

## HYPERINSULINISME CONGENITAL

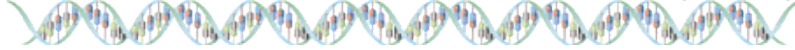
Référence : **ANPGM\_103**Page : 1/9  
Numéro de version : **1.0**Date de Création : **Mars 2011**Date de validation en assemblée plénière: **12/03/2012**

Date de la remise à jour :

Motif :

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Dr Christine Bellanné-Chantelot</i>	<i>Département de Génétique Hôpital Pitié-Salpêtrière APHP , Paris</i>	01/03/2011
	<i>Validation : Pr Pascale de Lonlay</i>	<i>Service Maladies métaboliques Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris</i>	
Vérificateur(s)	Sous-groupe Diabète		
Approbateur(s)	<b><u>Bureau ANPGM :</u></b>		12/03/2012
	Michel GOOSSENS	Hôpital Henri Mondor-APHP	
	Marc DELPECH	Hôpital Cochin-APHP	
	Michel VIDAUD	Hôpital Cochin-APHP	



## **HYPERINSULINISME CONGENITAL**

Référence : **ANPGM\_ 103**

Page : 2/9  
Numéro de version : **1.0**

### **SOMMAIRE**

<b>I Rappels sur la pathologie</b>	<b>p. 3</b>
<b>II Pré requis pour l'analyse génétique</b>	<b>p. 5</b>
<b>III Arbre décisionnel pour l'analyse génétique</b>	<b>p. 6</b>
<b>IV Liste des laboratoires</b>	<b>p. 7</b>
<b>Annexes 1 et 2 : fiches de renseignements cliniques</b>	<b>p. 8</b>



## HYPERINSULINISME CONGENITAL

Référence : ANPGM\_ 103

Page : 3/9  
Numéro de version : 1.0

### I Rappels sur la pathologie :

L'hyperinsulinisme congénital est une pathologie rare (1/50 000 naissances), caractérisé par une sécrétion excessive d'insuline responsable d'hypoglycémies sévères. C'est la cause plus fréquente d'hypoglycémie chez le nouveau-né et c'est une urgence thérapeutique du fait du risque de séquelles neurologiques. Les hypoglycémies peuvent se révéler dans les trois premiers jours de vie, mais également chez le nourrisson entre 1 et 12 mois de vie, ou chez le grand enfant.

Dans la majorité des cas la présentation clinique est une hypoglycémie isolée. Rarement une hyperammoniémie (Syndrome HI/HA), un profil anormal des acylcarnitines (syndrome SCHAD) ou un contexte syndromique peuvent être associés (anomalie de glycosylation des protéines, un syndrome de Beckwith-Wiedemann, Perlman, Simpson-Golabi-Behmel, Ondine, Usher 1c, Sotos, Kabuki, ...). Les hypoglycémies hyperinsuliniques sont divisées en deux groupes selon qu'elles sont résistantes ou sensibles au diazoxide.

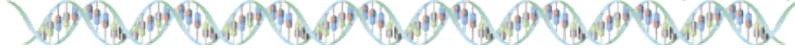
#### 1/ Hyperinsulinisme résistant au diazoxide

Une hypoglycémie sévère persistante ( $< 3\text{mmol/L}$ ) après le premier mois de vie ET résistante au diazoxide peut résulter de deux formes anatomopathologiques différentes : **une forme focale** qui correspond à une hyperplasie localisée d'un groupe d'îlots de Langerhans, avec un nombre excessif de cellules et des cellules hyperfonctionnelles, associé à des îlots de Langerhans au repos dans le reste du pancréas, et **une forme diffuse** où l'ensemble des îlots de Langerhans est hyperactif au sein d'une structure histologique normale. La distinction entre ces deux formes histologiques est fondamentale car le traitement et le conseil génétique diffèrent radicalement. Les hypoglycémies des formes focales sont guéries par une pancréatectomie limitée, tandis que les formes diffuses qui résistent au traitement médical nécessitent une pancréatectomie subtotale, avec un risque important de diabète et d'insuffisance pancréatique exocrine. Ces formes répondent à des mécanismes moléculaires différents.

La cellule beta possède des canaux potassiques ATP-dépendants constitués de deux sous-unités, SUR1 et Kir6.2 codés respectivement par les gènes *ABCC8* et *KCNJ11* localisés en 11p15.1.

➤ **Les patients avec une forme focale d'hyperinsulinisme sont porteurs à l'état hétérozygote d'une mutation constitutionnelle d'*ABCC8* ou de *KCNJ11*** (héritée ou plus rarement, survenue de novo) **sur l'allèle paternel** et présentent au niveau de la lésion pancréatique **une perte d'hétérozygotie de la région 11p15 de l'allèle maternel**. Quasiment toutes les formes focales sont associées à une anomalie des sous-unités SUR1 et KIR6.2. Les formes focales sont presque toujours des cas sporadiques, le risque de récurrence dans une famille étant de 1/1200.

➤ **Les patients avec une forme diffuse d'hyperinsulinisme** sont dans la majorité des cas (60%) **associés à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites des gènes *ABCC8/KCNJ11***. Le conseil génétique est celui d'une maladie à transmission autosomique récessive. Dans 20% des cas, une seule mutation hétérozygote des gènes *ABCC8/KCNJ11* est identifiée ; dans ce cas, l'analyse moléculaire est non informative et doit être confrontée à l'imagerie (TEP-scan) pour la prise en charge médicale.



## HYPERINSULINISME CONGENITAL

Référence : ANPGM\_103

Page : 4/9  
Numéro de version : 1.0

➤ Enfin, dans les 20% restants, aucune étiologie moléculaire n'est retrouvée ou de manière exceptionnelle, des mutations activatrices du gène *GCK* codant pour la glucokinase ont été décrites. Les mutations *GCK* ont pour conséquence de déclencher la sécrétion d'insuline dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques pour des valeurs très faibles de glycémie.

### 2/ Hyperinsulinisme sensible au diazoxide

Ces formes sont prises en charge médicalement. Des mutations hétérozygotes de *ABCC8* ou *KCNJ11* sont identifiées dans seulement 15% des cas.

➤ Le gène *HNF4A* code pour un facteur de transcription qui contrôle l'expression de gènes de la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Impliqué dans une forme de diabète monogénique (MODY1), les premières descriptions d'association d'une mutation de *HNF4A* avec un phénotype d'hyperinsulinisme ont été faites dans des familles avec **antécédents de diabète**. Il est généralement décrit dans des **hyperinsulinismes modérés, transitoires, associés à une macrosomie** mais trois cas avec hypoglycémies sévères et persistantes ont également été décrits (Kapoor et al, 2008, Diabetes). Les mutations de ce gène représentent 5% des formes d'hyperinsulinisme sensible au diazoxide. (Flanagan et al, 2010, Eur J Endocrinol).

➤ Le gène *GCK* codant pour la glucokinase a également été décrit des des formes sensibles d'hyperinsulinisme (~ 1% des formes).

La majorité des cas reste à ce jour sans étiologie moléculaire identifiée, cependant pour certains patients caractérisés par la présence d'atteintes associées, diverses causes génétiques ont pu être mises en évidence.

#### ➤ Hyperinsulinisme avec hyperammoniémie (Syndrome HI/HA).

Certaines formes d'hyperinsulinisme sont associées à une hyperammoniémie. Les hypoglycémies sont d'apparition plus tardive (nourrisson) et peu sévères et **l'hyperammoniémie est en général modérée mais persistante (>80  $\mu\text{mol/L}$ )**. Ces formes sont généralement bien contrôlées par le diazoxide. Un retard psychomoteur et une épilepsie semblent fréquemment associés au syndrome HI/HA.

Ces formes sont liées à la présence de mutations à l'état hétérozygote sur le gène *GLUD1* (6% des hyperinsulinismes sensibles au diazoxide, Flanagan et al, 2010, Eur J Endocrinol). Les mutations sont responsables d'une hyperactivité de la glutamate deshydrogénase, enzyme mitochondriale qui catalyse la désamination oxydative du glutamate en alpha-cetoglutarate, ce dernier régulant l'insulinosécrétion dans les cellules  $\beta$  pancréatiques et l'uréagénèse dans le foie.

En cas de forte suspicion clinique et d'analyse moléculaire négative, une étude enzymatique avec mesure de l'activité de la glutamate deshydrogénase et de sa sensibilité au GTP peut compléter les investigations.

#### ➤ Hyperinsulinisme avec profil anormal des acyl-carnitines (Syndrome SCHAD).

Une forme rare d'hyperinsulinisme est associée à des défauts du gène *HADH*. De transmission autosomique récessive, elle est observée préférentiellement dans les populations à tradition d'unions consanguines.

L'enzyme SCHAD intervient dans l'oxydation mitochondriale des acides gras en catabolisant l'oxydation des substrats à chaînes courtes. Certains cas sont donc caractérisés par une accumulation plasmatique de 3-OH-butrylcarnitine et par une augmentation de la concentration de l'acide 3-OH-glutarique dans les urines. Dans une population de patients avec un hyperinsulinisme



## **HYPERINSULINISME CONGENITAL**

Référence : **ANPGM\_103**

Page : 5/9  
Numéro de version : **1.0**

sensible au diazoxide pour lesquels les gènes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *HNF4A* et *GLUD1* ont été exclus, 10% sont porteurs de mutations du gène *HADH* (Flanagan et al, 2011, JCEM).

### **II Pré requis pour l'analyse génétique**

Un prélèvement de 5 à 10 ml de sang sur EDTA pour l'enfant atteint et chacun de ses parents. (La quantité de prélèvements peut être réduite à 2 ml (tube pédiatrique) chez les nouveau-nés, au risque de devoir les re-prélever ultérieurement).

L'analyse est également possible à partir d'un envoi d'ADN déjà extrait pour lequel doit être précisée la méthode d'extraction.

L'ADN des parents est indispensable pour l'interprétation des résultats.

Les documents à joindre au prélèvement sont :

- Fiche de renseignements cliniques (cf annexes 1 et 2)
- Consentement à l'étude génétique

### **III Arbre décisionnel pour l'analyse génétique**

Les analyses génétiques concernent les patients et leurs apparentés

#### ➤ *Proposant*

Le patient sera inclus dans un schéma de stratégie diagnostique en fonction des arguments cliniques (hypoglycémies résistantes ou non au traitement médical, hyperammoniémie, profil anormal des acylcarnitines...) et radiologiques. Une fiche de renseignements cliniques (annexes 1 et 2) à compléter par le médecin prescripteur est renseignée pour toute demande d'analyse génétique. Ces fiches ont été élaborées en collaboration avec les centres de référence des Maladies Héréditaires du métabolisme (Pr Pascale de Lonlay, Hôpital Necker enfants Malades, Paris ; Dr D. Dobbelaere, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU lille)

#### ➤ *Apparenté non atteint*

Les études familiales sont justifiées pour le conseil génétique de ces familles; dans ce cas, les membres atteints et non atteints peuvent être prélevés au décours d'une consultation médicale spécialisée suivant le Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 (JO 6 avril 2008).

#### ➤ *Diagnostic prénatal*

Le diagnostic prénatal est réalisé uniquement dans le cas des formes diffuses d'hyperinsulinisme de sévérité clinique particulière, résistantes à toute prise en charge médicale et associées à une transmission autosomique récessive. Dans ce cas, la ou les mutations doit (doivent) avoir été identifiées chez les parents.

# Arbre décisionnel des hyperinsulinismes (HI)

\*\* Syndromes de Beckwith-Wiedemann, Perlman, Simpson-Golabi, Ondine, Usher 1c, CDG (défaut de glycosylation), Sotos, Kabuki, Costello, Thimoty. Et exclure un syndrome de Munchhausen par injection d'insuline (insulinémie élevée alors que c-peptide effondré lors des hypoglycémies).

## Prérequis clinique à toute analyse

Glycémie < 3mmol/l en pré et post prandial.  
 ET Insulinémie inappropriée (>1 mUI/l)  
 Pas d'argument clinique pour un HI syndromiques\*\*  
 Peptide C normal ou augmenté

Si 2 mesures d'ammoniémie >80µmol/l  
 Et sensible au diazoxide (syndrome HI/HA)

Criblage *GLUD1*  
 PCR - séquence

Si profil anormal des acylcarnitines  
 (syndrome SHAD), sensible au diazoxide

Criblage *HADH*  
 PCR - séquence

Criblage *ABCC8/KCNJ11*  
 PCR-séquence  
 Et MLPA-*ABCC8*

### Si 1 ou 2 mutations identifiées

Coségrégation familiale

Homozygote ou  
 Hétérozygote composite  
**avec 2 mutations pathogènes**

Diagnostic de  
 forme Diffuse

Forme dominante ?  
 Exploration  
 glycémique de la  
 mère

1 mutation pathogène  
 Tr. maternelle

Confrontation avec le  
 PET-scan

1 mutation pathogène  
 Tr. paternelle

Si patient opéré car F. focale au PET ou F.  
 diffuse avec sévérité clinique particulière

Génotypage de marqueurs  
 microsatellites tissu pancréatique  
 (lésion et tissu pancréatique normal)

Forme résistante au  
 diazoxide et forme  
 diffuse au PET

Criblage *GCK*  
 PCR-séquence

### Si aucune mutation identifiée

(ou uniquement un variant de  
 signification inconnue)

Forme sensible  
 au diazoxide

Si hypoglycémies  
 post-prandiales et  
**convulsions**

Criblage *GLUD1*  
 PCR - séquence

Si originaire d'une  
 population à fort taux de  
 consanguinité

Criblage *HNF4A*  
 PCR-séquence

Criblage *HADH*  
 PCR - séquence

Criblage *GCK*  
 PCR-séquence



## **HYPERINSULINISME CONGENITAL**

Référence : **ANPGM\_ 0xx**Page : 7/9  
Numéro de version : **1.0**

### **IV Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire pour l'hyperinsulinisme congénital**


<i>Ville, Hôpital</i>	<i>Responsables</i>	<i>Gènes étudiés</i>				
		<i>ABCC8 et KCNJ11</i>	<i>HNF4A</i>	<i>GCK</i>	<i>GLUD1</i>	<i>HADH</i>
<i>Paris, Pitié-Salpêtrière</i>	<i>C. Bellanné-Chantelot</i>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<i>Lille, CHRU</i>	<i>F. Escande</i>				<b>X</b>	

### **Références**

1: Flanagan SE, Clauin S, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, Ellard S. 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. 2009 Feb;30(2):170-80.

2: Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, Vaury C, Verkarre V, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Gobrecht S, Sempoux C, Rahier J, Fournet JC, Jaubert F, Aigrain Y, Nihoul-Fékété C, de Lonlay P. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. J Med Genet. 2010 Nov;47(11):752-9.

3: James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. J Med Genet. 2009 May;46(5):289-99.

	<b>GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE</b> Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique <i>UF de Génétique des Maladies Métaboliques          et des Neutropénies Congénitales</i>	<b>Responsable UF : Dr Christine Bellanné-Chantelot</b> <i>christine.bellanne-chantelot@psl.aphp.fr</i> <b>Dr Cécile Saint-Martin</b> <i>cecile.saint-martin@psl.aphp.fr</i>
	Bâtiment 6 rue La Peyronie - Secteur Pitié 47/83 Boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS CEDEX 13	Secrétariat : <i>secret-neuro.metab@psl.aphp.fr</i> Tél : 01 42 17 76 52 - Fax : 01 42 17 76 18 Site CGMC : <i>http://www.cgmc-psl.fr</i>

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES HYPERINSULINISME CONGÉNITAL

<b>IDENTITÉ PATIENT ou ÉTIQUETTE</b>	<b>MÉDECIN PRESCRIPTEUR (Senior Obligatoire)</b>
Nom : .....	Nom et prénom : ..... Téléphone : .....
Prénom : .....	Service : ..... Hôpital : .....
Date de naissance : .....	Courriel (écrire lisiblement) : .....

• **S'agit-il d'un :**

Cas index       Apparenté atteint       Apparenté non symptomatique

Entourer le degré de parenté avec le cas index :      Père/Mère      Frère/Sœur      Fils/Fille

Autre : .....

• **HISTOIRE CLINIQUE**

**Origine ethnique :** Père : .....  
Mère : .....

Poids de naissance (gr) : ..... Terme (semaines) : .....

• **Hypoglycémies :**

	<b>Traitement</b>	<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>Sensible</i>	<i>Résistant</i>
Age au diagnostic : .....	- Diazoxide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Si oui,</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Glycémie au diagnostic : ..... mmol/l	- Somatostatine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Si oui,</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Insulinémie : ..... mU/l	- Nutrition entérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ammoniémie : ..... µmol/l					
Profil acylcarnitines : <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal					

• **Atteintes associées :**

Crises épileptiques :          Autres éléments du phénotype, préciser : .....

Retard psychomoteur :          .....

• **IMAGERIE, Patient non opéré**

PET Scan fait :

Forme Focale     Forme Diffuse

Autre, nous envoyer le compte-rendu : .....

PET Scan prévu date : .....  
nous envoyer les résultats dès que possible

• **HISTOLOGIE, Patient opéré**

Forme Focale

Forme Diffuse

Forme Atypique

**ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :** *Établir l'arbre généalogique en indiquant le patient (➤) et les apparentés atteints (noter si possible les noms et prénoms) avec l'âge au diagnostic*

Antécédents de diabète :      Oui     Non     si oui, les noter sur l'arbre

Antécédents d'hypoglycémie :    Oui     Non     si oui, les noter sur l'arbre

Consanguinité :      Oui     Non     si oui, préciser : .....



## Annexe 2

**HYPERINSULINISM-HYPERAMMONEMIA SYNDROME**

<b>SEX:</b>	<b>DATE OF BIRTH:</b>		
<b>BIRTH WEIGHT:</b>	<b>BIRTH HEIGHT:</b>		
<b>AGE AT ONSET OF HYPOGLYCEMIA OR FIRST CLINICAL SYMPTOM POSSIBLY RELATED TO IT:</b>			
<b>AGE OF DIAGNOSIS (HHS):</b>	<b>WEIGHT</b>	<b>HEIGHT</b>	
<b>CLINICAL MANIFESTATIONS:</b>			
VISCERAL:			
NEUROLOGICAL:			
EPILEPSY:		YES	NO
MENTAL RETARDATION:		YES	NO
OTHER:			
CENTRAL IMAGING:		EEG:	
<b>FASTING TEST PERFORMED?</b>		YES	NO
IF YES, WITH WHICH TOLERANCE (HOURS)?			
<b>TYPE OF TREATMENT:</b>			
LEUCINE LOAD PERFORMED?		YES	NO
EFFICACY OF POOR LEUCINE DIET?		YES	NO
EFFICACY OF DIAZOXIDE?		YES	NO
ACTUAL THERAPY (METABOLIC, NEUROLOGIC, NUTRITIONAL...):			
<b>BIOCHEMICAL PARAMETERS:</b>			
AT MOMENT OF DIAGNOSIS:			
GLYCEMIA (mg/dl):			
INSULINEMIA ( $\mu$ U/ml):			
AMMONEMIA ( $\mu$ mol/l):			
AMINO ACID CHROMATOGRAPHY:			
SIALOTRANSFERRINE:			
UNDER TREATMENT:			
GLYCEMIA (mg/dl):			
INSULINEMIA ( $\mu$ U/ml):			
AMMONEMIA ( $\mu$ mol/l):			
<b>COMPLEMENTARY INFORMATIONS:</b>			