en ce qui concerne la présentation clinique, l'étiologie génétique sous-jacente, les mécanismes moléculaires et la base histologique de la maladie. [15], [16].

CHI est un groupe de maladies génétiques rares. Pathologiquement, il peut être classé en 2 sous-groupes majeurs : canalopathies et métabolopathies [17].

Les canalopathies désignent les anomalies des canaux potassiques sensibles à l'ATP de la cellule bêta pancréatique, quant aux métabolopathies s'adressent à la modification de la concentration des molécules ayant des signaux intracellulaires (comme ATP/ADP) ou par accumulation des métabolites intermédiaires [18].

La différenciation histologique du CHI en forme focale et diffuse a radicalement changé la prise en charge chirurgicale des patients [19].

La compréhension des bases génétiques de CHI a aidé à la gestion des patients et au conseil génétique. En terme de prise en charge des patients, une analyse génétique rapide des mutations dans ABCC8 et KCNJ11 peut aider au diagnostic génétique de CHI diffus ou focal [20].

La connaissance et la prise en charge rapide des nouveau-nés présentant une hypoglycémie persistante sont essentielles pour éviter des lésions cérébrales irréversibles et des séquelles neurologiques à long terme (retard psychomoteur, épilepsie ...).

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans l'hypoglycémie néonatale persistante à partir d'une observation originale d'un enfant diagnostiqué et suivi sur une période de deux ans dans l'unité d'endocrinologie et de neurologie au sein du service d'endocrinologie pédiatrique (PII) à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.
- Discuter les difficultés étiologiques et thérapeutiques de l'hypoglycémie néonatale persistante.
- Montrer l'importance de la génétique dans le diagnostic de CHI.
- Donner les actualités diagnostiques et thérapeutiques.
- Proposer une conduite à tenir pratique en fonction des données de littérature adaptée au milieu.



Historique

L'existence du pancréas a été constatée pour la première fois dans le Talmud (les écrits sur la loi et les traditions juives) entre 200 avant J.-C. et 200 après J.-C., où il a été décrit comme le "doigt du foie".

Le mot pancréas vient du mot grec qui signifie « toute chair ». C'est une longue glande racémeuse (ressemblant à une grappe de raisin) s'étendant du duodénum à la rate [21] .

Des anatomistes célèbres ont décrit l'anatomie du pancréas : En 1642, l'Italien Johann Wirsung a identifié le canal pancréatique ; l'Allemand Abraham Vater a décrit la papille de Vater en 1720, une petite protubérance en forme de mamelon appelé couramment l'ampoule. Quatre ans après (en 1724), Giovanni Santorini d'Italie a décrit le canal pancréatique accessoire. En 1869, Rugerio Oddi a décrit le sphincter portant son nom et Paul Lan-gerhans [22] a publié sa thèse « contribution à l'anatomie microscopique du pancréas » dans laquelle il décrit, la structure de ce que l'on appellerait, à partir de 1893, des ilots de Langerhans.

En 1850, le Français Claude Bernard, a suggéré que le pancréas pourrait jouer un rôle dans la digestion. Paul Lan-gerhans a établi le lien du pancréas avec le diabète en 1890.

Dans les années 1970, la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) , l'angiographie, la tomодensitométrie (TDM) , l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique ont clairement identifié le pancréas [23].

L'historique de CHI (hyperinsulinisme congénital) revient à 1938, lorsque Laidlaw a inventé pour la première fois le terme de nesidioblastose pour décrire la néo-différenciation des îlots de Langerhans de l'épithélium canalaire pancréatique [24]. Irvine McQuarrie a présenté les premières descriptions détaillées de CHI dans son discours présidentiel à la société américaine de pédiatrie en 1953 sous le titre "Hypoglycémie idiopathique spontanée chez les nourrissons" [25]. Peu après ; Cochrane et al à Toronto ont décrit des enfants présentant une hypoglycémie qui pouvait être précipitée par un régime alimentaire à haute teneur en protéines et faible teneur en glucides ou par l'alimentation d'acides aminés spécifiques, en particulier la leucine ; cela a ensuite été appelé "hypoglycémie sensible aux protéines" ou "hypoglycémie sensible à la leucine" [26].

Des études menées par Yalow et Berson en 1960 sur des enfants atteints d'hypoglycémie sensible à la leucine, ont démontré des concentrations plasmatiques élevées d'insuline, prouvant ainsi non seulement que l'insuline était effectivement la cause de « l'hypoglycémie idiopathique de la petite enfance », mais aussi l'importance des acides aminés en plus du glucose comme carburants contrôlant la sécrétion d'insuline [27]. Un rapport de Drash et Wolff en 1964, a précisé que le diazoxide (un médicament antihypertenseur) ayant pour effet secondaire de supprimer la libération d'insuline par les cellules, pourrait être efficace pour contrôler l'hypoglycémie chez certains enfants (mais pas tous) atteints « d'hypoglycémie sensible à la leucine » [28], ce qui prouve que l'insuline est responsable d'hypoglycémie néonatale persistante davantage.

Au cours des années 1970 et 1980, il est devenu populaire d'étiqueter les enfants atteints d'HI comme ayant une "nesidioblastose", présumée être une anomalie embryologique de cellules proliférant à partir de l'épithélium canalaire [29]. Des études ultérieures de Rahier et al en 1981 et d'autres travailleurs ont cependant forcé à abandonner le concept de nesidioblastose en montrant qu'il s'agissait simplement d'un modèle normalement trouvé au début de l'enfance [30], [31].

En 1995, l'application de nouvelles technologies de clonage génétique et de séquençage de l'ADN a conduit à la première découverte d'une cause génétique pour l'HI congénitale : les mutations inactivantes dans les deux sous-unités qui le canal potassique dépendant de l'ATP de la membrane plasmique des cellules bêta (KATP) [32], [33].



Embryologie

Le pancréas commence à se développer à partir de deux bourgeons endoblastiques, l'un ventral et l'autre dorsal.

À la fin de la quatrième semaine de gestation, 26^e jour, le pancréas dorsal provient de la face dorsale du duodénum. Le pancréas ventral apparaît un peu plus tard, au 32^e jour, à partir de la base du diverticule hépatique [34].

Chaque bourgeon a son propre conduit. Environ la 7^{ème} semaine de gestation, les bourgeons ventraux et dorsaux fusionnent. [35].

Le bourgeon dorsal forme la partie supérieure de la tête du pancréas, le corps et la queue. Le bourgeon ventral donne lieu à la partie inférieure de la tête du pancréas. Au fur et à mesure que les bourgeons fusionnent, leurs conduits s'anastomosent.

Le canal de Wirsung est formé par le canal du pancréas ventral et la partie distale du canal du pancréas dorsal, constituant le canal pancréatique principal. Le canal de Santorini est le canal proximal du pancréas dorsal, constitue le canal pancréatique accessoire [34].

Les acini sécrétoires apparaissent au cours du troisième mois. Les îlots de Langerhans proviennent des acini vers la fin du troisième mois.

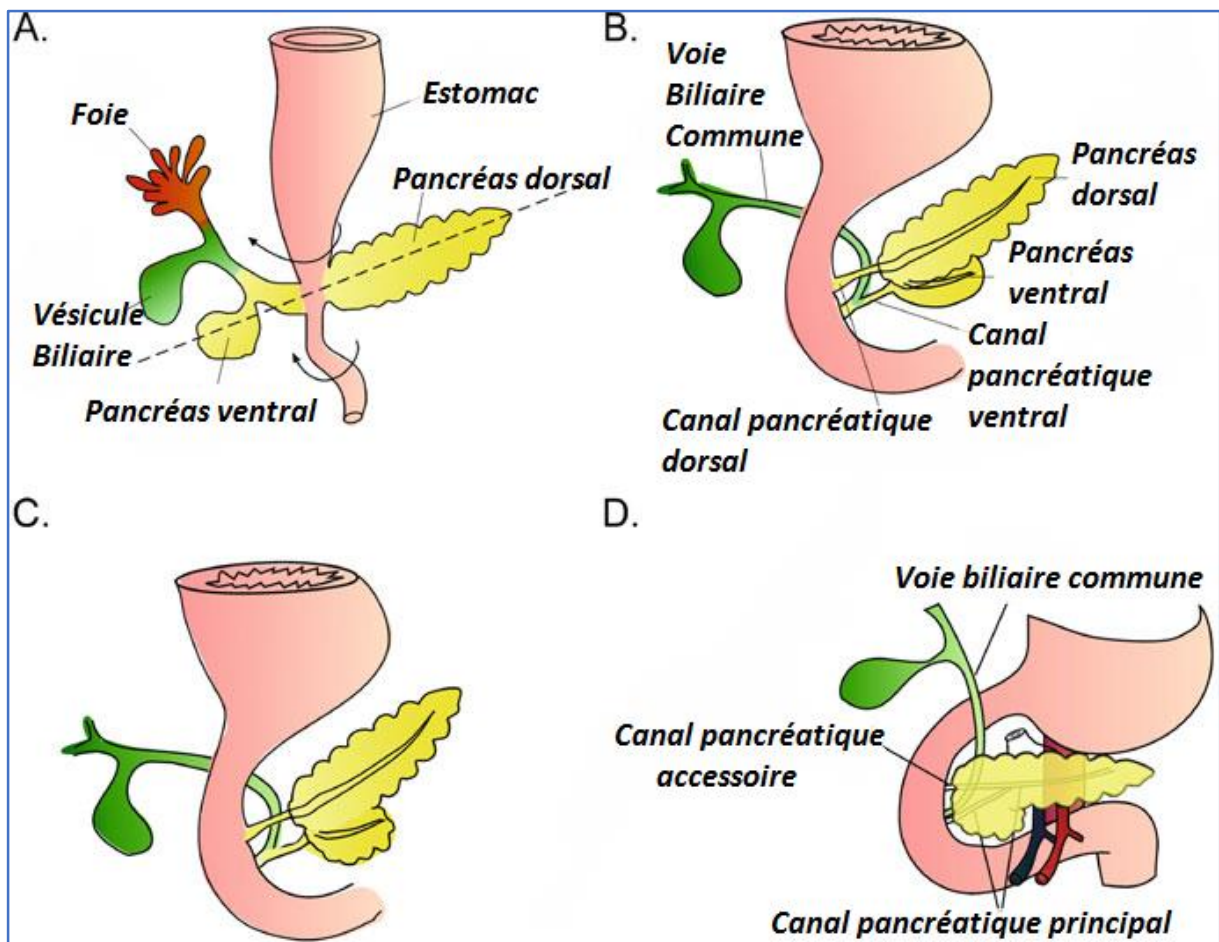


Figure 1 : Illustration schématique montrant les étapes du développement embryologique du pancréas [36]

A : Développement embryonnaire du fœtus à environ six semaines de gestation avec les bourgeons et l'extension du pancréas ventral vers le pancréas dorsal (flèches indiquant l'axe de rotation)

B : Début de la fusion du pancréas ventral et dorsal.

C : Sept semaines avec fusion du pancréas ventral et dorsal et début d'anastomose canalaire.

D : A la naissance lorsque le pancréas est un seul organe et l'anastomose canalaire est complète.



Anatomie

I. Généralités

Le pancréas est une glande amphicrine, à la fois exocrine et endocrine. C'est une glande de consistance ferme, friable et de couleur rosée, richement vascularisée. Il est à la fois lobulaire et allongé dans la forme [37].

Chez l'adulte humain normal et en bonne santé, le pancréas pèse environ 100 g, a une longueur de 14 à 25 cm [37] ; un volume d'environ $72,4 \pm 25,8 \text{ cm}^3$ [38].

Le pancréas humain normal se développe jusqu'à environ 30 ans, avec une variabilité significative du poids ou du volume du pancréas adulte [38].

II. Situation

Le pancréas se situe dans la partie supérieure de l'abdomen au regard de L1 et L2 du rachis, principalement en arrière de l'estomac, à cheval sur les étages sus et sous méso colique. Il repose sur la paroi abdominale postérieure entre la deuxième portion du duodénum à droite et la rate à gauche.

Le pancréas est en position rétro péritonéale, sauf sur une petite partie de sa queue.

III. Morphologie externe

Le pancréas comprend :

- Une tête : circonscrite par le cadre duodénal (en forme de C)
- Un processus uncinatus : prolongement inférieur de la tête du pancréas, qui passe en arrière des vaisseaux mésentériques supérieurs.
- Un col : situé en avant des vaisseaux mésentériques supérieurs, et en arrière de celui-ci les veines mésentériques supérieures et spléniques se rejoignent pour former la veine porte.
- Une queue : se termine entre les feuillets du ligament splénorénal.

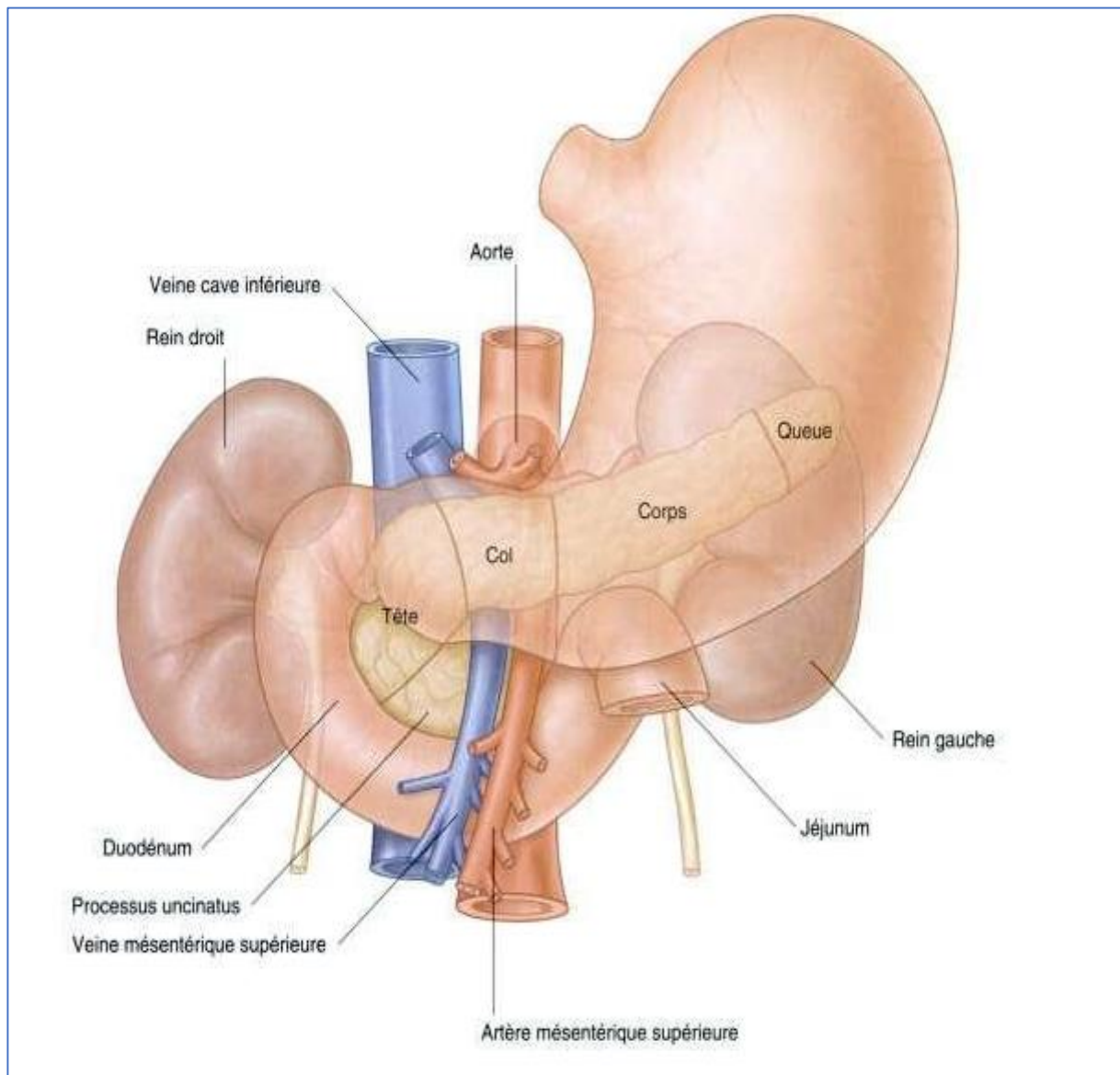


Figure 2 : Anatomie du pancréas [39]

IV. Morphologie interne

Déterminée par sa fonction exocrine. Les unités sécrétoires : acini, sécrètent les sucs pancréatiques qui sont drainés par des canaux intra-lobulaires puis des canalicules. Enfin ces derniers se drainent vers les conduits pancréatiques. Il existe deux conduits pancréatiques :

➤ Le canal pancréatique principal ou canal de Wirsung commence au niveau de la queue du pancréas et se dirige vers la droite à travers le corps du pancréas, puis au niveau de la tête du pancréas, il s'infléchit vers le bas pour rejoindre le canal biliaire. La réunion de ces deux structures forme l'ampoule hépato pancréatique (ampoule de Vater) qui s'ouvre à la partie descendante du duodénum au niveau de la papille duodénale majeure.

➤ Le canal pancréatique accessoire ou canal de Santorini, de siège uniquement céphalique, se détache du Wirsung et se jette dans le duodénum juste au-dessus de la papille duodénale majeure au niveau de la papille duodénale mineure.

Les canaux pancréatiques principal et accessoire échangent habituellement l'un avec l'autre des canalicules. La présence de ces deux canaux reflète l'origine embryologique du pancréas (provient de deux processus ventral et dorsal).

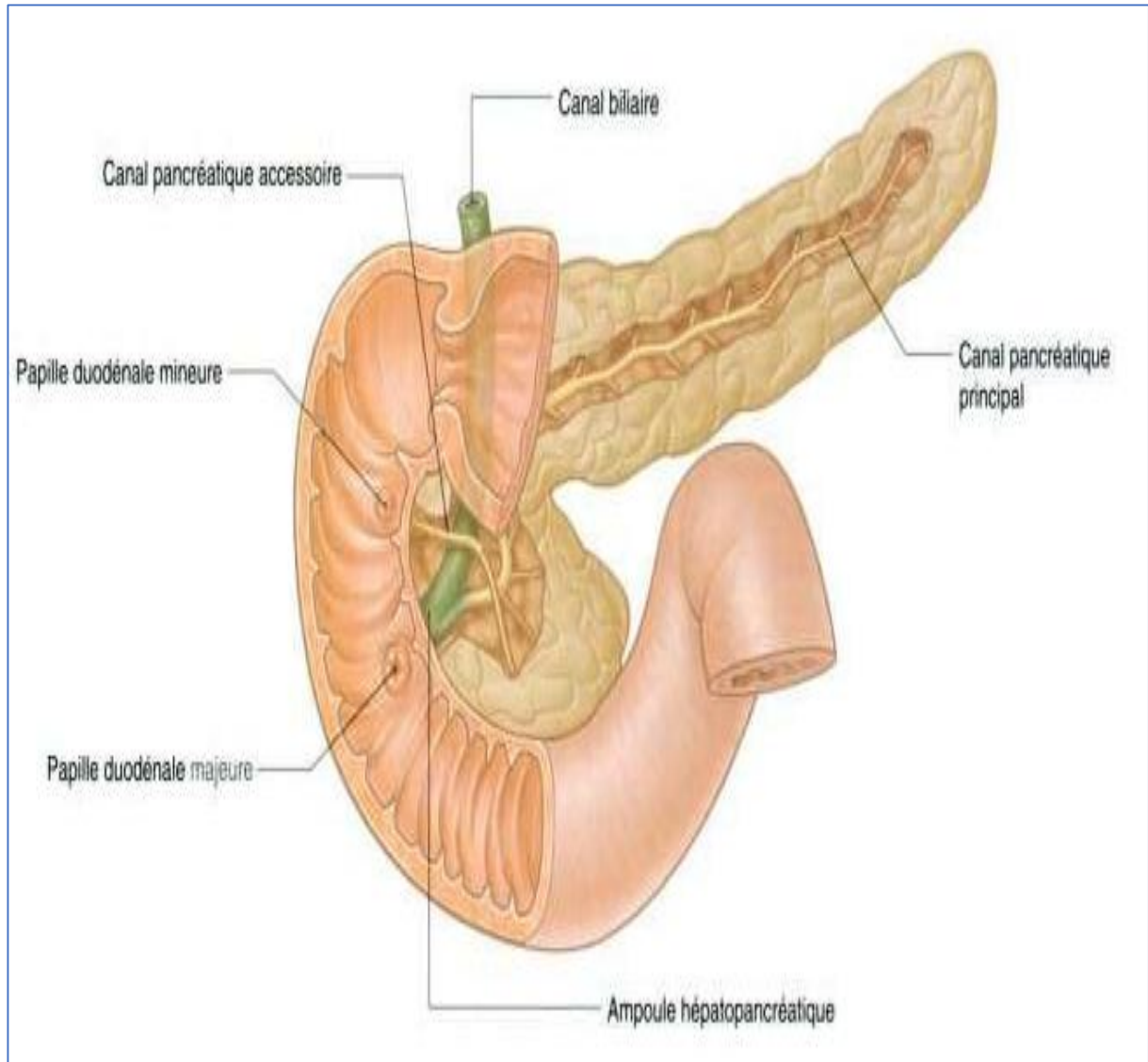


Figure 3 : Système canalaire du pancréas [39]

V. Vascularisation

Vu les rapports intimes de la tête du pancréas avec le cadre duodénal, on distingue un pancréas droit : céphalo-isthmique et un pancréas gauche : corporéo-caudal.

1. Artérielle [40]

1.1. Le pancréas droit

Sa vascularisation est faite par les deux arcades pancréatico-duodénales, branches de l'artère gastroduodénale et de l'artère mésentérique supérieure.

➤ **Arcade pancréatico-duodénale supérieure** (ou postérieure) :

Constituée par l'anastomose de l'artère pancréatico-duodénale supérieure droite (branche de la gastroduodénale) et de la pancréatico-duodénale supérieure gauche (branche de la mésentérique supérieure). Cette arcade, réalisant une courbe à concavité gauche, passe en avant du cholédoque puis reste en arrière de la tête du pancréas.

➤ **Arcade pancréatico-duodénales inférieure** (ou antérieure) :

Constituée par l'anastomose de la pancréatico-duodénale inférieure(PDI) droite et de la PDI gauche.

La vascularisation du duodéno-pancréas (pancréas droit) est complétée accessoirement par l'artère pancréatique dorsale qui prend sa naissance de l'origine de la splénique ou parfois de l'hépatique commune ou du tronc cœliaque, descend verticalement vers le bord supérieur du pancréas et donne habituellement 2 branches : l'une droite qui vascularise la tête du pancréas et s'anastomose avec la PDS, et une branche gauche qui vascularise le pancréas gauche.

1.2. Le pancréas gauche

Sa vascularisation artérielle est tributaire de l'artère splénique.

Dans ¼ des cas, l'artère splénique vascularise à elle seule le corps et la queue du pancréas.

Le plus souvent la vascularisation du pancréas gauche est achevée par l'artère pancréatique transverse, branche de la pancréatique dorsale qui peut naître, soit de la splénique

elle-même (la situation la plus fréquente) soit de l'hépatique ou du tronc cœliaque. Parfois, la pancréatique transverse vascularise l'ensemble du corps et la queue du pancréas.

2. Drainage veineux [41]

2.1. Le pancréas droit

Sa vascularisation veineuse est réalisée surtout par les 2 arcades veineuses pancréatico-duodénales homologues aux arcades artérielles.

La vascularisation veineuse accessoire du duodéno-pancréas est faite par quelques grêles rameaux qui naissent de la face postérieure de la tête du pancréas et se jettent directement dans le confluent portal.

2.2. Le pancréas gauche

Sa vascularisation veineuse est tributaire de la veine splénique qui accueille de nombreux petits rameaux amarrant la veine à la face postérieure de la glande.

VI. Innervation

Les nerfs destinés au duodéno-pancréas dérivent du plexus solaire (appelé actuellement plexus cœliaque) et du plexus mésentérique supérieur.

Les filets nerveux rejoignent le duodéno-pancréas soit en suivant les différents vaisseaux (artère splénique, artère hépatique et gastroduodénale, artère mésentérique supérieure) soit, d'une façon directe, en formant une lame nerveuse plus ou moins individualisée qui entame le pancréas par sa face postérieure au niveau de l'isthme et du processus uncinatus.

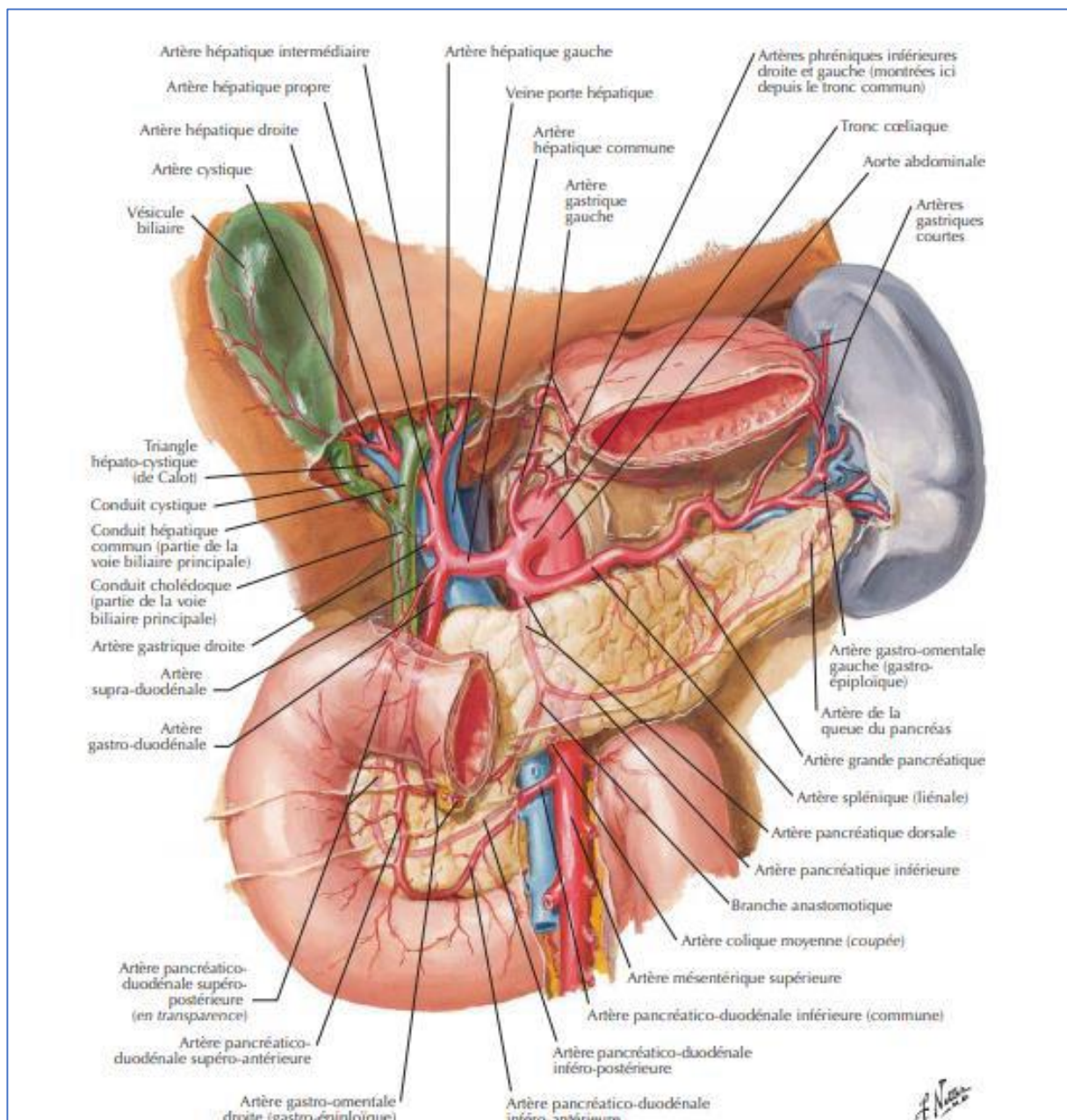


Figure 4 : Vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas [42]



Histologie

Le pancréas peut être considéré comme quatre composants structurellement distincts : le pancréas exocrine, constitué principalement de cellules acineuses et de cellules des canaux ; le pancréas endocrine, le site des cellules des îlots de Langerhans ; les vaisseaux sanguins et l'espace extracellulaire [36].

Le pancréas humain est constitué à 99% par le tissu exocrine et à 1% du tissu endocrine.

Le pancréas endocrine est composé d'amas de cellules anciennement connus sous le nom d'îlots de Langerhans, ou plus simplement appelés îlots pancréatiques, auxquels est attribuée la sécrétion d'un certain nombre d'hormones peptidiques pancréatiques impliquées dans l'homéostasie glucidique.

Les îlots sont structurellement disposés en forme sphérique, constitués de cordons de cellules anastomosées sans direction précise, formant un réseau dont les mailles sont occupées par un système de gros capillaires sanguins.

Les îlots richement vascularisés reçoivent environ 10-15% du flux sanguin pancréatique total en dépit de leur population de petites cellules [43].

Cinq principales cellules sont identifiées par les méthodes immunohistochimies ou par coloration de Gomori : les cellules alpha (α -cellules), les cellules bêta (β -cellules), les cellules delta (δ -cellules), PP cellules (aussi nommées cellules F), et dans une certaine mesure, les cellules epsilon (ϵ -cellules), qui sont responsables de la production de – respectivement- glucagon, insuline, somatostatine, polypeptide pancréatique, et ghréline [44].

Cellules β à insuline (70%) sont les plus abondantes, réparties dans l'ensemble de l'îlot, les cellules alpha à glucagon (20%) sont présentes essentiellement à la périphérie des îlots, les cellules δ à somatostatine représentent 5 à 10% et les cellules PP (synthèse d'un polypeptide pancréatique) représentent 1 à 2% [45].

Les fonctions sécrétoires des cellules des îlots sont modulées par des facteurs de signalisation provenant de l'intérieur et de l'extérieur du pancréas. Ces cellules peuvent communiquer entre elles et influencer la sécrétion l'une l'autre.

Les modalités de communication des cellules d'îlots comprennent, entre autres, la communication humorale, la communication cellule-cellule et les communications neuronales. En outre, il existe un contact intime entre le pancréas endocrine et exocrine au moyen d'un axe insulino-acineux [46].

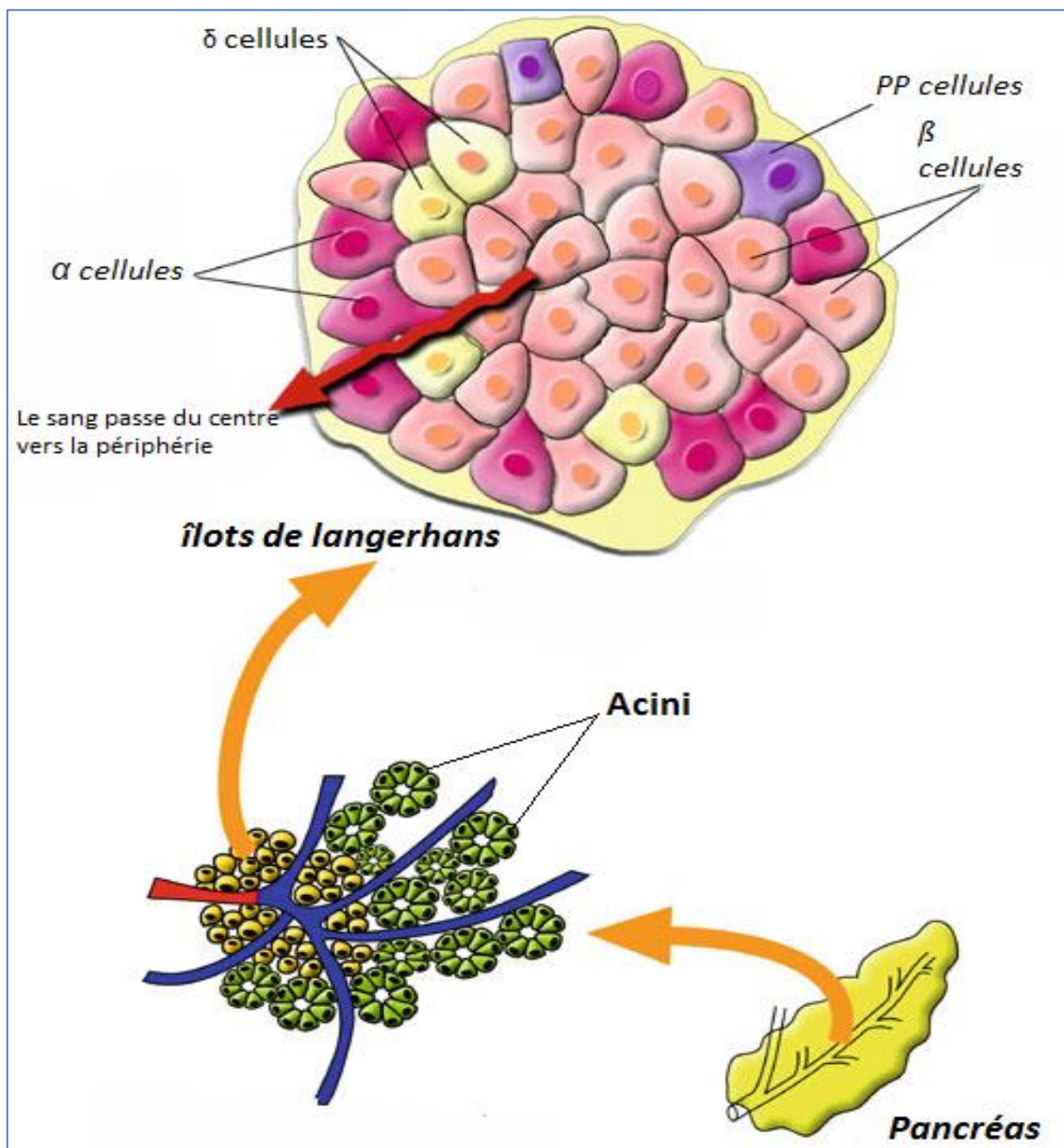


Figure 5 : Illustration schématique montrant la structure histologique du pancréas [36]

*Physiologie du pancréas
endocrine*

L'insuline porcine ne fait la différence de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés distinguent l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine à la place d'une thréonine.

2. Contrôle de la sécrétion d'insuline

La capacité de stockage de l'insuline par la cellule beta est particulièrement élevée. Cela implique une séparation entre le contrôle de la biosynthèse et de la sécrétion de l'hormone.

On peut classer les agents stimulants de la sécrétion d'insuline en deux groupes :

2.1. Les stimuli primaires (ou déclencheurs)

Le seul vrai stimulus primaire est le glucose, car son effet s'exerce dans des concentrations physiologiques, alors que les caractéristiques des autres molécules (la leucine, le mannose, le glycéraldéhyde, les sulphonylurées et les glinides) ont été établies sur la base d'expériences *in vitro* utilisant des concentrations largement supraphysiologiques [48].

Ce stimulus central et unique du glucose a un rôle de protection contre l'hypoglycémie, puisque aucune substance, si puissants soient ses effets, ne peut activer la sécrétion d'insuline si la glycémie est trop basse.

2.2. Les stimuli secondaires (ou potentialisateurs, ou amplificateurs)

N'exercent un effet stimulant direct sur la sécrétion d'insuline qu'en présence d'un stimulus primaire (le glucose, dans les conditions physiologiques normales) dont ils amplifient alors l'effet stimulant de la sécrétion. On classe dans cette catégorie tous les agents stimulants physiologiques (substrats énergétiques, hormones digestives, acétylcholine...).

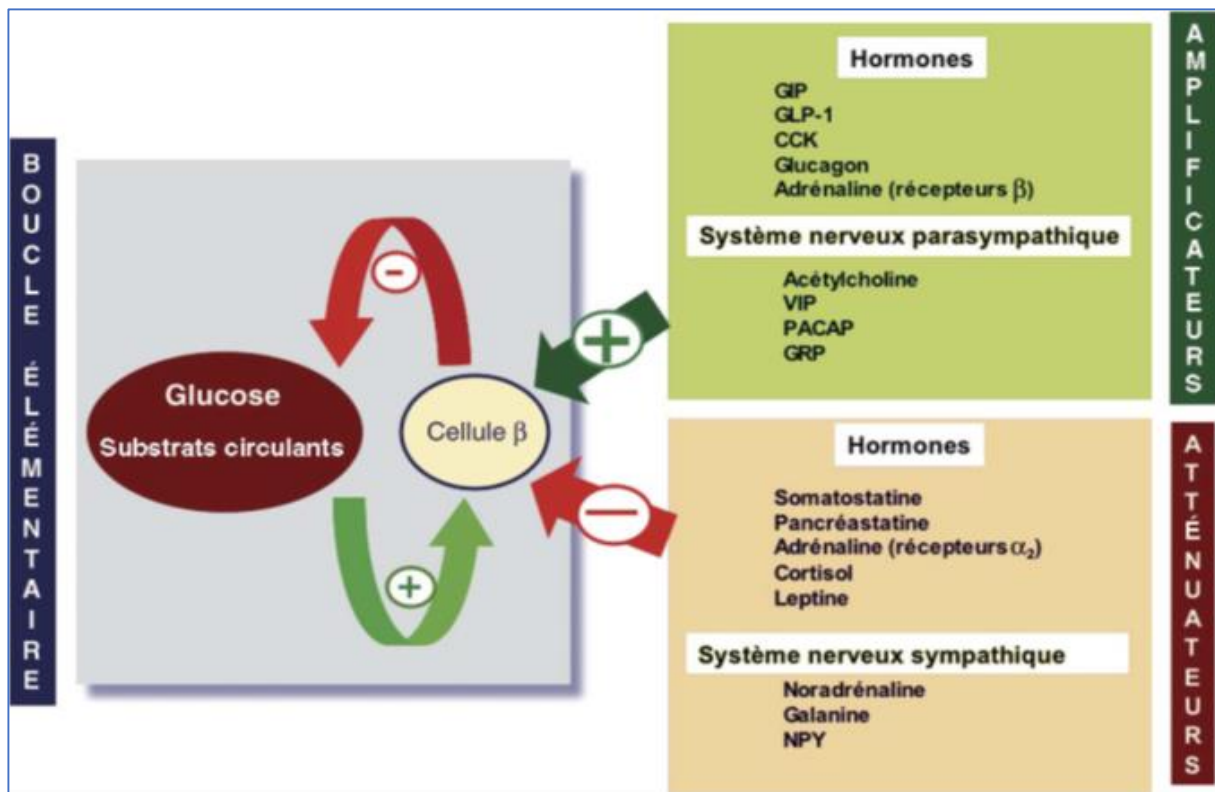


Figure 7 : Principaux facteurs nerveux et humoraux de contrôle de la sécrétion d'insuline [48].

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide ; PACAP : Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide ; GRP : Gastrin Releasing Peptide ; GIP : Gastric Inhibitory polypeptide ; GLP-1 : Glucagon Like peptide-1 ; CCK : cholécystokinine ; NPY : Neuropeptide Y.

On peut parler d'un troisième groupe qui regroupe les agents dits atténuateurs de la sécrétion d'insuline, qui sont capables de diminuer l'intensité de la réponse sécrétoire au glucose. Ce sont des neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot, en particulier la noradrénaline, et de certaines hormones agissant par voie endocrine ou paracrine, comme la somatostatine.

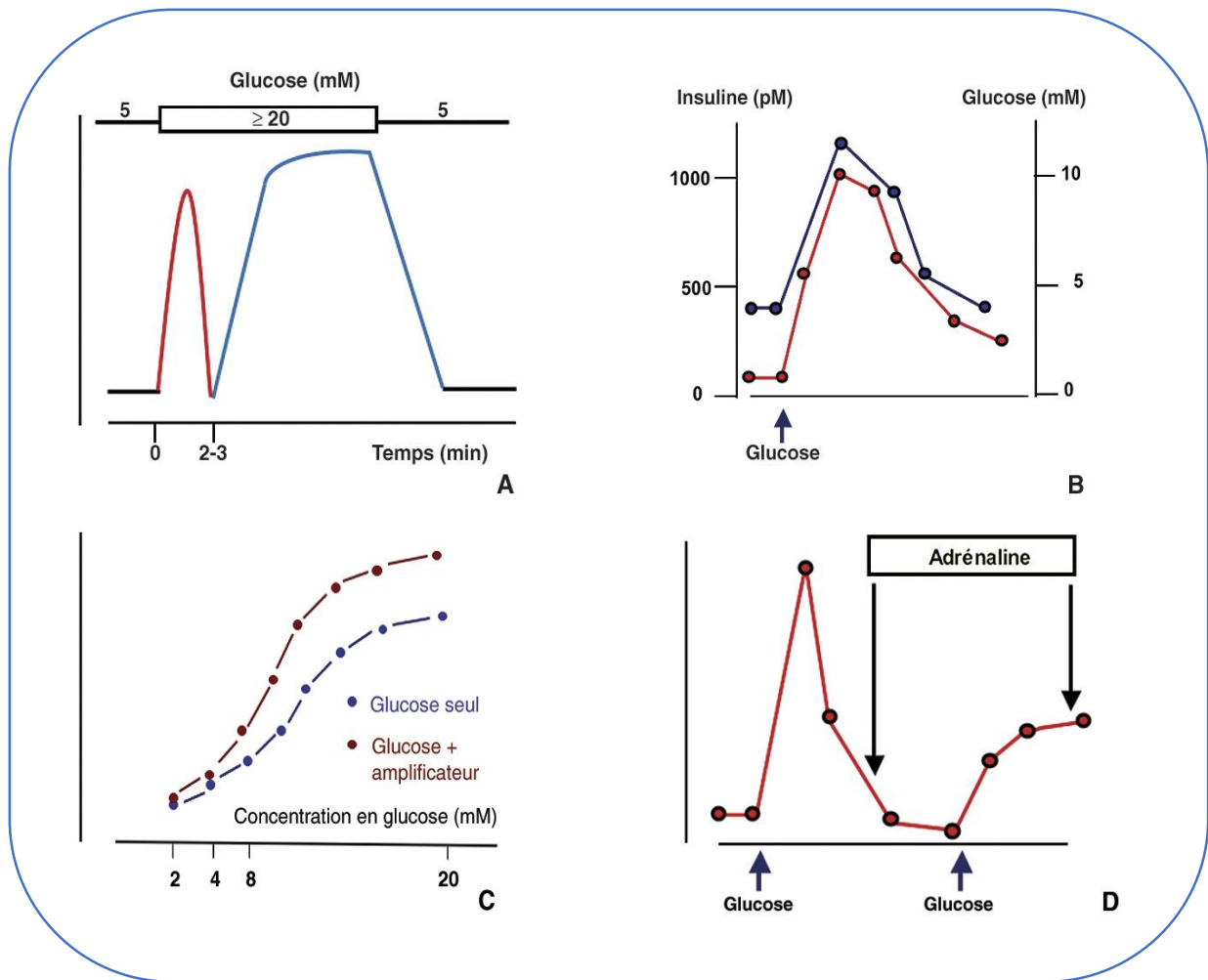


Figure 8 : Caractéristiques de la sécrétion d'insuline [48].

- A. Sécrétion d'insuline en réaction à un stimulus constant de glucose. La première phase de sécrétion, rapide et transitoire, est suivie d'une deuxième phase qui persiste tant que le stimulus reste appliqué.
- B. Sécrétion d'insuline en réaction à une élévation aiguë et transitoire de glucose (administration intraveineuse).
- C. Sécrétion d'insuline en réponse à des niveaux croissants de glucose seul ou en présence d'un facteur amplificateur.
- D. Atténuation adrénergique de la réaction insulinosécrétrice au glucose (administration intraveineuse).

3. Mécanismes cellulaires de la réaction insulinosécrétoire au glucose

3.1. Le contrôle de la concentration intracytosolique de calcium dans la cellule bêta

Les variations de la concentration intracytosolique de calcium jouent un rôle central dans le couplage stimulus-sécrétion.

La quantité totale de calcium dans la cellule bêta est de l'ordre de 20 à 30 mmol/g de tissu sec. La concentration de l'ion est plus faible en comparaison de sa concentration cellulaire totale et de sa concentration extracellulaire. Il existe à l'état basal un gradient d'un facteur 4 environ entre sa concentration extracellulaire (10^{-3} M) et sa concentration intracytosolique (10^{-7} M). Il suffit donc théoriquement d'une faible augmentation de la perméabilité membranaire à l'ion pour que sa concentration s'élève fortement [48].

Le maintien de la concentration intracytosolique de Ca^{2+} à un niveau très bas est réalisé par un transport actif qui rejette l'ion hors de la cellule ; le mécanisme de ce transport fait appel à une pompe Ca^{2+} /ATP dépendante, dont l'énergie provient de l'hydrolyse de l'ATP par une ATPase, elle-même activée par le Ca^{2+} cytosolique.

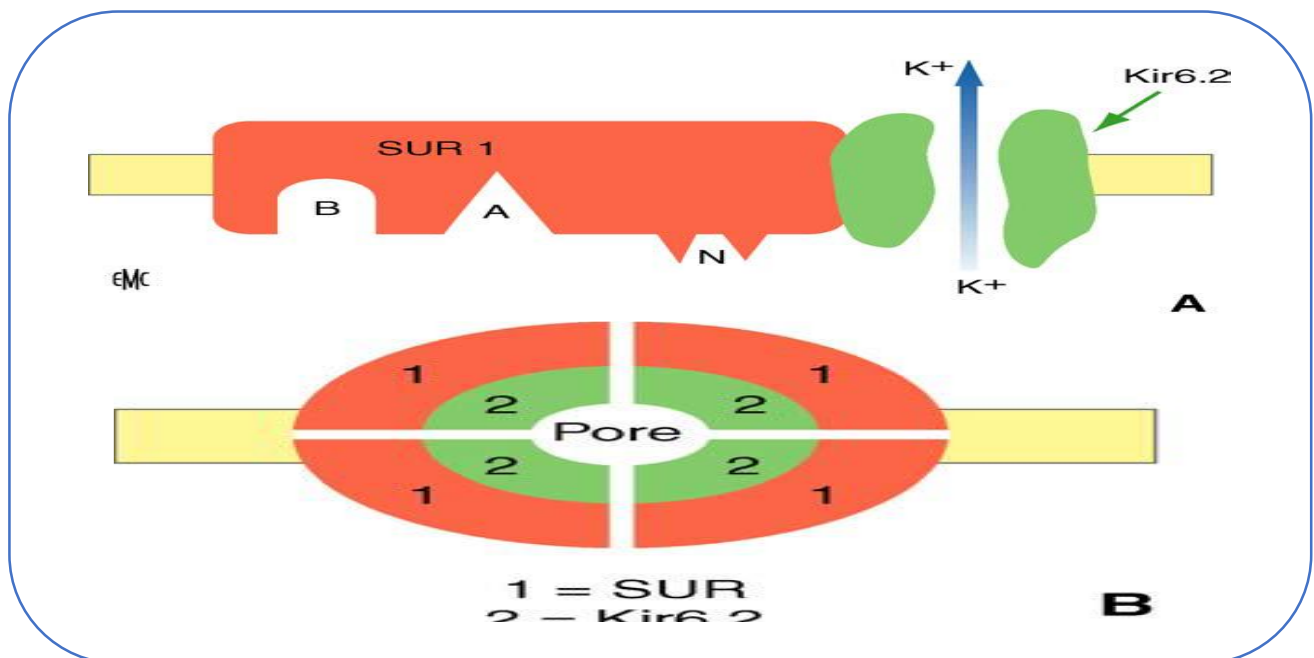
Ce maintien est assuré aussi grâce à certains organites cellulaires qui concentrent l'ion soit grâce à une ATPase, différente de celle de la membrane plasmique, mais dont le fonctionnement est semblable (réticulum endoplasmique), soit par un échangeur $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (mitochondrie).

À côté du transport actif de l'ion, il existe un transfert passif très faible dans la cellule bêta au repos de la membrane extracellulaire vers le cytosol.

La membrane plasmique contient des canaux calciques dépendants du voltage dont l'activité est étroitement liée à l'état de polarisation de la membrane. La membrane plasmique est polarisée aux environs de -70 mV, au repos. Cette polarisation est due essentiellement à un courant sortant d'ions K^{+} . Il existe, au niveau de la membrane des cellules bêta, divers types de canaux K^{+} et, en particulier, un canal K^{+} dit canal dépendant de l'ATP ou sensible à l'ATP, dont l'activité est inhibée par l'ATP.

Ce canal est un hétéro-octamère constitué de quatre sous-unités représentant les canaux potassiques (Kir 6.2) enserrées par quatre autres sous-unités jouant le rôle de récepteur aux sulphonylurées (SUR1). Les sous-unités Kir 6.2 ménagent un passage par lequel passent les ions K^+ alors que les sous-unités SUR1 jouent un rôle régulateur.

L'adénosine diphosphorique (ADP) se fixe sur un domaine de liaison de SUR1. Sa fixation active les canaux K^+ . Ainsi, une élévation de la concentration intracytosolique d'ATP, plus exactement du rapport ATP/ADP, entraîne une fermeture des canaux K^+ dépendants de l'ATP. Par conséquent, une dépolarisation de la membrane plasmique survient ce qui permet l'ouverture des canaux calciques dépendants du voltage, et donc l'entrée massive de l'ion. Le phénomène est amplifié par le fait que l'entrée de Ca^{2+} elle-même aboutit à une nouvelle dépolarisation.



- A. Représentation schématique de l'insertion du canal potassique sensible à l'ATP dans la membrane de la cellule b.
- B. Coupe transversale du canal montrant le complexe octamérique dans la membrane constitué de quatre sous-unités SUR1 entourant quatre sous-unités Kir 6.2.

3.2. Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie déclenchante dépendante des canaux K^+ sensibles à l'ATP (la voie majeure)

Le glucose pénètre dans la cellule bêta à l'aide d'un transporteur identifié sur le plan moléculaire comme l'isoforme GLUT-2, à haute affinité pour le glucose (K_m 15-20 mM).

Une fois à l'intérieur de la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par une glucokinase qui est considéré, par certains auteurs, comme le « détecteur du glucose ». Cette étape de phosphorylation est limitante dans le métabolisme du glucose [49].

Une fois phosphorylé, le glucose est utilisé essentiellement par la voie de la glycolyse et la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule bêta engendre une production accrue de protons (H^+), d'équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) et surtout d'intermédiaires phosphorylés à haute énergie (ATP) [48].

La génération d'ATP aboutit à l'inactivation des canaux K^+ /ATP dépendants et donc à la cascade d'événements déjà décrite aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+} et à la stimulation de l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline.

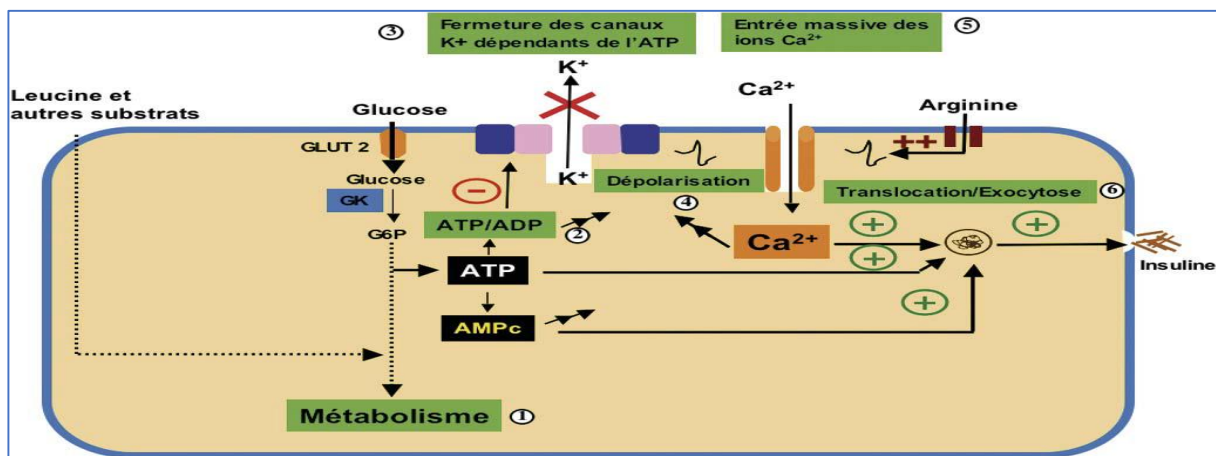


Figure 10 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendante des canaux K^+ sensibles à l'ATP [48].

GK : glucokinase ; GLUT 2 : glucose transporteur 2 ; 1 à 6 : les phases d'accouplement stimulus-sécrétion.

3.3. Stimulation de la sécrétion d'insuline par La voie « indépendante des canaux K⁺ sensibles à l'ATP », ou amplificatrice (amplifying pathway)

L'augmentation de la concentration cytosolique de Ca²⁺ dans le milieu intracytosolique peut se faire aussi par un relargage de Ca²⁺ à partir du réticulum endoplasmique.

Une phospholipase spécifique, la phospholipase C, hydrolyse un phospho-inositide typique, le phosphatidyl inositol 4-5 biphosphate (PIP₂) en inositol 1, 4,5 triphosphate (IP₃) et diacylglycérol (DAG), tous deux médiateurs de la sécrétion d'insuline [48]. Le glucose stimule l'activité de la phospholipase C et donc génération de ces médiateurs.

La libération d'IP₃ dans le cytosol induit une mobilisation de Ca²⁺ à partir de régions du réticulum endoplasmique [50]–[52]. L'IP₃ est détecté par ces organites grâce à des récepteurs spécifiques. Sa liaison provoque l'ouverture des canaux calciques, qui libèrent le Ca²⁺ dans le compartiment cytosolique par diffusion passive selon le gradient de concentration, qui est très favorable à la sortie de l'ion.

Une autre conséquence de l'hydrolyse du PIP₂ est la formation du DAG. Le DAG peut être aussi généré par une autre voie : le catabolisme du glucose par la voie de la glycolyse aboutit en effet à la production de trioses phosphates qui peuvent être les précurseurs d'une nouvelle synthèse de cette molécule. Le DAG active de façon endogène la protéine kinase C (PKC). Plusieurs travaux indiquent que les substrats de la PKC favorisent le processus sécrétoire [53], [54].

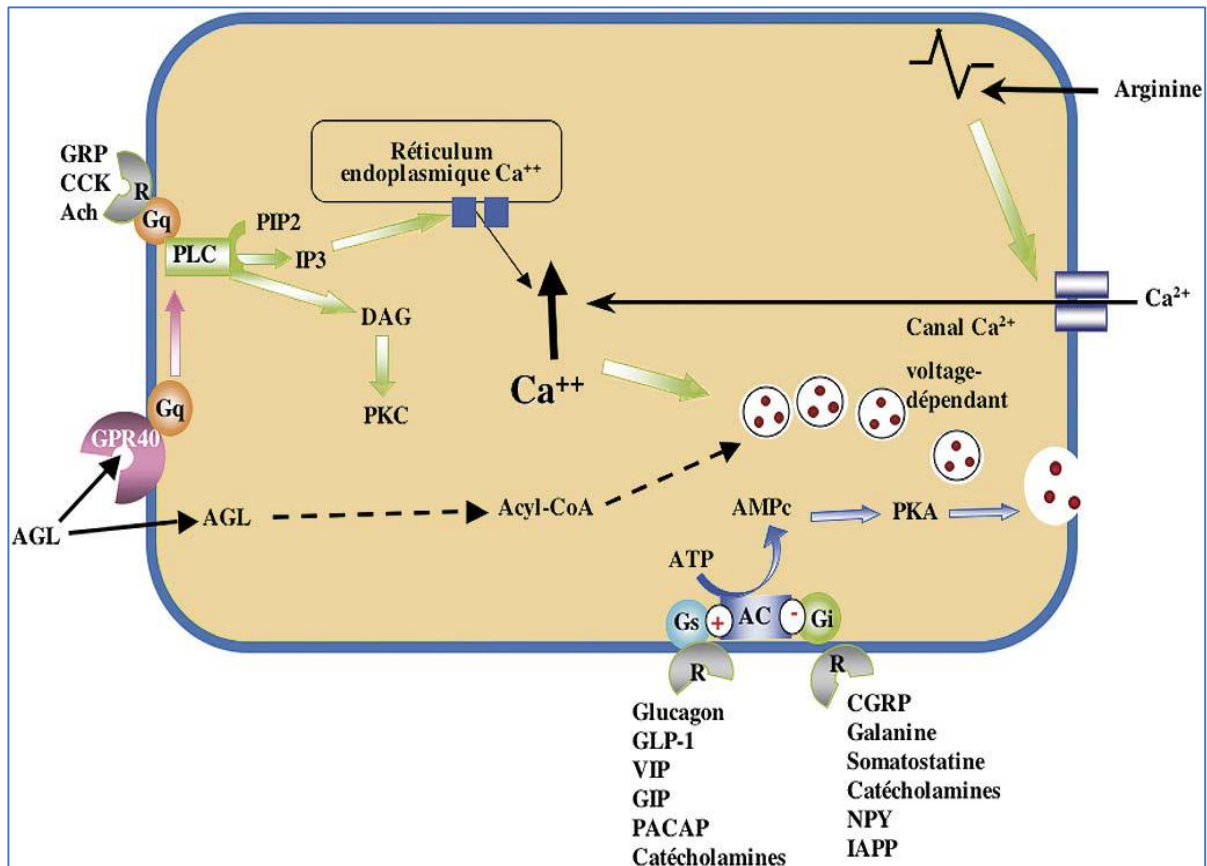


Figure 11 : Voies « indépendantes des canaux K^+ sensibles à l'ATP », ou amplificatrices (amplifying pathway) [48].

CCK : Cholécystokinine ; VIP : Vasoactive Intestinal Peptide ; GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide ; GRP : Gastrin Releasing Polypeptide ; NPY : Neuropeptide Y ; CGRP : Calcitonin Gene-Related peptide ; GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1 ; AGL : Acides Gras Libres ; PACAP : Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide ; IAPP : Islet Amyloid Polypeptide. Les catécholamines peuvent agir via des récepteurs adrénergiques betas (stimulation de la sécrétion d'insuline) ou des récepteurs adrénergiques Alpha (inhibition de la sécrétion d'insuline). Dans les conditions physiologiques, c'est l'effet inhibiteur qui prédomine.

4. Stimulation de la sécrétion d'insuline par les acides gras non estérifiés (AGNE)

Dans des conditions physiologiques, les AGNE potentialisent la sécrétion d'insuline induite par le glucose [49]. La longueur de la chaîne aliphatique et le degré d'insaturation influent sur leur effet insulinosécréteur [55], [56].

L'importance des AGNE sur le plan physiologique est particulièrement visible au cours de la réalimentation après une période de jeûne où leur niveau élevé favorise la réponse sécrétoire au glucose.

Plusieurs mécanismes peuvent rendre compte de l'effet stimulant des acyl-CoA sur la sécrétion d'insuline, tout d'abord, ils pourraient favoriser directement l'exocytose en facilitant la fusion des granules de sécrétion avec la membrane plasmique des cellules [57].

Une accumulation cytoplasmique des acyl-CoA pourrait aussi augmenter les acylations et contribuer ainsi à l'activation de certaines voies de signalisation, notamment celles qui font appel aux protéines G ou aux protéines à activité tyrosine kinase de la famille Src [58].

L'acylation des protéines a aussi un rôle dans l'adressage des protéines vers des sites spécifiques de la membrane plasmique, la stabilisation de l'interaction protéine -protéine et la régulation de l'activité enzymatique dans les mitochondries [59]. Une élévation de la concentration intracellulaire des acyl-CoA affecte également l'activité des canaux ioniques de la membrane plasmique [60]. Enfin, les acyl-CoA peuvent également augmenter la sécrétion d'insuline en activant la PKC.

Selon des études récentes, il s'est avéré que les AGNE sont des ligands de la protéine GPR40 (G-protein-coupled receptor 40), récepteur couplé à une protéine G (fortement exprimé dans les cellules bêta pancréatiques) [61]. Ainsi, les effets des acides gras libres sur la sécrétion d'insuline in vitro sont bloqués par des si-mRNA (small interfering, petits ARN interférants) qui inhibent l'expression de GPR40 [60], alors que l'activation de GPR40 par les acyl-CoA induit l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire [61].

5. Stimulation de la sécrétion d'insuline par les acides aminés

La majorité des acides aminés sont capables de stimuler la sécrétion d'insuline. Les plus considérables sont l'arginine, la leucine et la lysine. De façon générale, les acides aminés stimulent de manière modeste la sécrétion d'insuline en présence de faibles concentrations de glucose, mais beaucoup plus fortement lorsque la concentration de glucose s'élève. Ce sont alors des amplificateurs efficaces de la réponse sécrétoire à l'hexose [62].

Le mécanisme d'action des acides aminés diffère selon leurs propriétés biochimiques. Certains, comme la leucine, sont métabolisés par la cellule bêta et exercent ainsi un effet insulinosécréteur par des voies semblables à celles du glucose. La leucine, après son entrée dans la cellule par un système de transport dépendant du sodium, fournit par transamination de l'acide alpha-cétoïque, dont le métabolisme génère équivalents réduits et ATP. Les effets non ioniques du glucose sont également reproduits par la leucine [63].

L'arginine et la lysine, qui sont des acides aminés chargés, traversent la membrane plasmique à l'aide d'un système de transport spécifique des acides aminés cationiques. L'accumulation de charges positives consécutives à ce transport dépolarise la membrane et provoque la cascade d'événements cellulaires déjà décrite [63].

6. Facteurs modulateurs de la sécrétion d'insuline

6.1. Axe entéro-insulaire : incrétines

L'axe « entéro-insulaire » rassemble un ensemble de signaux nerveux ou hormonaux qui régule la fonction du pancréas endocrine et particulièrement la sécrétion d'insuline.

Les trois incrétines (gluco-incrétines) majeures qui exercent un effet insulino-trope dans des conditions physiologiques sont le glucose-dependent insulino-tropic polypeptide (GIP), le GLP-1 et la cholécystokinine (CCK), qui agit également en tant que neurotransmetteur [64].

Le GIP est un peptide produit dans les régions proximales de l'intestin par les cellules K du duodénum. Le GLP-1 est produit dans les cellules L du jéjunum et de l'iléon (régions distales de l'intestin), par un mécanisme de clivage protéolytique [48].

La sécrétion de GIP et de GLP-1 est essentiellement déclenchée par le glucose, mais aussi par les acides aminés et les acides gras libres. L'effet insulinothèque de ces hormones n'est observé qu'en présence de concentrations de glucose égales ou supérieures à la normoglycémie (mécanisme de défense contre l'hypoglycémie). La sécrétion quasi simultanée de GIP et de GLP-1 après une prise alimentaire à partir de régions relativement éloignées suggère également un mécanisme indirect impliquant le système nerveux entérique [64].

Le GIP et le GLP-1 se lient à des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires présents à la surface de la cellule bêta, dont l'activation mène à la stimulation de l'adénylyl-cyclase et à la production d'AMPc. Quant à l'effet insulinothèque de la CCK, il met en jeu l'activation de la phospholipase C et de la phospholipase A2. La CCK a aussi un effet permissif sur l'action de l'acétylcholine.

Enfin, il existe aussi une sécrétion de somatostatine (somatotrophin-release inhibitory factor [SRIF]) par l'intestin, sous une forme de 28 acides aminés, différente de la forme de 14 acides aminés produits par les cellules D pancréatiques. Elle exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline [65].

6.2. Hormones insulaires

6.2.1. Glucagon et somatostatine

Le glucagon et la somatostatine stimulent et inhibent respectivement la sécrétion d'insuline. Ces hormones agissent essentiellement de façon paracrine, mais elles peuvent aussi exercer leurs effets par la voie endocrine.

Ce pouvoir de régulation paracrine par la somatostatine en fait un des inhibiteurs les plus puissants de la sécrétion d'insuline. Il existe deux isoformes de récepteurs de la somatostatine sur la cellule bêta (SSTR 2 et 3) [65].

Le glucagon agit sur la cellule bêta par voie paracrine ou endocrine. Son récepteur est couplé à une protéine Gs.

6.2.2. Insuline

Les concentrations immenses d'insuline auxquelles sont exposées les cellules bêta pouvaient laisser penser logiquement à un phénomène de « désensibilisation » de ces cellules et donc à un rétrocontrôle négatif de l'insuline vis-à-vis de sa propre sécrétion. De fait, les premiers auteurs ont conclu à une inhibition de l'activité sécrétoire par l'insuline suivant une régulation autocrine et paracrine [66].

Ces données sont complètement contredites par les résultats issus des modèles d'inactivation spécifique du gène du récepteur de l'insuline ou de l'IGF- 1 ou des IRS dans la cellule beta, qui soulignent le rôle crucial de l'insuline et de la signalisation insulinaire dans le maintien de la sécrétion de l'hormone [67]. D'autres études *in vitro* indiquent également un effet stimulant puissant de l'insuline sécrétée sur le processus d'exocytose via une augmentation de la concentration intracytosolique de calcium [67].

Ces contradictions sont liées probablement à des approches méthodologiques différentes, notamment en ce qui concerne le temps d'exposition à l'insuline, et on peut parfaitement concevoir des effets différents, stimulants ou inhibiteurs, de l'hormone selon qu'ils s'exercent à court ou à long terme.

6.2.3. Miniglucagon

Depuis certaines années, des données précisent que le miniglucagon pourrait être un nouveau régulateur local de l'îlot de Langerhans [68]. Le proglucagon est exprimé dans le pancréas endocrine (cellules alpha), l'intestin (cellules L) et le système nerveux central.

La maturation de type pancréatique aboutit à la production du glucagon, la maturation de type intestinal des peptides rallongés du côté C-terminal (oxyntomoduline et glicentine).

Le fragment C-terminal (19–29) du glucagon, ou miniglucagon, qui résulte de l'hormone-mère par l'action d'une protéase de surface présente dans les cellules α et dans ses tissus cibles, est un inhibiteur puissant des effets du glucagon, en particulier il inhibe, à des concentrations très faibles, la sécrétion d'insuline [68].

6.2.4. Hormones et cytokines diverses

L'hormone de croissance et la prolactine inhibent la sécrétion d'insuline [69], [70].

Les hormones thyroïdiennes ont un effet stimulant de la sécrétion d'insuline connu depuis longtemps, mais les mécanismes moléculaires sont mal connus.

La leptine, produit du gène Ob, identifiée en 1994, est le « chef de file » des cytokines. Elle est synthétisée majoritairement par le tissu adipeux sous-cutané, son rôle majeur est de réguler, dans l'hypothalamus, le métabolisme énergétique en modifiant la prise alimentaire et la dépense énergétique [48]. C'est l'isoforme longue (ObRB) du récepteur de la leptine qui est présente sur la membrane de la cellule beta pancréatique. La leptine inhibe la sécrétion d'insuline [71].

6.3. Système nerveux

6.3.1. Système nerveux parasympathique

L'activation du système nerveux parasympathique avant la prise alimentaire construit ce que l'on appelle classiquement la phase céphalique de la sécrétion d'insuline. Cette phase est perçue, sur le plan adaptatif, comme une anticipation de l'augmentation de la glycémie postprandiale puisqu'elle génère un pic précoce, bien que modeste, de sécrétion d'insuline avant toute augmentation de la concentration du glucose circulant et avant même que le glucose n'ait arrivé au tube digestif.

a. Acétylcholine :

Principal neurotransmetteur du système nerveux parasympathique, l'acétylcholine augmente la sécrétion d'insuline induite par le glucose [72]. Son récepteur sur la cellule beta est de type muscarinique (isoformes M3 et M4).

b. VIP :

Ce peptide stimule la sécrétion d'insuline en activant l'adénylate cyclase via une protéine Gs, ce qui aboutit à une augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc [73].

c. GRP :

L'action de cet autre neuropeptide parasympathique passe par l'activation d'une protéine Gq et aboutit finalement à l'activation d'une phospholipase C, et la production de diacylglycérol et phosphatidyl inositol-3-phosphate [73].

d. PACAP :

Le PACAP stimule également la sécrétion d'insuline [73]. Il existe sous deux formes biologiquement actives [74]: le PACAP27 et le PACAP38. La forme 27 présente 68 % d'homologie avec le VIP. Les deux peptides sont des amplificateurs forts de la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Ils apparaissent jouer un rôle majeur dans la régulation postprandiale de la sécrétion d'insuline.

6.3.2. Système sympathique :

L'activation du système nerveux sympathique favorise l'inhibition de la sécrétion d'insuline au cours du stress. Elle joue un rôle physiologique important au cours de l'exercice physique.

a. Noradrénaline :

Son effet sur la cellule beta pancréatique est lié à la présence de deux sous-types de récepteurs des catécholamines à leur surface : alpha 2 et beta 2 [72].

L'effet des catécholamines est complexe puisque l'activation de ces deux voies entraîne des effets opposés. En fait, les récepteurs beta ont une plus grande affinité pour les catécholamines que les récepteurs alpha2A, si bien que, à de très faibles concentrations, les catécholamines stimulent la sécrétion d'insuline [72] . Mais comme la densité de récepteurs alpha 2 présents sur la cellule beta est beaucoup plus grande que celle des récepteurs beta 2 quand la concentration de noradrénaline s'élève, le résultat est une inhibition de la sécrétion d'insuline.

b. “Calcitonin gene-related peptide” :

Présent dans l'intestin et le cerveau, ce peptide a aussi été localisé dans le pancréas. Il exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion basale et stimulée d'insuline en provoquant une diminution de la concentration cytoplasmique d'AMPC [73].

c. Somatostatine :

La somatostatine est une hormone sécrétée par les cellules D mais également un neurotransmetteur libéré par des terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot de Langerhans [73].

II. La cellule α

Les cellules alpha produisent du glucagon, qui agit en opposition à l'insuline. Son principal effet physiologique est d'augmenter les niveaux de glucose plasmatique en tant qu'hormone catabolique en stimulant de novo la synthèse du glucose hépatique par la gluconéogenèse.

La sécrétion de glucagon est activée par hypoglycémie mais inhibée par les conditions hyperglycémiques. Les taux plasmatiques élevés d'acides aminés, d'épinéphrine et l'activation vagale stimulent également la libération de glucagon. En outre, la somatostatine inhibe la libération de glucagon de façon paracrine.

En général, le glucagon peut contrecarrer l'effet de l'insuline sur l'homéostasie du glucose par sa liaison au récepteur de glucagon couplé aux protéines Gs.

III. La cellule δ

La somatostatine a été découverte à l'origine comme un neuropeptide produit par la cellule hypothalamique, sur la base de son action inhibitrice sur la libération de l'hormone de croissance de la glande pituitaire ; elle a été retrouvée plus tard dans diverses cellules, y compris les cellules endocrines et nerveuses intestinales ainsi que dans le pancréas [43].

La somatostatine est un inhibiteur profond de la sécrétion d'insuline et de glucagon ainsi qu'un inhibiteur puissant de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac.

Elle a des effets biologiques et physiologiques profonds sur le système endocrinien ainsi que sur le pancréas exocrine. Par exemple, un effet inhibiteur de la somatostatine sur la sécrétion exocrine du pancréas, en particulier la libération d'enzymes digestives via sa médiation de cholécystokinine et de sécrétine, a été précédemment reconnu chez l'homme [75], [76].

IV. La cellule PP ou cellule F

Le peptide pancréatique (PP) est un peptide de 36 acides aminés avec un résidu distinctif de tyrosine amide C-terminal qui appartient à la famille des neuropeptides Y et YY [43].

Sa sécrétion est augmentée par l'ingestion de nourriture, principalement en raison de la teneur en protéines et en graisses, par la stimulation cholinergique et par l'hypoglycémie. Et elle est diminuée par le glucose.

Fondamentalement, la libération de PP est fortement dépendante de la stimulation cholinergique bien que certains agents hormonaux libérés par les repas régulent également la libération postprandiale.

Le PP a divers effets sur la sécrétion gastro-intestinale et la motilité, comme l'inhibition de la sécrétion endocrine et exocrine du pancréas ; stimulation de la sécrétion d'acide gastrique ; relaxation de la motilité de la vésicule biliaire et la régulation du complexe moteur de migration des muscles lisses de l'intestin [77].

Plus récemment, il a été signalé que des niveaux plasmatiques élevés de PP sont associés à une augmentation de l'accumulation de graisse intra-abdominale et donc de la résistance à l'insuline chez l'homme [78].

V. La cellule ϵ

Récemment, il a été proposé que les cellules sécrétant la ghréline appelées cellules epsilon sont identifiées dans le pancréas humain en développement et dans le pancréas adulte [79].

La ghréline stimule l'appétit et la consommation de nourriture, tout en améliorant le dépôt de graisse et le gain de poids grâce à ses actions sur plusieurs systèmes organiques, y compris le système nerveux central et le système gastro-int

estinal [80].

Dans le pancréas, la ghréline a des effets biologiques sur la sécrétion d'insuline par les cellules de l'îlot [81], et sur la sécrétion enzymatiques des acini [82].

VI. Défenses physiologiques contre l'hypoglycémie : [83]

L'organisme se défend normalement contre l'hypoglycémie en diminuant la sécrétion d'insuline et en augmentant la sécrétion de glucagon, d'épinéphrine, d'hormone de croissance et de cortisol. Ces changements hormonaux se combinent pour augmenter la production hépatique de glucose, diminuer son utilisation et augmenter la disponibilité des carburants alternatifs.

➤ L'augmentation de la production hépatique de glucose est initialement due à la dégradation des réserves de glycogène hépatique résultant de la baisse des niveaux d'insuline et de l'augmentation des niveaux de glucagon.

➤ Lorsque les réserves de glycogène s'épuisent et que la dégradation des protéines augmente en raison de l'augmentation des taux de cortisol, la gluconéogenèse hépatique remplace la glycogénolyse comme principale source de production de glucose. La dégradation des protéines se traduit par une augmentation des taux plasmatiques des acides aminés gluconéogènes (alanine et glutamine).

Ces événements augmentent la lipolyse et les taux plasmatiques d'acides gras libres, qui sont disponibles comme carburant alternatif qui inhibent de manière compétitive l'utilisation du glucose et stimulent sa production. L'augmentation des taux de cétones plasmatiques et urinaires indique l'utilisation des graisses comme source d'énergie.

L'hypoglycémie survient lorsqu'un ou plusieurs de ces mécanismes de contre-régulation échouent en raison d'une surconsommation de glucose (comme dans l'hyperinsulinisme), d'une sous-production de glucose (comme dans les maladies de stockage du glycogène), ou des deux (comme dans le cas d'une déficience en hormone de croissance ou en cortisol).

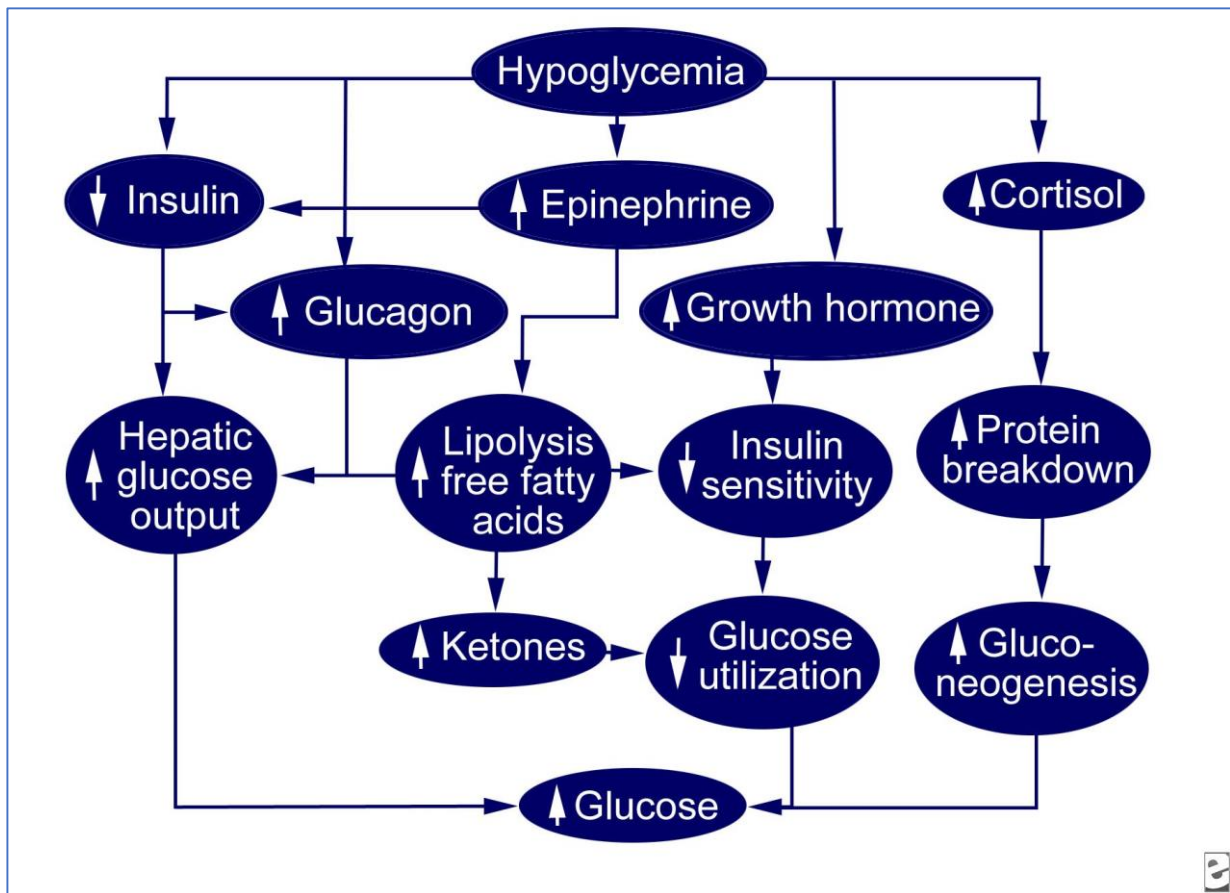


Figure 12 : Contre régulation hypoglycémique [83]

*Homéostasie néonatale
du glucose*

Durant la grossesse, le fœtus reçoit un apport continu de glucose via la veine ombilicale, qu'il exploite principalement pour son métabolisme énergétique et sa croissance.

La glycémie du fœtus est en équilibre avec la glycémie de la mère. En situation physiologique, le fœtus n'a pas besoin de mobiliser les sources endogènes de glucose. À partir du 5e mois de grossesse et de façon massive au cours du 9e mois, il va stocker les excédents d'apports sous forme de glycogène hépatique et de masse grasse comme réserves qu'il mobilisera au moment de la naissance [84].

Après clampage du cordon ombilical, le nouveau-né doit puiser brusquement sur ses propres substrats stockés jusqu'à ce qu'une source de glucides soit fournie. Les taux de glucose sérique diminuent chez les nourrissons en bonne santé jusqu'à l'âge de 1 à 3 heures environ (« nadir », ou point le plus bas) avant d'augmenter spontanément. On croit que le nadir est important pour activer la glycogénolyse, suivie de la gluconéogenèse [85]. Le clampage déclenche la cascade de la demande de glycémie, signalant la libération d'épinéphrine et de noradrénaline et une suppression concomitante de l'insuline. L'augmentation des taux de catécholamines stimule la libération de glucagon et de lipolyse, ce qui entraîne une gluconéogenèse hépatique.

Chez le nourrisson prématuré, ce processus enzymatique peut être immature et inefficace, contribuant ainsi à leur risque d'hypoglycémie néonatale [84].

L'insuline est un important facteur de croissance pour le fœtus. La concentration de glycémie à laquelle l'insuline continue d'être sécrétée est considérablement plus faible chez le fœtus que chez les enfants et les adultes. Après l'accouchement, la sécrétion d'insuline se poursuit au taux fœtal, malgré une glycémie plus faible, ce qui contribue à une hypoglycémie néonatale transitoire. Cette incapacité postnatale à supprimer la sécrétion d'insuline peut être exacerbée par d'autres facteurs et conduire à un taux de glucose inférieur à celui qui peut être sans danger pour le cerveau vulnérable, en particulier chez les nourrissons à risque [86].

Dans des conditions normales, le nouveau-né produit du glucose à un taux de 4 à 6 mg/kg/min pour maintenir l'homéostasie, deux fois un adulte [87]. Ce taux de production de glucose plus élevé est probablement dû à l'augmentation du rapport de masse cerveau-corps du nouveau-né et aux besoins en glucose du cerveau, ce qui souligne l'importance d'une

surveillance étroite de la glycémie chez les nourrissons stressés et à risque.

Quand il s'agit d'une mère diabétique, le fœtus va accroître sa sécrétion pancréatique d'insuline qui possède un rôle anabolique in utero entraînant notamment un important stockage en graisse et en glycogène hépatique.

À la naissance, le nouveau-né est macrosome et il existe de façon transitoire une persistance de la sécrétion pancréatique d'insuline, avec inversion du rapport physiologique glucagon/ insuline protégeant normalement l'homéostasie glucidique à la naissance.

Cet hyperinsulinisme relatif est alors responsable d'une augmentation de la glycolyse avec blocage concomitant de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse engendrant des hypoglycémies souvent précoces et sévères [88].

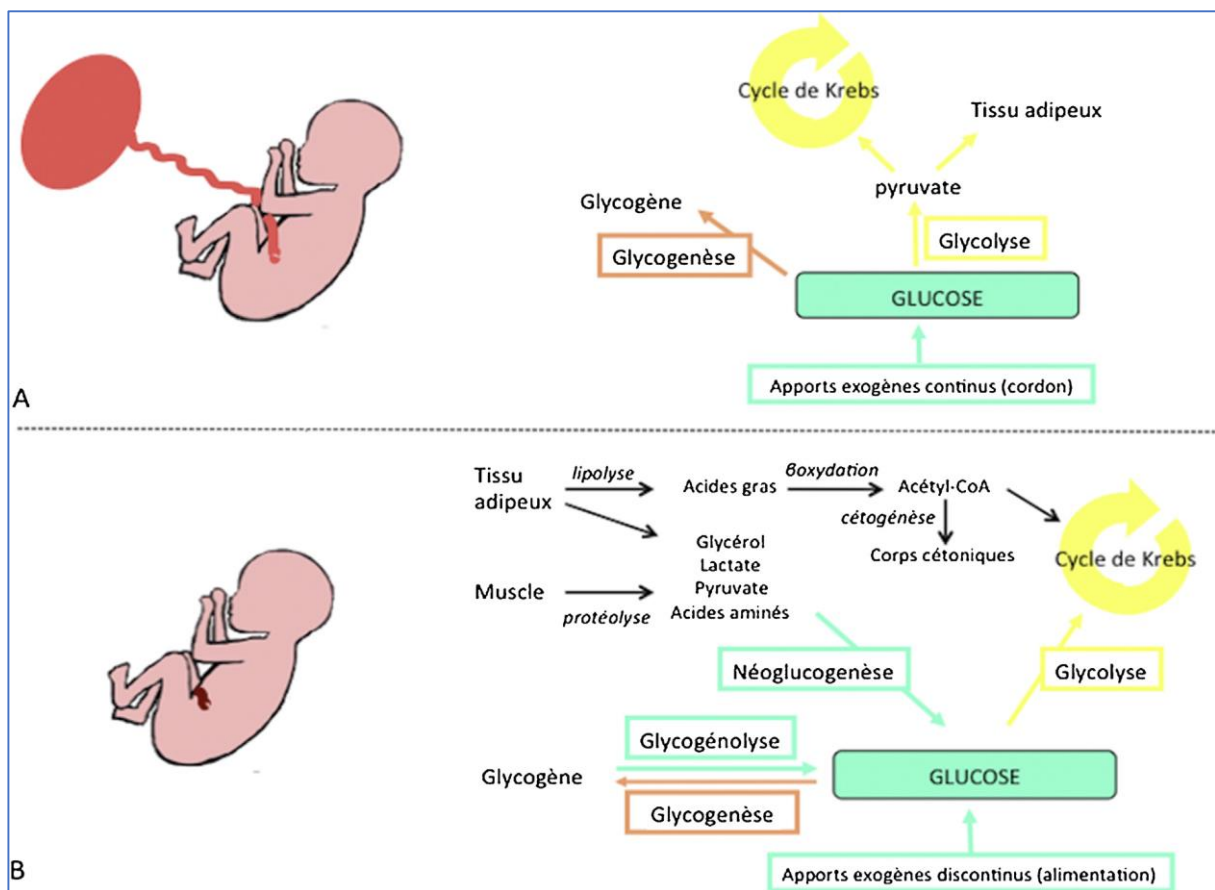


Figure 13 : Physiologie de l'homéostasie glucidique [89]

A : In utéro ; B : à la naissance

*Causes d'Hypoglycémie
néonatale*

I. Déficit en enzymes hépatiques

1. Maladies de stockage du glycogène hépatique

Le glycogène est un polymère de molécules de glucose réunies dans une structure branchée particulière, le glycogène, qui permet la libération rapide de quantités importantes de glucose à distance des repas. Ainsi, le glycogène hépatique est la forme de stockage de glucose permettant le maintien de la glycémie pendant les périodes de jeûne. Lorsque le glucose plasmatique est faible, le foie libère du glucose à partir du glycogène (glycogénolyse) pour être utilisé par d'autres tissus qui ne peuvent produire des quantités significatives, comme le cerveau [90].

Les maladies de stockage du glycogène sont un groupe de maladies héréditaires qui affectent le métabolisme du glycogène dans les muscles, le foie ou les deux, de sorte que le glycogène est anormal en quantité ou en qualité. La glycogénose de type I, essentiellement hépatique, occasionne un déficit de la néoglucogenèse responsable d'hypoglycémies prolongées.

L'incidence des glycogénoses est estimée à 1/100 000 naissances. Les modes de transmission sont récessifs autosomiques.

Le diagnostic est porté dans les premiers jours ou les premières semaines de vie devant des hypoglycémies et/ou hépatomégalie [91].

Cette maladie se manifeste par des hypoglycémies qui surviennent pour un temps de jeûne très court qui ne dépasse habituellement pas 3 à 4 heures.

2. Troubles du métabolisme du galactose

Le lactose est la source alimentaire du galactose, c'est un disaccharide [glucose-galactose] du lait des mammifères qui est hydrolysé, après ingestion, par la lactase intestinale. Chez l'homme, la conversion hépatique en glucose représente la voie métabolique principale du galactose.

Trois maladies entraînant une augmentation de la concentration plasmatique du galactose sont liées à des déficits enzymatiques héréditaires sur la voie du métabolisme du galactose, dont la plus fréquente est la galactosémie due au déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase ((1/18 000 à 1/180 000 selon les ethnies) [92].

Une carence en galactose-1-phosphate-uridylyl-transférase, la cause de la galactosémie classique, se manifeste par des vomissements et de la diarrhée quelques jours après l'introduction du lait ; une hypoglycémie peut être associée [90].

3. Troubles du métabolisme du fructose

Le fructose est un hexose largement connu, présent dans de nombreux fruits et légumes, et dans le miel. Dans l'alimentation, il est apporté par le saccharose qui est un disaccharide [glucose-fructose]. Du fait de leur pouvoir sucrant, fructose et saccharose se trouvent dans de nombreuses préparations industrielles. Le foie, l'intestin grêle et le rein possèdent l'équipement enzymatique nécessaire au catabolisme de ce sucre.

Trois maladies sont liées à des erreurs innées du métabolisme du fructose : La fructosurie essentielle, due au déficit en fructokinase, est asymptomatique ; l'intolérance héréditaire au fructose, liée au déficit en aldolase B, est d'une manifestation clinique principalement hépatique. Le déficit en fructose-1,6-diphosphatase est un défaut de la néoglucogénèse responsable d'accès d'hypoglycémie de jeûne avec hyperlactacidémie [92].

Le 1,6-bisphosphatase de fructose est une enzyme clé de la gluconéogenèse, car il permet la formation endogène de glucose à partir de lactate, de glycérol et d'acides aminés comme l'alanine [90], [93]. Dans la première semaine de vie, le nouveau-né est très dépendant de la gluconéogenèse pour la production de glucose [94]. Le déficit en fructose-1,6-diphosphatase cause des accès hypoglycémiques aigus qui surviennent au jeûne et mettent en jeu le pronostic vital chez des nouveau-nés et nourrissons. La symptomatologie apparaît, soit dès la période néonatale, soit plus tardivement mais en général avant l'âge de 2 ans.

II. Défauts d'oxydation mitochondriale des acides gras et de cétogenèse

1. Anomalies de l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras

La bêta-oxydation mitochondriale des acides gras est un processus biochimique indispensable pour le métabolisme énergétique de l'organisme. Le déficit de l'une de ses étapes est responsable d'un défaut d'utilisation des acides gras qui se traduit souvent par une hypoglycémie de jeune dès que la néoglucogenèse est insuffisante pour couvrir les besoins énergétiques.

Le déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD), transmis sur un mode autosomique récessif, est le plus fréquent avec une incidence de 1/20000 (1/16400-1/46,000) [95]. Il bloque l'étape d'oxydation des acides gras à chaîne moyenne entraînant une accumulation d'acyl-CoA à moyenne chaîne et un défaut de production de corps cétonique [96].

Les premiers signes et symptômes du déficit en MCAD peuvent être observés dès la période néonatale engendrant la « mort subite », essentiellement par trouble du rythme cardiaque [97], [98]. Les nouveau-nés atteints peuvent aussi présenter, après un intervalle libre de quelques heures (8-12h), une hypoglycémie hypocétotique, une acidose métabolique et une hyperammoniémie favorisées par une mauvaise prise alimentaire.

L'hypoglycémie a un retentissement plus sévère en l'absence de corps cétoniques, les organes, notamment le cerveau, le foie, le cœur et le muscle n'ont plus de substrat énergétique alternatif. Parallèlement à ce déficit énergétique, il existe une possible pathogénie toxique liée à l'accumulation de dérivés acyl-CoA à chaîne moyenne dont la toxicité s'exprime en particulier au niveau cardiaque [99], [100].

La combinaison de l'analyse d'ADN (à la recherche de la mutation A985G sur le chromosome 1p31) et du profil acyl-carnitine peut détecter de manière fiable tous les patients présentant une déficience du MCAD [101].

2. Déficit en carnitine/acylcarnitine

Le déficit en carnitine palmitoyl transférase, est une maladie métabolique héréditaire autosomique récessive qui affecte l'oxydation mitochondriale des acides gras à longues chaînes, elle est due à des mutations du gène CPT2. La forme néonatale est une anomalie très sévères et habituellement mortelles [102].

L'intervalle entre la naissance et le début des symptômes varie de quelques heures à 4 jours de vie. La forme néonatale est caractérisée par une hypoglycémie sans cétose avec des convulsions, une cardiomyopathie, une hépatomégalie, une détresse respiratoire et/ou des arythmies cardiaques et une mort précoce [103].

Le diagnostic se base initialement sur une spectrométrie de masse des acylcarnitines plasmatiques, suivi d'un test génétique et du dosage de l'activité enzymatique de carnitine palmitoyl transférase [104].

III. Troubles endocriniens

1. Hyperinsulinisme

1.1. Primaire

L'hyperinsulinisme congénital (CHI) est secondaire à un dysfonctionnement primaire des cellules bêta pancréatiques, sécrétrices d'insuline.

On distingue les CHI syndromiques des CHI isolés. A ce jour 10 gènes ont été décrits responsables de CHI d'apparence isolée en période néonatale (ABCC8, KCNJ11, GCK, SLC16A1, UCP2, HNF1A, HNF4A, HADH, GLUD1 et INSR), ABCC8 étant de loin le plus fréquemment incriminé [105].

Les syndromes les plus fréquents comportant un HI sont : le syndrome de Beckwith-Wiedemann, le syndrome de Kabuki, le syndrome de Turner, plusieurs types de CDG (congenital disorders of glycosylation) de type I notamment PMM2-CDG, PMI-CDG, déficit en PGM1 ou phosphoglucomutase 1. 10% des patients atteints de CHI ont un syndrome, cette possibilité doit donc être dépistée systématiquement chez tout nourrisson porteur d'un CHI, par la réalisation d'un examen clinique orienté, d'une échographie cardiaque, un ECG, une

échographie abdominale et éventuellement d'autres examens selon l'orientation clinique [105].

Parmi les CHI isolés, on distingue, sur le plan clinique, les patients en fonction de leur réponse glycémique au traitement oral par diazoxide : les patients ayant une forme sensible au diazoxide et les patients ayant une forme résistante au diazoxide.

Trois formes histopathologiques d'hyperinsulinisme sont citées : les formes diffuses dans lesquelles des cellules β hyperactives sont dispersées dans tout le pancréas, l'architecture pancréatique étant normale par ailleurs. Les formes focales dans lesquelles une lésion pancréatique limitée en taille est construite d'un amas hyperplasique de cellules β hyperactives ; les cellules β en dehors de la lésion sont normales, voire fonctionnellement freinées. Et enfin, plus rares, les formes atypiques, où des cellules β hyperactives ne sont présentes que dans une ou plusieurs régions pancréatiques [105].

1.1.1. L'Hyperinsulinisme isolé, sensible au diazoxide

La cause génétique est retrouvée dans moins de 50% des cas [105]. Selon les gènes, L'hérédité peut être autosomique récessive ou autosomique dominante selon les gènes, et quelques mutations peuvent apparaître de novo. Le conseil génétique peut être difficile, puisque quelques gènes sont à hérédité dominante (GCK, GLUD1, UCP2, HNF1A et HNF4A), d'autres sont d'hérédité récessive (HADH), quand certains peuvent être d'hérédité dominante ou récessive selon la mutation (ABCC8, KCNJ11). Enfin quelques mutations peuvent être d'expression variable dans une même famille, et même au cours de la vie d'un patient, donnant hypoglycémie et/ou diabète et/ou normoglycémie (HNF1A, HNF4A).

Deux marqueurs biochimiques à rechercher systématiquement : une hyperammoniémie permanente (entre 80 et 180 μ mol/L), dirige vers un syndrome HIHA (hyperinsulinisme-hyperammoniémie ; gène GLUD1). Des anomalies compatibles avec un déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaînes courtes (SCHAD) sur le profil des acylcarnitines plasmatiques et la chromatographie des acides organiques urinaires dirigent vers des mutations dans le gène HADH.

1.1.2. L'Hyperinsulinisme isolé, résistant au diazoxide

La cause génétique est observée dans 95% des cas [105]. Les gènes responsables d'un CHI résistant au diazoxide sont : ABCC8, KCNJ11 et GCK. Les deux premiers ont une transmission dominante et récessive, alors que GCK a une hérédité seulement dominante.

Les nourrissons qui présentent un CHI résistant au diazoxide, doivent bénéficier d'une étude génétique en urgence car elle aide à distinguer entre la forme diffuse et focale. La forme focale peut être précisée par une TEP FDOPA pancréatique et traitée par une exérèse focale.

1.2. Secondaire ou HI transitoire

Les hypoglycémies néonatales transitoires sont identifiées chez 8% des nouveau-nés macrosomes , 14.7% des enfants nés avec un retard de croissance intra utérin (RCIU), chez les enfants de mères diabétiques, chez les prématurés, et chez les nouveau-nés dans un contexte d'asphyxie périnatale. Ces situations à risque d'hyperinsulinisme transitoire, sans cause génétique identifiée, font de l'HI la cause la plus fréquente d'hypoglycémie à la naissance [105].

Tableau 1 : Les causes transitoires et permanentes d'hypoglycémie hyperinsulinémique (HH)
[106].

<i>Les causes transitoires d'HH</i>	<i>Les causes génétiques d'HH</i>	<i>Les causes métaboliques d'HH</i>	<i>Autres syndromes associés à l'HH</i>
-Diabète maternel (gestationnel et insulino-dépendant)	-Mutations dans les gènes codant pour les protéines du canal KATP SUR1 et Kir6.2 :	-Troubles congénitaux de la glycosylation (CGD de type 1a, 1b et 1d)	-Le syndrome de Beckwith-Wiedemann
-Restriction de la croissance intra-utérine	ABCC8	-Tyrosinémie de type 1	-Le syndrome du kabuki
-Asphyxie périnatale	KCNJ11		-Trisomie 13
-Iso-immunisation Rhésus	-Mutation dans les gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline :		-Syndrome d'hypoventilation centrale
-Mutations HNF4A, HNF1A	GLUD1		-Leprechaunism (syndrome de résistance à l'insuline)
	HADH		-Le syndrome de Mosaic Turner
	GCK		-Le syndrome de Sotos
	SLC16A1		-Le syndrome d'Usher
	HNF1A		-Le syndrome de Timothy
	HNF4A		-Le syndrome de Costello
	-Les mutations génétiques récemment décrites :		
	UCP2		
	HK1		
	PGM1		
	PMM2		
	FOXA2 (rapport sur un seul cas)		
	CACNA1D (rapport sur un seul cas)		

2. Hypopituitarisme congénital

Les hormones hypophysaires antérieures sont essentielles à la production d'énergie. L'hormone de croissance (GH) stabilise le glucose et stimule la libération d'acides gras libres du tissu adipeux lors d'épisodes d'hypoglycémie, de stress ou de jeûne. L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) stimule la libération d'acides gras libres et libère du cortisol, stimulant ainsi la gluconéogenèse.

Les symptômes révélant un déficit antéhypophysaire sont : Un ictère prolongé, une hypothermie, une hypotonie, des difficultés alimentaires avec prise de poids insuffisante, des anomalies de la ligne médiane (sténose des sinus pyriformes, atrésie des choanes, fente labio-palatine, colobome) ou un micro pénis et/ou une cryptorchidie chez le garçon.

Le diagnostic biologique peut être trompeur en raison d'une faible spécificité des dosages d'hormone de croissance (GH) et du cortisol en hypoglycémie, et l'absence d'un cycle nyctéméral du cortisol en période néonatale.

Une IRM cérébrale peut aider au diagnostic d'hypopituitarisme congénital mais une IRM normale n'exclut pas le diagnostic de déficit somatotrope ou corticotrope.

Des taux de GH inférieurs à 8 g/L et des taux de cortisol inférieurs à 500 nmol/L indiquent une fonction hypothalamo-hypophysaire anormale [107].

3. Causes surrénaliennes

Une mélanodermie et une hyperpigmentation des mamelons et des organes génitaux externes sont très évocateurs d'insuffisance surrénale primaire.

L'ACTH plasmatique est élevée, de manière constante, et peut être dosée en dehors de l'hypoglycémie. Le cortisol est bas, mais il 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 oriente vers un déficit de la stéroïdogénèse.

En l'absence d'anomalie de la différenciation sexuelle, à l'hypoplasie congénitale des surrénales (par mutation de DAX1) est évoquée chez l'enfant de sexe masculin.

Enfin, un déficit glucocorticoïde isolé peut indiquer une anomalie de réceptivité de l'ACTH ou un syndrome d'Allgrove si l'enfant présente une alacrymie.

En cas d'accouchement dystocique et/ou d'asphyxie périnatale, une échographie de surrénales doit être pratiquée pour éliminer une hémorragie des surrénales qui peut provoquer exceptionnellement des hypoglycémies par déficit glucocorticoïde isolé.

Tableau 2 : Types d'hypoglycémie [7].

TYPE D'HYPOGLYCEMIE	DEBUT	DUREE	DEGRE D'HYPOGLYCEMIE	REPONSE AU GLUCOSE	DUREE DE LA SURVEILLANCE	EXEMPLES
HYPOGLYCEMIE ADAPTATIVE TRANSITOIRE PRECOCE	Début <6-12 h	12-24 h	Légère	Bonne	24-48 h	Nourrissons prématurés, nourrissons de mère diabétique, hypothermie
HYPOGLYCEMIE SECONDAIRE ASSOCIEE	12-24 h	24-48 h	Légère	Bonne	24-48 h	Asphyxie, septicémie, hémorragie intraventricu laire
HYPOGLYCEMIE NEONATALE TRANSITOIRE CLASSIQUE	24-48 h	48-72 h ou plus	Modéré à grave. Environ 80% sont symptomatiques	Nécessite un taux de perfusion de glucose souvent plus élevé	48-72 h	Petit pour l'âge gestationnel
HYPOGLYCEMIE GRAVE ET RECURRENTE	Variable	>7 jours	Sévère	Nécessite des taux de perfusion de glucose plus élevés >10- 12	Jours ou semaines	Hyperinsulin isme congénital, métabolique, endocrinien



Observation



Figure 14 : Tasnim à la naissance avec une macrosomie

I. Identité

Il s'agit de l'enfant **Tasnim A.** née le 09 Janvier 2019, 3^{ème} d'une fratrie de trois, habitant Tanger, transférée au service de pédiatrie (PII) , unité d'endocrinologie pédiatrique à l'Hôpital d'Enfants de Rabat, Le 19 Janvier 2019 (à J10 de vie) pour hypoglycémie néonatale sévère persistante.

II. Antécédents

Elle présentait comme antécédents familiaux : une consanguinité de premier degré (parents cousins maternels) ; un frère décédé en période néonatale pour hypoglycémie non documentée et deux frères aînés, 13 ans et 9ans, en bonne santé. Un diabète gestationnel maternel a été découvert au troisième mois de la grossesse avec évolution favorable sous régime. Groupage maternel : groupe sanguin O rhésus positif.

Pour les antécédents personnels, Tasnim est issue d'une grossesse menée à terme, accouchement par voie basse avec un poids de naissance de 4000g, cri immédiat à la naissance, anamnèse infectieuse négative.

III. Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à la naissance, par la découverte d'une hypoglycémie lors du dépistage, la patiente est mise sous allaitement mixte avec amélioration de sa glycémie puis rechute postprandiale. Elle a été hospitalisée en unité de néonatalogie à J4 de vie, à Tanger, pour hypoglycémie et accès de cyanose, plusieurs bilans ont été réalisés révélant une cortisolémie de 8h basse (13 ng/ml), la patiente est mise sous bi-antibiothérapie, perfusion de base à la SAP (seringue auto-pulsée) et allaitement artificiel toutes les deux heures mais sans amélioration, les hypoglycémies persistent à titre de 0.22 g/L ; 0.3 g/L. Devant ces chiffres ; la patiente est référée à l'Hôpital d'Enfants de Rabat pour urgence métabolique.

IV. Examen clinique

L'examen clinique à l'admission retrouvait un nouveau-né conscient, rose, tonique et réactif, fontanelle normotendue sans dysmorphie faciale.

L'examen abdominal retrouvait un abdomen souple, sans HSMG (hépatosplénomégalie) ni masse palpable. L'examen cardio-vasculaire ne retrouvait pas un souffle, ainsi que l'examen pleuro-pulmonaire était sans anomalies.

Les constantes à l'admission :

T° : 37°C ; TA : 100/50 mmHg ; SaO₂ : 99% ; FR : 40 cycles/min ; FC : 148 battements /min ; Dextro : 0,7 g/L. Poids : 4 kg ; PC : 34 cm.

V. CAT diagnostique et thérapeutique

Devant l'hypoglycémie profonde, la conduite à tenir en urgence était de stabiliser la glycémie et de démarrer, en parallèle, les investigations à la recherche du diagnostic.

Sur le plan thérapeutique : La patiente est mise sous injection de glucagon révélant ainsi un test positif (augmentation de la glycémie après l'injection) et une perfusion de glucose continue à un débit important pour maintenir une glycémie normale. Devant la difficulté de maintenir une perfusion continue de glucose par une voie veineuse périphérique et une surveillance étroite, la patiente a été transférée au service de néonatalogie (P5) dont lequel elle a séjourné pendant une longue durée de quatre mois.

Devant ce tableau d'hypoglycémie persistante sans anomalies cliniques, plusieurs diagnostics ont été évoqués :

- Hyperinsulinisme primaire
- Déficit en hormone de croissance
- Maladies métaboliques : Galactosémie ; Glycogénose, défaut de néoglucogenèse.
- Intolérance au fructose
- Insuffisance surrénalienne
- Déficit de la bêta oxydation mitochondriale des acides gras

Un bilan métabolique initial a été donc réalisé objectivant :

- Glycémie : <0,3 g/L ;
- CPK (créatine phosphokinase) : 52 UI/L
- Insuline : 459 pmol/l (N : 18 à 173)
- Peptide C : 3,8 µg/l (N : 0,80 à 4,20)
- Somatotrophine (hGH) : 13,5 mUI/l (N : 0,4 à 23,4)

Au profil de ces résultats, une sécrétion élevée d'insuline en hypoglycémie oriente vers un hyperinsulinisme ainsi que le test au glucagon positif. Le déficit antéhypophysaire en hormone de croissance est éliminé. D'autres investigations sont alors réalisées :

- Ammoniémie : 105 µg/dl (N : 31 à 123)
- Succinylacétone : négatif ;
- Chromatographie des acides aminés : normale
- Acide lactique : 338 mg/l (N : 45 à 198)
- SPO TEST : négatif.

- Dosage des acylcarnitines : Profil d'acylcarnitines non suggestif d'une anomalie primaire du métabolisme.

Le SPO Test négatif élimine une galactosémie congénitale par déficit en galactose 1 phosphate uridyl-transférase. Une chromatographie des acides aminés normale et la recherche de succinylacétone urinaire négative éliminent un déficit de la néoglucogenèse.

En conclusion, devant l'hypoglycémie néonatale sévère persistante isolée avec un test au glucagon positif, et d'après les différentes investigations réalisées objectivant une hyperinsulinémie au moment d'hypoglycémie, une hyperlactatémie et hypocortisolémie. Le diagnostic le plus probable chez Tasnim est l'hyperinsulinisme néonatal.

La conduite à tenir était donc de mettre la patiente sous Proglycem (Diazoxide ®) 25 mg à une posologie de 3 gélules/j associé à la corticothérapie et de continuer les investigations à la recherche d'origine organique ou génétique d'hyperinsulinisme. Pour ce but, une IRM abdominale et une étude génétique ont été demandées. L'IRM abdominale est revenue normale sans anomalies est notamment pas d'insulinome.

A l'âge de trois mois, en Avril 2019, **le diagnostic d'hyperinsulinisme congénital par mutation génétique a été établi** chez Tasnim par l'étude génétique qui a objectivé une mutation génétique sur le gène **ABCC8** (c.25 G>T) à l'état homozygote chez Tasnim et en état hétérozygote chez les parents d'où le risque de récurrence chez la fratrie à l'ordre de 25%.

La patiente a présenté plusieurs complications nécessitant une prise en charge multidisciplinaire entre pédiatre endocrinologue, néonatalogue, neurologue et pneumologue.

VI. Evolution et suivi

➤Complications neurologiques :

L'évolution était marquée par l'apparition des complications neurologiques et neurosensorielles à titre de convulsions partielles intéressant l'hémicorps droit (spasmes) avec perte d'audition et de vision.

Une IRM cérébrale avec un EEG (électroencéphalographie) initial ont été réalisés dont le but d'explorer les convulsions ; l'IRM était sans anomalies et l'EEG a objectivé une activité de fond normal avec présence de rares pointes en fronto-temporal bilatéral.

Ainsi qu'une épreuve aux potentiels évoqués visuels (PEV) qui a montré un ralentissement de conduction des voies visuelles ; et une épreuve aux potentiels évoqués auditifs (PEA) qui a conclu à une audition dans la limite de la normale chez Tasnim.

La patiente est mise sous un traitement anticonvulsivant (Dépakine® + Crizepine®).

A l'âge de neuf mois, Tasnim présente un retard moteur (pas d'acquisition de la position assise) avec acquisition de sourire et un contact social normal, l'activité visuelle restait anormale. Les crises convulsives persistent à une fréquence de 4 à 6 crises par jour, toniques à type de spasme en flexion ou en salves évoquant un syndrome de west, mise sous hydrocortisone à posologie progressive, ce qui a engendré un diabète transitoire à l'âge de 10 mois.

Une association des autres antiépileptiques a été faite (Keppra® + Sabril® + Dépakine®) mais sans amélioration.

Un deuxième EEG sommeil a été envisagé montrant une activité de fond mal organisée, présence de quelques pointes ondes lentes diffuses et de pointes en temporo occipital bilatéral.

A l'âge de 13 mois, Tasnim a présenté des crises toniques avec mouvements de dystonie cervicale et quelques mouvements stéréotypés du membre inférieur droit, elle a été mise sous Modopar®.

Un troisième EEG a été réalisé objectivant un tracé de souffrance cérébrale avec quelques pointes multifocales, sans signes d'hypsarythmie.

A l'âge de 18 mois, Tasnim présente un retard moteur ; pas d'acquisition de position assise ou debout, ne marche pas, et pas d'acquisition de langage sans amélioration de l'activité visuelle. On note une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises (sous Lamictal® + Modopar® + Keppra® + Dépakine® et kinésithérapie motrice).

➤ **Complications respiratoires :**

La patiente présentait des encombrements bronchiques à répétition, un diagnostic d'asthme a été établi, mise sous traitement de fond. Elle faisait, par ailleurs, des crises nécessitant l'hospitalisation.

En Juin 2020, Tasnim a présenté une détresse respiratoire sur bronchopneumopathie infectieuse à *Pseudomonas aeruginosa*, traitée par bi-antibiothérapie en voie intraveineuse avec une bonne amélioration, devant la toux chronique dans un contexte d'hyperinsulinisme une écho-cœur doppler a été réalisée revenue normale.

➤ **Sur le plan métabolique :**

Après l'arrêt du Diazoxide ® à l'âge de quatre mois, suite à l'apparition des manifestations neurologiques, la glycémie est restée dans les normes sous biberon/02H.

A l'âge de 10 mois, en novembre 2019, Tasnim a développé un diabète transitoire secondaire à la prise d'hydrocortisone à posologie progressive pendant deux mois (dans le but de traiter les séquelles neurologiques de syndrome de West), avec une hémoglobine glyquée (Hba1c) à 7,9% et des chiffres glycémiques élevés à l'ordre de 4 g/l ; traitée par insulinothérapie et l'arrêt définitif d'hydrocortisone. Un bilan auto-immun est fait pour explorer l'origine du diabète revenant négatif : Anticorps Anti-acides Glutamiques Decarboxylase (*Anti-GAD 1 : négatif / *Anti-GAD 2 : négatif).

Un TEP TDM au 18 FDG était réalisé en Aout 2020 pour faire la part entre la forme focale et diffuse de CHI chez Tasnim, il est revenu sans anomalies, notamment absence de foyers hyper métabolique pathologique au niveau pancréatique.

Devant les hypoglycémies post prandiaux, une reprise de Diazoxide ® 25 mg à la même posologie a été faite en novembre 2020, avec une surveillance pluriquotidienne des chiffres tensionnels et glycémiques et un bilan thérapeutique a été envisagé.



Figure 15 : Tasnim à l'âge de 12 mois, ne pouvant pas maintenir une position assise sans appui



Discussion

L'hyperinsulinisme congénital (CHI) est causé par l'une des 11 mutations génétiques connues, dont près de 50 % sont dues à des mutations du canal potassique ATPase (K⁺ ATPase) des cellules des îlots de Langerhans, ce qui rend les patients insensibles aux effets du diazoxide [108], [109].

Le CHI due à la mutation KATP est une affection autosomique récessive, mais le schéma d'hérédité génétique de la mutation KATP a des implications importantes, qui se traduisent par deux sous-types distincts de CHI.

Le CHI de type diffus est causée par l'héritage de deux allèles KATP mutants, entraînant une maladie dans tout le pancréas.

D'autre part, le CHI de type focal est dû à une mutation KATP héritée par le père et à une perte d'hétérozygotie (c'est-à-dire une perte d'expression de l'allèle de type sauvage) dans un foyer du pancréas pendant le développement fœtal, ce qui entraîne une région localisée de libération hyperactive d'insuline [110].

L'incidence du CHI est estimée à 1/30 000-50 000 naissances vivantes en Europe du Nord [14]. L'incidence est plus élevée dans les populations génétiquement isolées présentant un taux élevé de consanguinité ou un effet fondateur, par exemple 1/2675 en Arabie Saoudite [111] et 1/3200 dans le centre de la Finlande [112] .

Bien que le Maroc présente un taux assez élevé de mariages consanguins, il n'existe pas de données sur l'incidence de la maladie.

I. Démographie lié à l'âge et au sexe

Les patients atteints de CHI se présentent habituellement entre la naissance et l'âge de 18 mois, la plupart des cas étant diagnostiqués peu après la naissance. Les cas de CHI chez l'adulte sont rares, mais bien documentés.

La forme diffuse de CHI a un ratio masculin/féminin de 1,2:1. Les lésions focales se trouvent dans un rapport masculin/féminin de 1,8:1. Le rapport global masculin/féminin est de 1,3:1 [113].

II. Diagnostic positif

1. Diagnostic clinique

CHI se manifeste généralement dans les premiers jours suivant la naissance chez les nourrissons à terme et prématurés avec une hypoglycémie symptomatique [114].

Les patients peuvent présenter des symptômes d'hypoglycémie non spécifiques tels qu'une mauvaise alimentation, de la léthargie et de l'irritabilité ou des symptômes spécifiques tels qu'une apnée, des convulsions ou un coma [115].

La macrosomie, qui est une caractéristique commune de l'HH congénitale chez les nouveau-nés, résulte d'une hyper-insulinémie fœtale. Néanmoins, tous les bébés atteints d'HH congénitale ne présentent pas de macrosomie [115].

Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent généralement après une période de jeûne relativement courte.

Cependant, certains patients atteints d'HH présentent une sensibilité marquée aux protéines alimentaires (précisément à la leucine), les symptômes d'hypoglycémie se manifestent donc ou s'aggravent après un repas riche en protéines, plutôt qu'après un jeûne [116].

Certains patients atteints de CHI peuvent présenter une légère dysmorphie faciale, comme un front haut, une petite pointe nasale et une courte columelle avec un visage carré, bien que la raison de ce phénomène ne soit pas claire [117].

L'hypoglycémie est généralement persistante, et la normoglycémie ne peut être obtenue qu'en donnant au nourrisson des perfusions intraveineuses concentrées de dextrose.

2. Diagnostic paraclinique

L'indice biochimique le plus important de la présence d'une sécrétion d'insuline non régulée est l'augmentation des besoins en glucose du patient pour maintenir une normoglycémie (>8 mg/kg min, fourchette normale 4-6 mg/kg min) [115].

Le diagnostic biochimique de l'HH repose sur la démonstration d'un taux d'insuline inapproprié (et/ou d'un taux de C-peptide inapproprié) au cours d'un épisode d'hypoglycémie.

Les taux correspondants de corps cétoniques et d'acides gras sériques sont bas, ce qui reflète les effets métaboliques de l'insuline [118].

Il n'y a pas de corrélation entre le taux d'insuline sérique et la gravité de l'hypoglycémie.

Le taux de lactate sérique peut être élevé chez certaines formes de HH [119], et la concentration d'ammoniac sérique doit être mesurée chez tous les patients présentant une HH en raison de l'association avec le syndrome de l'hyperinsulinisme/hyperammoniémie (HI/HA) [120].

L'analyse de l'acide organique urinaire et de l'acylcarnitine doit également être effectuée, car une carence en L -3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (SCHAD) à chaîne courte peut provoquer des CHI [121].

Les réponses hormonales contre-régulatrices du cortisol et du glucagon sériques peuvent être émoussées en cas de CHI, mais la thérapie de remplacement par des glucocorticoïdes ne semble pas affecter la gravité de la maladie [122], [123].

Certains nourrissons et enfants présentent des formes plus subtiles de CHI et nécessitent des investigations plus poussées pour faciliter le diagnostic. Chez ces patients, d'autres preuves à l'appui, telles que la diminution du taux de protéine 1 liant le facteur de croissance analogue à l'insuline (car l'insuline supprime la transcription du gène IGFBP1) [124] ; et une réponse glycémique positive au glucagon intramusculaire/intraveineux au moment de l'hypoglycémie (une augmentation de la glycémie de $>1,5$ mmol/l) [125] fournira des indices de diagnostic.

Les tests de provocation (tels que la charge de protéines ou de leucine et le test d'effort) exacerberont l'hypoglycémie chez les patients présentant une sensibilité aux protéines/leucines et une hypoglycémie induite par l'effort [120], [126].

Tableau 3 : Critères pour établir le diagnostic de CHI[115]

Critères diagnostic de CHI
Taux de perfusion du glucose >8 mg/kg/min
Glycémie <3 mmol/l
Insuline/C-peptide détectable
Corps cétoniques indétectables ou faibles
Acides gras indétectables/faibles
Augmentation du taux sérique d'ammoniac
Réponse glycémique au glucagon
Acylcarnitines sériques et/ou acides organiques urinaires anormaux
Hypoglycémie après une charge de protéines ou de leucine
Hypoglycémie après une épreuve d'effort ou une charge de pyruvate

3. Confirmation diagnostic

Une fois le diagnostic de CHI est suspecté, une analyse génétique urgente chez les patients et les parents doit être réalisé. Elle permet de mettre en évidence la mutation causale et de préciser le type focal ou diffus de CHI.

Les patients qui présentent des mutations KATP homozygotes ou hétérozygotes composées présentaient une maladie présumée diffuse.

Pour les personnes présentant une mutation de la KATP héritée du père, ce qui est suggestif mais ne constitue pas un diagnostic définitif de de CHI. Une TEP-TDM au 18F-Fluoro-L-DOPA est essentielle pour localiser la zone d'îlots hyperfonctionnels et guider la prise en charge chirurgicale [127].

Dans notre cas, la découverte d'hypoglycémie a été faite dès la première heure de vie, chez un nouveau-né macrosome, qui a été exposé à un hyperinsulinisme fœtal. La patiente ne présentait aucun signe clinique, notamment pas de dysmorphie faciale.

L'hypoglycémie non corrigée par l'allaitement précoce et la prise rapprochée des biberons, avait recours à une perfusion de glucose à haut débit et une injection de glucagon auxquels elle a bien répondu, mais de façon intermittente.

Plusieurs examens biologiques ont été réalisés dans le but de démarche étiologique, rejoignant la majorité des critères diagnostics de CHI, à l'exception des épreuves de charge de pyruvate et de leucine qui n'ont pas été réalisés chez notre patiente.

Après intervalle de trois mois, l'étude génétique a été réalisée chez notre patiente et ses parents confirmant ainsi le diagnostic d'hyperinsulinisme congénital, bien que le caryotype doive être réalisé en urgence pour préciser le type de mutation et démarrer une prise en charge adéquate afin de protéger le cerveau des séquelles neurologiques secondaires à l'hypoglycémie sévère persistante.

III. Classification de CHI

1. Classification physiopathologique

Le CHI peut être classé en « canalopathies », où des anomalies dans les canaux K ATP des cellules pancréatiques entraînent une sécrétion d'insuline non régulée, ou en « métabolopathies », avec une augmentation de la formation ou de l'accumulation de métabolites intermédiaires des cellules ATP, ce qui déclenche la sécrétion d'insuline.

1.1. Canalopathies

Les causes génétiques les plus courantes du CHI sont les mutations autosomiques récessives des gènes ABCC8 et KCNJ11 (codant respectivement les deux sous-unités SUR1 et KIR6.2) des canaux pancréatiques K ATP [128], [129]. Des mutations autosomiques dominantes ont également été décrites [130].

Les canaux KATP jouent un rôle essentiel dans la transmission des signaux métaboliques aux changements électriques du potentiel membranaire.

Ces mutations entraînent différentes anomalies des canaux KATP recombinants, notamment le repliement des protéines, des défauts de synthèse des protéines, des défauts d'assemblage et de trafic, ainsi que des altérations de la régulation des nucléotides et de la fréquence à l'état ouvert [131], [132].

Les mutations qui affectent la régulation des canaux K ATP en modifiant leur sensibilité aux changements de l'ADP/ATP entraîneront également une sécrétion d'insuline non régulée. Plusieurs mutations ont maintenant été décrites qui entraînent la perte des propriétés de synchronisation du canal dépendant de l'ADP [130], [133], [134]. Cette perte de synchronisation entraîne l'inhibition des canaux K ATP par ATP.

Il existe des familles avec une HH autosomique dominante, mais aucun défaut génétique sous-jacent n'a été trouvé [135]. Dans certaines populations, les mutations du gène ABCC8 ne représentent qu'environ 20 % des cas de CHI [136], suggérant que d'autres gènes peuvent être impliqués.

1.2. Métabolopathies

1.2.1. Glutamate Déshydrogénase (GDH)

L'activation de mutations dans GDH est la deuxième cause la plus fréquente de CHI. L'activation des mutations dans le GDH est à la base du syndrome HI/HA et peut expliquer l'hypoglycémie sensible à la leucine [120].

Les mutations de la GDH réduisent la sensibilité de l'enzyme à l'inhibition allostérique par les phosphates de haute énergie GTP (Guanosine Triphosphate) et ATP. La GDH est activée de manière allostérique par la leucine et inhibée par le GTP [137].

Les mutations qui provoquent une perte d'inhibition par GTP font augmenter l'oxydation du glutamate par la leucine ce qui augmente le rapport ATP/ADP dans la cellule pancréatique. Cette augmentation déclenche alors la fermeture du canal K ATP, ouvrant le canal calcique voltage dépendant, augmentant ainsi le calcium cytotogique et déclenchant la libération d'insuline.

Les enfants atteints du syndrome HI/HA présentent une fréquence inhabituelle des crises de type absence [138] , Ces patients présentent généralement une HH induite par les protéines (sensibilité à la leucine), mais aussi une hypoglycémie à jeun.

1.2.2. Glucokinase (GCK)

GCK est l'étape limitante de taux de métabolisme du glucose et agit comme le capteur cellulaire des concentrations de glucose. L'activation du GCK abaisse le seuil de sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (« réinitialisation » du seuil de libération d'insuline stimulée par le glucose), provoquant ainsi une hypoglycémie.

La première mutation active dans le gène GCK a été Val455Met qui était une modification d'une seule base, entraînant la substitution de la méthionine à la valine au codon 455 [139], plusieurs autres patients présentant des mutations d'activation du gène GCK ont été signalés [140], [141] , tous répondant à une thérapie médicale au diazoxide .

Toutefois, un cas de HH grave dû à une mutation "de novo" du gène GCK (Y214C) a été signalé, qui n'a pas répondu à la thérapie médicale [142].

1.2.3. Déficit de la SCHAD

SCHAD, codé par le gène HADHSC, est une enzyme intramitochondriale qui catalyse l'avant-dernière réaction de l'oxydation des acides gras, la déshydrogénation dépendante NAD⁺ de la 3-hydroxy acyl-CoA en 3 cétoacyl-CoA correspondante.

La présentation clinique peut être hétérogène, soit avec une hypoglycémie légère à déclenchement tardif, soit avec une hypoglycémie néonatale sévère.

Le profil de l'acylcarnitine chez tous les patients signalés a révélé des niveaux élevés d'hydroxybutyrylcarnitine, et les acides organiques urinaires ont montré des concentrations élevées de 3-hydroxyglutarate avec diminution de l'expression et de la fonction de SCHAD [143] .

Le mécanisme par lequel un défaut dans le gène HADHSC conduit à une sécrétion d'insuline dérégulée n'est pas clair à l'heure actuelle.

1.2.4. HH induite par l'exercice

L'exercice physique intense entraîne une libération inappropriée d'insuline par les cellules, ce qui provoque une hypoglycémie post-exercice [144]. Ces patients présentent une sécrétion d'insuline accrue en réponse à l'administration intraveineuse de pyruvate par rapport aux patients témoins [144]. Le mécanisme moléculaire dont le pyruvate exogène déclenche une sécrétion d'insuline inappropriée chez ces patients n'est toujours pas clair.

2. Classification génétique

2.1. Les mutations récessives

2.1.1. Les mutations récessives inactivantes des gènes ABCC8 et KCNJ11

Le gène ABCC8 se compose de 39 exons et couvre plus de 100 kb d'ADN génomique [145]. Kir6.2 est constitué d'un seul exon codant pour une protéine de 390 acides aminés [146]. Les gènes ABCC8 et KCNJ11 sont tous deux situés sur le chromosome 11p15.1, séparés par seulement une petite partie de 4,5 kb d'ADN [145].

Des mutations homozygotes, hétérozygotes composées et hétérozygotes récessives inactivantes (missense, frameshift, nonsense, insertions/délétions (macro-délétion), site d'épissage et mutations réglementaires) ont été signalées dans ABCC8 et KCNJ11 [129], [147]–[149].

Jusqu'à présent, plus de 150 mutations ont été signalées dans l'ABCC8 et 25 dans le KCNJ11 [150]. Dans la population juive ashkénaze, deux mutations courantes (F1388del et c.3992-9G4A) représentent 90 % de tous les cas de CHI [16], [129], tandis que dans la population finlandaise, deux mutations fondatrices ont été signalées (V187D et E1507K) [130], [151].

Les mutations inactivatrices récessives de l'ABCC8 et du KCNJ11 provoquent généralement des CHI graves qui, chez la grande majorité des patients, ne réagissent pas au traitement médical par le diazoxide. Cependant, certaines mutations hétérozygotes composées

peuvent être plus légères et peuvent répondre au traitement par le diazoxide [152].

La base moléculaire des mutations récessives inactivantes ABCC8 et KCNJ11 implique de multiples défauts dans la biogenèse et le renouvellement des canaux KATP, dans le trafic des canaux du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique et des altérations des canaux en réponse à la fois à la régulation des nucléotides et à la fréquence d'état ouvert [153].

2.1.2. Les mutations récessives de HADH

Le HADH code pour l'enzyme L-3-hydroxyacylcoenzyme A déshydrogénase (HADH) (précédemment connue sous le nom de L-3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase à chaîne courte (SCHAD)). Le HADH humain code une protéine de 314 acides aminés avec huit exons et s'étend sur environ 49 kb [154].

Des mutations de perte de fonction du gène HADH sont associées au CHI [121], [155]. La présentation clinique de tous les patients signalés est hétérogène, avec soit une HH intermittente légère d'apparition tardive, soit une hypoglycémie néonatale sévère.

Tous les cas signalés ont présenté une augmentation de 3-hydroxyglutarate dans l'urine et de l'hydroxybutyrylcarnitine dans le sang qui peuvent être des marqueurs diagnostiques utiles pour la carence en HADH [153].

Le phénotype normal des cellules bêta est caractérisé par une forte expression de HADH et une faible expression des autres enzymes de beta oxydation. La régulation à la baisse de l'HADH entraîne une activité sécrétoire élevée, ce qui suggère que cette enzyme protège contre des valeurs d'insuline trop élevées et l'hypoglycémie [156], [157].

2.2. Mutations dominantes

2.2.1. Mutations dominantes inactivantes des gènes ABCC8 /

KCNJ11

Des mutations inactivantes dominantes dans ABCC8 et KCNJ11 ont été décrites, qui conduisent à un CHI [130], [158]. Cependant, le phénotype des patients présentant des

mutations inactivantes dominantes dans les gènes ABCC8 et KCNJ11 semble être beaucoup plus léger que celui des patients présentant des mutations récessives inactivantes dans les gènes ABCC8 et KCNJ11.

Les patients présentant des mutations dominantes semblent répondre au traitement médical par le diazoxide, peuvent se présenter plus tard que ceux présentant des mutations récessives et ne nécessitent pas de pancréatectomie [159].

Dans une vaste étude portant sur 16 familles présentant un CHI dominant causé par des mutations dans ABCC8 ou KCNJ11, toutes les mutations étaient des modifications conservatrices d'un seul acide aminé, permettant la formation normale de canaux au niveau de la membrane plasmique [159].

Il a été démontré qu'un CHI dominant faux-sens causant la mutation F55L (KCNJ11) réduit considérablement la probabilité d'ouverture des canaux KATP dans les cellules intactes sans affecter l'expression du canal [158].

2.2.2. Les mutations dominantes inactivantes du gène GLUD 1

Le gène GLUD1 est situé sur le chromosome 10q23.3 et contient 13 exons codant pour une enzyme mature de 505 acides aminés, la glutamate déshydrogénase (GDH) [160].

La glutamate déshydrogénase est une enzyme homohexamérique comportant deux sous-unités trimériques ; chaque sous-unité est composée d'au moins trois domaines.

Les mutations de la GLUD1 se produisent le plus souvent dans le domaine de liaison allostérique du GTP de la GDH (exons 11 et 12) [137], [159]. Des mutations dans le domaine catalytique (exons 6 et 7) ont également été identifiées [161], [162]. Ce domaine interagit avec les molécules de GTP et il a été démontré que les mutations dans les domaines allostérique et catalytique provoquent l'hyperinsulinisme en diminuant la sensibilité de la GDH au GTP [153].

Le troisième domaine est une structure semblable à une antenne qui se connecte à l'hélice pivot où des mutations (exon10) ont également été signalées [163], [164].

L'analyse fonctionnelle de ces mutations a montré qu'elles sont associées à une activité basale de la GDH plus élevée et à une insensibilité plus légère à l'inhibition du GTP par rapport aux mutations dans les deux autres domaines [163], [163].

La plupart des cas de syndrome HI/HA se produisent sporadiquement ; cependant, des familles présentant un syndrome HI/HA où la mutation a été héritée de manière dominante ont également été décrites [162].

2.2.3. Mutations dominantes activantes du gène GCK :

Le gène de la glucokinase (GCK) est situé sur le chromosome 7p15.3-p15.1 et comprend 12 exons qui s'étendent sur 45,168 bp et codent pour une protéine de 465 acides aminés d'un poids moléculaire de 52 191 Da.

Les mutations hétérozygotes inactivatrices de la GCK provoquent le diabète du jeune adulte (MODY), les mutations homozygotes inactivatrices de la GCK entraînent un diabète néonatal permanent, tandis que les mutations hétérozygotes activatrices de la GCK provoquent un CHI. Jusqu'à présent, sept mutations GCK activantes (V455M, A456V, Y214C, T65I, W99R, G68V, S64Y) ont été décrites, qui conduisent à un CHI [14], [140].

Les mutations activatrices de la GCK augmente l'affinité de la GCK pour le glucose et modifie (réinitialise) le seuil de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. Toutes les mutations activantes signalées se concentrent dans une région de l'enzyme, appelée site activateur allostérique, qui est éloignée du site de liaison au substrat. Le site allostérique de la GCK est l'endroit où les petites molécules activatrices se lient, ce qui suggère un rôle critique du site allostérique dans la régulation de l'activité de la GCK [165].

Les symptômes cliniques et l'évolution des patients présentant des mutations de la GCK couvrent un large spectre allant de l'hypoglycémie asymptomatique à l'inconscience et aux convulsions, même au sein d'une même famille présentant la même mutation, impliquant un complexe mécanisme de régulation de la GCK. Les patients présentant des mutations GCK activantes peuvent présenter une hypoglycémie hyperinsulinémique postprandiale [160].

La plupart des mutations GCK signalées jusqu'à présent provoquent un léger CHI sensible au diazoxyde. Cependant, une mutation "de novo" de la GCK (Y214C) a été décrite chez un patient présentant une CHI ne répondant pas aux traitements médicaux [142].

Dans la plus grande étude réalisée à ce jour sur un groupe de patients qui étaient négatifs pour des mutations dans les gènes ABCC8 et KCNJ11, la prévalence de CHI due à des mutations dans la GCK a été estimée à environ 7% [166] .

2.2.4. Mutations dominantes du gène SLC16A1 provoquant un CHI induit par l'exercice

Le gène SLC16A1 code pour la MCT1 qui assure la médiation du mouvement du lactate et du pyruvate à travers les membranes cellulaires. Le gène SLC16A1 est relié au chromosome 1p13.2-p12, s'étend sur environ 44 kb, et il est organisé en cinq exons interposés par quatre introns [167], [168].

La surexpression du lactate déshydrogénase (LDH) et de la MCT1 entraîne une sécrétion d'insuline induite par le pyruvate [169].

Dans les CHI induits par l'exercice, on observe une augmentation de l'expression du transporteur MCT1 dans les cellules bêta en raison des mutations dominantes de la SLC16A1 [170]. Chez ces patients, l'exercice physique anaérobie induit une HH qui est précédée par une augmentation inappropriée de la concentration d'insuline circulante [171], [172]

Les patients affectés deviennent hypoglycémiques dans les 30 minutes qui suivent une courte période d'exercice anaérobie. Un test de charge de pyruvate provoque une forte augmentation de la concentration sérique d'insuline, ce qui suggère que le métabolisme ou le transport du pyruvate est d'une certaine manière impliqué dans la signalisation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta chez ces patients [173].

2.2.5. Mutations hétérozygotes dominantes du gène HNF4A

Le gène HNF4A est situé sur le chromosome humain 20q13.1-13.2. Le gène est constitué d'au moins 12 exons et s'étend sur 30 kb.

Le gène HNF4A a deux promoteurs, P1 et P2, P2 étant en amont de P1. Le promoteur P2 distant en amont représente le principal site de transcription dans les cellules bêta, et il est également utilisé dans les cellules hépatiques [153].

Ces mutations dans le gène HNF4A provoquent de multiples défauts dans la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et dans l'expression des gènes dépendants du HNF4A [174], [175].

Récemment, on a signalé que des mutations dans le gène HNF4A provoquaient la macrosomie et l'HH à la fois transitoire et persistante [20], [176].

Dans une étude rétrospective, le poids à la naissance des porteurs de la mutation HNF4A par rapport aux membres de la famille sans mutation a été augmenté d'une médiane de 790 g [176]. L'hypoglycémie transitoire a été signalée chez 8/54 des nourrissons atteints des mutations hétérozygotes de HNF4A et l'HH a été documentée dans trois cas [176].

Tableau 4 : Les gènes impliqués dans l'hyperinsulinisme congénital avec les localisations des gènes, les protéines affectées et les modes de transmission [153].

Gène (locus)	OMIM	Protéine	Mécanisme	Mode d'Héritage
ABCC8 (11p15.1)	600509	Récepteur de sulfonylurée1 (SUR1)	Défauts dans la biogenèse et la rotation du KATP, le trafic et la régulation des nucléotides	RA/DA
KCNJ11 (11p15.1)	600937	Rectification intérieure du canal de potassium (Kir6.2)	Défauts dans la biogenèse et la rotation du KATP, le trafic et la régulation des nucléotides	RA/DA
GLUD1 (10q23.3)	138130	Glutamate déshydrogénase (GDH)	Perte de l'inhibition de la GDH par le GTP et augmentation de l'activité basale de la GDH	DA
GCK (7p15–13)	138079	Glucokinase	Augmentation de l'affinité du GCK pour le glucose	DA
HADH (4q22–26)	601609	3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase	Inconnu	RA
SLC16A1 (1p13.2–p12)	600682	Monocarboxylate transporteur 1 (MCT1)	Expression accrue du MCT1	DA
HNF4A (20q12–13.1)	600281	Facteur nucléaire de l'hépatocyte 4 alpha	Inconnu	DA

RA : autosomique récessif ; DA : autosomique dominant

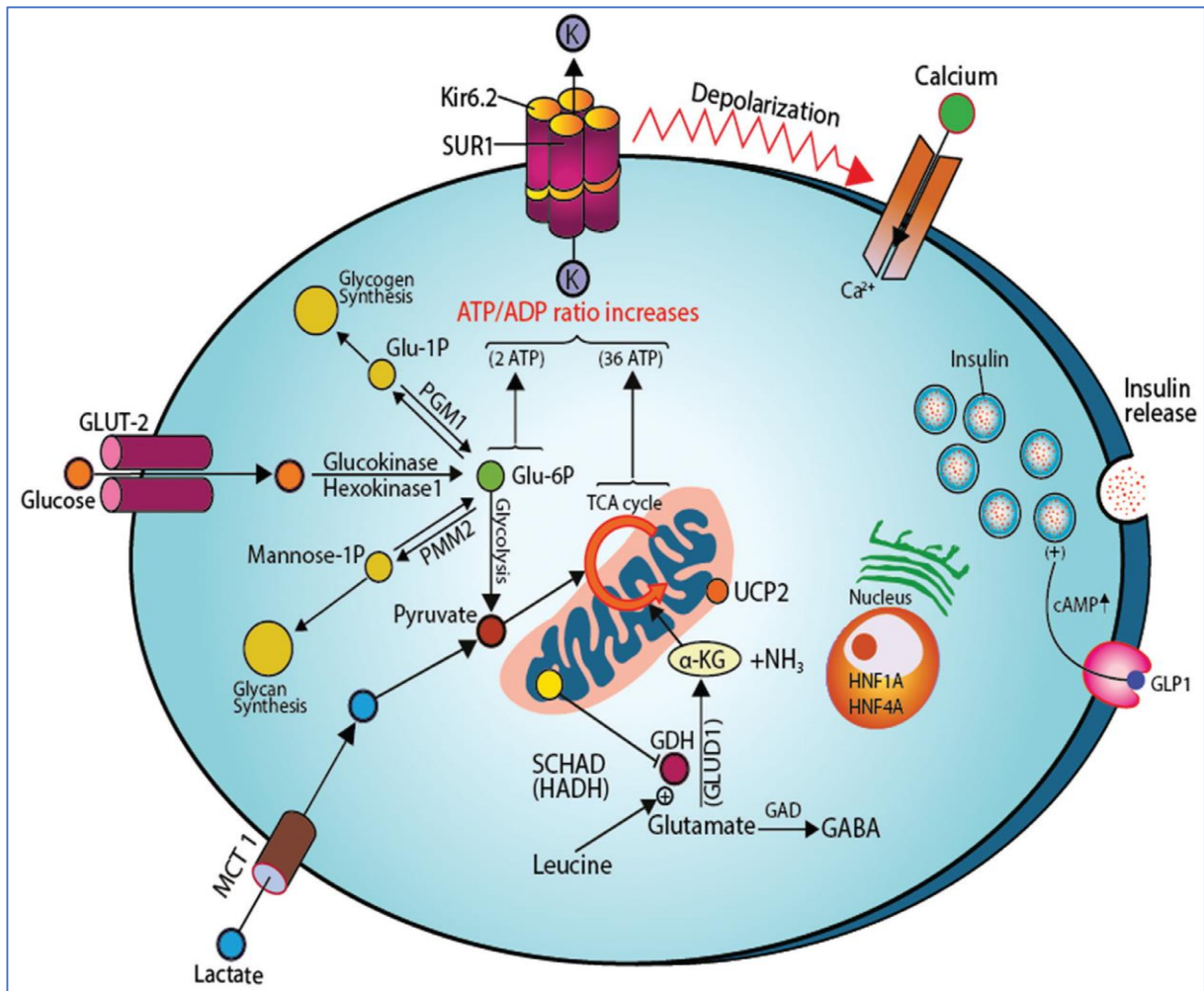


Figure 16 : Régulation de la libération d'insuline par la cellule β pancréatique et sites de mutations génétiques impliqués dans l'étiologie génétique de l'hypoglycémie hyperinsulinémique [106].

3. Classification histologique

Les formes diffuses et focales ont une présentation clinique similaire, mais résultent de mécanismes physiologiques et moléculaires différents. En outre, le CHI diffus se présente généralement comme une maladie autosomique récessive, tandis que le CHI focal est sporadique.

3.1. Forme focale de CHI

Dans le CHI focal, les cellules β pancréatiques anormales sont localisées dans une région spécifique du pancréas. Les lésions pancréatiques focales mesurent généralement de 2 à 10 mm et apparaissent sous forme de petites régions d'adénomatose (hyperplasie nodulaire de groupes de cellules semblables à des îlots) [177]. La forme focale se retrouve chez environ 40 à 50 % des enfants.

Les cellules des îlots de Langerhans dans la lésion ont un grand cytoplasme avec des noyaux anormaux dispersés de forme irrégulière [178].

La forme focale est le plus souvent sporadique. Elle est associée à des mutations du canal KATP héritées du père et à la perte de l'hétérozygotie maternelle pour la 11p dans la zone focale [179]. Cela induit à son tour l'expression du facteur de croissance 2 analogue à l'insuline qui inhibe les gènes suppresseurs de tumeurs H19 et à l'expression de l'inhibiteur de kinase dépendant de la cycline 1C ce qui conduit à la prolifération des cellules β [180].

La 18F-DOPA-PET est actuellement le seul outil d'imagerie diagnostique permettant de localiser avec précision les lésions focales [181].

Les îlots pancréatiques sont capables d'absorber la L-DOPA et de la convertir en dopamine grâce à la DOPA décarboxylase. L'absorption du traceur émetteur de positrons 18F-DOPA-TEP est accrue dans les cellules β avec un taux élevé de synthèse et de sécrétion d'insuline par rapport aux zones non touchées. La sensibilité pour la détection des lésions focales varie entre 88 et 94% avec une précision de 100% [182].

Les patients ayant un CHI focal ne réagissent généralement pas au traitement médical et nécessitent une intervention chirurgicale.

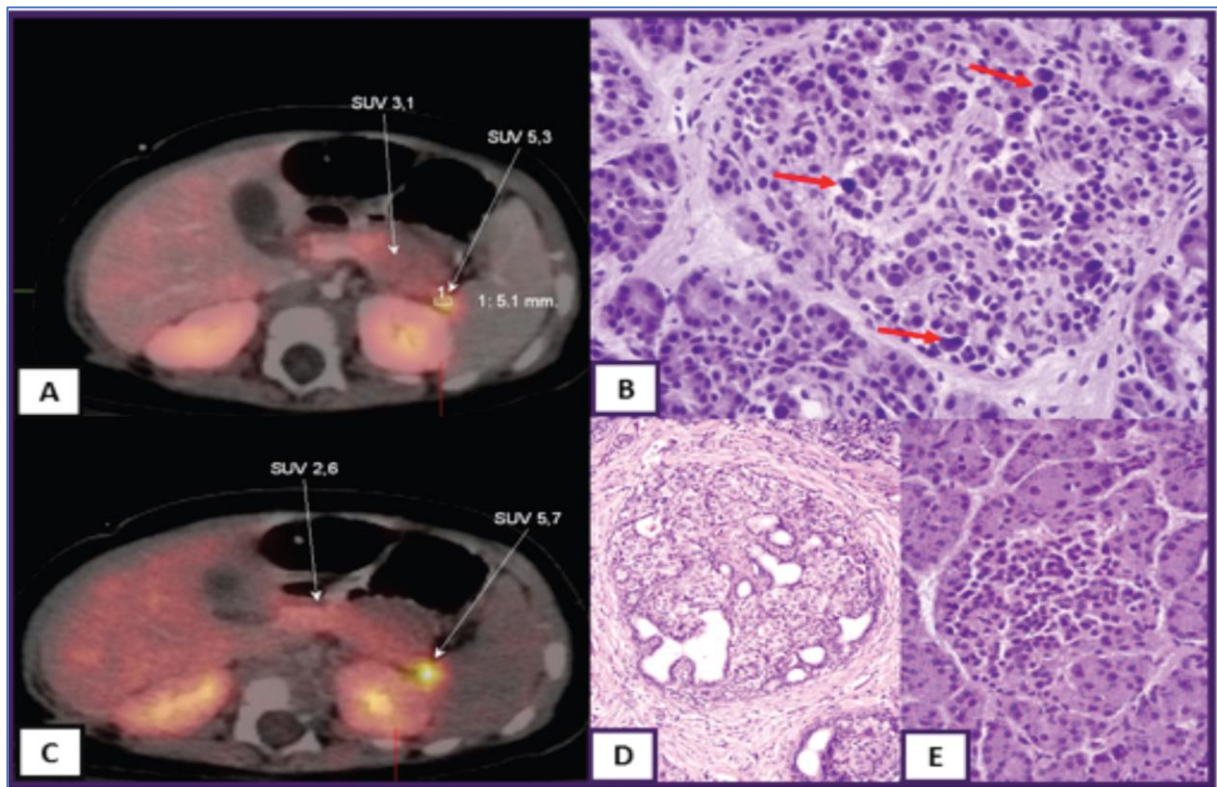


Figure 17 : 18F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine (18F-DOPA) - tomographie par émission de positrons / tomographie assistée par ordinateur [106].

A et C : images de l'hyperinsulinisme congénital focal

B : figure histologique de la maladie diffuse

D : figure histologique de la maladie focale

E : cellule normale des îlots pancréatiques

Les valeurs 5.3 et 5.7 de l'absorption standardisée (SUV) indiquent l'absorption focale de 18F-DOPA, les flèches rouges montrent les gros noyaux de la cellule β - dans la maladie diffuse.

3.2. Forme diffuse de CHI

Les maladies diffuses représentent environ 60 % de tous les cas de CHI et affectent toutes les cellules β du pancréas. La morphologie des îlots de Langerhans montre généralement la présence de cellules β à noyau anormalement gros [180] .

Les patients atteints de CHI diffuse ont généralement une mutation homozygote récessive ou un composé hétérozygote dans les gènes du canal KATP [183].

Les patients ne réagissent généralement pas au traitement médical et nécessitent une pancréatectomie quasi totale (ablation de 95 à 98 %).

3.3. Formes atypiques de CHI : [184]–[186]

Dans les formes atypiques, certains îlots montrent des signes d'hyperplasie entrecoupés d'îlots d'aspect histologiquement normal.

Certains patients atteints de CHI présentent un mosaïcisme morphologique comprenant la coexistence de deux types d'îlots ; de grands îlots avec des cellules riches en cytoplasme et, occasionnellement, des noyaux agrandis et des îlots rétrécis avec des cellules présentant peu de cytoplasme et de petits noyaux [180].

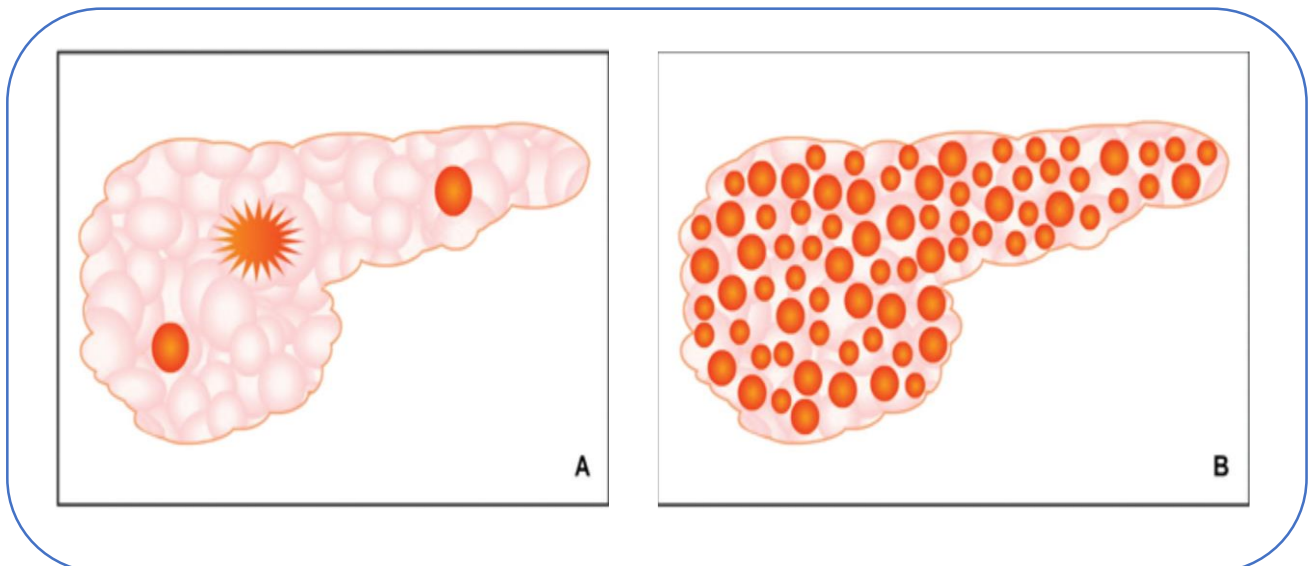


Figure 18 : Une représentation schématique de l'hyperinsulinisme congénital focal et diffus [106]

A : l'hyperplasie cellulaire β est limitée à une certaine partie du pancréas avec une localisation superficielle ou profonde ou envahit en forme de tentacule.

B : une hyperplasie globale des cellules β dans tout le pancréas.

Dans le cas que nous avons rapporté ; l'étude génétique a mis en évidence une mutation de reconnu pathogène, sur le gène ABBCC8, à l'état homozygote récessif chez Tasnim et hétérozygote chez les deux parents, ce qui rejoint les données de la littérature sur l'étiopathogénie courante de CHI. On peut donc déduire qu'il s'agissait bien d'une forme diffuse de CHI chez Tasnim.

IV. La place du TEP / TDM dans CHI

Lorsque la chirurgie est indiquée, il est essentiel d'identifier les cas de maladie focale et de localiser précisément la masse focale. Les efforts d'imagerie des lésions focales à l'aide d'acquisitions CT, d'imagerie IRM, d'échographie et d'octroïdes radiomarquées n'ont pas été couronnés de succès [187].

La stimulation pancréatique sélective du calcium artériel avec prélèvement de la veine hépatique est utilisée efficacement pour cartographier la portion du pancréas qui contient des tissus malades. Une région malade donne une augmentation de l'insuline plasmatique deux fois ou plus en réponse à la stimulation calcique, avec une sensibilité déclarée atteignant 73 % [188]. Cependant, il s'agit d'une procédure invasive, techniquement difficile, et nécessite des préparations spéciales [189].

Le cathétérisme transhépatique des veines portales et pancréatiques est une méthode invasive similaire pour la planification de la résection préopératoire [190].

Une méthode non invasive pour différencier la forme diffuse de la forme focale est l'utilisation de TEP/CT utilisant 18F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine (FDOPA). Cette méthode a été utilisée avec succès pour localiser les lésions focales dans l'hyperinsulinisme [191], [192].

1. Physiopathologie de l'analyse FDOPA-TEP/TDM :

Les récepteurs de la dopamine sont exprimés sur les cellules β et la dopamine peut être générée par les cellules β à partir de son précurseur L-DOPA par l'action de la L-DOPA décarboxylase [193], [194] .

La microscopie électronique montre que la dopamine est présente dans la partie soluble des granules sécrétoires. L'augmentation du métabolisme de la dopamine dans les cellules β anormales des zones malades en hyperinsulinisme pourrait être liée à un défaut du porteur de dopamine, réduisant sa recapture [195]. De plus, la zone malade est anormalement riche en L-DOPA décarboxylase. Ces facteurs entraînent une accumulation de FDOPA dans les régions touchées [196].

Dans l'hyperinsulinisme focal, l'absorption de FDOPA est plus importante dans la lésion que dans le reste du pancréas où les îlots de Langerhans sont dispersés. En cas de maladie diffuse, l'absorption de FDOPA est plus importante et diffuse, avec une activité légèrement plus importante dans la tête que dans les autres parties du pancréas [196].

2. Sélection des patients

Les patients présentant une hypoglycémie hyperinsulinémique persistante et nécessitant une intervention chirurgicale bénéficieront de la scintigraphie FDOPA-TEP.

La perte documentée de l'hétérozygotie d'une région du chromosome maternel 11p15 et la réduction à l'homozygotie des gènes dérivés du père sont très suggestives des formes focales.

L'imagerie FDOPA-TEP pourrait être la seule méthode non invasive disponible pour localiser les lésions focales [197].

3. Préparation du patient

- Le consentement éclairé et l'approbation éthique devraient être fournis.
- Les médicaments, en particulier le glucagon et la carbidopa, peuvent être ajustés ou arrêtés 2 à 3 jours avant l'imagerie ; cependant, Ribeiro et ses collègues [192] ont signalé que l'arrêt du diazoxide et de l'octréotide est inutile.
- Le jeûne pendant 6 heures avec la perfusion de glucose et le contrôle de la glycémie pendant l'examen sont importants pour assurer la normoglycémie [187].
- Les préparations supplémentaires comprennent un drap enroulé autour du corps, des sacs de sable ou des dispositifs de maintien pour l'immobilisation, un accès intraveineux fiable

et le cathétérisme de la vessie pour éviter l'inconfort [198], [199].

- L'anesthésie peut être obtenue par perfusion intraveineuse de propofol ou par inhalation via un tube trachéal [187].

- Les parents peuvent accompagner leur enfant [200].

4. Acquisition et interprétation d'images

Un scanner TEP/TDM est préférable, car la corrélation anatomique est essentielle. La dose d'injection intraveineuse de FDOPA est de 0,08 mCi/kg à 0,16 mCi/kg (3 MBq/kg -6 MBq/kg) [182], [192].

L'enfant est positionné de manière à ce que l'ensemble du pancréas puisse être facilement vu dans une image reformatée sur un seul axe.

L'acquisition dynamique des données commence 5 à 60 minutes après l'injection, avec une séquence d'images de 5 à 10 minutes. Les images sont visualisées en plans axial, coronal et sagittal [197].

L'absorption physiologique de FDOPA se produit dans les ganglions basaux du cerveau, les plaques de croissance et le système de collecte urinaire. Une légère absorption est observée dans le foie, le pancréas et le cortex cérébral. La visualisation de la vésicule biliaire peut se produire en raison de l'excrétion biliaire de FDOPA [201].

La localisation de la lésion focale dans le pancréas peut être réalisée visuellement en évaluant l'absorption de FDOPA dans le pancréas et en corrélant l'anomalie aux images CT correspondantes [196].

L'absorption extra-pancréatique focale de FDOPA a été observée et doit être exclue. En outre, la mesure de la valeur standardisée de l'absorption suggère l'existence d'une maladie focale lorsque l'absorption localisée de FDOPA est plus de 1,5 fois supérieure à celle qui reste dans le pancréas [197], [202].

5. Performance du FDOPA-TEP et corrélation avec la gestion

Il a été démontré que l'imagerie TEP-FDOPA permet de distinguer avec précision l'hyperinsulinisme focal de l'hyperinsulinisme diffus et que sa corrélation avec les images TDM permet de localiser précisément les lésions focales [197], [203]–[205].

Jusqu'à présent, la sensibilité des TDM/TEP dans la détection des lésions focales est directement liée à la taille de la lésion. La plus petite lésion focale rapportée sur FDOPA mesurait 4 mm sur 5 mm [204].

La sensibilité et la spécificité rapportées de la FDOPA, dans la détection des lésions focales, avoisinent 94 % et 100 %, respectivement [203]–[205]. Cependant, en raison de la sélection des patients et de l'absence d'histopathologie dans certains cas, les auteurs supposent un léger degré de surestimation statistique.

6. Limites et pièges

Les lésions petites et fines peuvent ne pas accumuler suffisamment de FDOPA pour être détectables.

Il a été démontré que l'interprétation conservatrice sous-estime le diagnostic des lésions focales. L'imagerie FDOPA-TEP pour la planification de la chirurgie devrait orienter le chirurgien vers les régions présentant des anomalies suspectes, même si ces régions sont douteuses sur l'imagerie [206].

En outre, il peut être difficile d'identifier deux ou plusieurs lésions focales dans la même zone [195], [207].

En outre, les lésions focales ont des bords mal définis ; par conséquent, plusieurs coupes congelées du tissu pancréatique restant peuvent être nécessaires [208], [209].

La tête du pancréas contient environ 50 % du tissu pancréatique, ce qui entraîne une activité FDOPA plus importante dans la tête du pancréas par rapport au corps et à la queue. L'hyperinsulinisme diffus avec adénomatose à gradient ayant plus de cellules affectées dans la tête peut donner une fausse impression d'hyperinsulinisme focal [191].

L'excrétion du FDOPA se fait principalement par les reins ; cependant, l'élimination peut se faire dans le foie où l'on observe une activité dans les voies biliaires, la vésicule biliaire et le duodénum. Les lésions pancréatiques proches du rein gauche, de la vésicule biliaire ou du duodénum peuvent passer inaperçues, surtout si elles sont de petite taille [191], [210].

D'autre part, l'accumulation de FDOPA dans la vésicule biliaire ou le tube digestif peut être confondue avec une lésion focale pancréatique [201].

L'imagerie dynamique peut aider à résoudre ce problème et une captation focale tardive de FDOPA est considérée comme positive lorsqu'elle est identifiée au même endroit sur un deuxième balayage avec un intervalle d'au moins 15 minutes [191].

Un hyperinsulinisme focal ectopique a été signalé dans le tube digestif [211].

Si des lésions ectopiques sont suspectées, une préparation gastro-intestinale et un agent de contraste oral seront utiles pour la localisation à l'aide d'images TEP/CT. Il a été démontré que l'agent de contraste oral négatif permet de délimiter les structures intestinales et de surmonter les artefacts TEP induits par le contraste [212].

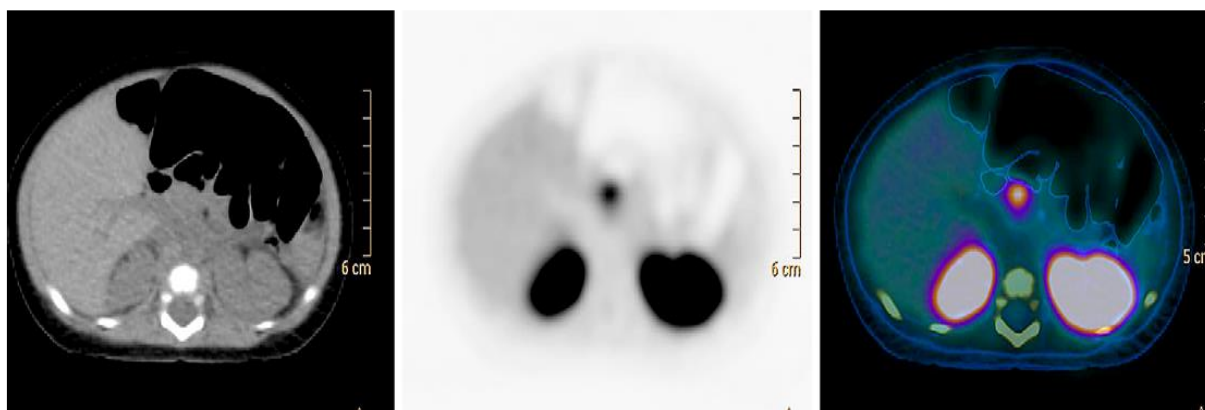


Figure 19 : Images TEP/CT au FDOPA d'un patient souffrant d'une forme focale d'hyperinsulinisme congénital, qui a été confirmée par un examen pathologique chirurgical [213].

L'image TDM (à gauche) est sans particularité. Cependant, les images TEP (au milieu) et TEP/TDM fusionnée (à droite) montrent clairement l'activité anormalement accrue du FDOPA dans la tête du pancréas.

Notre patiente a bénéficié d'un TEP-TDM au 18 F-FDG et non de TEP-TDM FDOPA qui a plus de spécificités dans la détection de foyers hyper métaboliques pancréatiques. Bien que chez notre patiente aucune imagerie n'est utile puisque l'étude moléculaire a permis de conclure une forme diffuse de la maladie.

V. Retentissement de l'hypoglycémie sur le développement neurologique

L'hypoglycémie peut provoquer des troubles neurologiques à long terme qui dépendent de la gravité et de la durée de l'hypoglycémie [214], [215].

Il a été démontré que les nourrissons et les enfants atteints d'hypoglycémie asymptomatique présentaient des anomalies neurocognitives au moment de l'hypoglycémie, notamment une altération des réponses auditives et sensorielles évoquées [83]. Jusqu'à 50 % des patients qui survivent à une hypoglycémie hyperinsulinémique de la petite enfance présentent des complications neurologiques à long terme [83]. Les conséquences à long terme de l'hypoglycémie comprennent une diminution de la taille de la tête, une baisse du quotient intellectuel (QI) et des anomalies cérébrales régionales spécifiques révélées par l'IRM.

Une étude de Mahajan et al a indiqué que les quotients moyens de développement moteur et mental à l'âge corrigé de 6 et 12 mois ont tendance à être plus faibles chez les nouveau-nés présentant des hypoglycémies symptomatiques ou asymptomatiques que chez les nouveau-nés avec une normoglycémie. De plus, ces quotients se sont avérés plus faibles chez les nourrissons symptomatiques que chez les asymptomatiques [216].

Les lésions cérébrales induites par l'hypoglycémie peuvent être détectées par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cependant, il existe peu de données concernant le niveau seuil et la durée de l'hypoglycémie dont on sait qu'elle est associée à une lésion cérébrale détectée par IRM [7].

Les lésions cérébrales hypoglycémiques néonatales sont une cause de spasmes infantiles. Cependant, peu d'études systématiques de grande envergure ont été menées pour caractériser l'association de lésions cérébrales hypoglycémiantes néonatales avec des spasmes infantiles

[217]. Les critères diagnostics des spasmes infantiles sont : présence de spasmes épileptiques ; hypersarythmie ou hypersarythmie modifiée sur les enregistrements EEG ; âge d'apparition des spasmes infantiles entre 1 mois et 2 ans [218].

Dans une étude où l'on a examiné l'étiologie de l'épilepsie symptomatique à distance avec apparition au cours des trois premières années de vie, on a observé que l'hypoglycémie néonatale était l'étiologie la plus courante et que les spasmes infantiles étaient le type de crise le plus courant [219].

Malheureusement, même avec un traitement adéquat, il y a une incidence élevée de dommages neurologiques, allant du subtil au grave, avec une fourchette d'incidence de 25 à 50% [118], [220].

Chez Tasnim, les spasmes infantiles sont apparus à l'âge de quatre mois avec une altération de la fonction visuelle, le dernier EEG a objectivé un tracé de souffrance cérébrale sans signe d'hypersarythmie. L'IRM cérébrale n'a détecté aucune lésion cérébrale. Les crises épileptiques persistent jusqu'à ce jour, avec diminution de fréquence sous thérapie médicale. Elles sont probablement dues à des dommages neurologiques irréversibles secondaires à l'hypoglycémie persistante. Elle présente également un retard psychomoteur et altération de l'activité visuelle, qui sont aussi décrits dans les complications d'hypoglycémie.

VI. Traitement médical de CHI

La pierre angulaire de la gestion clinique est le diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement approprié pour les patients atteints de toutes les formes d'HH (hypoglycémie hyperinsulinique). L'objectif est de maintenir les taux de glucose plasmatique au-dessus de 3,5 mmol/L étant donné que le cerveau est privé de substrats alternatifs.

1. Traitement en urgence

1.1. Infusion parentérale de glucose

Si le patient est incapable de prendre une alimentation orale, 2 mL/kg de glucose à 10% doivent être administrés par voie intraveineuse en bolus.

Dans certains cas, un bolus unique peut être nécessaire, mais il faut éviter les bolus répétés, car le bolus de glucose est un puissant déclencheur de la sécrétion d'insuline.

La normoglycémie doit être obtenue en administrant une perfusion intraveineuse continue de glucose en commençant par 6-8 mg/kg/min.

Les patients atteints d'HH peuvent avoir besoin de >25 mg/kg/min de perfusion intraveineuse de glucose pour maintenir une normoglycémie [106].

1.2. Administration de Glucagon

Le glucagon est une hormone clé de contre-régulation, il est utilisé comme traitement de première intention pour la prise en charge des patients atteints de CHI, en particulier dans les situations d'urgence où les patients sont incapables de prendre une alimentation orale et/ou l'accès intraveineux est difficile à obtenir [18], [221].

Le glucagon, à court terme, induit la glycogénolyse, la néoglucogenèse et la lipolyse et provoque une augmentation rapide du glucose plasmatique dans les quelques minutes qui suivent son administration. La dose unique recommandée est de 0,5 à 1 mg par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Le glucagon, à fortes doses (plus de 1 mg), peut provoquer une hypoglycémie de rebond due à une augmentation paradoxale de la sécrétion d'insuline [222].

Des cas de prise en charge non chirurgicale à long terme de CHI par perfusion sous-cutanée continue de glucagon à un taux de 5-10 µg /kg/heure en association avec l'octréotide ont été rapportés [223], [224].

1.3. Alimentation fréquente

Une alimentation fréquente avec des aliments riches en glucides et en calories peut réduire la fréquence et la gravité des épisodes hypoglycémiques. Cependant, les patients atteints de CHI, en particulier ceux qui suivent un traitement au diazoxide, ont généralement une aversion pour la nourriture. Une gastrostomie percutanée est parfois recommandée pour permettre une alimentation fréquente (ou continue) [225], [226].

Notre patiente, a bénéficié de ces trois alternatives pour équilibrer sa glycémie, cependant on n'a pas de données sur les posologies administrées.

2. Traitement au long terme

Un plan de prise en charge à long terme doit être individualisé pour chaque patient et viser à normaliser les taux de glucose plasmatique, à assurer une tolérance à jeun adaptée à l'âge et à éviter les symptômes neurologiques associés à l'hypoglycémie.

La thérapie pharmacologique doit être introduite une par une afin d'évaluer la réponse et de surveiller attentivement les effets secondaires.

2.1. Diazoxide

Le diazoxide, un ouvreur de canal KATP, est d'une valeur inestimable pour la prise en charge de nombreux patients atteints de CHI [227]–[230].

Le diazoxide fonctionne en se liant à la sous-unité SUR1 du canal KATP. Ainsi, il nécessite un canal KATP fonctionnellement intact. La réactivité au diazoxide a été la clé de l'analyse génétique moléculaire, du diagnostic différentiel et des stratégies de gestion de CHI.

Dans les cas de CHI ne répondant pas au diazoxide, une analyse génétique urgente pour ABCC8/KCNJ11 et un scanner 18F-DOPA-PET/CT sont indiqués pour identifier les patients qui pourraient avoir la forme focale de CHI.

Une étude récente a rapporté que des patients souffrant de CHI et réagissant au diazoxide étaient porteurs de mutations paternelles d'ABCC8 ou de KCNJ11. Il a donc été suggéré que ces patients subissent également un examen TEP/TDM au 18F-DOPA [231].

La dose initiale de diazoxide est de 5 mg/kg/jour, en trois doses divisées qui peuvent être augmentées jusqu'à une dose maximale de 15-20 mg/kg/jour [232].

Les critères de réactivité au diazoxide comprennent une tolérance à jeun adaptée à l'âge, la capacité de maintenir une normoglycémie et un plan d'alimentation normal.

L'effet secondaire le plus grave qui limite et nécessite l'arrêt du traitement est la rétention d'eau, l'insuffisance cardiaque et le déséquilibre électrolytique associé. L'hypertension

pulmonaire induite par le diazoxide est un autre effet secondaire menaçant le pronostic vital et nécessitant l'arrêt du traitement. Pour ceci, il est préconisé de réaliser une échocardiographie cardiaque avant de débiter le traitement et dans le mois suivant son introduction. Un ionogramme sanguin est également recommandé avant de commencer le traitement du fait du risque rare d'hypokaliémie [105].

Pendant la période néonatale, un diurétique thiazidique (tel que le chlorothiazide 7-10 mg/kg/jour en deux doses divisées), est généralement administré avec le diazoxide pour prévenir la rétention hydrique [106].

2.2. Octréotide

L'octréotide est un analogue synthétique de la somatostatine à action prolongée, composé de huit acides aminés, qui inhibe la sécrétion d'insuline en se liant aux récepteurs 2 et 5 de la somatostatine (SSTR2 et SSTR5) [233]. L'activation du SSTR5 diminue l'activité du promoteur du gène de l'insuline, inhibe la mobilisation du calcium et l'activité de l'acétylcholine [234]. La somatostatine inhibe également le canal KATP, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion d'insuline [229].

La dose initiale recommandée d'octréotide est de 5 µg/kg/jour administrée par injections sous-cutanées (ou en perfusion continue) à 6-8h d'intervalle avec une dose maximale de 30-35 µg/kg/jour [106].

La perfusion sous-cutanée continue à long terme d'octréotide avec une pompe à insuline a également été signalée comme une alternative possible à la chirurgie pour les patients présentant des mutations monoalléliques du canal KATP [235].

La première réponse à l'administration d'octréotide est généralement une hyperglycémie suivie d'un effet atténué après 48 heures (tachyphylaxie). Une adaptation de la dose peut donc être nécessaire [228], [236], [237].

Malgré les nombreux effets secondaires signalés dans des rapports de cas, une étude évaluant la sécurité et l'efficacité à long terme de l'octréotide dans une grande série de patients souffrant de CHI a montré qu'il s'agissait d'un traitement sûr et efficace pour les patients souffrant De CHI ne répondant pas au diazoxide [238], [239], [239]–[246].

Dans un essai clinique récent, la surveillance de la concentration sérique d'octréotide est recommandée pour l'ajustement de la dose, afin d'éviter une diminution paradoxale de l'efficacité et de réduire les effets secondaires, ce qui permet d'obtenir des doses optimales pour une efficacité et une sécurité maximales [246].

Chez le nouveau-né, au début du traitement, il faut réaliser une surveillance pluriquotidienne à la recherche d'une entéropathie. Au moindre doute, le traitement doit être arrêté et, selon l'évolution, une réintroduction pourra être discutée à plus petite dose, dès que l'examen clinique est normalisé [105].

2.3. Analogues de la somatostatine à longue durée d'action

Comme le traitement conventionnel à l'octréotide nécessite des injections quotidiennes multidoses, cela représente une charge pour les patients et leur famille, réduit l'adhésion au traitement et a un impact négatif sur la qualité de vie.

L'injection mensuelle d'analogues de la somatostatine à longue durée d'action a été décrite comme une option efficace dans la prise en charge de CHI. La libération d'octréotide à longue durée d'action (LAR) est formulée avec des microsphères biodégradables [247].

Cette formulation augmente la demi-vie et présente l'avantage de pouvoir être administrée tous les 28 jours. Le lanréotide est également un octapeptide synthétique et peut être administré tous les 28 jours. Le LAR-octréotide et le lanréotide ont été utilisés avec succès chez les enfants atteints de CHI, même au début de la petite enfance [238], [248]–[254].

2.4. Nifédipine

Comme le canal calcique dépendant du voltage joue un rôle clé dans la sécrétion d'insuline par la cellule β du pancréas, la nifédipine, un inhibiteur du canal calcique de type L, a été utilisée dans le traitement de CHI [255].

Nombreux rapports de cas ont objectivé l'efficacité de la nifédipine chez les patients souffrants de CHI [256]–[261].

Dans une étude récente portant exclusivement sur l'utilisation à long terme de la nifédipine chez onze cas de CHI présentant des mutations ABCC8, aucun des patients n'a

montré d'amélioration du contrôle glycémique et les patients ont continué à présenter des épisodes d'hypoglycémie [262] . Cela suggère que les mutations des gènes des canaux KATP pourraient rendre le canal calcique de type L inefficace au traitement par la nifédipine [262].

La dose recommandée est de 0,25 à 2,5 mg/kg/jour, répartie en 2 ou 3 doses [229].

L'hypotension est un effet secondaire peu fréquent [229] surtout à des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour [257].

2.5. Nouvelles thérapies

Bien que la connaissance de la base moléculaire de CHI ait progressé, il reste des défis à relever dans la gestion des patients qui ne répondent pas au diazoxide.

La plupart des patients atteints de CHI diffus qui ne répondent pas au diazoxide devront subir une pancréatectomie quasi totale. Chez certains patients, malgré cette chirurgie majeure, l'hypoglycémie a persisté. Ainsi, de nouveaux traitements médicaux sont nécessaires pour essayer d'éviter une pancréatectomie quasi totale qui n'est pas toujours curative.

➤ Sirolimus :

Le sirolimus, un agent immunosuppresseur doté d'une capacité antiproliférative, inhibe la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), une sérine/thréonine kinase [263]. La régulation positive de mTOR entraîne une augmentation de la libération d'insuline par les cellules β du pancréas [264]. Inversement, l'inhibition de mTOR par la rapamycine réduit la sécrétion d'insuline ainsi que la croissance des cellules β [265].

Le sirolimus s'est avéré être un médicament efficace et sûr pour le traitement de CHI grave, diffus et ne répondant pas au diazoxide [266] . Ayant des effets potentiellement indésirables (peut-être liés à la dose) dus à ses effets immunosuppresseurs, la mesure des taux sanguins est d'une importance capitale pour atteindre un niveau thérapeutique optimal. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la stomatite, l'augmentation du risque d'infection, l'immunosuppression, le dysfonctionnement rénal, la fatigue, la pneumonite et l'augmentation des taux sériques d'aminotransférase ou de lipides [267].

L'inhibition de mTOR était efficace chez uniquement trois patients (30 %) avec quelques effets secondaires dans un rapport récent évaluant l'efficacité du sirolimus chez 10 patients atteints de CHI résistant au diazoxide, [268]. En outre, le tissu pancréatique de deux patients qui n'ont pas répondu au sirolimus n'a montré aucune réduction de la prolifération des cellules β . Par conséquent, il a été affirmé que l'inhibition de la signalisation mTOR ne régule pas la prolifération des cellules β chez les patients atteints de CHI [268].

De nouvelles études, idéalement sous forme d'essais cliniques, sont donc nécessaires pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de la mTOR chez les patients atteints de CHI.

➤ **Antagoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon : Exendin-(9-39)**

Le GLP-1 est une hormone incrétine produite dans les cellules L entéroendocrines de l'intestin en réponse aux nutriments ingérés [269].

Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline par des mécanismes dépendants et indépendants de la protéine kinase A [270] et inhibe également la sécrétion de glucagon, la production hépatique de glucose, le vidange gastrique et l'appétit.

L'exendin-(9-39) est un antagoniste spécifique des récepteurs GLP-1 chez le souris et l'homme [271], [272].

Une étude a démontré que l'exendin-(9-39) prévient l'hypoglycémie et maintient la normoglycémie pendant un jeûne prolongé chez des personnes présentant des mutations KATP [273]. Ces résultats prometteurs indiquent que le récepteur du GLP-1 est une cible thérapeutique pour les mutations KATP.

Plus récemment, dans le premier modèle pharmacocinétique de population de l'exendin-(9-39) chez les patients atteints de CHI, la dose initiale maximale recommandée a été déterminée comme étant de 27 mg/kg/jour, par voie intraveineuse [274].

➤ **Régime cétogène :**

Le CHI prive généralement le cerveau de ses sources d'énergie principales et alternatives, à savoir le glucose et les corps cétoniques respectivement. Pendant la période d'allaitement, les corps cétoniques constituent le principal substrat énergétique du cerveau. Cependant, dans le

cerveau adulte, le glucose est la principale source d'énergie [275].

Une augmentation de la concentration des corps cétoniques accroît leur taux d'oxydation dans le cerveau [276], [277]. Ainsi, les régimes cétogènes ont été utilisés comme option thérapeutique adjuvante dans l'épilepsie réfractaire et dans des modèles expérimentaux d'ischémie et d'excitotoxicité [278].

L'HH induit une neuroglycopénie sévère et inhibe également la gluconéogenèse, la glycogénolyse, la lipolyse et finalement l'oxydation des acides gras, ce qui entraîne une suppression de la synthèse des corps cétoniques. Cela rend le cerveau plus vulnérable à l'agression neurologique de l'hypoglycémie.

Maiorana et al [279] ont rapporté un essai de régime cétogène administré à un enfant atteint de CHI en raison d'une mutation spontanée activant la GCK et d'épisodes hypoglycémiques récurrents, malgré un traitement médical. Après les six premiers mois, le patient n'a plus eu de crises d'épilepsie, avec une normalisation de l'EEG, et a montré une nette amélioration de son développement psychologique.

Bien que ce traitement doive faire l'objet de recherches plus approfondies, ces premiers résultats suggèrent qu'un régime cétogène pourrait avoir un effet neuroprotecteur dans certains cas de CHI.

Tableau 5 : Médicaments pour le traitement médical de l'hypoglycémie hyperinsulinémique [106].

Médicament	Voie d'administration	Dose	Mode d'action	Effets indésirables
Diazoxide	Orale	5-20 mg/kg/jour, en 3 doses fractionnées	Se lie à la sous-unité SUR1 des canaux KATP, ouvre les canaux et inhibe la sécrétion d'insuline Nécessite un canal KATP intact pour fonctionner correctement	Fréquent : rétention d'eau et de sel, hypertrichose, perte d'appétit Rares : insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire, hyperuricémie, dyscrasie sanguine (suppression de la moelle osseuse, anémie, éosinophilie, etc.) hypoglycémie paradoxale
Chlorothiazide	Orale	7-10 mg/kg/jour, en 2 doses fractionnées	Prévient la rétention d'eau, effets synergiques avec le diazoxide sur les canaux KATP pour inhiber la sécrétion d'insuline.	Hyponatrémie, Hypokaliémie
Nifedipine	Orale	0,25-2,5 mg/kg/jour, en 2-3 doses fractionnées	Inhibe les canaux Ca de la membrane des cellules β	Hypotension
Octréotide¹¹¹	Sous-cutanée	5-35 μ g/kg/jour, répartis en 3-4 doses ou en perfusion sous-cutanée continue.	L'activation de SSTR2 et SSTR5 inhibe la mobilisation du calcium et l'activité de l'acétylcholine, diminue l'activité du promoteur du gène de l'insuline, réduit la biosynthèse de l'insuline et la	Aiguë : Anorexie, nausée, gêne abdominale, diarrhée, hépatite médicamenteuse, élévation des enzymes hépatiques, syndrome du QT long, tachyphylaxie, entérocolite nécrosante. A long terme : Diminution de la motilité

			la sécrétion d'insuline	intestinale, boue biliaire et calcul biliaire, suppression des hormones hypophysaires (hormone de croissance, TSH).
Glucagon	s.c/IM bolus ou s.c /IV perfusion	0,02 mg/kg/dose ou 5-10 µg/ kg/heure en perfusion.	Activation de l'adénylate cyclase couplée à la protéine G, augmente l'AMPc. Induit la glycogénolyse et la gluconéogenèse.	Nausées, vomissements, éruptions cutanées et hypoglycémie de rebond à fortes doses (>20 µg/kg/heure) en raison de l'activation paradoxale de la sécrétion d'insuline.
Nouveaux médicaments Rapamycine (sirolimus, everolimus)	Orale	Une dose initiale de 1 mg/m ² par jour peut nécessiter un ajustement de la dose en fonction de la concentration sanguine de sirolimus, l'objectif étant de la maintenir entre 5 et 15 ng/ml.	Inhibiteur de mTOR. Inhibent la libération d'insuline et la prolifération des cellules β par différents mécanismes qui n'ont pas encore été clarifiés.	Suppression immunitaire, mucosite, hyperlipidémie, élévation des enzymes hépatiques, thrombocytose, altération de la réponse immunitaire au vaccin BCG.
Octréotide LAR/ Lanreotide	S.c profonde	La dose est calculée en fonction de la dose cumulée actuelle d'octréotide en multi-injection et est administrée en une seule dose toutes les 4 semaines ou en une dose totale de 15 à 60 mg toutes les 4 semaines.	Ces analogues de la somatostatine à action prolongée ont des effets similaires à ceux de l'octréotide multidose quotidienne.	Similaire à l'octréotide en injection multiple quotidienne. Cependant, le suivi à long terme n'est pas encore connu

KATP : canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate ; SUR1 : récepteur de la sulfonylurée 1 ; S.C sous-cutané ; I.M : intramusculaire ; I.V : intraveineux ; SSTR2 : récepteurs de la somatostatine 2 ; SSTR5 : récepteurs de la somatostatine 5 ; TSH : hormone stimulant la thyroïde ; BCG : Bacillus Calmette-Guérin ; mTOR : cible mammalienne de la rapamycine ; LAR : libération à longue durée d'action.

Dans notre pratique ; une fois le diagnostic d'hyperinsulinisme congénital a été confirmé génétiquement, une prise en charge par la thérapie de diazoxide a été faite à une posologie de 75mg/jour en trois prises. Cependant, on n'a pas de données sur la réponse au traitement qui a été arrêté après un mois, suite à l'apparition des manifestations neurologiques. Bien que ces dernières ne sont pas décrites comme effets secondaires de diazoxide. L'alternative thérapeutique était l'alimentation fréquente, chaque deux heures.

Une reprise de diazoxide est faite à l'âge de 22 mois, à la même posologie précédente. On a noté une réactivité les premières semaines de traitement avec une capacité de maintenir une normoglycémie à jeun pendant cinq à six heures. Cet intervalle a diminué par la suite.

La posologie administrée, chez notre patiente, n'est probablement pas adaptée au poids de la patiente, et qu'on peut augmenter jusqu'à 20mg/kg. Les données de la littérature mentionnent que l'efficacité du Diazoxide nécessite un canal KATP intact, ce qui n'est pas le cas chez Tasnim. Cela laisse penser à un CHI résistant au Diazoxide qui a recours aux nouvelles thérapies sus-citées.

VII. Traitement chirurgical de CHI

La différenciation des sous-types histologiques est essentielle pour le succès de la chirurgie. Les récentes avancées en matière de génétique moléculaire de CHI et d'imagerie par TEP/TDM au 18F-DOPA ont modifié la prise en charge des patients, en particulier ceux présentant une maladie focale [280].

Il est désormais essentiel d'identifier les enfants atteints de maladie focale, car leur prise en charge sera radicalement différente de celle des enfants atteints de maladie diffuse.

Ceux qui présentent une maladie focale auront besoin d'une pancréatectomie limitée, dans le but de réséquer uniquement la lésion focale et de préserver autant de tissu pancréatique normal que possible. Ceci a pour effet de minimiser le risque de développer un diabète sucré.

➤ Si forme focale de CHI :

Dans le cas d'une maladie diffuse, il y a une captation du 18F-DOPA dans tout le pancréas sur TEP/CT, alors que dans les formes focales, il y a une captation limitée du 18F-DOPA dans

une région localisée du pancréas. Une fois que cette lésion focale est localisée sur le TEP/CT, il est possible de l'enlever chirurgicalement et de guérir le patient de l'hypoglycémie [173], [224].

Les coupes congelées peropératoires sont importantes car elles permettent à la fois de confirmer le diagnostic histologique et de déterminer la marge de résection [281] .

➤ **Si forme diffuse ou atypique de CHI :**

Les patients atteints d'une forme diffuse qui ne répond pas au traitement médical et atypique nécessitent généralement une intervention chirurgicale étendue (pancréatectomie subtotale ou quasi-totale). Cette procédure comporte un risque élevé de développement d'une insuffisance exocrine pancréatique et d'un diabète qui nécessite une substitution enzymatique pancréatique et une insulinothérapie à vie [127], [282]–[285].

Dans la pancréatectomie quasi-totale, la queue, le corps, le processus unciné et une partie de la tête du pancréas sont réséqués, laissant un rebord de tissu pancréatique entourant le canal biliaire commun et le long du duodénum [127]

Cependant, malgré une résection extensive (95-98% du tissu pancréatique), certains enfants continuent de souffrir d'HH [283]. Le diabète peut se développer immédiatement après la chirurgie ou plus tard au cours du suivi [282].

Par conséquent, les patients qui subissent une résection chirurgicale doivent faire l'objet d'une surveillance du métabolisme du glucose et du diabète [282]–[285].

L'indication chirurgicale, **chez Tasnim**, ne peut pas être proposée au premier lieu, du fait des complications de la pancréatectomie quasi-totale. Mais peut être discutée après échec de toute thérapie médicale.

VIII. Histoire naturelle de CHI

Des études portant sur des enfants juifs ashkénazes atteints de CHI suggèrent que l'histoire naturelle de la maladie est celle d'une intolérance progressive au glucose et d'un diabète clinique, peut-être en raison d'une perte progressive lente de la fonction des cellules bêta, ce qui pourrait être dû à l'apoptose accrue de ces cellules [286].

Il a été démontré que les patients atteints de CHI qui ont subi une ablation du pancréas et qui présentent des mutations dans le gène ABCC8 (SUR1) ont un nombre accru de cellules apoptotiques dans les lésions focales [287].

Le mécanisme précis de l'apoptose n'est pas clair mais pourrait être lié à l'augmentation des concentrations de calcium intracellulaire résultant d'une entrée non régulée de calcium [288].

*CAT devant l'hypoglycémie
néonatale persistante*

La gestion des faibles concentrations de glucose dans les 48 premières heures de vie est l'un des problèmes les plus fréquemment rencontrés dans l'unité des soins des nouveau-nés.

Les niveaux utilisés pour prendre des décisions restent davantage une question d'opinion d'expert que basée sur des preuves. Les données nécessaires pour établir un accord sur les niveaux à traiter n'ont pas été suffisamment définitives pour obtenir un consensus.

Récemment, un certain nombre d'études ont apporté de nouveaux éléments au débat et suggèrent que la conception des études pourrait évoluer vers une approche de l'hypoglycémie néonatale davantage fondée sur des données probantes [289], [290].

Tableau 6 : Guidelines pour la prise en charge de l'hypoglycémie [7]

Guidelines	Seuil pour l'hypoglycémie asymptomatique	Seuil pour le nouveau-né symptomatique
Association britannique de médecine périnatale, 2017. UK [214]	Valeur unique <1,0 mmol/L ou 18 mg/dL ou Une valeur <2,0 mmol/L ou 36 mg/dL à 2 reprises consécutives	Glycémie <2.5 mmol/L ou 45 mg/dL
NNF 2011, Inde [291]	Glycémie <25 mg/dL ou La glycémie demeure inférieure à 40 mg/dL malgré une tentative d'alimentation	Glycémie <40 mg/dL
AAP, 2011 [289]	0-4 h de vie : < 25 mg/dL à 2 reprises consécutives, dont 1 h après la réalimentation 4 à 24 heures de vie : < 35 mg/dL à 2 occasions consécutives, y compris 1 heure après la réalimentation	Glycémie <40 mg/dL
PES, 2015 [290]	Dans les 48 heures suivant la naissance, Glycémie <50 mg/dL >48 h, Glycémie >60 mg/dL	Aucun seuil clair

AAP: American Academy of Pediatrics; NNF :National Neonatology Forum of India ; PES : Pediatric Endocrine Society.

I. Facteurs de risque de l'hypoglycémie néonatale persistante [5]

➤ **Les nouveau-nés présentent un risque accru d'hypoglycémie et nécessitent un dépistage de glycémie :**

- Nouveau-né symptomatique
- Gros pour l'âge gestationnel (même sans diabète maternel) : > 90ème percentile
- Présentant un stress périnatal :
 - Asphyxie/ischémie à la naissance ; accouchement par césarienne pour détresse fœtale ;
 - Pré-éclampsie/éclampsie ou hypertension maternelle ;
 - Retard de croissance intra-utérin (petit pour l'âge gestationnel)
 - syndrome d'aspiration méconiale, érythroblastose fœtale, polyglobulie, hypothermie.
- Issu d'un accouchement prématuré ou post-mature.
- Nourrisson de mère diabétique.
- Ayant des antécédents familiaux d'une forme génétique d'hypoglycémie.
- Présentant un syndrome congénital (par exemple, Beckwith-Wiedemann), caractéristiques physiques anormales (par exemple, malformations de la ligne médiane du visage, microphallus).

➤ **Les nouveau-nés chez qui il faut exclure une hypoglycémie persistante avant la sortie :**

- Ceux présentant une hypoglycémie sévère (par exemple, épisodes d'hypoglycémie symptomatique ou nécessité de recourir au dextrose intraveineux pour traiter l'hypoglycémie).
- Incapacité à maintenir de façon constante une concentration préprandiale de glucose > 50 mg/dL jusqu'à 48 heures d'âge et > 60 mg/dL après 48 heures d'âge.
- Ceux présentant des antécédents familiaux de forme génétique d'hypoglycémie.

II. Dépistage et gestion de l'homéostasie du glucose

Il est essentiel de dépister et gérer les taux de glucose chez les nourrissons à haut risque et asymptomatiques.

Cette mesure est susceptible de fournir une marge de sécurité et de flexibilité pour identifier les nourrissons qui ont besoin de liquides intraveineux et ceux dont les taux sont limites et qui doivent être suivis au-delà des 48 premières heures. Cela favorisera un allaitement réussi et évitera une admission inutile à l'unité de soins intensifs néonataux.

Tableau 7 : Calendrier du dépistage de l'hypoglycémie [7]

Catégories de nourrissons	Horaire de dépistage
Tout facteur de risque	Contrôle initial après l'alimentation à environ 1 heure, un contrôle ultérieur est recommandé avant l'alimentation.
Nourrissons malades (septicémie, asphyxie, choc)	Toutes les 4 à 6 heures (à personnaliser selon les besoins) Une fois la phase aiguë terminée, la fréquence du dépistage peut être réduite ou supprimée en fonction de l'état clinique et de l'alimentation.

La stratégie optimale pour gérer les faibles taux de glucose plasmatique chez les nouveau-nés reste difficile à définir.

La situation la plus fréquente, à savoir celle du nourrisson asymptomatique exposé à un risque d'hypoglycémie, est particulièrement controversée.

L'absence de preuves des effets néfastes de taux de glucose compris entre 1,8 mmol/L et 2,5 mmol/L chez les nourrissons asymptomatiques âgés de plusieurs heures suggère qu'une approche par étapes du dépistage et de l'intervention est raisonnable. Étant donné que

l'alimentation augmente la glycémie [292] et stimule la cétose [293] , il est également raisonnable de continuer à nourrir les nourrissons à risque à intervalles réguliers, tout en procédant à un dépistage avant l'alimentation.

Les directives actuelles de la Société Canadienne de Pédiatrie (CPS) sont conformes aux récentes recommandations de la Société d'Endocrinologie Pédiatrique (PES) [294]. Bien que les directives de la Société d'Endocrinologie pédiatrique définissent un seuil de 48 heures pour la période de transition, les inquiétudes des praticiens concernant l'augmentation des taux d'admission pour hypoglycémie et l'incertitude entourant le seuil de 48 heures ont conduit à un consensus sur le fait qu'un seuil de 72 heures équilibrait les considérations de sécurité et les impacts sur les familles et les prestataires de soins. Le point de transition se trouve quelque part entre ces deux périodes.

Plus important encore, la distinction entre les soins pendant la période de transition et au-delà permet d'établir un indice de suspicion plus élevé et plus pratique pour initier les investigations et les interventions requises en cas d'hypoglycémie qui persiste en dessous des niveaux cibles.

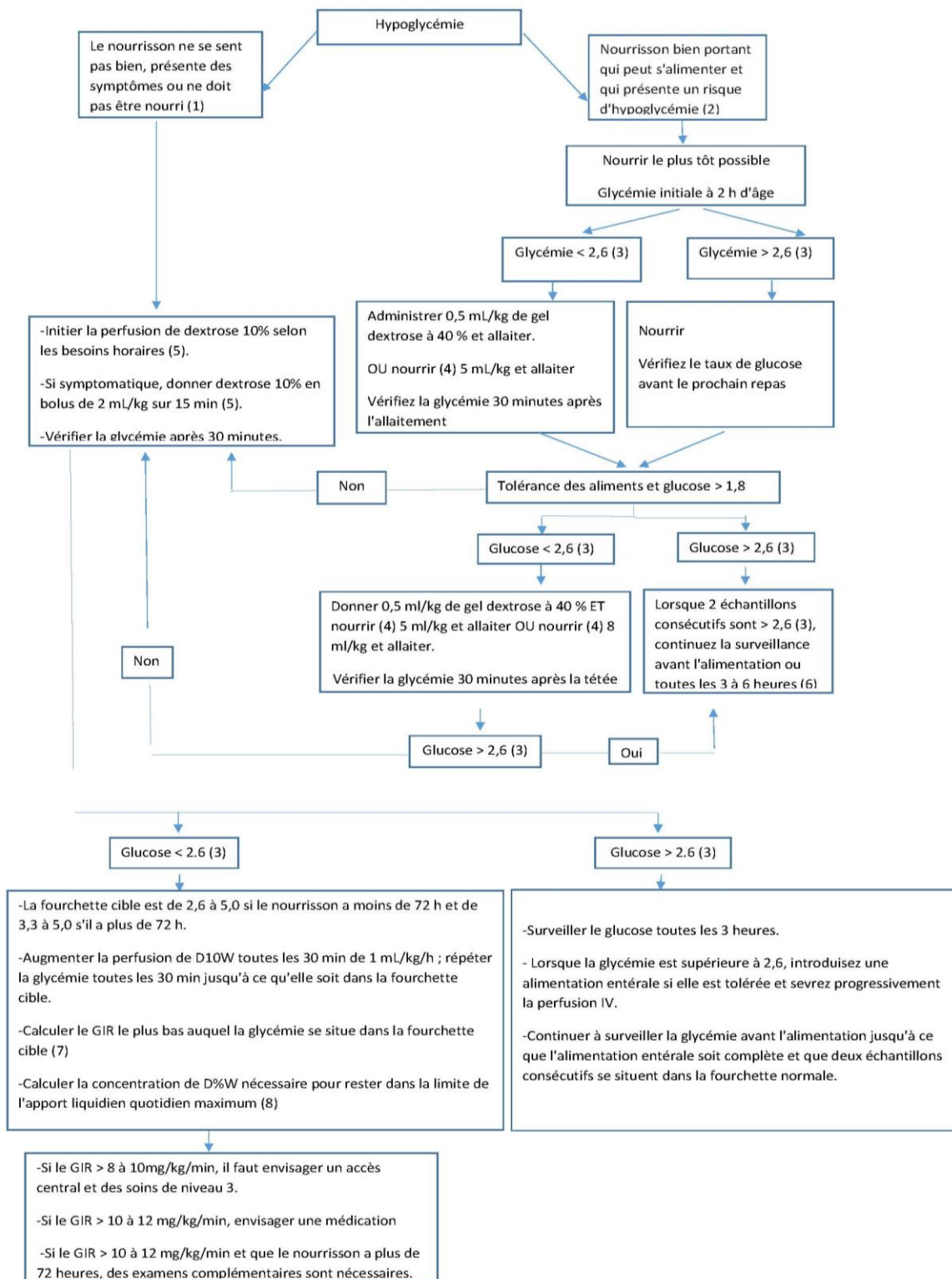


Figure 20 : Gestion de l'hypoglycémie selon La CPS (2019) [295].

1. Les nourrissons qui ne se sentent pas bien, qui présentent des symptômes ou qui ne peuvent pas s'alimenter doivent faire l'objet d'une vérification de leur glycémie lors de la première consultation.

2. Facteurs de risque d'hypoglycémie : SGA, RCIU, LGA, IDM, AG < 37 semaines, asphyxie, exposition maternelle au labétalol, stéroïdes prénatals tardifs.

3. Le seuil d'hypoglycémie est de 3,3 après 72 heures d'âge ou en cas de trouble connu d'hypoglycémie congénitale (p. ex., hyperinsulinémie) ou de GIR > 10 à 12 mg/kg/min. Toutes les valeurs de glucose sont en mmol/L.

4. Nourrir (par ordre de préférence) avec le lait exprimé de la mère, le lait de la donneuse ou le lait maternisé, et enregistrer l'apport.

5. En cas de retard dans la mise en route de la perfusion, administrer un gel de dextrose à 40 %, 0,5 mL/kg.

6. Durée de la surveillance pour les IDM ou LGA en bonne santé : 12 h ; pour les SGA ou RCIU ou les prématurés en bonne santé : 24 h.

7. Calcul du GIR : $\text{GIR} = \text{concentration de dextrose (en \%)} \times \text{débit de perfusion (en mL/kg/h)} / 6$ (exemple : si D10W à 4 mL/kg/h, alors $\text{GIR} = 6,7 \text{ mg/kg/min}$).

8. Peut donner jusqu'à D20W par IV périphérique jusqu'à ce qu'un accès central soit obtenu.

Abréviations : D%W - % de dextrose dans l'eau (par exemple, D10W = dextrose 10% dans l'eau) ; GIR - taux de perfusion de glucose ; IDM - nourrissons de mères diabétiques ; RCIU - restriction de croissance intra-utérine ; LGA - grand pour l'âge gestationnel ; SGA - petite taille pour l'âge gestationnel.

Tableau 8 : Recommandations de la CPS Et de la PES

Recommandations de la CPS (2019) [8]	Recommandations de la PES (2015) [5]
-Le dépistage systématique des nourrissons d'âge gestationnel approprié à terme n'est pas recommandé. -Les nourrissons de mères diabétiques (gestationnelles ou de type 1 ou 2), les nourrissons asphyxiés, les prématurés (<37 semaines d'âge gestationnel [AG]) et les nourrissons de petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) (poids <10e %ile) doivent faire l'objet d'un dépistage systématique de l'hypoglycémie néonatale. Jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles, les nourrissons d'âge gestationnel élevé (LGA) (poids >90e %ile) doivent également être considérés comme présentant un risque d'hypoglycémie néonatale. -Le dépistage de la glycémie chez les nourrissons asymptomatiques et à risque doit être effectué à l'âge de 2 heures et toutes les 3 à 6 heures par la suite, en même temps que l'allaitement. Les tests peuvent être interrompus après 12 heures chez les nourrissons LGA et les IDM lorsque la glycémie reste $\geq 2,6$ mmol/L, et après 24 heures chez les nourrissons SGA et les prématurés lorsque l'alimentation a été établie et que la glycémie reste à $\geq 2,6$ mmol/L. Les nourrissons symptomatiques et mal portants nécessitent une analyse immédiate de la glycémie. -Les méthodes de mesure de la glycémie qui sont contrôlées par la qualité, précises et fiables dans la fourchette de	-Pour les nouveau-nés que l'on suspecte de présenter un risque élevé de trouble hypoglycémique persistant, nous suggérons une évaluation lorsque le nourrisson est âgé de 48 heures afin que la période de régulation transitoire du glucose soit passée et que l'hypoglycémie persistante puisse être exclue avant la sortie au domicile. -Nous recommandons que des investigations soient menées pour diagnostiquer le mécanisme sous-jacent des troubles de l'hypoglycémie persistante afin de proposer une prise en charge spécifique. -Pour les nouveau-nés dont on suspecte un trouble d'hypoglycémie congénitale et pour les nourrissons et enfants plus âgés dont le trouble d'hypoglycémie est confirmé, nous recommandons que l'objectif du traitement soit de maintenir une concentration de glycémie >70 mg/dL (3,9 mmol/L). -Pour les nouveau-nés à haut risque sans trouble d'hypoglycémie congénitale suspecté, nous suggérons que l'objectif du traitement soit de maintenir une concentration de glycémie >50 mg/dL (>2,8 mmol/L) pour ceux âgés de <48 heures et >60 mg/dL (>3,3 mmol/L) pour ceux âgés de >48 heures.

1 mmol/L à 3 mmol/L devraient être mises en œuvre dans tous les centres d'accouchement et de soins aux nouveau-nés. -Dans les 72 heures suivant la naissance, les nourrissons à risque dont la glycémie mesurée est <2,6 mmol/L (en supposant une alimentation efficace) nécessitent une intervention. Les nourrissons symptomatiques dont la glycémie est <2,6 mmol/L doivent être traités immédiatement, avec une recherche simultanée de la cause sous-jacente et une prise en charge appropriée. -Afin d'augmenter l'apport calorique et avant de commencer l'administration de dextrose par voie intraveineuse (IV), une supplémentation entérale doit être fournie aux nourrissons asymptomatiques dont la glycémie se situe entre 1,8 mmol/L et 2,5 mmol/L. Les taux doivent être revérifiés 30 minutes plus tard pour identifier une hypoglycémie persistante. -Les nourrissons hypoglycémiques symptomatiques et asymptomatiques qui n'ont pas répondu à la supplémentation entérale doivent être traités avec une solution de dextrose IV. -Le gel de dextrose peut être une alternative au traitement IV pour les nourrissons asymptomatiques dont la glycémie est <2,6 mmol/L et doit être administré conjointement avec une supplémentation entérale. Chez les nourrissons symptomatiques, le gel de dextrose peut être utilisé comme mesure temporaire pour augmenter la glycémie en attendant d'établir un bolus et une perfusion IV de dextrose.	-Nous recommandons une approche individualisée de la prise en charge avec un traitement adapté au trouble spécifique, en tenant compte de la sécurité du patient et des préférences de la famille. Déclaration de meilleure pratique non évaluée.
--	--

-Les nourrissons présentant une hypoglycémie qui persiste au-delà des 72 premières heures suivant la naissance devraient faire l'objet d'une enquête plus approfondie lorsque les taux de glucose demeurent à 2,8 mmol/L. Un échantillon critique devrait être prélevé. -Les nourrissons présentant une hypoglycémie persistante (au-delà de 72 heures après la naissance) devraient avoir une cible de glucose thérapeutique de 3,3 mmol/L. -Avant la sortie de l'hôpital, les nourrissons souffrant d'hypoglycémie persistante devraient avoir un jeûne de 5 à 6 heures, tout en maintenant un taux de glycémie de 3,3 mmol/L pour assurer la sécurité à la maison.	
--	--

III. Enquête étiologique

Les nourrissons souffrant d'hypoglycémie dans les 72 heures suivant la naissance ne nécessitent généralement pas d'examen, sauf en cas de suspicion clinique d'une affection sous-jacente présentant un risque d'hypoglycémie persistante, récurrente ou grave [8].

Les nourrissons dont l'hypoglycémie persiste au-delà de 72 heures doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie. Lorsqu'une lecture de glycémie <2,8 mmol/L est obtenue au-delà de la période de transition, un échantillon critique doit être prélevé dès que possible [8].

Un bilan complémentaire doit être réalisé en collaboration avec des spécialistes en endocrinologie et en erreurs innées du métabolisme.

Le bilan doit comprendre une confirmation du glucose plasmatique, du bêta-hydroxybutyrate, du bicarbonate, du lactate, des acides gras libres, de l'insuline, de l'hormone de croissance, du cortisol, de la carnitine et du profilage de l'acylcarnitine.

Lorsque les échantillons critiques d'hypoglycémie ne sont pas disponibles, l'épreuve de jeûne contrôlée est une alternative utile pour induire une hypoglycémie [296]. Cependant, l'épreuve doit être réalisée dans un centre expérimenté sous une surveillance stricte.

Chez les patients présentant des troubles de l'oxydation des acides gras ou des défauts du métabolisme de la carnitine, le test de jeûne pourrait induire une arythmie mortelle. Par conséquent, avant le test, il convient d'obtenir un profil sérique d'acylcarnitine par spectrométrie de masse en tandem, car cela permet d'identifier la plupart de ces troubles, même en l'absence de jeûne.

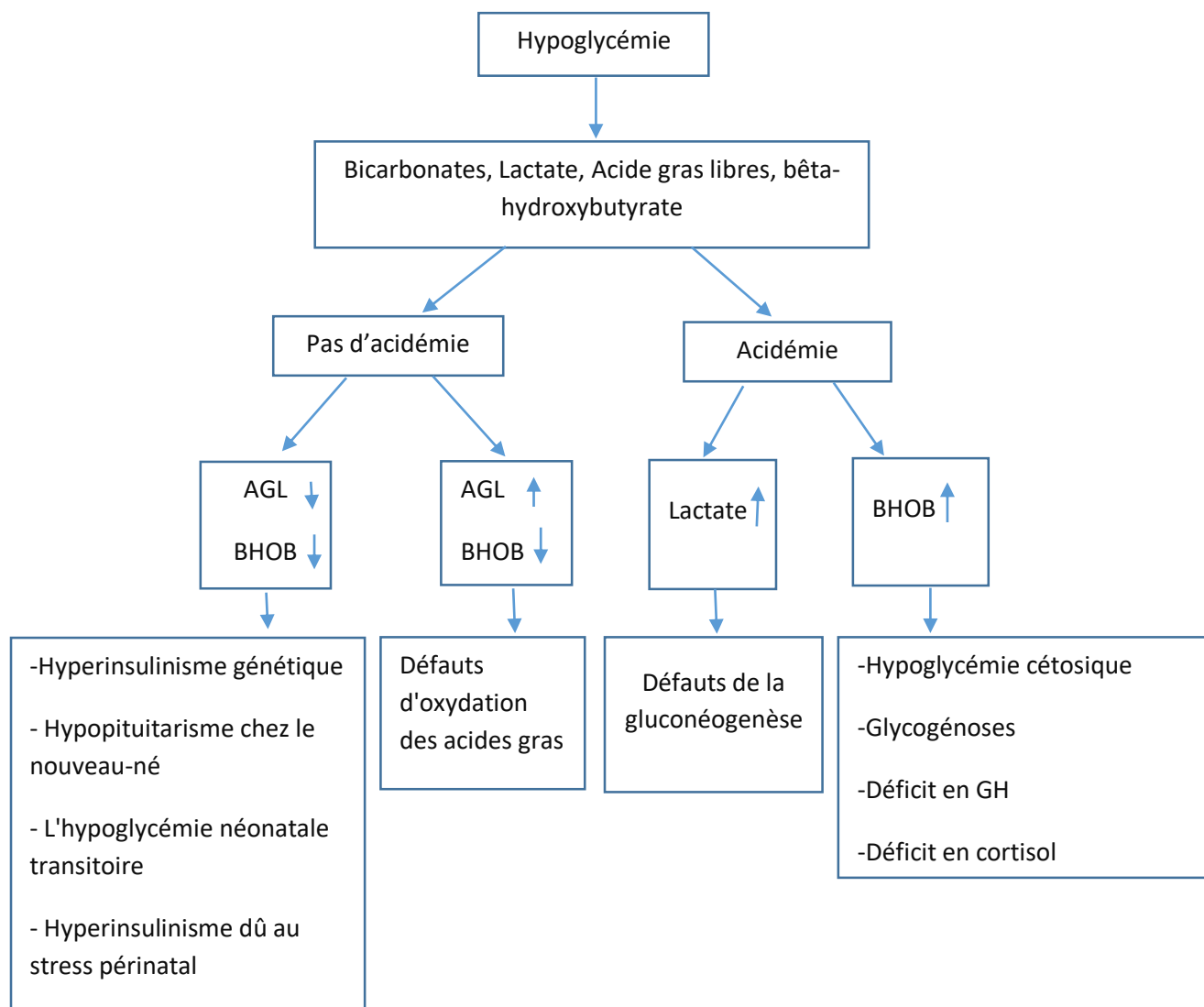


Figure 21 : Algorithme montrant comment les principales catégories d’hypoglycémie peuvent être déterminées à l’aide de l’information provenant de l’échantillon critique [290].

AGL : Acides gras libres ; BHOB : bêta-hydroxybutyrate

Tableau 9 : Bilans complémentaires à visée étiologique dans les hypoglycémies néonatales [89].

<i>Prélèvement</i>	<i>Pathologie recherchée</i>	<i>Tube Conditions</i>	<i>Normes</i>
<i>Glycémie veineuse</i>	Confirmation	Prélèvement à faire en Bouchon gris	Selon contexte
		hypoglycémie, avant resucrage	
<i>Insuline</i>	Hyperinsulinisme	Prélèvement à faire en Bouchon violet -4 °C	Indosable
<i>Peptide C</i>	Administration occulte d'insuline	Prélèvement à faire en Bouchon violet -4 °C	Indosable
<i>GH</i>	Déficit somatotrope	Prélèvement à faire en Bouchon jaune avec gel	> 20 mUI/L
<i>Cortisol</i>	Déficit corticotrope	Prélèvement à faire en Bouchon jaune avec gel	> 20 mg/dL
<i>CAO urinaire</i>	Déficit de la bêta oxydation des acides gras	Urine – bouchon jaune	
<i>Bandelette urinaire</i>		Prélèvement à faire en Recherche de corps cétoniques Bouchon vert	Positif à jeun
<i>Profil plasmatique des acylcarnitines T41</i>	Hypopituitarisme	Bouchon jaune avec gel	> 15 pmol/L
<i>IGF1</i>		Bouchon jaune avec gel	> 10–20 ng/mL
<i>ACTH</i>	Insuffisance surrénalienne	Bouchon violet -4 °C Congélation	< 50 pg/Ml
<i>Lactate</i>	Cytopathie mitochondriale	Bouchon gris ou seringue de gaz du sang	< 2 mmol/L

GH : Hormone de croissance ; CAO : chromatographie des acides organiques ; T41 : Thyroxine libre ; IGF1 : Insulin- like growth factor 1 ; ACTH : Hormone corticotrope

IV. Démarche devant hypoglycémie hyperinsulinémique (HH)

L'HH se manifeste le plus souvent au cours de la période néonatale, mais elle peut également se manifester pendant la petite enfance, l'enfance et même l'âge adulte [297], [298].

Le diagnostic précoce de l'HH est d'une importance fondamentale pour prévenir les lésions cérébrales dues à l'hypoglycémie. Par conséquent, les cliniciens doivent toujours être conscients de reconnaître l'HH et de prendre en charge ces patients. Chez tout patient présentant une hypoglycémie récurrente ou persistante, l'HH doit être suspectée et des échantillons critiques au moment des épisodes hypoglycémiques doivent être collectés.

Il n'existe pas de définition précise de l'HH transitoire, mais si l'hypoglycémie se résout spontanément en quelques jours (ou jusqu'à une semaine), elle peut être considérée comme transitoire.

L'HH est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie hypocétosique persistante chez les nouveau-nés et les nourrissons et elle est associée à un risque important de lésions cérébrales permanentes [106].

L'hyperinsulinisme (HI) congénital est la cause la plus fréquente d'hypoglycémie persistante chez les nouveau-nés et les nourrissons [9].

Tableau 10 : Critères diagnostiques de l'hypoglycémie hyperinsulinémique (à une glycémie < 50 mg/dL) [299]

1) Insuline dans le sang	> 1 μU/mL
2) Réponse glycémique par 0,5-1 mg de glucagon (IM, IV) *	> 30 mg/dL (15–45 min)
3) Taux de perfusion de glucose pour maintenir la normo glycémie (mg/kg/min)	> 7 (avant 6 mois) 3-7 (après 6 mois) > 3 (adulte)
[Conclusions favorables]	
β-hydroxybutyrate (BHB) sanguin **	< 2 mmol/L (2000 μmol/L)
Acides gras libres dans le sang (FFA, NEFA) **	< 1,5 mmol/L (1,5 mEq/L)

*Le glucagon peut être administré par voie intraveineuse à raison de 0,03 mg/kg.

** Lorsque le β -hydroxybutyrate (BHB) est faible et que les acides gras libres (AGL) sont élevés, des troubles de l'oxydation des acides gras ou des défauts du métabolisme de la carnitine doivent être exclus. Dans les 48 heures suivant la naissance, le BHB et les AGL sont difficiles à évaluer en raison de l'état physiologique hyperinsulinémique. Dans certains cas, l'hyperinsulinémie peut ne pas être la seule cause de l'hypoglycémie et d'autres comorbidités doivent être envisagées.

➤ **Des directives de pratique clinique concernant l'hyperinsulinisme congénital (hypoglycémie hyperinsulinémique congénitale), créées grâce à une collaboration entre la Société Japonaise d'Endocrinologie Pédiatrique et la Société Japonaise des Chirurgiens Pédiatriques, ont été publiées en 2017. Les recommandations, qui s'adressent aux patients de moins de 18 ans, sont les suivantes [299] :**

• Lorsque le diagnostic d'hypoglycémie hyperinsulinémique est posé, l'hyperinsulinémie acquise doit être exclue par les éléments suivants :

- Antécédents de dérivation gastrique, de fundoplication pour reflux gastro-œsophagien et d'utilisation d'insuline ou d'agents hypoglycémisants oraux pour le diabète sucré.

- Le rapport insuline sanguine/C-peptide.

- Les anticorps anti-insuline.

- Les études d'imagerie du pancréas (tomographie assistée par ordinateur [CT] avec contraste, imagerie par résonance magnétique [IRM] avec contraste, échographie endoscopique).

• Les objectifs du traitement doivent être fixés à une glycémie supérieure à 70 mg/dL en cas d'hyperinsulinisme congénital.

• Le seuil de glycémie permettant d'éviter les séquelles neurologiques ne peut pas être fixé car il est spécifique au patient.

• En ce qui concerne le traitement de première intention, maintenir la glycémie au-dessus de la plage cible par une perfusion continue de glucose.

• Lorsque la glycémie n'est pas maintenue par une perfusion continue de glucose ou lorsqu'il est difficile d'interrompre la perfusion de glucose pendant une période prolongée, un essai de 5 jours de diazoxide oral, en 2 ou 3 doses divisées, à raison de 5-15 mg/kg/j, doit être tenté, sauf contre-indication d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension pulmonaire.

• Pendant le traitement au diazoxide, le patient doit suivre un régime d'autosurveillance du glucose afin de détecter les épisodes d'hypoglycémie ; de plus, une numération globulaire complète (NFS), une analyse chimique du sang et un examen physique doivent être effectués afin de détecter les effets indésirables fréquents, tels que l'hypertrichose, la tachycardie ou l'œdème.

• Lorsque la normoglycémie n'est pas atteinte par le traitement de première intention et que la perfusion continue de glucose ne peut être arrêtée, un traitement de deuxième intention doit être initié.

- Chez les patients ne répondant pas au diazoxide, l'octréotide sous-cutané, le glucagon intraveineux (IV) et l'antagoniste calcique oral doivent être successivement essayés comme traitements de seconde intention.

- Les glucocorticoïdes ne sont pas recommandés comme traitement de deuxième intention.

- Chez les patients qui ne répondent pas au diazoxide, un diagnostic étiologique doit être effectué.

- Chez les patients ne répondant pas au diazoxide, une analyse mutationnelle des gènes des canaux K ATP (ABCC8, KCNJ11) doit être effectuée.

- Chez les patients ne répondant pas au diazoxide, une tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-L-3,4-dihydroxyphénylalanine (18F-DOPA) doit être réalisée.

- Une pancréatectomie partielle doit être réalisée lorsqu'une lésion focale dans le corps-queue du pancréas est identifiée par la TEP au 18F-DOPA et que la glycémie ne peut être stabilisée par un soutien nutritionnel et le diazoxide.

- Une pancréatectomie partielle doit être envisagée lorsqu'une lésion focale dans la tête du pancréas est identifiée par la TEP au 18F-DOPA et que la glycémie ne peut pas être stabilisée par un soutien nutritionnel et du diazoxide.

- Envisager une pancréatectomie pour une lésion diffuse diagnostiquée par analyse mutationnelle ou par 18F-DOPA-PET/TDM qui résiste au traitement médical, y compris aux traitements de seconde ligne.

- Il est souhaitable d'éviter une pancréatectomie de plus de 95%.

- Lorsqu'une lésion focale ne peut être identifiée par inspection visuelle ou par palpation, des biopsies peropératoires doivent être prélevées dans plusieurs parties du pancréas pour un diagnostic rapide par coupe congelée.

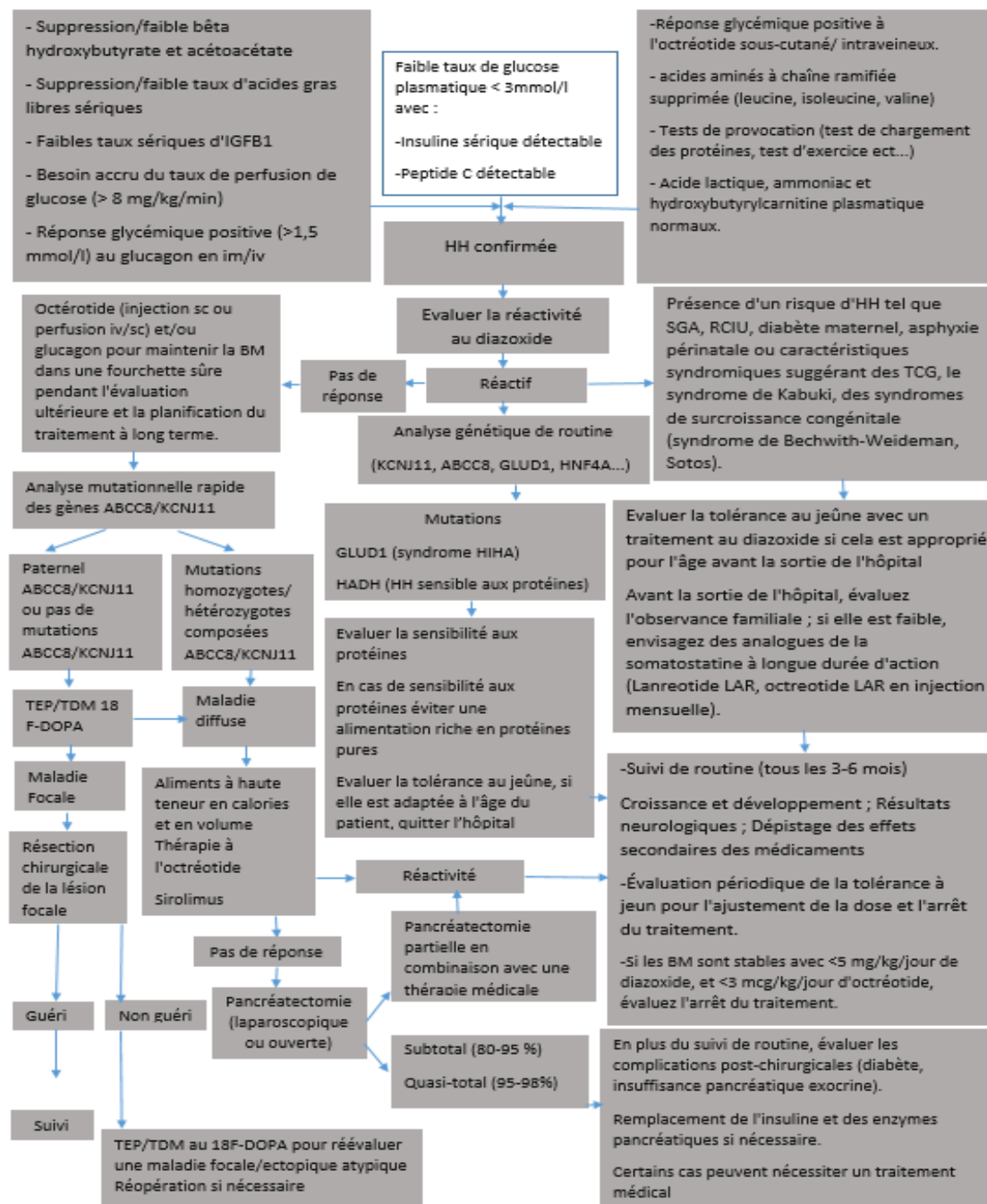


Figure 22 : Algorithme pour le diagnostic et la prise en charge de l'hyperglycémie hyperinsulinique [106].

LAR : long acting release (libération prolongée) ; RCIU : Retard de croissance intra-utérin ; SGA : small for gestationnel age (petit pour l'âge gestationnel) ; TCG : Troubles congénitaux de glycosylation ; PET/TDM au 18F-DOPA : 18F-fluoro-L-dihydroxyphénylalanine-tomographie par émission de positons/ tomographie par ordinateur ; BM : Capillary blood glucose (Glycémies capillaires).

V. Evolution de CHI [105]

1. CHI sous traitement médical

La majorité des patients atteints d'hyperinsulinisme de forme focale ou diffuse présenteront une amélioration spontanée mais lente de leur maladie, même en l'absence de la chirurgie, permettant une diminution progressive de la prise en charge médicamenteuse et diététique.

Chez la plupart des patients, il est possible d'arrêter tous les traitements durant l'enfance, du fait d'une rémission totale de l'hyperinsulinisme à cause de l'apoptose progressive des cellules β hyperfonctionnelles.

Les patients ayant un hyperinsulinisme réactif au diazoxide et de découverte néonatale, ont une amélioration de leur équilibre glycémique qui aboutit à un arrêt de ce médicament avant l'âge de 2 ans sans récurrence d'hypoglycémie. Cependant les patients chez qui le diagnostic a été fait après quelques mois de vie, conservent ce traitement médicamenteux pendant de nombreuses années, voire à vie.

Les patients résistants au diazoxide ont recours un traitement prolongé.

2. CHI traité chirurgicalement

Les patients atteints d'une forme focale sont guéris immédiatement après la chirurgie d'exérèse du foyer d'hyperplasie pancréatique. L'extension de la pancréatectomie étant limitée, moins d'1/3 du pancréas, le risque du diabète n'a pas été observé.

Les patients atteints d'une forme diffuse qui peuvent avoir une pancréatectomie sub-totale ont un résultat imprévisible à court terme (persistance des hypoglycémies, normo-glycémie ou diabète). Cependant, ils évoluent progressivement vers un diabète insulino-requérant, qui apparaît le plus souvent avant l'âge de 15 ans.

VI. Suivi [105]

Les consultations doivent être rapprochées chez le nouveau-né et chez le nourrisson, également en cas de complications, d'équilibre glycémique insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement. Le rythme des consultations dépend aussi de l'âge du patient.

Le suivi doit être régulier, chaque mois au moment de l'instauration du traitement, puis adapté à la sévérité de la maladie et à son évolution :

- En cas de traitement par le diazoxide seul, le contrôle doit être réalisé tous les 3 mois chez le nourrisson, tous les 6-12 mois chez l'adulte, en hospitalisation ou en consultation selon l'équilibre glycémique.

- En cas d'hyperinsulinisme résistant au diazoxide, le contrôle doit se faire tous les 3 - 6 mois au minimum. La consultation spécialisée sera réalisée au cours d'une hospitalisation de bilan programmé.

Ces hospitalisations et consultations permettent d'adapter le traitement selon les glycémies observées, de dépister des complications et poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et de ses parents.

A chaque consultation, il faut analyser les résultats de glycémies capillaires et/ou veineuses ; surveiller la croissance staturale et pondérale (incluant l'IMC), la tension artérielle ; surveiller l'adhésion au traitement et dépister les affections intercurrentes.

VII. Conseil génétique [105]

Les couples qui ont eu un enfant atteint d'un CHI peuvent profiter d'un conseil génétique pour les grossesses ultérieures, avec un spécialiste de l'hyperinsulinisme.

Le risque de récurrence de CHI à chaque nouvelle grossesse dépend de la forme du CHI, de son mode de transmission, et ne peut être évalué qu'en cas de mutation identifiée.

En cas de forme :

- Focale, le risque de récurrence est d'environ 1/1200.
- Diffuse avec un mode de transmission autosomique récessif, le risque est de ¼.

- Diffuse avec un mode de transmission autosomique dominant le risque est de $\frac{1}{2}$.
- Diffuse avec une mutation dominante de novo, le risque est imprévisible, en raison du risque de mosaïque germinale.
- Atypique (la mutation est survenue de novo, et n'est présente que dans une portion du pancréas du patient), le risque est négligeable.

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

Chaque nouvel enfant du couple devra bénéficier d'une surveillance des glycémies capillaires durant les 3 à 5 premiers jours de vie, pour dépister d'éventuelles hypoglycémies et permettre ainsi une prise en charge rapide et adaptée en fonction du protocole rédigé par le centre spécialisé.



Conclusion

Il est difficile de définir l'hypoglycémie néonatale à partir d'une seule valeur de glycémie.

Les nouveau-nés peuvent présenter des symptômes d'hypoglycémie dans les 48 à 72 heures suivant la naissance, la glycémie étant plus basse que celle estimée normale chez les adultes.

Il est fondamental de préciser les nouveau-nés à risque d'hypoglycémie en maternité et d'assurer des mesures de prévention et de surveillance.

Il est essentiel de différencier les nouveau-nés asymptomatiques et symptomatiques car les seuils d'interventions sont différents.

Lorsque le niveau de la glycémie nécessite la mise en place de mesures thérapeutiques, celles-ci représentent une urgence. Les mesures doivent débuter dans les plus brefs délais pour limiter le risque potentiel de séquelles neurologiques. Si la situation ne correspond pas à celle d'une hypoglycémie transitoire, une enquête étiologique doit être démarrée pour identifier la cause et traiter adéquatement.

Le CHI constitue la principale cause commune de l'hypoglycémie néonatale persistante sévère, ainsi la compréhension des bases moléculaires de la maladie qui impliquent des défauts dans des gènes clés (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF1A, HNF4A, UCP2, HK1, PGM1, PMM2 et FOXA2) qui régulent la sécrétion d'insuline est essentielle.

L'analyse génétique rapide, l'imagerie par 18F-DOPA-PET/CT, des nouvelles thérapies médicales potentielles et le développement des techniques chirurgicales ont amélioré la prise en charge et l'issue de la maladie.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier la base moléculaire sous-jacente de CHI, particulièrement chez les patients sensibles au diazoxide.

De nouvelles techniques d'imagerie disponibles en routine devraient être développées afin que les patients du monde entier puissent y avoir accès.



Résumés

Résumé

Titre : Hypoglycémie néonatale persistante : Difficultés diagnostiques et conduite à tenir (A propos d'une observation)

Auteur : Niima CHRIKI

Rapporteur : Professeur Ahmed GAOUZI

Mots clés : Hypoglycémie – Hyperinsulinisme – Nouveau-né – Mutations génétiques – Diazoxide.

L'Hypoglycémie néonatale est le problème métabolique le plus courant chez les nouveau-nés. Elle est définie par un taux de glucose plasmatique inférieur à 30 mg/dL (1,65 mmol/L) dans les 24 premières heures de vie et inférieur à 45 mg/dL (2,5 mmol/L) au-delà.

Les nourrissons peuvent être asymptomatiques ou avoir des symptômes neurologiques qui mettent leur vie en danger. Un dépistage chez les nouveau-nés asymptomatiques ayant des facteurs de risque pour l'hypoglycémie est essentiel afin de démarrer la thérapie d'urgence et prévenir les séquelles neurologiques.

Au-delà d'une période de transition de 48 à 72 heures après la naissance, si l'hypoglycémie persiste, les investigations doivent commencer pour identifier la cause de l'hypoglycémie néonatale persistante.

Il n'existe pas un consensus international pour la gestion d'hypoglycémie néonatale. Cependant, on a rapporté les recommandations de la société canadienne de pédiatrie et celles de la société d'endocrinologie pédiatrique.

Nous rapportons dans ce travail une observation originale d'hypoglycémie néonatale persistante chez un enfant colligé au service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat, ayant été diagnostiqué et suivi sur une période de deux ans. L'observation se caractérise par un retard diagnostic et des difficultés du maintien de la glycémie dans les normes, ce qui a engendré des complications neurologiques irréversibles.

La mutation retrouvée, dans notre cas, est une mutation autosomique récessive du gène ABCC8 ; codant pour la sous-unité SUR1 qui forme le canal potassique sensible à l'ATP dans les cellules bêta du pancréas. Elle constitue la cause la plus fréquente d'hyperinsulinisme congénital.

L'étude moléculaire détermine la forme histologique de la maladie. Chez notre patiente, elle a conclu à une forme diffuse qui fait appel à des nouvelles thérapies.

La prise en charge d'hyperinsulinisme congénital nécessite une structure spécialisée et des moyens diagnostiques avancés.

Abstract

Title : Persistent neonatal hypoglycemia : Diagnostic difficulties and management (About an observation).

Author : CHRIKI Niima

Reporter : Professor Ahmed Gaouzi

Keywords : Hypoglycemia - Hyperinsulinism - Neonates - Genetic mutations –Diazoxide

Neonatal hypoglycemia is the most common metabolic problem in newborns. It is defined as a plasma glucose level of less than 30 mg/dL (1.65 mmol/L) in the first 24 hours of life and less than 45 mg/dL (2.5 mmol/L) beyond that.

Infants may be asymptomatic or have life-threatening neurologic symptoms. Screening of asymptomatic newborns with risk factors for hypoglycemia is essential to initiate emergency therapy and prevent neurologic sequelae.

Beyond a transition period of 48 to 72 hours after birth, if hypoglycemia persists, investigations should begin to identify the cause of the persistent neonatal hypoglycemia.

There is no international consensus for the management of neonatal hypoglycemia. However, recommendations from the Canadian Paediatric Society and the Paediatric Endocrine Society have been reported.

We report, in this work, an original observation of persistent neonatal hypoglycemia in a child collected in the department of pediatric endocrinology at children's hospital in Rabat, having been diagnosed and followed over a period of two years. The observation is characterized by a delay in diagnosis and difficulties in maintaining blood sugar levels within the norms, which led to irreversible neurological complications.

The mutation found in our case is an autosomal recessive mutation of the ABCC8 gene ; coding for the SUR1 subunit that forms the ATP-sensitive potassium channel (K⁺ATP) in pancreatic beta cells. It is the most common cause of congenital hyperinsulinism.

The molecular study determines the histological form of the disease. In our patient, it concluded to a diffuse form which calls for new therapies.

The management of congenital hyperinsulinism requires a specialized structure and advanced diagnostic methods.

ملخص

العنوان: انخفاض معدل السكري الدائم في الدم عند حديثي الولادة: صعوبات التشخيص وطرق العلاج (حول حالة)

المؤلف: نعمة اشريقي

المقرر: الأستاذ أحمد الكاوري

الكلمات الأساسية: انخفاض السكر في الدم - فرط إنتاج الأنسولين - حديثي الولادة - الطفرات الوراثية - ديازوكسيد

يعتبر نقص السكر في الدم من الأمراض الإستقلابية الأكثر شيوعاً عند حديثي الولادة. يعرف بمعدل السكري في الدم أقل من 30 ملغ / ديسيلتر في 24 ساعة الأولى من العمر، وأقل من 45 ملغ/ديسيلتر بعد ذلك.

من الممكن أن يصاحب هذا النقص أعراضاً عصبية تهدد حياة الرضع، كما بالإمكان أن لا تظهر أية أعراض مرضية. هذا يجعل التحري عن وجود نقص السكر في الدم عند حديثي الولادة لعوامل خطر الإصابة بهذا المرض خطوة أساسية للتمكن من التدخل الطبي السريع وحماية جهازهم العصبي من الأضرار.

بعد مرور فترة انتقالية تتراوح بين 48 و 72 ساعة بعد الولادة، إذا استمر انخفاض معدل السكري في الدم، ينبغي أن تبدأ التحقيقات في تحديد سبب استمرار هذا الانخفاض لدى حديثي الولادة.

لا يوجد توافق دولي في الآراء بشأن التدخل والعلاج الفوري لنقص سكر الدم لدى حديثي الولادة. غير أنه قمنا بالتحدث عن توصيات من طرف الجمعية الكندية لطب الأطفال وجمعية طب الغدد للأطفال.

في هذا البحث، قمنا بدراسة حالة مرضية لانخفاض معدل السكر المستمر في الدم لدى طفلة في وحدة طب الغدد لدى الأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط، تم تشخيصها ومتابعتها على مدى سنتين. وتتسم الحالة بتأخر التشخيص وصعوبات في الحفاظ على مستويات السكر في الدم ضمن المعايير، مما أدى إلى مضاعفات عصبية مستديمة.

الطفرة التي تم العثور عليها في حالتنا هي طفرة صبغية متنحية للمورثة التي ترمز إلى الوحدة الفرعية المشكلة لقناة البوتاسيوم الحساسة للأدينوسين ثلاثي الفوسفات في الخلايا البنكرياسية. تعد هذه الطفرة الأكثر شيوعاً في فرط إفراز الأنسولين الوراثي.

الدراسة البيولوجية الجزيئية تمكن من تحديد النوع النسيجي للمرض. تم تحديد النوع المنتشر الذي يحتاج أدوية طبية جديدة عند الحالة المذكورة في هذا البحث.

يستدعي علاج فرط إفراز الأنسولين الوراثي وحدة متخصصة ووسائل تشخيص متطورة.



Bibliographie

- [1] « **Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G.** (1986). Plasma glucose values in normal neonates : a new look. *Journal of Pediatrics* ; 109 :114e7 ».

- [2] **D. H. Adamkin.** (2017) « Neonatal hypoglycemia », *Seminars Fetal. Neonatal Medicine.*, volume 22, n° 1, page 36-41,

Doi : 10.1016/j.siny.2016.08.007.

- [3] « **Adamkin DH** (2005). Update on neonatal hypoglycemia. *Archs Perinatal Medicine* ; 11: 13e5 ».

- [4] « **Cryer PE.** (2013). Hypoglycemia in diabetes : Pathophysiology, prevalence, and prevention. 2nd ed. Alexandria (VA) : American Diabetes Association ».

- [5] **P. S. Thornton et al.** (2015) « Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children », *Journal Pediatrics*, volume. 167, n° 2, page. 238-245.2015,

Doi : 10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

- [6] « **Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al.** (2009). Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders : an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal Clinical Endocrinology Metab* ; 94:709-28 ».

- [7] **V. R. Kallem, A. Pandita, et G. Gupta.** (2017) « Hypoglycemia : When to Treat ? », *Clinical Medicine Insights Pediatr.*, volume. 11, p. 117955651774891,

Doi : 10.1177/1179556517748913.

- [8] **M. R. Narvey et S. D. Marks.** (2019). « The screening and management of newborns at risk for low blood glucose », *Paediatr. Child Health*, volume. 24, n° 8, page. 536-544,

Doi : 10.1093/pch/pxz134.

- [9] **D. D. De Leon et C. A. Stanley.** (2017). « Congenital Hypoglycemia Disorders : New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes : Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016 », *Pediatr. Diabetes*, volume. 18, n° 1, page. 3-9,
Doi : 10.1111/pedi.12453.
- [10] « **Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM et al.** (2005). Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith- Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic β -cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Journal Clinical Endocrinology Metab* 90: 4376– 4382 ».
- [11] « **Baujat G, Rio M, Rossignol S et al.** (2004).Paradoxical NSD1 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome and 11p15 anomalies in Sotos' syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 715–720 ».
- [12] « **de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S et al.** (1999). Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency : a new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *Journal Pediatric* ; 135: 379–383 ».
- [13] « **Bruninig GJ. Recent.** (1990). advances in hyperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Current Opinion Pediatrics* ; 2:758–65 ».
- [14] « **Glaser B, Thornton PS, Otonkoski T, Junien C.** (2000). The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* ; 82:79–86. »
- [15] « **de Lonlay P, Fournet JC, Touati G et al.** (2002) Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *European Journal Pediatrics* ; 161:37–48 ».
- [16] « **Nestorowicz A, Glaser B, Wilson BA et al.** (1998). Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism. *Human Molecular Genetics* ; 7:1119–28. »

- [17] « **Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ.** (2004). Hyperinsulinism in infancy : from basic science to clinical disease. *Physiological Reviews* ; 84:239–275 ».
- [18] **K. Hussain**, « Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy », *Horm. Research Paediatrics.*, volume. 69, n° 1, page. 2-13, 2008,
Doi : 10.1159/000111789.
- [19] « **Rahier J, Guiot Y, Sempoux C.** (2002). Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy : a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Archives Disease Childhood Fetal Neonatal Ed* ; 82 :F108–F112 ».
- [20] « **Kapoor R, James C, Hussain K.** (2009). Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *National Clinical Practice Endocrinol Metab* ; 5:101–12 ».
- [21] « **W A Dorland.** (1994). *Dorlandk Illustrated Medical Dictionay*, 28th edition (Philadelphia : W B Saunders Co) 12 18, 1402. »
- [22] **S. Navarro.** (2014). « Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas », *Gastroenterol. Hepatol.*, volume. 37, n° 9, page. 527-534,
Doi : 10.1016/j.gastrohep.2014.06.007.
- [23] « **Gore**, “Normal anatomy and examination techniques,” first edition 2096-2 1 1 I ».
- [24] « **Laidlaw GF.** (1938). Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *American Journal Pathology*. 14:125-34 ».

- [25] « **McQuarrie I.** (1954). Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants ; clinical significance of problem and treatment. *AMA American Journal Diseases Child* ; 87:399–428. »
- [26] « **Cochrane WA, Payne WW, Simpkins MJ, Woolf LI.** (1956) Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *Journal Clinical Investigations* ; 35:411– 422. »
- [27] « **Yalow RS, Berson SA.** (1960). Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *Journal Clinical Investigations* ; 39:1157–1175. »
- [28] « **Drash A, Wolff F.** (1964). Drug therapy in leucine-sensitive hypoglycemia. *Metabolism*. 13:487–492. »
- [29] « **Yakovac WC, Baker L, Hummeller K.** (1971). Cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *Journal Pediatrics*. 79:226–231. »
- [30] « **Rahier J, Wallon J, Henquin JC.** (1981). Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. *Diabetologia*. 20 : 540–546. »
- [31] « **Palladino AA, Stanley CA.** (2011). Nesidioblastosis no longer ! It's all about genetics. *Journal Clinical Endocrinology Metab*. 96 :617–619. »
- [32] « **Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al.** (1995). Cloning of the β cell high-affinity sulfonylurea receptor : a regulator of insulin secretion. *Science*. 268:423–426. »
- [33] « **Nestorowicz A, Inagaki N, Gonoi T, et al.** (1997). A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes*. 46:1743–1748. »

[34] **L. J. Skandalakis, J. S. Rowe, S. W. Gray, et J. E. Skandalakis**, « Surgical Embryology and Anatomy of the Pancreas », *Surg. Clin. North Am.*, volume. 73, n° 4, page. 661-697, août 1993,

Doi : 10.1016/S0039-6109(16)46080-9.

[35] « **T Brown**, “Alterations in function of the gallbladder and exocrine pancreas,” in *Perspectives on Pathophysiology*, first ed, L E Copstead, edition (Philadelphia : W B Saunders Co, 1995) 748 ».

[36] **P. S. Leung**. (2010) « Overview of the Pancreas », in *The Renin-Angiotensin System : Current Research Progress in The Pancreas*, volume. 690, Dordrecht : Springer Netherlands, 2010, page 3-12.

[37] « **Longnecker DS, Gorelick F, Thompson ED** (2018). Anatomy, histology, and fine structure of the pancreas. In : *Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH et al (eds) The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*, 3rd edition John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ, pp 10–23 ».

[38] « **Saisho Y, Butler AE, Meier JJ et al** (2007). Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clinical Anat* 20(8) :933– 942.

<https://doi.org/10.1002/ca.20543> ».

[39] «**Richard L.Drake Wayne Vogl Adam W.M. Mitchell**. Gray’s anatomie pour les étudiants ».

[40] **RANK H NETTER, M.D** .*Atlas d’anatomie humaine, 3ème édition Masson*.

[41] **CHEVREL J.P**. *Anatomie clinique, Tome2.3ème édition Springer*.

[42] « **FRANK H. NETTER, MD** *ATLAS D’ANATOMIE HUMAINE, 6eme edition*. »

- [43] **P. S. Leung.** (2010). « Physiology of the Pancreas », in *The Renin-Angiotensin System : Current Research Progress in The Pancreas*, vol. 690, Dordrecht : Springer Netherlands, 2010, page. 13-27.
- [44] « **Kulkarni RN.** (2004). The islet β -cell. *Int J Biochem Cell Biol* 36:365–371 »
- [45] « Cours ». <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie/medicales/enseignement/histologie9/site/html/4.html>
- [46] « **Williams JA and Goldfine ID.** (1985). The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* 34:980–986, 1985 ».
- [47] « **Melloul D, Marshak S, Cerasi E.** (2002). Regulation of insulin gene transcription. *Diabetologia* ; 45:309–26. »
- [48] **C. Magnan et A. Ktorza.** (2005). « Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique », *EMC - Endocrinol.*, volume. 2, n° 4, page. 241-264,
Doi : 10.1016/j.emcend.2005.07.001.
- [49] « **Malaisse WJ, Malaisse-Lagae F, Sener A, Hellerstrom C.** (1985). Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic B-cell. *Biochem J* ; 227:995– 1002. »
- [50] « **Prentki M, Matschinsky FM.** (1987). Ca^{2+} , cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. *Physiol Review* ; 67:1185–248. »
- [51] « **Dunlop ME, Larkins RG.** (1988). GTP- and inositol 1, 4,5- trisphosphate-induced release of $^{45}\text{Ca}^{2+}$ from a membrane store co-localized with pancreatic islet-cell plasma membrane. *Biochem J* ; 253:67–72. »

- [52] « **Prentki M, Wollheim CB.** (1984). Cytosolic free Ca^{2+} in insulin secreting cells and its regulation by isolated organelles. *Experientia* ; 40:1052–60. »
- [53] « **Aizawa T, Komatsu M, Asanuma N, Sato Y, Sharp GW.** (1998). Glucose action 'beyond ionic events' in the pancreatic beta cell. *Trends Pharmacological Sciences* ; 19:496–9. »
- [54] « **Helman A, Amira R, Nicolaïdis S, Assan R.** (1980). Glucagon release induced by ventrolateral hypothalamic stimulation in the rat. *Endocrinology* ; 106:1612–9. »
- [55] « **Opara EC, Garfinkel M, Hubbard VS, Burch WM, Akwari OE.** (1994). Effect of fatty acids on insulin release : role of chain length and degree of unsaturation. *American Journal Physiol*
; 266(4Pt1) : E635–E639. »
- [56] « **Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, et al.** (1997).The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *Journal Clinical Investigations* ; 100:398–403. »
- [57] « **Deeney JT, Gromada J, Hoy M, Olsen HL, Rhodes CJ, Prentki M, et al.** (2000).Acute stimulation with long chain acyl- CoA enhances exocytosis in insulin-secreting cells (HIT T-15 and NMRI beta-cells). *Journal Biol Chem* ; 275:9363–8. »
- [58] « **Hwang D, Rhee SH.** (1999). Receptor-mediated signaling pathways : potential targets of modulation by dietary fatty acids. *American Journal Clinical Nutr* ; 70:545–56. »
- [59] « **Berthiaume L, Deichaite I, Peseckis S, Resh MD.** (1994).Regulation of enzymatic activity by active site fatty acylation. A new role for long chain fatty acid acylation of proteins. *Journal Biol Chem* ; 269:6498–505. »

- [60] « **Dunphy JT, Linder ME.** (1998). Signalling functions of protein palmitoylation. *Biochim Biophys Acta* ; 1436:245–61. »
- [61] « **Itoh Y, Kawamata Y, Harada M, Kobayashi M, Fujii R, Fukusumi S, et al.** (2003). Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* ; 422:173–6. »
- [62] « **Grill V, Cerasi E.** (1974). Stimulation by D-glucose of cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate accumulation and insulin release in isolated pancreatic islet of the rat. *Journal Biological Chem* 249:4196–201. »
- [63] « **Assan R, Marre M, Gormley P.** (1938). The amino acids-induced secretion of glucagon. In: Lefebvre P, editor. *Glucagon*. Berlin: Springer Verlag; 1983. Page. 19–39. »
- [64] « **Thorens B.** (2003). Incrétines, sécrétion d'insuline et diabète. *Med/Science* ; 19:8–9. »
- [65] « **Dimitriatis G, Cryer P, Gerich J.** (1985). Prolonged hyperglycaemia during infusion of glucose and somatostatin impairs pancreatic A and B-cell responses to decrements in plasma glucose in normal man. *Diabetologia* ; 28:63–9. »
- [66] « **Kahn FA, Goforth PB, Zhang M, Satin LS.** Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells through a phosphatidylinositol ».
- [67] « **Leibiger IB, Leibiger B, Berggren PO.** (2002). Insulin feedback action on pancreatic beta-cell function. *FEBS Lett* ; 532:1–6. »
- [68] « **Dalle S, Fontes G, Lajoix AD, LeBrigand L, Gross R, Ribes G, et al.** (2002). Miniglucagon (glucagon 19-29) : a novel regulator of the pancreatic islet physiology. *Diabetes* ; 51:406–12. »

- [69] « **Sekine N, Wollheim CB, Fujita T.** (1998). GH signalling in pancreatic beta-cells. *Endocr Journal* ; 45(suppl) :S33–40. »
- [70] « **Galsgaard ED, Gouilleux F, Groner B, Serup P, Nielsen JH, Billestrup N.** (1996). Identification of a growth hormoneresponsive STAT5-binding element in the rat insulin 1 gene. *Mol Endocrinology* ; 10:652–60. »
- [71] « **Seufert J.** (2004) Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* ; 53(suppl1) : S152–8. »
- [72] « **Chan S, Morgan N.** (1995). Molecular analysis of $\alpha 2$ -adrenoreceptor gene expression in rat pancreatic A and B-cells. *Diabetologia* ; 38(suppl1) :504. »
- [73] « **Ahren B.** (2000). Autonomic regulation of islet hormone secretionimplication for health and disease. *Diabetologia* ; 43: 393–410. »
- [74] « **Arimura A, Shioda S.** (1995). Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptors : neuroendocrine and endocrine interaction. *Front Neuroendocrinology* ; 16:53–88. »
- [75] « **Boden G, Sivitz MC, Owen OE, Essa-Koumar N, Landon JH.** (1975). Somatostatin suppresses secretin and pancreatic exocrine secretion. *Science* 190:163–165 ».
- [76] « **Schlegel W, Raptis S, Harvey RF, Oliver JM, Pfeiffer EF.** (1977). Inhibition of cholecystokininpancreaozymin release by somatostatin. *Lancet* 2 :166–168, 1977 ».
- [77] « **Podolsky DK.** (1994). Peptide growth factors in the gastrointestinal tract. In LR Johnson (ed), *Physiology of the gastrointestinal tract*, volume 1, 3rd edition. Raven Press, New York, NY, pp 1–128 ».

- [78] « **Tong J, Utzschneider KM, Carr DB et al.** (2007). Plasma pancreatic polypeptide levels are associated with differences in body fat distribution in human subjects. *Diabetologia* 50:439–442 ».
- [79] « **Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW et al.** (2009). Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas. *Diabetologia* 52:486–493».
- [80] « **De Vriese C and Delporte C. Ghrelin.** (2008). A new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Int J Biochem Cell Biol* 40:1420–1424 ».
- [81] « **Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S et al.** (2002). Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 51:124–129 »
- [82] « **Zhang W, Chen M, Chen X, Segura BJ and Mulholland MW.** (2001). Inhibition of pancreatic protein secretion by ghrelin in the rat. *J Physiol* 537:231–136 »
- [83] « Pediatric Hypoglycemia. (2019) Practice Essentials, Etiology, Epidemiology », <https://emedicine.medscape.com/article/921936-overview#a7>.
- [84] « **Ward Platt M, Deshpande S.** (2005). Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* ; 10(4) :341–50. »
- [85] **M. L. Puchalski, T. L. Russell, et K. A. Karlsen,** (2018). « Neonatal Hypoglycemia », *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.*, volume. 30, n° 4, page. 467-480.
Doi : 10.1016/j.cnc.2018.07.004.
- [86] « **Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al.** (2015). Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia” : mechanism and implications for management. *Journal Pediatrics*, 166(6) :1520–5.e1. »

- [87] « **Devaskar SU, Garg M.** (2015). Disorders of carbohydrate metabolism in the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatalperinatal medicine : diseases of the fetus and infant, volume. 2, 10th edition. Philadelphia : Elsevier Sanders. p. 1434–59 ».
- [88] « **Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al.** (2017). Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 60:636–44. »
- [89] **E. Motte-Signoret.** (2018). « Hypoglycémie néonatale », *Perfect. En Pédiatrie*, volume. 1, n° 1, page. 48-54.
Doi : 10.1016/j.perped.2018.01.012.
- [90] « **Saudubray J-M, Charpentier C.** (1995). Clinical phenotypes : Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th edition. New York : McGraw-Hill Inc : 327-400 ».
- [91] « **Rake JP, Visser G, Labrune P, et al.** (2002) Guidelines for management of glycogen storage disease type I — European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *European Journal Pediatrics* 161Suppl 1 : S112–9 ».
- [92] **G. Touati, M. Brivet, et H. Ogier de Baulny.** (2005). « Anomalies héréditaires du métabolisme du galactose et du fructose », *EMC - Pédiatrie*, volume. 2, n° 1, page 151-161.
Doi : 10.1016/j.emcped.2003.11.001.
- [93] « **Edstrom CS.** (1990). Hereditary fructose intolerance in the vomiting infant. *Pediatrics* 85:600-3. »
- [94] « **Haymond MW.** (1989). Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinology Metab Clinical North American* 18:211-52 ».

- [95] « **Touma EH, Charpentier C.** (1992). Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child 67:142-5. »
- [96] « **Roe C, Ding JH.** (2007). Disorders of mitochondrial function : mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York : McGraw-Hill. p. 2297–326 ».
- [97] « **Cyriac J, Venkatesh V, Gupta C.** (2008). A fatal neonatal presentation of medium-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency. Journal International Medical Research ,36:609–10 ».
- [98] « **Manoukian AA, Ha CE, Seaver LH, et al.** (2009). A neonatal death due to medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency : utilization of the neonatal metabolic screen in a functional approach to sudden unexplained infant death. American Journal Forensic Med Pathol ; 30:284–6 ».
- [99] « **Lang TF.** (2009).Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). Journal Inherited Metabolic Disease ; 32:675–83 ».
- [100] « **Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al.** (2003). Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. Intensive Care Medicine ; 29:1594–7 ».
- [101] « **Blakemore AIF, Singleton H, Pollitt RJ, et al.** (1991). Frequency of the G985 MCAD mutation in the general population. Lancet ; 337:298-9 ».
- [102] « **Albers S, Marsden D, Quackenbush E, Stark AR, Levy HL, Irons M.** (2001). Detection of neonatal carnitine palmitoyl transferase II deficiency by expanded newborn screening with tandem mass spectrometry. Pediatrics ; 107(6) :1—4 ».

- [103] **F. Bennaoui et al.** (2009). « Le déficit en carnitine palmitoyl transférase : à propos de deux cas », *Journal. Pédiatrie Puériculture*, volume. 32, n° 1, page. 32-34 ;
Doi : 10.1016/j.jpp.2018.11.005.
- [104] « **Wieser T.** (2004). Carnitine Palmitoyltransferase II deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993—2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/> ».
- [105] « [Hyperinsulinisme_congenital_FR_fr_PNDS.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Hyperinsulinisme_congenital_FR_fr_PNDS.pdf) ».
https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Hyperinsulinisme_congenital_FR_fr_PNDS.pdf.
- [106] **H. Demirbilek et K. Hussain.** (2018). « Congenital Hyperinsulinism : Diagnosis and Treatment Update », *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, page. 69-87
Doi : 10.4274/jcrpe.2017.S007.
- [107] « **Grupposo PA, Schwartz R.** (1089). Hypoglycemia in children. *Pediatr Review* ; 11:117-24. »
- [108] « **Minakova E, Chu A.** (2017). Congenital Hyperinsulinism. *Pediatric annals*, 46(11) :e409-e414. »
- [109] « **Mohamed Z, Arya VB, Hussain K.** (2012). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia : genetic mechanisms, diagnosis and management. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* ; 4(4) :169-181. »
- [110] « **Ismail D, Smith VV, de Lonlay P, et al.** (2011). Familial focal congenital hyperinsulinism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* ; 96(1) : 24-28. »

- [111] « **Stanley CA.** Hyperinsulinism in infants and children. (1997). *Pediatr Clinical North Am* ; 44:363–374 ».
- [112] « **Otonkoski T, Ammälä C, Huopio H, et al.** (1999). A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes* ; 48:408. »
- [113] « Congenital Hyperinsulinism (2020). Background, Pathophysiology, Etiology », <https://emedicine.medscape.com/article/923538-overview#showall>.
- [114] « **Hussain K, Aynsley-Green A.** (2004). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in preterm neonates. *Arch Disease Child Fetal Neonatal Ed* ; 89 :F65–F67 ».
- [115] **R. R. Kapoor, C. James, et K. Hussain.** (2009). « Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia », *Nat. Clinical. Pract. Endocrinol. Metab.*, volume. 5, n° 2, page. 101-112, févr. 2009,
- Doi : 10.1038/ncpendmet1046.
- [116] « **Stanley CA.** (2004). Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome : insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Molecular Genetics Metabolism* 81 (Suppl 1) : S45–S51 ».
- [117] « **de Lonlay P, Cormier-Daire V, Amiel J et AL.** (2002). Facial appearance in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *American Journal Medical Genetics* ; 111: 130–133. »
- [118] « **Aynsley-Green A et al.** (2000) Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Edition* 82 : F98–F107 ».
- [119] « **Hussain K, Thornton PS, Otonkoski T, Aynsley- Green A.** (2004). Severe transient neonatal hyperinsulinism associated with hyperlactataemia in non-asphyxiated infants. *Journal Pediatric Endocrinology Metab* ; 17: 203–209 ».

- [120] « **Stanley CA, Lieu Y, Hsu BY et al.** (1998). Hyperinsulinemia and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *New England Journal Medicine*, 338:1352-1357 ».
- [121] « **Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A et al.** (2001). Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *Journal Clinical Investigations*, 108:457-465. »
- [122] « **Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A.** (2003). Neonates with symptomatic hyperinsulinaemic hypoglycaemia generate inappropriately low serum cortisol counter-regulatory hormonal responses. *Journal Clinical Endocrinol Metab* ; 88: 4342–4347. »
- [123] « **Hussain K, Bryan J, Christesen HT et al.** (2005). Serum glucagon counterregulatory hormonal response to hypoglycemia is blunted in congenital hyperinsulinism. *Diabetes* ; 54: 2946–2951. »
- [124] « **Levitt Katz LE, Satin-Smith MS, Collet-Solberg P et al.** (1997). Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in the diagnosis of hypoglycemia caused by hyperinsulinism. *Journal Pediatrics* ; 131: 193–199. »
- [125] « **Finegold DN, Stanley CA, Baker L et al.** (1980). Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia : an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *Journal Pediatrics* ; 96: 257–259. »
- [126] « **Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J et al.** (2003). Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes* ; 52: 199–204. »
- [127] « **Pierro A, Nah SA. Et al.** (2011). Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Seminars Pediatric Surgery* ; 20:50-53. »

- [128] « **Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N et al.** (1995). Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* ; 268: 426–429. »
- [129] « **Thomas P, Ye Y, Lightner E.** (1996). Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Human Molecular Genetics* ; 5:1809–12. »
- [130] « **Huopio H, Reimann F, Ashfield R et al.** (2000). Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *Journal Clinical Investigations* ; 106: 897–906. »
- [131] « **Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM et al.** (1997). Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *New England Journal Med* ; 336: 703–706. »
- [132] « **Sharma N, Crane A, Clement JP 4th et al.** (1999). The C terminus of SUR1 is required for trafficking of K ATP channels. *Journal Biol Chem* ; 274: 20628–20632. »
- [133] « **Shyng SL, Ferrigni T, Shepard JB et al.** (1998). Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes* ; 47: 1145–1151. »
- [134] « **Tanizawa Y, Matsuda K, Matsuo M et al.** (2000). Genetic analysis of Japanese patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy : nucleotide-binding fold-2 mutation impairs cooperative binding of adenine nucleotides to sulfonylurea receptor 1. *Diabetes* ; 49: 114–120. »
- [135] « **Kukuvitis A, Deal C, Arbour L et al.** (1997). An autosomal dominant form of familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, not linked to the sulfonylurea receptor locus. *Journal Clinical Endocrinology Metab* ; 82: 1192–1194. »

- [136] « **Someya T, Miki T, Sugihara S et al.** (2000). Characterization of genes encoding the pancreatic betacell ATP-sensitive K + channel in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Japanese patients. *Endocr Journal* ; 47: 715– 722. »
- [137] « **MacMullen C, Fang J, Hsu BY et al.** (2001).Hyperinsulinism/ hyperammonemia Contributing Investigators : Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate- binding domain of glutamate dehydrogenase. *Journal Clinical Endocrinol Metab* ; 86: 1782–1787. »
- [138] « **Raizen DM, Brooks-Kayal A, Steinkrauss L et al.** (2005). Central nervous system hyperexcitability associated with glutamate dehydrogenase gain of function mutations. *Journal Pediatrics* ; 146: 388–394. »
- [139] « **Glaser B, Kesavan P, Heyman M et al.** (1998). Familial hyperinsulinism caused by activating glucokinase mutation. *New England Journal Med* ; 338: 226–230. »
- [140] « **Christesen HB, Jacobsen BB, Odili S et al.** (2002). The second activating glucokinase mutation (A456V) : implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes* ; 51: 1240–1246. »
- [141] « **Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA et al.** (2003). Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 52: 2433–2440. »
- [142] « **Cuesta-Muñoz A, Huopio H, Otonkoski T et al.** (2004). Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* ; 53: 2164–2168. »
- [143] **K. Hussain.** (2007). « Insights in Congenital Hyperinsulinism », in *Endocrine Development*, volume. 11, R. Lorini, M. Maghnie, G. D’Annunzio, S. Loche, et M. O. Savage, Éd. Basel : KARGER, page. 106-121.

- [144] « **Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J et al.** (2003). Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes* 52: 199–204. »
- [145] « **Aguilar-Bryan L, Nichols GC et al.** (1995). Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor : a regulator of insulin secretion. *Science* 268:423–6. »
- [146] « **Inagaki N, Gonoi T, Clement JP 4th et al.** (1995). Reconstitution of KATP : An inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 270:1166–70. »
- [147] « **Tornovsky S, Crane A, Cosgrove KE et al.** (2004). Hyperinsulinism of infancy : novel ABCC8 and KCNJ11 mutations and evidence for additional locus heterogeneity. *Journal Clinical Endocrinology Metab* 89:6224–34. »
- [148] « **Bitner-Glindzicz M, Lindley KJ et al.** (2000). A recessive contiguous gene deletion causing infantile hyperinsulinism, enteropathy and deafness identifies the Usher Type 1C gene. *Nat Gene* 26:56–60. »
- [149] « **Fernańdez-Marmiesse A, Salas A et al.** (2006). Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI). *Hum Mutat* 27:214. »
- [150] « **Flanagan SE, Clauin S, Bellanne´ et al.** (2009). 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* 30:170–80. »
- [151] « **Otonkoski T, Ammala C, Huopio H et al.** (1999). A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes* 48:408–15. »

- [152] « **Dekel B, Lubin D, Modan-Moses et al.** (2002). Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism. *Clinical Pediatrics (Phila)* 41:183–6. »
- [153] **C. James, R. R. Kapoor, D. Ismail et al.** (2009). « The genetic basis of congenital hyperinsulinism », *Journal Med. Genet.*, volume. 46, n° 5, page. 289-299
Doi : 10.1136/jmg.2008.064337.
- [154] « **Vredendaal PJ, van den Berg IE, Malingre´ HE et al.** (1996). Human short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase : cloning and characterization of the coding sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 223:718–23. »
- [155] « **Molven A, Matre GE, Duran M et al.** (2004). Familial hyperinsulinaemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes* 53:221–7. »
- [156] « **Hardy OT, Hohmeier HE, Becker TC et al.** (2007). Functional genomics of the beta-cell : short-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase regulates insulin secretion independent of K⁺ currents. *Mol Endocrinol* 21:765–73. »
- [157] « **Martens GA, Vervoort A, Van de Casteele M et al.** (2007). Specificity in beta cell expression of L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, short chain, and potential role in down-regulating insulin release. *Journal Biol Chem* 282:21134–44. »
- [158] « **Lin YW, Macmullen C, Ganguly A, Stanley CA, Shyng SL.** (2006). A novel KCNJ11 mutation associated with congenital hyperinsulinism reduces the intrinsic open probability of beta-cell ATP-sensitive potassium channels. *Journal Biological Chem* 281:3006–12. »
- [159] « **Pinney SE, MacMullen C, Becker S et al.** (2008). Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *Journal Clinical Investigations* 118:2877–86 ». »

- [160] « **Deloukas P, Dauwerse JG, Moschonas NK et al.** (1993). Three human glutamate dehydrogenase genes (GLUD1, GLUDP2, and GLUDP3) are located on chromosome 10q, but are not closely physically linked. *Genomics* 17:676–81. »
- [161] « **Miki Y, Taki T, Ohura T, Kato H, Yanagisawa M, Hayashi Y.** (2000). Novel missense mutations in the glutamate dehydrogenase gene in the congenital hyperinsulinism hyperammonemia syndrome. *Journal Pediatrics* 136:69–72. »
- [162] « **Santer R, Kinner M, Passarge M et al.** (2001). Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet* 108:66–71. »
- [163] « **Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Hiramatsu H, Momoi T.** (1999). Hyperinsulinism hyperammonemia syndrome caused by mutant glutamate dehydrogenase accompanied by novel enzyme kinetics. *Hum Genet* 104:476–9. »
- [164] « **Fujioka H, Okano Y, Inada H, Asada M, Kawamura T, Hase Y, Yamano T.** (2001). Molecular characterisation of glutamate dehydrogenase gene defects in Japanese patients with congenital hyperinsulinism/hyperammonemia. *European Journal Hum Genet* 9:931–7. »
- [165] « **Ralph EC, Thomson J, Almaden J, Sun S.** (2008). Glucose modulation of glucokinase activation by small molecules. *Biochemistry* 2008;47:5028–36. »
- [166] « **Christesen HB, Tribble ND, Molven A et al.** (2008). Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism : prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *European J Endocrinol* 159:27–34. »
- [167] « **Cuff MA, Shirazi-Beechey SP.** (2002). The human monocarboxylate transporter, MCT1 : genomic organization and promoter analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 292:1048–56. »

- [168] « **Garcia CK, Li X, Luna J, Francke U.** (1994). cDNA cloning of the human monocarboxylate transporter 1 and chromosomal localization of the SLC16A1 locus to 1p13.2-p12. *Genomics* 23:500–3. »
- [169] « **Ishihara H, Wang H, Drewes LR, Wollheim CB.** (1999). Overexpression of monocarboxylate transporter and lactate dehydrogenase alters insulin secretory responses to pyruvate and lactate in beta cells. *Journal Clinical Investigations* 104:1621–9. »
- [170] « **Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N et al.** (2007). Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *American Journal Human Genetics* ; 81:467–74. »
- [171] « **Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R et al.** (2001). Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 84:254–7. »
- [172] « **Meissner T, Friedmann B, Okun JG et al.** (2005). Massive insulin secretion in response to anaerobic exercise in exercise-induced hyperinsulinism. *Hormone Metabolic Research* 37:690–4. »
- [173] « **Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J et al.** (2003). Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomaldominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes* ; 52(1) :199–204 ».
- [174] « **Yamagata K, Furuta H, Oda N et al.** (1996). Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 384:458–60. »
- [175] « **Stoffel M, Duncan SA.** (1997). The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proceedings National Academy Sciences USA* 94:13209–14. »

- [176] « **Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al.** (2007). Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007;4:e118. »
- [177] « **Shah P, Rahman SA, Demirbilek H et al.** (2017). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:729-742 ».
- [178] « **Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F, Rahier J.** (2004). Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism : the keys for differential diagnosis. *Endocr Pathol* 15:241-246. »
- [179] « **Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P et al.** (1998). Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *Journal Clinical Investigations* 102:1286-1291. »
- [180] « **Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C et al.** (2011). Morphological mosaicism of the pancreatic islets : a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 96:3785-3793 ».
- [181] « **Garg PK, Lokitz SJ, Truong L et al.** (2017). Pancreatic uptake and radiation dosimetry of 6-[18F] fluoro-L-DOPA from PET imaging studies in infants with congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 12 :e0186340. »
- [182] « **Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al.** (2007). Accuracy of [18F] fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 92:4706-4711 ».
- [183] « **Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K.** (2009). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 94:450-457 ».

- [184] « **Zhang W, Liu L, Wen Z et al.** (2015). A compound heterozygous mutation of ABCC8 gene causing a diazoxideunresponsive congenital hyperinsulinism with an atypical form : Not a focal lesion in the pancreas reported by ¹⁸F-DOPA-PET/CT scan. *Gene* 572:222-226 »
- [185] « **Kühnen P, Matthae R, Arya V et al.** (2014). Occurrence of giant focal forms of congenital hyperinsulinism with incorrect visualization by (18) F DOPA-PET/CT scanning. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 81:847-854 ».
- [186] « **Capito C, de Lonlay P, Verkarre V et al.** (2011).The surgical management of atypical forms of congenital hyperinsulinism. *Seminars Pediatric Surgery* 20:54-55. »
- [187] « **Hardy OT, Litman RS. Congenital hyperinsulinism.** (2007). review of the disorder and a discussion of the anesthesia management. *Paediatr Anaesth* 17(7) :616–21. »
- [188] « **Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, et al.** (2004). Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 89(1) :288–96. »
- [189] « **Cucchiario G, Markowitz SD, Kaye R, et al.** (2004). Blood glucose control during selective arterial stimulation and venous sampling for localization of focal hyperinsulinism lesions in anesthetized children. *Anesth Analg* 99(4) :1044–8 tables of contents. »
- [190] « **de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, et al.** (1999). Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *New England Journal Med* 340(15) :1169–75. »
- [191] « **Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, et al.** (2008). Evaluation of [18F] fluoro-L-DOPA positron emission tomography- computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 93(3) :869–75. »

- [192] « **Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanne-Chantelot C, et al.** (2007). The added value of [18F] fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy : a retrospective study involving 49 children. *European Journal Nucl Med Mol Imaging* 34(12) :2120–8. »
- [193] « **Borelli MI, Villar MJ, Orezza A, et al.** (1997). Presence of DOPA decarboxylase and its localisation in adult rat pancreatic islet cells. *Diabetes Metab* 23(2) :161–3. »
- [194] « **Rubi B, Ljubicic S, Pournourmohammadi S, et al.** (2005). Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *Journal Biol Chem* 280(44) : 36824–32. »
- [195] « **Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, et al.** (2007). Neonatal hyperinsulinism : clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 38(3) : 387–99. »
- [196] « **Mohnike K, Blankenstein O, Minn H et al.** (2008). [18F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Research* 70(2) : 65–72 ».
- [197] « **Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, et al.** (2006). Proposal for a standardized protocol for 18FDOPA- PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Research* 66(1) :40–2 »
- [198] « **Gordon I.** (1998). Issues surrounding preparation, information and handling the child and parent in nuclear medicine. *Journal Nuclear Medicine* 39(3) : 490–4. »
- [199] « **Shulkin BL.** (2004). PET imaging in pediatric oncology. *Pediatric Radiolpgy* 34(3) :199–204. »

- [200] « **Shulkin BL.** (1997). PET applications in pediatrics. *Quarterly Journal Nuclear Medicine* 41(4) : 281–91. »
- [201] « **Balan KK.** (2005). Visualization of the gall bladder on F-18 FDOPA PET imaging : a potential pitfall. *Clinical Nuclear Med* 30(1) : 23–4. »
- [202] « **Kapoor RR, Gilbert C, Mohnike K, et al.** (2008). Congenital hyperinsulinism : [18F] DOPA PET/CT scan of a focal lesion in the head of the pancreas. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* ; 93(2) : F166. »
- [203] « **Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, et al.** [18F]- DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Research* 70(2) : 65–72. »
- [204] « **Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, et al.** (2006). Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 55(1) : 13–8. »
- [205] « **Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al.** (2005). Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *Journal Nuclear Medicine* 46(4) : 560–6. »
- [206] « **Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al.** (2007). Accuracy of [18F] fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *Journal Clinical Endocrinology Metab* 92(12) : 4706–11. »
- [207] « **Giurgea I, Sempoux C, Bellanne-Chantelot C, et al.** (2006). The Knudson's two-hit model and timing of somatic mutation may account for the phenotypic diversity of focal congenital hyperinsulinism. *Journal Clinical Endocrinology Metab* 91(10) : 4118–23. »

- [208] « **Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, et al.** (2004). A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *Journal Pediatrics Surg* 39(3) : 270–5. »
- [209] « **Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, et al.** (2004). Congenital hyperinsulinism : intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *American Journal Surgical Pathol* 28(10):1326–35. »
- [210] « **Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanne-Chantelot C, et al.** (2007). The added value of [18F] fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy : a retrospective study involving 49 children. *European Journal Nuclear Med Mol Imaging* 34(12) : 2120–8. »
- [211] « **Cagirici U, Ozbaran M, Veral A, et al.** (2001). Ectopic mediastinal pancreas. *European Journal Cardiothorac Surg* 19(4) : 514–5. »
- [212] « **Antoch G, Kuehl H, Kanja J, et al.** (2004). Dual-modality PET/CT scanning with negative oral contrast agent to avoid artifacts : introduction and evaluation. *Radiology* 230(3) : 879–85. »
- [213] **M. Houseni, W. Chamroonrat, H. Zhuang et al.** (2008). « Fluorine-18 DOPA-PET and PET/CT Imaging in Congenital Hyperinsulinism », *PET Clin.*, volume. 3, n° 4, page. 577-585.
- Doi : 10.1016/j.cpet.2009.04.002.
- [214] « British Association of Perinatal Medicine. (2017). Identification and management of neonatal hypoglycemia in the full term infant, framework for practice.
- <https://www.bapm.org/resources/identification-and-management-neonatalhypoglycaemiafull-term-infant-framework-practice>».
- [215] « **Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM et al.** (2008). Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 122:65–74. »

- [216] « **Mahajan G, Mukhopadhyay K, Attri S, Kumar P.** (2017). Neurodevelopmental Outcome of Asymptomatic Hypoglycemia Compared With Symptomatic Hypoglycemia and Euglycemia in High-Risk Neonates. *Pediatr Neurol* 74:74-9. »
- [217] **G. Yang et al.** (2016). « Neonatal hypoglycemic brain injury is a cause of infantile spasms », *Exp. Ther. Med.*, vol. 11, n° 5, page. 2066-2070
Doi : 10.3892/etm.2016.3107.
- [218] « **Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S et al.** (2010). Infantile spasms : A US consensus report. *Epilepsia* 51 : 2175-2189»
- [219] « **Udani V, Munot P, Ursekar M and Gupta S.** (2009). Neonatal hypoglycemic brain-injury a common cause of infantile onset remote symptomatic epilepsy. *Indian Pediatr* 46 : 127-132.»
- [220] « **Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, et al.** (2005). Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *Journal Pediatric Nursing*
20(2) : 109–18. »
- [221] « **Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K.** (2012). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia : genetic mechanisms, diagnosis and management. *Journal Inherited Metabolic Disease* 35:589-601 ».
- [222] « **Goldfine AB, Mun EC, Devine E et al.** (2007). Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *Journal Clinical Endocrinology Metab* 92:4678-4685 ».
- [223] « **Neylon OM, Moran MM, Pellicano A et al.** (2013). Successful subcutaneous glucagon use for persistent hypoglycaemia in congenital hyperinsulinism. *Journal Pediatrics Endocrinology Metab* 26:1157- 1161. »

- [224] « **Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A et al.** (2008). Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Research* 70:59-64 ».
- [225] « **Banerjee I, Forsythe L, Skae M et al.** (2016). Feeding Problems Are Persistent in Children with Severe Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 20169 ; 7:8 ».
- [226] « **Al-Shanafey S, Alkhudhur H.** (2012). Food aversion among patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Journal Pediatrics Surgery* 47:895- 897 ».
- [227] « **Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J et al** (2000) .Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Disease Child Fetal Neonatal* Ed 82 : F98-F107. »
- [228] « **Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K.** (2012). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia : genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Disease* 35:589-601».
- [229] « **Hussain K.** (2008). Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Research* 69:2–13 ».
- [230] « **Welters A, Lerch C, Kummer S et al.** (2015). Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism : a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet Journal Rare Disease* ; 10:150. »
- [231] « **Maiorana A, Barbetti F, Boiani A et al.** (2014). Focal congenital hyperinsulinism managed by medical treatment : a diagnostic algorithm based on molecular genetic screening. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81:679-688 ».
- [232] « **Lord K, De León DD.** (2013). Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia : current insights into the pathogenesis and management. *Internatioanl Journal Pediatrics Endocrinology* 2013 :3. »

- [233] « **Katz MD, Erstad BL.** (1989). Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clinical Pharm* 8:255-273. »
- [234] « **Doyle ME, Egan JM.** (2003). Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Review* 55:105-131. »
- [235] « **Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y et al.** (2013). Efficacy and safety of longterm, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clinical Endocrinology (Oxf)* ; 78:891-897 ».
- [236] « **Wahid ST, Marbach P, Stolz B et al.** (2002). Partial tachyphylaxis to somatostatin (SST) analogues in a patient with acromegaly : the role of SST receptor desensitisation and circulating antibodies to SST analogues. *European Journal Endocrinology* 146:295-302. »
- [237] « **Escorsell A, Bandi JC, Andreu V et al.** (2001). Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 120:161-169. »
- [238] « **Welters A, Lerch C, Kummer S et al.** (2015). Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism : a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet Journal Rare Disease* 10:150. »
- [239] « **Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD.** (2016). Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm Research Paediatr* 86:131-136 ».
- [240] « **Levy-Khademi F, Irina S, Avnon-Ziv C, Levmore-Tamir M, Leder O.** (2015). Octreotide-associated cholestasis and hepatitis in an infant with congenital hyperinsulinism. *Journal Pediatrics Endocrinol Metab* 28:449-451. »

- [241] « **Demirbilek H, Shah P, Arya VB et al.** (2014). Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 99:3660-3667 ».
- [242] « **Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC et al.** (2013). Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Research Paediatrics* 80:299-303 ».
- [243] « **Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D.** (2013). Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *Journal Pediatrics Endocrinol Metab* ; 26:183-185. »
- [244] « **Harris AG.** (1994). Somatostatin and somatostatin analogues : pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut* 35(Suppl 3) :S1-4. »
- [245] « **McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD.** (2017). Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26:26-31 ».
- [246] « **Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S et al.** (2017). Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism : a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry. *Endocrinology Journal* 64:867-880 ».
- [247] « **Petersen H, Bizec JC, Schuetz H et al.** Pharmacokinetic and technical comparison of Sandostatin® LAR® and other formulations of long-acting octreotide. *BMC Res Notes* 201;4:344. »
- [248] « **Shah P, Rahman SA, McElroy S et al.** (2015). Use of Long-Acting Somatostatin Analogue (Lanreotide) in an Adolescent with Diazoxide-Responsive Congenital Hyperinsulinism and Its Psychological Impact. *Horm Research Paediatrics* 84:355-360 ».

- [249] « **Kühnen P, Marquard J, Ernert A et al.** (2012). Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Research Paediatrics* 78:106-112 ».
- [250] « **Modan-Moses D, Koren I et al.** (2011). Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *Journal Clinical Endocrinology Metab* 96:2312-2317».
- [251] « **Al-Zubeidi H, Gottschalk ME, Newfield RS.** (2014). Successful use of long acting octreotide in two cases with Beckwith-Wiedemann syndrome and severe hypoglycemia. *Internatioan Journal Pediatr Endocrinol* 2014 : 18 ».
- [252] « **Le Quan Sang KH, Arnoux JB et al.** (2012). Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *European Journal Endocrinol* 166:333-339 ».
- [253] « **Corda H, Kummer S, Welters A et al.** (2017). Treatment with long-acting lanreotide autogel in early infancy in patients with severe neonatal hyperinsulinism. *Orphanet Journal Rare Disease* 12:108. »
- [254] « **Giri D, Price V, Yung Z, Didi M, Senniappan S.** (2016). Fluoxetine-Induced Hypoglycaemia in a Patient with Congenital Hyperinsulinism on Lanreotide Therapy. *Journal Clinical Research Pediatrics Endocrinology* 8:347-350 ».
- [255] « **Mergler S, Singh V, Grötzinger C et al.** (2008). Characterization of voltage operated R-type Ca²⁺ channels in modulating somatostatin receptor subtype 2- and 3-dependent inhibition of insulin secretion from INS-1 cells. *Cell Signal* 20:2286-2295 ».
- [256] « **Baş F, Darendeliler F, Demirkol D et al.** (1999). Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Journal Pediatrics Endocrinology Metab* 12:873-878. »

- [257] « **Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M et al.** (2014). A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *Journal Clinical Research Pediatr Endocrinol* 6:119-121. »
- [258] « **Suprasongsin C, Suthutvoravut U, Mahachoklertwattana P et al.** (1999). Combined raw cornstarch and nifedipine as an additional treatment in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Journal Med Assoc Thai* 82(Suppl 1):S39-42. »
- [259] « **Eichmann D, Hufnagel M, Quick P et al.** (1999). Treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia with nifedipine. *European Journal Pediatr* 158:204-206. »
- [260] « **Khawash P, Hussain K, Flanagan SE et al.** Nifedipine in Congenital Hyperinsulinism - A Case Report. *Journal Clin Research Pediatr Endocrinol* 7:151-154. »
- [261] « **Shanbag P, Pathak A, Vaidya M, Shahid SK.** (2002). Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy--successful therapy with nifedipine. *Indian Journal Pediatr* 69:271-272. »
- [262] « **Güemes M, Shah P, Silvera S et al.** (2017). Assessment of Nifedipine Therapy in Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to Mutations in the ABCC8 Gene. *Journal Clin Endocrinol Metab* 102:822- 830. »
- [263] « **Yang SB, Lee HY, Young DM et al.** (2012). Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. *Journal Mol Med (Berl)* 90:575-585.»
- [264] « **Wullschleger S, Loewith R, Hall MN.** (2006). TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 124:471-484. »
- [265] « **Leibiger IB, Leibiger B, Moede T et al.** (1998).Exocytosis of insulin promotes insulin gene transcription via the insulin receptor/PI-3 kinase/ p70 s6 kinase and CaM kinase pathways. *Mol Cell* 1:933-938. »

- [266] « **Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N et al.** (2014). Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *New England Journal Med* 370:1131-1137. »
- [267] « **Sankhala K, Mita A, Kelly K et al.** (2009). The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. *Target Oncol* 4:135-142. Epub 2009 Apr 21 ».
- [268] « **Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R et al.** (2016). mTOR Inhibitors for the Treatment of Severe Congenital Hyperinsulinism : Perspectives on Limited Therapeutic Success. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4719-4729».
- [269] « **De León DD, Crutchlow MF, Ham JY et al.** (2006). Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *Int Journal Biochem Cell Biol* ; 38:845-859 ».
- [270] « **Renström E, Eliasson L, Rorsman P.** (1997). Protein kinase A-dependent and -independent stimulation of exocytosis by cAMP in mouse pancreatic B-cells. *Journal Physiol* 502:105-118. »
- [271] « **Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M et al.** (1999). Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans : studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 48:86-93 ».
- [272] « **Schirra J, Sturm K, Leicht P et al.** (1998). Exendin (9-39) amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7-36) amide in humans. *Journal Clinical Investigations* 101:1421-1430. »
- [273] « **Calabria AC, Li C, Gallagher PR et al.** (2012). GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATPsensitive K⁺ channel. *Diabetes* 61:2585-2591 ».

- [274] « **Ng CM, Tang F, Seeholzer SH et al.** (2017). Population pharmacokinetics of exendin-(9-39) and clinical dose selection in patients with congenital hyperinsulinism. *Br Journal Clinical Pharmacol*
- Doi : 10.1111/ bcp.13463. »
- [275] « **Nehlig A, Pereira de Vasconcelos A.** (1993). Glucose and ketone body utilization by the brain of neonatal rats. *Prog Neurobiol* 40:163-221. »
- [276] « **Owen OE, Morgan AP, Kemp HG et al.** (1967). Brain metabolism during fasting. *Journal Clinical Investigations* 46:1589-1595. »
- [277] « **Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I et al.** (2001). Ketogenic diet, amino acid metabolism, and seizure control. *J Neurosci Research* 66:931-940. »
- [278] « **Yamada KA, Rensing N, Thio LL.** (2005). Ketogenic diet reduces hypoglycemia-induced neuronal death in young rats. *Neurosci Lett* 385:210-214. »
- [279] « **Maiorana A, Manganozzi L, Barbetti F et al.** (2015). Ketogenic diet in a patient with congenital hyperinsulinism : a novel approach to prevent brain damage. *Orphanet Journal Rare Disease* 10:120. »
- [280] « **Han B, Newbould M, Batra G et al.** (2016). Enhanced Islet Cell Nucleomegaly Defines Diffuse Congenital Hyperinsulinism in Infancy but Not Other Forms of the Disease. *American Journal Clinical Pathol* 145:757-768. »
- [281] « **Rahier J, Sempoux C, Fournet JC et al.** (1998). Partial or near-total pancreatectomy for persistent neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia : the pathologist's role. *Histopathology* 32:15-19. »

- [282] « **Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H et al.** Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 9 :e98054 ».
- [283] « **Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB et al.** (2012). Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 35:198-203».
- [284] « **Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S et al.** (2011). Diabetes Patienten-Verlaufsdokumentationssystem (DPV) Group, Mohnike K. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 20:45-49. »
- [285] « **Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR et al.** (2015). High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 100:4133-4139 ».
- [286] « **KASSEM SA, ARIEL I, THORNTON PS et al.** (2000). Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 49: 1325–1333. »
- [287] « **GLASER B, RYAN F, DONATH M et al.** (1999). Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene. *Diabetes* 48: 1652–1657. »
- [288] « **EFANOVA IB, ZAITSEV SV, ZHIVOTOVSKY B et al.** (1998). Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic betacells. A process dependent on intracellular Ca^{2+} concentration. *Journal Biol Chem* 273: 33501–33507. »
- [289] « **Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH.** (2011). Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 127:575–579. »

- [290] « **Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** (2015). Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *Journal Pediatr* 167:238. »
- [291] « Management of Neonatal Hypoglycemia. NNF Clinical Practice Guidelines, 63– 68. <http://www.nnfi.org>. »
- [292] « **Beard AG, Panos TC, Marasigan BV et al.** (1966). Perinatal stress and the premature neonate. II. Effect of fluid and calorie deprivation on blood glucose. *Journal Pediatrics* 68(3) :329–43. »
- [293] « **Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A.** (1992). Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* ; 67(4 Spec No) :357–65. »
- [294] « **Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** (2015). Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *Journal Pediatr* 167(2) :238–45. »
- [295] **M. R. Narvey et S. D. Marks.** (2019). « The screening and management of newborns at risk for low blood glucose », *Paediatr. Child Health*, volume. 24, n° 8, page. 536-544
Doi : 10.1093/pch/pxz134.
- [296] « **Thornton PS, Stanley CA, De León DD et al.** (2015). Pediatric Endocrine Society. Recommendation s from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *Journal Pediatrics* 167: 238–45 (HIGH). »
- [297] « **Gutgold A, Gross DJ, Glaser B, Szalat A.** (2017). Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia *Journal Clinical Endocrinology Metab* 102:345-349. »

- [298] « **Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E et al.** (2017). Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *Journal Clinical Endocrinology Metab* 102:942- 949. »
- [299] **T. Yorifuji et al.** « Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism », *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, volume. 26, n° 3, page. 127-152,
Doi : 10.1297/cpe.26.127.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.





رقم الأطروحة: 180

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021

انخفاض معدل السكري الدائم في الدم عند حديثي الولادة: صعوبات التشخيص وطرق العلاج (حول حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

من طرف:

السيدة نعمة اشريقي
المزودة في 20 يناير 1994 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: انخفاض السكر في الدم، فرط إنتاج الأنسولين، حديثي الولادة، الطفرات الوراثية،
ديازوكسيد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضوة

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية