

Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PDNS)

Hyperinsulinisme congénital

Filières de Santé Maladies Rares
G2M et Firendo



Septembre 2020



Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CDG	congenital disorders of glycosylation
CHI	Hyperinsulinisme congénital (d'étiologie génétique)
CPK	créatine phosphokinase
DOPA	Dihrophénylalanine
GH	Hormone de croissance
HI	Hyperinsulinisme (quel que soit l'étiologie : génétique, tumorale, etc.)
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IM	Intramusculaire
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
HAS	Haute Autorité de Santé
NE	Nutrition entérale
TEP	Tomographie par émission de positon
LAP	Liste des actes et prestations
PMI	Protection maternelle et infantile
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SC	Sous-cutanée
SNG	Sonde naso-gastrique

Table des matières

Liste des abréviations	2
Table des matières	3
1. Préambule	5
1.1. Objectif du PNDS	5
1.2. Méthode d'élaboration du PNDS	5
1.3. Liens d'intérêts	5
2. Synthèse pour le médecin traitant.....	6
2.1. Hyperinsulinisme congénital : présentation	6
2.2. Présentation clinique	6
2.3. Prise en charge thérapeutique	6
2.4. Evolution.....	6
2.5. Informations utiles	7
2.6. Associations de patients	7
3. Introduction.....	8
3.1. Définition	8
3.2. Classification.....	8
3.3. Épidémiologie	8
3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues	9
4. Etapes de prise en charge.....	9
4.1. Diagnostic	9
4.1.1. Diagnostic d'hypoglycémie	9
4.1.1.1. Normes de glycémie (au diagnostic et pour le suivi).....	9
4.1.1.2. Symptômes d'hypoglycémie.....	11
4.1.2. Diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme.....	11
4.1.2.1. Diagnostic positif d'hyperinsulinisme	11
4.1.2.2. Diagnostics différentiels	12
4.1.3. Diagnostic et conseil génétique d'hyperinsulinisme congénital	14
4.1.3.1. Hyperinsulinismes syndromiques	15
4.1.3.2. Hyperinsulinisme d'apparence isolée, sensible au diazoxide	15
4.1.3.3. Hyperinsulinisme isolé, résistant au diazoxide	16
4.2. Prise en charge spécifique initiale.....	17
4.2.1. Professionnels impliqués.....	18
4.2.2. Objectifs du traitement.....	18
4.2.3. Conduite à tenir initiale.....	18
4.2.4. Diazoxide (DZX)	20
4.2.4.1. Test au diazoxide - définition de la sensibilité au DZX.....	21
4.2.4.2. Examen pré-thérapeutique	21
4.2.4.3. Traitement au Diazoxide.....	21
4.2.4.4. Analogues de la somatostatine	23
4.2.5. Examen pré-thérapeutique	23
4.2.6. Test de sensibilité à l'octréotide.....	23
4.2.7. Autres traitements en cours d'évaluation.....	24
4.2.8. Traitement diététique	25
4.2.9. Traitement chirurgical.....	26
4.2.9.1. Indications (formes focales/diffuses/atypiques) [Annexe 5.1]	26
4.2.9.2. TEP FDOPA	27

4.2.9.3.	Types de chirurgie et mode opératoire.....	28
4.3.	Suivi ultérieur (pendant la durée de l'hyperinsulinisme).....	31
4.3.1.	Professionnels impliqués.....	31
4.3.2.	Histoire naturelle avec traitement conservateur (devenir, évolution).....	31
4.3.3.	Histoire naturelle avec traitement chirurgical (devenir, évolution).....	31
4.3.4.	Conséquences neuro-cognitives.....	32
4.3.5.	Objectifs de la prise en charge.....	32
4.3.6.	Rythme de suivi.....	33
4.3.7.	Examens de surveillance.....	33
4.3.8.	Adaptation des doses de traitement.....	35
4.3.9.	Prévention et prise en charge de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (hypertension artérielle, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémies).....	37
4.3.10.	Prise en charge de l'hirsutisme.....	37
4.3.11.	Surveillance par le médecin traitant.....	37
4.3.12.	Education et information des patients et de l'entourage.....	38
4.3.13.	Rôle des associations de patients et des sites institutionnels.....	38
4.4.	Suivi (phase après rémission de l'hyperinsulinisme).....	39
4.4.1.	Patients non opérés.....	39
4.4.2.	Patients ayant eu une pancréatectomie.....	39
4.4.3.	Transition enfants adultes.....	40
4.4.4.	Conseil génétique.....	40
4.4.5.	Grossesse et hyperinsulinisme.....	41
5.	Annexes.....	42
5.1.	Arbre décisionnel clinique.....	42
5.2.	Tableau récapitulatif des examens complémentaires.....	43
5.3.	Protocole d'urgence du patient hyperinsulinémique (hors nouveau-né).....	44
5.4.	Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme sans nutrition entérale.....	46
5.5.	Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme avec nutrition entérale.....	47
5.6.	Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire.....	49
5.7.	Méthode d'élaboration du PNDS.....	49
5.8.	Recherche documentaire.....	49
5.9.	Participants.....	49
5.10.	Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence.....	51
5.11.	Liste des associations de patients.....	51
5.12.	Bibliographie.....	52

1. Préambule

1.1. Objectif du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie admise en ALD au titre de l'ALD 17 : l'hyperinsulinisme congénital.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste et le patient notamment au moment d'établir le protocole de soins soumis ensuite au médecin conseil, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

Un PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Un PNDS ne peut cependant pas être un protocole appliqué de façon stricte à tous les patients, car il doit être adapté à chaque patient avec leurs spécificités, leurs comorbidités, leurs tolérances thérapeutiques, leur prise en charge hospitalière, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'hyperinsulinisme. Il devra être mis à jour régulièrement en fonction des données nouvelles validées.

1.2. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi à partir d'une analyse critique de la littérature tant nationale qu'internationale et selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

1.3. Liens d'intérêts

Les auteurs de ce PNDS ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

2. Synthèse pour le médecin traitant

2.1. Hyperinsulinisme congénital : présentation

Le terme Hyperinsulinisme Congénital (HI congénital, ou CHI) désigne un groupe de maladies génétiques caractérisé par des hypoglycémies secondaires à une sécrétion inadaptée d'insuline.

2.2. Présentation clinique

Une hypoglycémie est définie par une glycémie veineuse *au diagnostic*

- avant les 48 premières heures de vie : < 2,5 mmol/L (45mg/dL) en cas de symptômes cliniques associés, ou < 2 mmol/L (35 mg/dL) en l'absence de symptômes associés.
- au-delà des 48 premières heures et pour le reste de la vie : < 2,7 mmol/L (50mg/dL).

L'objectif thérapeutique dans le cadre de l'hyperinsulinisme est de maintenir la glycémie \geq 3,3mmol/L (60mg/dL).

L'hyperinsulinisme congénital peut se révéler à tout âge. Les formes les plus sévères sont de début néonatal, et leur incidence est de 1/30.000 naissances. Il peut être isolé, ou survenir dans le cadre d'un syndrome génétique.

2.3. Prise en charge thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, on distingue ; i) les HI sensibles au traitement par diazoxide par voie orale, prescrit en première intention, et ii) les formes résistantes au diazoxide, qui nécessitent une prise en charge plus lourde. Ce traitement peut aller du simple enrichissement alimentaire en glucides, à une association de médicaments per os et SC/IM avec une nutrition entérale pouvant être continue.

Chez certains patients diagnostiqués au cours des toutes premières semaines de vie ET ayant un HI résistant au diazoxide, la cause du CHI peut être une lésion focale non tumorale du pancréas. Cette dernière peut être réséquée chirurgicalement, permettant habituellement une guérison immédiate. Une forme focale doit donc être recherchée chez tout patient associant un début précoce et une résistance au diazoxide. La forme focale est dépistée par la génétique - certains génotypes excluant ce diagnostic (s'il est retrouvé une mutation dominante ou deux mutations récessives héritées des deux parents, le diagnostic est celui d'une forme diffuse), et par une TEP FDOPA pancréatique qui permettra de localiser l'éventuelle forme focale. La TEP FDOPA pancréatique et la chirurgie spécialisée, doivent être réalisées dans un centre ayant l'expérience de cette prise en charge spécialisée.

2.4. Evolution

La surveillance de la maladie repose sur i) l'évaluation de l'efficacité du traitement basée sur la surveillance régulière des glycémies, qui doivent rester au-dessus d'un seuil de sécurité fixé à 3,3 mmol/L (60 mg/dL), ii) ainsi que sur la recherche de complications du

traitement (HTAP lié au diazoxide chez le nourrisson, lithiases vésiculaires symptomatiques liée aux analogues de la somatostatine, prise de poids liée à l'enrichissement glucidique).

La plupart des CHI évolue favorablement permettant de diminuer l'intensité du traitement sur plusieurs mois ou années, voire d'arrêter tout traitement.

Un diabète peut apparaître plus tard dans la vie soit secondairement à une pancréatectomie quasi-totale (quasi systématique), soit en lien avec la cause génétique du CHI (peu fréquent).

Le risque de séquelles neurologiques dépend principalement de la sévérité des hypoglycémies néonatales. Ce risque ne semble pas lié au type de CHI (forme focale, forme diffuse, forme liée à une anoxie périnatale) ni au type de traitement réalisé (chirurgical et/ou médical). Certains CHI sont liés à des syndromes génétiques (ex. syndrome de Kabuki, syndrome HI/HA) qui en eux-mêmes peuvent avoir des conséquences sur le développement psychomoteur, indépendamment de l'équilibre glycémique. Le développement psychomoteur doit donc être évalué tout au long de l'enfance chez tout patient avec un CHI, afin de recourir précocement à des rééducations adaptées.

2.5. Informations utiles

Ce PNDS est disponible sur le site internet : <http://www.has-sante.fr>.

Filière G2M

Filière de santé des maladies héréditaires du métabolisme

AP-HP NECKER, Carré Necker - Porte N4 - 2ème étage - 149 rue de Sèvres, 75015 PARIS

Site internet : <http://www.filiere-g2m.fr>

Filière FIRENDO

Filière des maladies rares endocriniennes

Hôpital Cochin Service d'Endocrinologie bâtiment Copernic, 5ème étage 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris

Site internet : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique hyperinsulinisme congénital

2.6. Associations de patients

Association des hyperinsulinismes

www.hyperinsulinisme.com

Congenital hyperinsulinism international

<https://congenitalhi.org/>

3. Introduction

3.1. Définition

L'hyperinsulinisme congénital est une cause fréquente d'hypoglycémie durant la petite enfance. L'hyperinsulinisme est secondaire à un défaut fonctionnel primaire des cellules bêta pancréatiques, sécrétrices d'insuline.

Les hypoglycémies hyperinsulinémiques sont associées à un risque élevé de lésions cérébrales, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons. En effet, l'insuline inhibe les mécanismes de protection cérébrale contre l'hypoglycémie. Ainsi, il existe un retard de développement chez plus de 30% des patients diagnostiqués dans la période néonatale.

3.2. Classification

Sur le plan clinique, on distingue les patients en fonction de leur réponse glycémique au traitement oral par diazoxide :

- les patients ayant une **forme sensible au diazoxide**
- les patients ayant une **forme résistante au diazoxide**, et pour lesquelles une indication chirurgicale sera discutée en fonction de la forme histopathologique suspectée.

On distingue trois formes histopathologiques d'hyperinsulinisme :

- les **formes diffuses** dans lesquelles des cellules β hyperactives sont observées dans toute le pancréas, l'architecture pancréatique étant normale par ailleurs ;
- les **formes focales** dans lesquelles une lésion pancréatique limitée en taille est constituée d'un amas hyperplasique de cellules β hyperactivées ; les cellules β en dehors de la lésion sont normales, voire fonctionnellement freinées ;
- et enfin, plus rares, les **formes atypiques**, où des cellules β hyperactivées ne sont présentes que dans une ou plusieurs régions pancréatiques. Dans les régions pancréatiques anormales, l'aspect des cellules β est identique à ce qui est observé dans les formes diffuses, mais ce de façon localisée, et sans argument pour une forme focale puisqu'il n'y a pas d'hyperplasie des cellules β .

Cette distinction histologique est justifiée par les conséquences thérapeutiques : les formes focales peuvent être définitivement guéries après une pancréatectomie partielle ou limitée, tandis que les formes diffuses nécessitent un traitement qui peut se limiter au diazoxide ou bien nécessiter d'autres thérapeutiques souvent lourdes, pendant plusieurs années, jusqu'à résolution spontanée, ou enfin une pancréatectomie quasi-totale, cette dernière étant de moins en moins préconisée, puisqu'elle conduit à un diabète insulino-dépendant. Enfin, pour les formes atypiques, les indications et l'efficacité de la chirurgie dépendent de l'extension des anomalies pancréatiques.

3.3. Épidémiologie

Les hypoglycémies néonatales transitoires sont fréquentes, retrouvées chez environ 8% des nouveau-nés macrosomes et 14.7% des enfants nés avec un retard de croissance intra utérin (RCIU), ainsi que chez les enfants de mères dont le diabète n'était pas équilibré pendant la grossesse, chez les prématurés, et chez certains nouveau-nés dans un contexte d'asphyxie périnatale. Ces situations à risque d'hyperinsulinisme transitoire, sans cause génétique connue, font de l'HI la première cause d'hypoglycémie à la naissance.

Il n'y a pas de statistique sur la prévalence des CHI sensibles au diazoxide, pourtant fréquents. Par contre, les formes sévères (résistantes au diazoxide) d'hyperinsulinisme congénital sont rares, avec une prévalence estimée à 1/30.000 naissances dans les pays occidentaux.

3.4. Objet de ce PNDS et maladies exclues

Ce PNDS traitera des hyperinsulinismes congénitaux isolés ou syndromiques. Cependant la démarche diagnostique et thérapeutique initiale sera la même que pour les HI transitoires faisant suite à un HI foetal dans le cadre, par exemple, d'un diabète maternel mal équilibré, ou liés à une anoxie périnatale.

Il existe des hyperinsulinismes acquis, non génétiques, qui ne font pas l'objet de ce PNDS. La fréquence de ces HI acquis varie selon que le patient est un enfant ou un adulte :

- Toxiques / médicaments (en particulier insuline ou antidiabétiques oraux, éventuellement dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen par procuration).
- Certaines tumeurs comme l'insulinome (exceptionnel en pédiatrie, après l'âge de 4 ans), d'autres tumeurs neuroendocrines, des tumeurs mésenchymateuses etc.
- Auto-immunité (anticorps anti-insuline, anti-récepteur à l'insuline).
- Dumping syndrome, qui s'observe le plus souvent après une chirurgie digestive (bypass, sleeve gastrique, cure d'atrésie de l'œsophage etc.).

4. Etapes de prise en charge

4.1. Diagnostic

4.1.1. Diagnostic d'hypoglycémie

4.1.1.1. Normes de glycémie (au diagnostic et pour le suivi)

L'hypoglycémie est une glycémie en dessous d'un seuil défini en fonction de l'âge et de la symptomatologie du patient.

➤ Les 3 premiers jours de vie

Chez le nouveau-né sain, il existe une période transitionnelle couvrant les 48 premières heures de vie au cours de laquelle la glycémie est plus basse que chez le sujet plus âgé. Certains nouveau-nés sont exposés à une diminution plus importante et plus prolongée de la glycémie et à une inefficacité des réponses métaboliques et hormonales dans ce contexte.

Les situations les plus fréquentes à risque d'hypoglycémie sont :

- un poids de naissance <10ème percentile pour l'âge gestationnel
- une macrosomie (poids de naissance >90ème percentile)
- une prématurité
- la post-maturité
- un diabète gestationnel
- toute anomalie clinique compatible avec une maladie à risque d'hypoglycémie (par exemple, une anomalie de la ligne médiane etc.)
- antécédents familiaux de maladie avec hypoglycémie

- la prise de β bloquant pendant la grossesse
- l'asphyxie périnatale
- Etc.

Des hypoglycémies sévères peuvent également survenir chez des nouveau-nés en dehors de toutes les situations décrites ci-dessous : cela est particulièrement le cas pour les CHI sévères, ainsi que pour la plupart des maladies héréditaires hypoglycémiantes endocriniennes ou métaboliques.

Par ailleurs, des hypoglycémies survenant dans une des situations décrites ci-dessus (prématurité, macrosomie ...) n'excluent pas une maladie héréditaire hypoglycémiantessous-jacente : l'analyse des comorbidités et de l'évolution du patient permettra d'évoquer le diagnostic.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus international pour une valeur seuil unique de glycémie pour la définition de l'hypoglycémie, ainsi que pour l'objectif thérapeutique. C'est pourquoi des protocoles nationaux d'autres pays peuvent proposer d'autres seuils, parfois plus élevés.

Le présent PNDS propose **des niveaux d'intervention** et des **objectifs thérapeutiques** selon la situation clinique et métabolique du nouveau-né.

- **Les niveaux d'intervention proposés, au cours des 48 premières heures de vie,** sont les suivants :
 - **Une glycémie < 2.5 mmol/L (45mg/dL) associée à des signes cliniques anormaux ;**
 - **Une glycémie < 2 mmol/L (35mg/dL) et persistant à la mesure suivante chez un nouveau-né ne présentant pas de signe clinique.**
- **Les objectifs thérapeutiques, au cours des 48 premières heures de vie,** définis pour inclure une marge de sécurité, sont de maintenir la glycémie :
 - ≥ 2.5 mmol/L (45 mg/dL), en l'absence d'argument évident pour un hyperinsulinisme ou une autre maladie héréditaire hypoglycémiante endocrinienne ou métabolique.
 - **≥ 3.3 mmol/L (60 mg/dL) pour les nouveau-nés avec hyperinsulinisme** ou atteints d'autres maladies héréditaires hypoglycémiantes endocriniennes ou métaboliques.
 - La distinction de l'étiologie hyperinsulinémique ou non des hypoglycémies n'est pas possible biochimiquement avant H48 de vie. Cependant, si le nouveau-né nécessite un apport glucidique continu > 8 à 10 mg/Kg/min (12 à 15 g/Kg/j) pour normaliser ses glycémies, un HI est hautement probable.

➤ A partir du 3^e jour de vie :

Passées les 48 premières heures de vie, et pour le reste de la vie,

- **le seuil retenu de diagnostic de l'hypoglycémie est : $\leq 2,7$ mmol/L (50mg/dL),**
- **l'objectif thérapeutique en cas d'hyperinsulinisme est : $\geq 3,3$ mmol/L (60mg/dL).**

A noter que la triade de Whipple (associant des signes neuroglucopéniques (cf infra), une glycémie ≤ 2.7 mmol/L (=0.5g/L), une correction des symptômes après normalisation de la glycémie) n'est pas systématiquement adaptée aux nouveau-nés, puisque certaines hypoglycémies biologiques peuvent sembler asymptomatiques en apparence, les premiers signes neuroglucopéniques pouvant passer inaperçus (fatigue, fringale, sensation de

faiblesse). Cependant, en cas de nouveau-né symptomatique, la correction des symptômes après resucrage permet de confirmer le lien entre l'hypoglycémie et le symptôme observé, et d'écarter une autre cause au symptôme. Ainsi, la moitié des nouveau-nés hyperinsulinémiques sont diagnostiqués suite à une convulsion ou un coma, car les signes adrénérurgiques et neuroglucopéniques ne sont pas spécifiques de l'hypoglycémie chez le nouveau-né lorsqu'ils sont modérés.

Au cours du reste de la vie, la triade de Whipple est également souvent prise à défaut. Il ne faut donc pas négliger des hypoglycémies biologiques sans signe neuroglucopénique associé, ou des signes neuroglucopéniques mêmes minimes, suspectés à l'interrogatoire.

4.1.1.2. Symptômes d'hypoglycémie

Chez le nouveau-né, tout signe clinique inattendu doit conduire à la vérification du taux de glycémie. Les symptômes ne sont pas spécifiques mais on observe souvent des clonies ou convulsions, apnées, malaises, léthargie, difficultés à s'alimenter.

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie ne sont pas forcément présentes chez les patients et souvent chaque patient aura ses propres symptômes.

Les manifestations de l'hypoglycémie sont multiples. Il en existe deux types :

- des signes adrénérurgiques qui sont des manifestations de l'activation du système nerveux autonome avec élévation des hormones de la contre-régulation (cortisol, hormone de croissance, catécholamines). Les signes adrénérurgiques peuvent s'estomper, voire ne plus apparaître, en cas d'hypoglycémies pluriquotidiennes.
 - Pâleur
 - Sueurs
 - Tachycardie
 - Tremblements...
- des signes neuroglucopéniques qui sont des manifestations de la carence énergétique au niveau cérébral. Chez les jeunes enfants, les signes adrénérurgiques peuvent passer inaperçus, et les signes neuroglucopéniques seront au premier plan:
 - Fringale,
 - Troubles de l'humeur (tristesse, sensation de faiblesse), du comportement (irritabilité, agressivité ou euphorie)
 - Signes neurologiques dont les plus fréquents sont : troubles de concentration, de l'élocution, vision floue, troubles sensitifs, signes pyramidaux, dysesthésie,
 - Fatigue inhabituelle, malaise, somnolence, voire perte de connaissance,
 - Convulsion
 - Hypothermie ...

4.1.2. Diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme

4.1.2.1. Diagnostic positif d'hyperinsulinisme

Le diagnostic d'hyperinsulinisme nécessite plusieurs **bilans en hypoglycémie**, du fait de la sécrétion pulsatile d'insuline [Annexe 5.2].

Les critères diagnostiques associent des signes :

- De sécrétion inadaptée d'insuline en hypoglycémie
 - Insulinémie $\geq 2 \mu\text{UI/mL}$
 - Peptide-c $\geq 0,5 \text{ ng/mL}$ (165 pmol/L)
 - Plusieurs dosages d'insuline (+/- peptide-c) doivent être réalisés : la sécrétion d'insuline étant pulsatile, il se peut qu'un échantillon soit prélevé entre deux pics de sécrétion.
- D'imprégnation insulinémique des tissus qui se comportent habituellement comme étant à l'état nourri malgré l'hypoglycémie :
 - Réponse exagérée à l'injection de 1 mg de glucagon en sous-cutanée au moment d'une hypoglycémie : ascension exagérée de la glycémie $> + 30 \text{ mg/dL}$ (soit $> 1,7 \text{ mmol/L}$) dans les 40 min suivant l'injection (le plus souvent, la glycémie se normalise ainsi dans les 15 min qui suivent l'injection. Ce test doit être réalisé en hypoglycémie bien tolérée (pas de convulsion ni de troubles de conscience), sans resucrage. Suite à l'injection de glucagon, la glycémie capillaire est mesurée à 3 puis 10, puis 15 puis 30 et 40 minutes. Si la glycémie continue de chuter au cours du test ou se maintient à des niveaux bas et le patient devient plus symptomatique, le test doit être arrêté prématurément pour permettre des mesures de resucrage urgentes.
 - Dans certaines situations, les marqueurs suivants peuvent aussi être réalisés :
 - Acides gras libres $< 1,5 \text{ mmol/L}$
 - 3OH-butyrates $< 2 \text{ mmol/L}$ (pour rappel : valeurs normales à l'état nourri $< 0,1 \text{ mmol/L}$, valeurs normales en hypoglycémie $> 2,5 \text{ mmol/L}$).
- Une consommation excessive de glucose.
Un signe inconstant mais pathognomonique d'un HI chez l'enfant est le débit continu de glucose nécessaire pour normaliser la glycémie. Si le débit requis est supérieur aux besoins physiologiques pour l'âge, par exemple $> 8 \text{ à } 10 \text{ mg/kg/min}$ ($12 \text{ à } 15 \text{ g/kg/j}$) chez le nouveau-né, un mécanisme impliquant l'insuline est en cause.

4.1.2.2. Diagnostics différentiels

L'hyperinsulinisme peut provoquer des hypoglycémies post prandiales, de jeûne court ou de jeûne long. Toutes les causes d'hypoglycémies d'apparence isolées, sans insuffisance hépatocellulaire ni hépatomégalie, sont des diagnostics différentiels d'HI. Ces diagnostics d'hypoglycémies récurrentes peuvent être classés selon l'horaire d'apparition.

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

- Une hépatomégalie (absente à la naissance), un test au glucagon négatif et une hyperlactatémie en hypoglycémie orientent vers une glycogénose de type 1.
- Un ictère prolongé, des épisodes d'hypothermie, une hypotonie, des difficultés alimentaires avec prise pondérale insuffisante, des anomalies de la ligne médiane (fente labio-palatine, sténose des sinus pyriformes, atrésie des choanes, colobome) ou un micro pénis et/ou une cryptorchidie chez le garçon, orientent vers un déficit

antéhypophysaire. Le diagnostic biologique peut être trompeur (faible spécificité des dosages d'hormone de croissance (GH) et du cortisol en hypoglycémie, pas de cycle nyctéméral du cortisol en période néonatale). Une IRM cérébrale pourra aider au diagnostic d'hypopituitarisme congénital, par la mise en évidence d'anomalies du développement de la région hypothalamo-hypophysaire (syndrome de section de tige pituitaire avec posthypophyse ectopique, hypoplasie de l'ante hypophyse) associées ou non à des anomalies des voies optiques (dysplasie septo-optique) et/ou du système nerveux central mais une IRM normale n'exclut pas le diagnostic de déficit somatotrope ou corticotrope. Il peut aussi s'agir d'un déficit isolé en hormone de croissance (mutation du gène *GH* ou *GHRH-R*, origine génétique suspectée si cas familiaux et/ou consanguinité) ou d'un déficit corticotrope isolé congénital (anomalie du développement des cellules corticotropes par mutation de *Tpit* ou de la synthèse d'ACTH par mutation de *POMC* ou *PC1*) ou de facteurs de développement hypophysaire sans autre anomalie neurologique (mutation de *PROP1*, *POU1F1*...).

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

Les diagnostics différentiels d'hypoglycémies **au jeûne long** orientent vers un déficit hormonal, un défaut de la néoglucogénèse ou un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Chez le nouveau-né, la notion de « jeûne long » est difficile à préciser, et les causes ci-dessous seront suspectées devant une hypoglycémie unique mais sévère, avec symptômes associés. Chez l'enfant à partir de 1 an, un jeûne est considéré comme long après 12h de jeûne :

- Un déficit hormonal en hormone de croissance et/ou en cortisol (cf. plus haut).
- Un déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras : hypoglycémie sans cétose survenant au jeûne long dans un contexte de malaise avec trouble du rythme cardiaque et/ou défaillance cardiaque et/ou insuffisance hépatocellulaire et/ou rhabdomyolyse (CPK élevées > 1000 U/L). Chez un nouveau-né, un déficit de la β oxydation des acides gras se révèle classiquement par une hypoglycémie brutale et unique, associée à une atteinte cardiaque (trouble du rythme pouvant être fatal, cardiomyopathie) et parfois également une atteinte hépatique.
- Les déficits de la néoglucogénèse s'accompagnent, au moment de l'hypoglycémie, d'une forte cétose et d'une hyperlactatémie. Ces marqueurs signent un dysfonctionnement primaire (ex. déficit en fructose 1,6 biphosphatase...) ou secondaire (ex. déficit de la β -oxydation mitochondriale des acides gras, déficit en glucokinase...) de la néoglucogénèse.

Chez le grand enfant et l'adulte, les diagnostics différentiels incluent des causes d'hyperinsulinisme non congénitaux :

- hyperinsulinisme :

- médicamenteux (traitement par insuline, par antidiabétique oraux sécrétagogues)
- d'origine tumorale (tumeur neuroendocrine dont insulinome)
- auto-immun (anticorps anti-insuline ou anti récepteur à l'insuline)
- par dumping syndrome secondaire à une chirurgie digestive (post by-pass gastrique, chirurgie d'atrésie de l'œsophage, Nissen ...)
- de re-nutrition (après état de dénutrition)
- hyperinsulinisme-like (hypoglycémie hypocétotique hypoinsulinémique) :
 - hyperproinsulinémie
 - tumeurs mésenchymateuses sécrétant de l'IGF2 ou ses précurseurs.
 - certains anticorps anti-récepteur à l'insuline

4.1.3. Diagnostic et conseil génétique d'hyperinsulinisme congénital

Lorsque le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme est posé et qu'une cause transitoire néonatale semble exclue (pas de diabète gestationnel, pas d'asphyxie périnatale, pas de cause iatrogène par excès d'apport glucidique), il convient de rechercher une cause génétique puisqu'il pourrait en découler des conséquences sur la prise en charge du patient, le dépistage chez les apparentés symptomatiques ou non, et le conseil génétique. **Dans le cas d'un nourrisson présentant un HI résistant au diazoxide, la détermination du génotype est urgente afin d'évaluer l'indication chirurgicale (dépistage d'une forme focale avec hypoglycémies persistantes et curable par pancréatectomie partielle ciblée).**

Seront distingués les CHI syndromiques des CHI isolés, et parmi ces derniers nous différencierons les cas selon que le patient réponde ou non au traitement par diazoxide. A ce jour 10 gènes ont été rapportés 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.

Il est indiqué de **prélever d'emblée le patient et ses parents.**

Le type d'analyse génétique à réaliser dépendra donc de :

- la réponse ou non au traitement par diazoxide
- la présence de particularités évocatrices d'un syndrome : examen clinique à la recherche de traits dysmorphiques (hypertrophie de muqueuses ou d'un membre, omphalocèle...), une échographie cardiaque, un ECG, une échographie abdominale et des radios de squelettes.
- de résultats biologiques :
 - Ammoniémie : une hyperammoniémie « modérée » entre 50 et 200 $\mu\text{mol/L}$ évoque le syndrome hyperinsulinisme / hyperammoniémie, ou syndrome HI/HA, par mutation dans le gène *GLUD1*.
 - Profil des acylcarnitines plasmatiques et chromatographie des acides organiques urinaires. Dans le déficit en SCHAD (mutation dans le gène *HADH*), il est retrouvé une augmentation du C4-OH-carnitine dans le plasma et du 3-OH-glutarate dans les urines).
- l'anamnèse familiale : présence d'apparentés ayant présenté un syndrome (cf. infra), et/ou des hypoglycémies, et/ou une macrosomie, et/ou un diabète monogénique, et/ou des hypoglycémies survenant uniquement pour des efforts importants et prolongés, et/ou une épilepsie et/ou un retard psychomoteur.

4.1.3.1. Hyperinsulinismes syndromiques

10% des patients atteints de CHI ont un syndrome. Cette éventualité 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 : radio de squelette, IRM cérébrales... En cas d'éléments cliniques orientant vers un syndrome, avec l'aide d'un généticien, l'étude génétique correspondante pourra être demandée. Les syndromes les plus fréquents pouvant comporter un HI sont :

- le syndrome de Beckwith-Wiedemann
- le syndrome de Kabuki
- le syndrome de Turner (une FSH élevée avant l'âge de 3 ans est un élément orientant vers le diagnostic chez une patiente pauci-symptomatique)
- plusieurs types de CDG de type I (pour congenital disorders of glycosylation), notamment PMM2-CDG, PMI-CDG, déficit en PGM1 ou phosphoglucomutase 1 (liste non exhaustive). Les PMI-CDG et PGM1-CDG bénéficient d'un traitement spécifique, respectivement le mannose et le galactose.

Plus rarement les syndromes suivants ont également été rapportés avec un hyperinsulinisme :

Syndrome d'Ondine, de Costello, de Moebius, de Sotos, de Perlman, de Simpson-Golabi, de Timothy, déficit en ADK (adénosine kinase), mutation dans le gène *EIF2S3* etc.

Enfin certains syndromes extrêmement rares sont associés à des hypoglycémies hypoinsulinémiques hypocétotiques, mais liées à une hyperactivation de la voie de signalisation du récepteur à l'insuline : mutation dans les gènes *AKT2*, *AKT3* ou *PI3KCA*.

4.1.3.2. Hyperinsulinisme d'apparence isolée, sensible au diazoxide

La cause génétique n'est retrouvée que dans moins de 50% des cas. Le gène *ABCC8* est en cause chez environ 10 à 20% des patients, *GLUD1* chez également 10 à 20% des patients, et les autres gènes de CHI chez environ 1% des patients pour chacun d'entre eux. Selon les gènes, l'hérédité peut être autosomique récessive ou autosomique dominante, et certaines mutations peuvent apparaître de novo. Le conseil génétique peut être compliqué, puisque certains gènes sont uniquement à hérédité dominante (*GCK*, *GLUD1*, *UCP2*, *HNF1A* et *HNF4A*), d'autres sont uniquement d'hérédité récessive (*HADH*), quand certains peuvent être d'hérédité dominante ou récessive selon la mutation (*ABCC8*, *KCNJ11*). Enfin certaines mutations peuvent être d'expression variable dans une même famille, voire au cours de la vie d'un patient, donnant hypoglycémie et/ou diabète et/ou normoglycémie (*HNF1A*, *HNF4A*).

Deux maladies ont des marqueurs biochimiques qu'il faudra rechercher systématiquement :

- Une hyperammoniémie permanente (habituellement entre 80 et 180 μ mol/L), oriente vers un syndrome HIHA (hyperinsulinisme-hyperammoniémie ; gène *GLUD1*). Classiquement ce syndrome est classé parmi les CHI isolés, car il ne s'accompagne pas d'une dysmorphie. Cependant, il associe aux hypoglycémies, chez certains patients, un retard psychomoteur léger à modérée et/ou une épilepsie. L'hyperammoniémie liée à ce syndrome est particulière, puisqu'elle n'est pas liée à une cirrhose ou à une maladie métabolique héréditaire, n'a pas de traitement (inefficacité des médicaments épurateurs de l'ammoniaques et des régimes hypoprotidiques) et cette hyperammoniémie chronique ne se complique jamais de symptôme aigu (pas de coma hyperammoniémique dans ce

syndrome), bien qu'elle soit probablement la cause du retard psychomoteur et/ou de l'épilepsie présentés par certains patients.

- tandis que 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 (biochimie spécialisée) orientent vers des mutations dans le gène *HADH* [Annexe 5.2].

4.1.3.3. Hyperinsulinisme isolé, résistant au diazoxide

Une cause génétique est retrouvée dans environ 95% des cas. Parmi les gènes cités dans le paragraphe précédent, trois peuvent être également responsables d'un CHI résistant au diazoxide : ***ABCC8***, ***KCNJ11*** et ***GCK***. Les deux premiers ont une transmission dominante ou récessive, en fonction de la mutation, tandis que *GCK* a une hérédité uniquement dominante. Chez les nourrissons présentant un CHI résistant au diazoxide, l'étude génétique est une urgence puisque dans de nombreux cas, elle permet de déterminer si le patient a une forme diffuse ou bien si une forme focale est possible, et cette dernière pourra être ensuite localisée par une TEP FDOPA pancréatique et guérie par une exérèse de la lésion focale.

S'il est retrouvé dans les leucocytes sanguins du patient :

- une mutation dans le gène *GCK* : le patient a une forme diffuse.
- deux mutations dans le gène *ABCC8* ou *KCNJ11*, chacune héritée d'un parent : le patient a une forme diffuse.
- une mutation d'origine maternelle dans le gène *ABCC8* ou *KCNJ11*: le patient a une forme diffuse.
- une mutation d'origine paternelle dans le gène *ABCC8* ou *KCNJ11*:
 - si la mutation est connue pour être d'expression récessive (données fonctionnelles in vitro, mutation déjà observée dans une forme focale d'HI, mutation tronquante de type stop, décalage du cadre de lecture, large délétion etc.) : une forme focale est possible, et pourra être recherchée par une TEP FDOPA pancréatique. Cette mutation d'expression récessive portée par l'allèle paternel ne suffit pas à expliquer la survenue de la maladie à elle seule : un deuxième événement somatique, non hérité, s'est produit dans les cellules de la lésion focale, la perte de l'allèle maternelle. Ainsi, les deux copies du gène, paternel et maternel, se retrouvent invalidés au sein de quelques cellules, permettant la formation d'une lésion focale.
 - Si la mutation est connue pour être d'expression dominante (données fonctionnelles in vitro, littérature médicale...) : le patient a une forme diffuse. En effet, la présence d'un variant paternel unique peut à l'inverse être responsable d'une forme diffuse lorsqu'il a une expression dominante.
 - Si l'expression dominante ou récessive de la mutation n'est pas connue : une forme diffuse ou une forme focale sont également possibles, et cette dernière sera recherchée par une TEP FDOPA. Bien qu'il soit possible de prédire l'expression récessive des mutations tronquantes, en revanche, pour la majorité des variants, seules des études fonctionnelles ou l'examen d'éventuelles autres occurrences dans la littérature permettent de déterminer si le variant est plutôt d'expression récessive ou dominante (et donc s'il s'agit respectivement d'une forme focale

possible ou d'une forme diffuse certaine). Ces informations sont encore souvent manquantes dans la littérature pour de nombreuses mutations.

- Aucune mutation dans ces 3 gènes : une forme focale, une forme diffuse ou une forme atypique (parfois appelée LINE, *localized islets cells nuclear enlargement*). Une TEP FDOPA pancréatique sera nécessaire pour orienter le diagnostic. L'évènement génétique déclencheur de la maladie a pu survenir : 1) sur un gène d'HI encore inconnu, ou bien 2) sur un gène connu mais une mutation de novo en mosaïque, absente des leucocytes, et qui pourrait être diagnostiquée par une étude génétique du tissu pancréatique affecté, ou enfin 3) sur un gène d'HI syndromique, certaines dysmorphies étant parfois peu évidentes cliniquement (la résistance au diazoxyde étant cependant rare chez ces patients).

Rarement, l'analyse génétique à partir des leucocytes sanguins ne retrouve pas d'anomalie, alors même que la TEP FDOPA pancréatique décèle une anomalie pancréatique localisée (forme focale ou atypique). Dans ce cas, si le patient est opéré, il est intéressant de conserver des échantillons à -80°C du tissu pancréatique de la lésion et du tissu sain afin de réaliser des tests génétiques sur tissu et rechercher une mutation somatique apparue de novo localement : recherche de perte d'hétérozygotie de la région chromosomique 11p15 (délétion somatique de l'allèle d'origine maternel) si l'histologie révèle une forme focale, recherche de mutation somatique des gènes *ABCC8*, *KCNJ11* et *GCK* si l'histologie est celle d'une forme atypique.

4.2. Prise en charge spécifique initiale

Le bilan étiologique en cas d'hypoglycémie ne fait pas l'objet de ce PNDS.

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
 - l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation

soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation ».

4.2.1. Professionnels impliqués

- Pédiatre, métabolicien, endocrinologue, néonatalogiste
- Urgentiste
- Généticien moléculaire, généticien clinique
- Chirurgien formé à la chirurgie du pancréas
- Biologiste spécialisé : hormonologie
- Anatomopathologiste
- Médecin nucléaire
- Cardiologue
- Psychologue
- Diététicien(ne)
- Infirmier(ère)
- Sage-femme
- Assistante sociale
- Paramédical de l'oralité
- Psychomotricien(ne)

4.2.2. Objectifs du traitement

Le traitement initial des hypoglycémies par HI comprend une part médicamenteuse et/ou une part diététique. Il doit être initié, expliqué et suivi par un métabolicien, endocrinologue ou néonatalogue dans un centre hospitalier.

Les buts du traitement sont :

- En hypoglycémie : normaliser immédiatement la glycémie afin d'éviter les éventuelles lésions cérébrales.
- En situation de normo-glycémie : éviter la récurrence d'hypoglycémie.
- Favoriser un apport nutritionnel adapté à l'objectif glycémique et aux besoins nutritionnels du patient.
- Travailler à conserver l'oralité.
- Informer les parents et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- Éducation thérapeutique des patients/familles.
- Soutien psychologique à l'annonce du diagnostic.

4.2.3. Conduite à tenir initiale

La correction d'une hypoglycémie est une urgence médicale : plus de 30% des patients avec CHI ont des troubles cognitifs. En effet, en cas d'hypoglycémie par hyperinsulinisme, le cerveau est privé de tous ses substrats énergétiques : le glucose, mais aussi les corps cétoniques dont la synthèse est inhibée par l'insuline. Le cerveau est ainsi soumis à un stress énergétique aigu qui peut, de plus, se prolonger, si les mesures de resucrages sont insuffisantes : chez le nouveau-né, les apports glucidiques nécessaires pour corriger l'hypoglycémie sont très largement supérieurs à ceux des autres étiologies. Des resucrages insuffisants en quantité, en durée, ou dont l'effet n'est pas contrôlé, ne font que prolonger le stress cérébral.

Des facteurs de risque supplémentaires majorent ce risque de séquelles neurologiques : présence d'un coma ou d'un état de mal épileptique en lien avec une hypoglycémie profonde, des troubles hémodynamiques concomitants, la période néonatale (a fortiori le prématuré), et/ou une infection sévère.

Le patient doit donc recevoir immédiatement un traitement visant à normaliser sa glycémie et bénéficier d'une surveillance glycémique afin de prévenir des récives.

➤ **Traitement en urgence en cas d'hypoglycémie :**

Si le patient est conscient :

- GLUCOSE PAR VOIE ORALE (et/ou IV) :
 - chez le nouveau-né et le nourrisson : sérum glucosé à 10% (G10%): 2mL/kg en IV lente (2-3 minutes) ou 3mL/kg en intra gastrique,
 - chez l'enfant : 1 morceau de sucre A4 (environ 6g) /20 kg de poids,
 - chez l'adolescent et l'adulte : 3 carrés de sucre de 5g
- +/- GLUCAGON 1 mg (chez le nouveau-né 0,3mg/kg) en injection SC ou IM ou IV. si échec de resucrage **chez un patient dont le diagnostic d'HI est avéré ou très fortement suspecté**, puis contrôler la glycémie capillaire 5 minutes plus tard pour en vérifier l'efficacité. Le glucagon est très efficace et d'action immédiate, mais transitoire. L'inefficacité du glucagon doit remettre en cause le diagnostic de CHI.

Pour information :

1 sucre en morceau A4 = 6 g de sucre environ

200 mL de soda (type Cola à 10,6g de glucide/100mL) = environ 20 g de sucre

50 mL de G10% = 5g de glucose.

10 mL de G30% = 3g de glucose.

Si le patient est inconscient :

- GLUCOSE INTRAVEINEUX (éventuellement à répéter toutes les 5 à 10 min jusqu'à normalisation de la glycémie) :
 - chez le nouveau-né et le nourrisson : G10% 2mL/kg en priorité par voie intraveineuse. Si il est non perfusable, administrer immédiatement 3mL/Kg en intragastrique, en attendant de poser la voie veineuse.
 - chez l'enfant : G30% 10 mL/20 kg de poids.
 - chez l'adolescent et l'adulte : 10 à 30 mL de G30%.
- +/- GLUCAGON 1 mg (chez le nouveau-né 0,3mg/kg) en injection SC ou IM ou IV. Une glycémie capillaire 5 minutes plus tard doit être réalisée pour vérifier la réponse glycémique. Le glucagon est très efficace et d'action immédiate dans le cadre d'un hyperinsulinisme, mais d'effet transitoire. En cas d'inefficacité du glucagon, il est inutile et dangereux de réitérer une 2nde dose (seule un apport sucré permettra de remonter la glycémie) et le diagnostic de CHI doit être remis en cause. C'est pourquoi, le glucagon est contre indiqué dans l'hypoglycémie de jeûne long d'étiologie non déterminée.

Dans tous les cas, il faut contrôler la glycémie capillaire 5 minutes plus tard, afin de répéter le resucrage si nécessaire jusqu'à l'obtention de la normoglycémie.

➤ **Si hypoglycémie sévère (symptôme sévère ou glycémie très basse) ou persistance ou récive de l'hypoglycémie :**

Il est nécessaire d'assurer des apports continus de glucose :

- Par perfusion IV continue ou nutrition entérale continue de G10% avec ions
- Débit glucidique initial :

- chez le nouveau-né et le nourrisson : assurer au minimum un débit glucidique initial (12 g/kg/j soit 8 mg/Kg/min, IV +/- entérale), puis si récurrence des hypoglycémies, augmenter les apports en glucose par palier de 2 g/kg/j (1,4 mg/kg/min), surveiller 30 minutes après le bolus et l'augmentation des apports et continuer l'augmentation jusqu'à normalisation des glycémies entre 3.3 et 5.5 mmol/L (0.6 et 1g/L).. La nécessité d'un apport > 14 g/kg/j (10 mg/kg/min) signe un hyperinsulinisme. Les apports nécessaires impliquent habituellement le passage à un soluté glucosé concentré et l'utilisation d'une voie centrale. En moyenne, les nouveau-nés hyperinsulinémiques ont des besoins d'apports glucidiques continus de 16,6mg/kg/min soit 24g/kg/j (ou 1g/kg/h). Cela représente pour une solution G 10% un débit de perfusion de 10ml/Kg/h. De tels volumes ne sont pas tolérables au cours des premiers jours de vie. De même, les apports glucidiques étant très importants, ils ne seront pas tolérés par voie entérale, et exposent à un risque d'entéropathie voire d'entérocolite. Tout ceci implique donc la **mise en place d'une voie d'abord veineuse habituellement centrale en raison de la concentration du soluté à perfuser**. Lorsque les apports glucidiques dépassent 16,6mg/kg/min soit 24g/kg/j (ou 1g/kg/h), une perfusion continue de glucagon peut être adjointe (cf. paragraphe suivant).
- chez l'enfant : 3.5ml/kg/h de G10% (=6 mg/kg/min), contrôler la glycémie/10min initialement et adapter le débit par palier d'environ 20% jusqu'à l'obtention de 2 glycémies entre 3.3 et 5.5mmol/L (0.6 et 1g/L).
- chez l'adolescent et l'adulte : 2.5ml/kg/h de G10% (= 4 mg/kg/min), contrôler la glycémie/10min initialement et adapter le débit par palier d'environ 20% jusqu'à l'obtention de 2 glycémies entre 3.3 et 5.5mmol/L (0.6 et 1g/L).

Perfusion continue de glucagon :

Chez le nouveau-né, si les hypoglycémies persistent malgré un débit glucidique supérieur à 16mg/kg/min (1g/kg/h), il est recommandé de faire une perfusion continue de glucagon afin d'éviter des apports continus trop caloriques et hyperosmolaires. Il n'y a pas de consensus international pour les doses de glucagon à la naissance, nous pouvons cependant proposer le protocole suivant :

- IV ou SC continue
- 1 à 2 mg/24h
- Dilution : ampoule 1mg = 1ml +11ml de NaCl 0.9% soit 1mg = 12ml
- Débuter la perfusion à 0.5ml/h (=1mg/24h).
- Il est possible d'augmenter jusqu'à 1ml/h (=2mg/24h).

➤ **Hydrocortisone :**

Le traitement par hydrocortisone n'a pas sa place dans le traitement de l'hyperinsulinisme, mais il doit être discuté en présence d'une hypoglycémie sévère avec troubles hémodynamiques ou ioniques évocateurs d'insuffisance surrénalienne.

4.2.4. Diazoxide (DZX)

Le diazoxide est un médicament à dispensation hospitalière qui existe sous deux formes :
- gélules : Proglidem® 25 et 100mg

- sirop : Proglycem[®] sirop 50mg/mL. Ce dernier est disponible sous ATU.

4.2.4.1. Test au diazoxide - définition de la sensibilité au DZX

Si l'hyperinsulinisme persiste et nécessite un traitement (perfusion de glucose et/ou de glucagon, et/ou nutrition enrichie en glucides) depuis plus de 5 à 7 jours chez le nouveau-né, il convient de faire un test thérapeutique avec le diazoxide par voie orale sur une durée d'au moins 5 jours (dose cf. chapitre 4.2.4.3).

La perfusion de glucose, associée ou non au glucagon, est progressivement remplacée par des apports entéraux.

L'hyperinsulinisme est dit **sensible au diazoxide** quand il n'y a plus aucune hypoglycémie avec une alimentation normale et lors d'un test tolérance au jeûne de 6h pour un nouveau-né et de 12h pour un nourrisson. Dans le cas contraire, l'hyperinsulinisme est dit résistant au diazoxide lorsque des hypoglycémies persistent après au moins 5 jours de traitement par diazoxide.

La plupart des patients avec hyperinsulinisme est sensible à ce traitement oral de première ligne qu'est le diazoxide. L'alimentation ne fera donc pas partie du traitement (alimentation dite normale pour l'âge et les besoins du patient).

4.2.4.2. Examen pré-thérapeutique

Il est préconisé de faire une échocardiographie cardiaque avant de débiter le diazoxide et dans le mois suivant son introduction, puisque son effet indésirable le plus sévère est l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les nourrissons de moins de 4 mois, et ce risque est d'autant plus important que l'enfant est prématuré ou qu'il présente une anomalie cardiaque préalable ou une détresse respiratoire. En cas de cardiopathie prédisposant à l'HTAP, d'HTAP préexistante, de canal artériel persistant, le diazoxide ne sera pas préconisé. Chez le prématuré, l'introduction du diazoxide doit être discuté avec un endocrinologue ou un métabolicien, du fait d'un risque plus important d'effet secondaire, et éventuellement le débiter à dose moindre.

Du fait du risque, rare, d'hypokaliémie au diazoxide, un ionogramme sanguin est recommandé avant de commencer le traitement.

4.2.4.3. Traitement au Diazoxide

Si les hypoglycémies persistent (**>5 jrs chez le nouveau-né**), et en l'absence de contre-indication :

- **DIAZOXIDE**

- Produit :

- Chez le nouveau-né : Proglycem[®] diazoxide suspension buvable 50mg/mL (ATU).
- Chez l'enfant plus grand : Proglycem[®] diazoxide gélule (25mg et 100mg).

- Dose :

- 10 à 15 mg/kg/jour en 3 prises chez le nouveau-né, en commençant par 5 mg/kg/jour chez le prématuré.

- 10 mg/kg/jour en 3 prises chez les enfants plus âgés (maximum d'environ 150mg/j chez l'enfant et 300mg/j chez l'adolescent et l'adulte).
- Effets indésirables : HTAP (nourrisson < 4mois), rétention hydro-sodée, hypertrichose, péricardite, hypokaliémie.
 - A l'introduction du traitement, il convient de réaliser une surveillance clinique pluriquotidienne à la recherche d'une HTAP ou d'une rétention hydrosodée. Au moindre doute d'HTAP, une échographie cardiaque doit être réalisée et le traitement par diazoxide être arrêté.
 - En raison du risque de rétention hydro-sodée, certaines équipes proposent d'associer systématiquement un diurétique (type épargneur de potassium comme le spironolactone) dans le premier mois de traitement, ou seulement en cas d'œdème.
- La sensibilité au diazoxide est évaluée au cours d'un test thérapeutique d'au moins 5 jours à dose pleine. L'HI est dit sensible, répondeur, au diazoxide si les glycémies restent normales sous un régime normal (horaires de prise des repas, et qualité/quantité d'aliments normaux) et une durée de jeûne normale pour l'âge (6h pour le nouveau-né, 12h pour les nourrissons).
- Au cours du suivi, il n'est pas nécessaire de réadapter systématiquement les doses en fonction du poids. Chez un nourrisson, la dose par kg de poids diminuera ainsi progressivement, en cohérence avec l'amélioration spontanée observée chez la plupart des patients sensibles au diazoxide diagnostiqués à la naissance. Des réadaptations de dose seront toutefois discutées pour chaque patient au cours du suivi en fonction de la réponse clinique.

Si l'hyperinsulinisme est sensible au diazoxide, il entre le plus souvent en rémission, progressivement sur quelques mois à années, permettant de réaliser un test d'arrêt de traitement :

- Si l'anamnèse est en faveur d'une forme transitoire - liée à un stress périnatal/asphyxie fœtale : test d'arrêt du diazoxide à l'âge de 3 - 6 mois. Si le HI persiste au-delà de 6 mois d'âge, le diagnostic de forme transitoire liée à un stress périnatal ne peut plus être retenu, et une cause génétique doit être recherchée.
- Dans les autres cas, le test d'arrêt du diazoxide sera envisagé en l'absence d'hypoglycémie au cours des 6 à 12 derniers mois sous traitement. Il sera proposé une fois par an - ou moins souvent selon l'évolution, sous surveillance glycémique rapprochée. Cette rémission de l'HI, totale ou partielle, survient à un âge variable selon les patients. Les rares études de cohortes réalisées n'ont pas retrouvé d'âge préférentiel à cette rémission, généralement après l'âge de 2 ans, et ce après plusieurs années.
- Une surveillance des glycémies capillaires doit être poursuivie après l'arrêt du médicament. En effet, même si les glycémies sont normales après l'arrêt du diazoxide, des hypoglycémies modérées peuvent tout de même survenir encore au cours de situations particulières : efforts physiques prolongés, stress, exposition prolongée au froid, épisodes où les apports alimentaires seraient fortement diminués, épisodes infectieux etc.

Une guérison complète (absence d'hypoglycémie en toute situation) est probable en cas d'absence d'hypoglycémie après un an sans traitement.

En cas de syndrome HIHA, le traitement par diazoxide est habituellement poursuivi plusieurs dizaines d'années, voire toute la vie.

En cas de **résistance au diazoxide**, un traitement de seconde ligne doit être proposé, et la probabilité d'une forme focale de CHI sera évaluée à partir d'examen complémentaires de génétique et d'imagerie nucléaire (TEP FDOPA pancréatique. Cf. chapitre 4.2.8.2).

4.2.4.4. Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine sont utilisés en cas de contre-indication au diazoxide, ou en 2nde ligne thérapeutique en cas de résistance à ce dernier, afin d'améliorer l'équilibre glycémique et de limiter le recours à un support nutritionnel, source de trouble de l'oralité. Utilisés depuis plus de 25 ans dans cette indication, ils n'ont cependant pas une AMM dans cette indication et donc les précautions exposées en 4.2 s'appliquent. La sensibilité aux analogues de la somatostatine se définit de la même manière que la sensibilité au diazoxide : aucune hypoglycémie avec une alimentation normale et un test de tolérance au jeûne (6h pour un nouveau-né, 12h pour un nourrisson). L'association diazoxide et analogues de la somatostatine peut permettre une normalisation de la glycémie, ou alors seulement une amélioration partielle de l'équilibre glycémique, nécessitant alors un support nutritionnel.

Le diazoxide -s'il est bien toléré, n'est pas stoppé à l'introduction d'un analogue de la somatostatine. Tout du moins dans un premier temps, car l'urgence est à l'équilibre glycémique, et l'effet de l'arrêt du diazoxide ne serait pleinement évaluable qu'après une semaine.

4.2.5. Examen pré-thérapeutique

L'entérocolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né est l'effet indésirable le plus sévère des analogues de la somatostatine, ces derniers diminuant le flux sanguin splanchnique. Avant de débiter ce traitement chez un nourrisson, il convient donc d'évaluer les autres facteurs de risque d'entérocolite : entéropathie concomitante, détresse hémodynamique, canal artériel persistant, alimentation hyperosmolaire, sepsis, prématurité etc.

D'exceptionnels cas rapportés de QT long et d'insuffisance thyroïdienne chez des patients avec hyperinsulinisme sous octréotide, impliquent de dépister ces pathologies avant l'introduction du traitement, ainsi qu'au décours.

4.2.6. Test de sensibilité à l'octréotide

- **Octréotide**
 - Analogue de la somatostatine
 - Inhibe la sécrétion pancréatique d'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique. Inhibe la sécrétion peptidergique gastro-intestinale, et les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, et les sécrétions biliaires. Diminution du flux sanguin splanchnique.
 - Dose initiale : 5 à 10 µg/kg/jour en injections SC/6-8h ou SC/IV continue. L'administration en continue a pour avantage de maintenir des taux sanguins stables d'octréotide, et ainsi d'éviter de potentielles hypoglycémies de fin de dose comme parfois observées lors d'injections par 6 ou 8h.

- Si inefficace : augmenter par palier de +10 µg/kg/j tous les 2-3 jours jusqu'à une dose de 50 µg/kg/jour chez l'enfant. Il n'y a pas de consensus international sur la dose maximale d'octréotide, qui s'échelonne entre 15 et 50 (voire 60) µg/kg/j selon les pays.
- Effets Indésirables : risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né, douleurs abdominales, diarrhées, insuffisance du pancréas exocrine (au début de traitement) qui peut nécessiter un traitement transitoire par enzymes pancréatiques, nausées, vomissements, lithiases vésiculaires, nodules sous-cutanés aux sites d'injection ; plus rarement une hépatite médicamenteuse, un syndrome du QT long, insuffisance thyroïdienne.
- Chez le nouveau-né, à l'introduction du traitement, il convient de réaliser une surveillance pluriquotidienne à la recherche d'une entéropathie. Au moindre doute, le traitement par octréotide doit être arrêté et, selon l'évolution, une réintroduction pourra être discutée à plus petite dose, dès que l'examen clinique se sera normalisé.
- La surveillance et le suivi au long cours du traitement par octréotide est décrite dans le chapitre 4.3.7.

Les critères d'efficacité de l'octréotide sont les mêmes que pour le diazoxide.

En cas de résistance totale au diazoxide et à l'octréotide, il peut être discuté de les arrêter. Le traitement reposera alors uniquement sur des apports glucidiques. En cas d'efficacité partielle du diazoxide et de l'octréotide, ces derniers sont poursuivis et un traitement diététique adjuvant est proposé : augmentation des apports glucidiques alimentaires, fractionnement des repas, nutrition entérale, utilisation d'amidon de maïs crue etc. (cf. paragraphe 4.2.7).

4.2.7. Autres traitements en cours d'évaluation

D'autres traitements de l'hyperinsulinisme sont en cours d'évaluation. Certains ont déjà une autorisation de mise sur le marché pour d'autres indications, et leur utilisation dans l'hyperinsulinisme serait un repositionnement du fait d'un effet secondaire prononcé sur la glycémie.

- Les Antagonistes de la voie mTOR (sirolimus, everolimus):
 - Inhibiteurs sélectifs de la voie mTOR.
 - Indications de l'AMM : traitement anti-tumoral ou anti rejet de greffe (rein, foie, cœur).
 - Effets secondaires : hyperlipidémie, hyperglycémie, infections, pneumopathies non infectieuses, cytopénie, aphtes, troubles de la cicatrisation (ils sont donc contre-indiqués dans le mois précédent un acte chirurgical).
 - Effets glycémiques : diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, diminution de la prolifération et de la taille des insulinomes, diminution de la consommation de glucose par les tissus sensibles à l'insuline.
 - Plusieurs publications rapportent leur utilisation dans le cadre du CHI dès la naissance, en cas de résistance aux traitements par diazoxide et octréotide. Cependant leur efficacité aléatoire, ainsi que leurs effets indésirables fréquents et potentiellement sévères, obligent à la prudence. Il ne devrait être

discuté que pour les patients les plus sévères, et utilisé sous une stricte surveillance médicale.

- D'autres médicaments sont en cours de développement ou non encore évalués dans le traitement de l'hyperinsulinisme : autres analogues de la somatostatine, glucagon en forme stable, exendin 9-39 (antagoniste du récepteur de GLP-1), Xoma358 (anticorps anti récepteur à l'insuline). Il est important de suivre leurs bénéfices dans les CHI sévères, car certains enfants échappent aux traitements conventionnels.

4.2.8. Traitement diététique

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

Ce traitement diététique peut être le seul traitement des patients au phénotype très modéré : soit un CHI modéré d'emblée, ou bien devenu modéré après plusieurs années d'évolution favorable d'un CHI initialement sévère et après le sevrage des médicaments anti hypoglycémies. Dans ces situations, une intervention diététique est moins invasive qu'un traitement médicamenteux.

Chez les patients au phénotype plus sévère, le traitement diététique sera l'adjuvant des traitements médicamenteux si ces derniers ne parviennent pas, à eux seuls, à assurer un équilibre glycémique normal sous une alimentation normale en quantité, qualité, et pour des horaires des repas normaux. Il est fréquent que les médicaments ne parviennent pas à maintenir les glycémies dans les valeurs normales, et dans ce cas, il faudra adapter les horaires et les quantités de glucides alimentaires. **Les objectifs de ce traitement diététique seront de normaliser les glycémies, de préserver au mieux l'oralité, d'éviter une surcharge calorique et des carences alimentaires.** L'allaitement maternel est autorisé, mais sa poursuite est quelques fois limitée par l'impératif de maintenir les glycémies dans les objectifs en augmentant les apports glucidiques. Pour certains patients particulièrement sévères, l'intervention d'une diététicienne pourra être requise.

Selon les cas, du plus sévère au moins sévère, les interventions diététiques pourraient être :

- Une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou gastrostomie, en continue ou discontinuée (le choix du mode d'alimentation entérale est discuté en fonction de la sévérité clinique, de l'évolution, des protocoles de l'équipe médicale, en concertation avec les parents, en considérant également l'impact de la sonde naso-gastrique sur l'oralité). Selon les cas et l'âge de l'enfant, il pourrait s'agir d'une préparation pour nourrisson commerciale prête à l'emploi (par exemple un lait maternisé pour nourrisson) parfois enrichie en glucide (dextrine maltose), ou d'une solution uniquement glucidique (glucose ou dextrine maltose diluée dans de l'eau) en complément d'une alimentation normale par voie orale. Afin de limiter la prise de poids chez le nourrisson, il est conseillé de favoriser l'utilisation de suppléments en produits glucidiques purs plutôt que des mélanges prêts à l'emploi : par exemple les

apports en lait maternisé seront conformes à l'âge –sans plus, et les besoins glucidiques supplémentaires pour contrer les hypoglycémies seront apportés par de la dextrine maltose (et non pas des apports supraphysiologiques d'une préparation pour nourrisson uniquement, ce qui augmenterait certes les glucides, mais aussi les lipides et les protéines).

- Des repas principaux à horaires fixes avec un enrichissement en glucides de l'alimentation (féculents, fécule de maïs crue après l'âge de 9-12 mois pour cette dernière).
- Des collations entre les repas pour éviter, par exemple, les hypoglycémies de fin de matinée ou de fin d'après-midi.
- Une collation avant et/ou après la pratique sportive.

4.2.9. Traitement chirurgical

4.2.9.1. Indications (formes focales/diffuses/atypiques) [Annexe 5.1]

La chirurgie n'est pas indiquée chez les patients sensibles au traitement par diazoxide. Pour les patients résistant au diazoxide, l'indication opératoire doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du centre de référence, avec le médecin spécialisé référent de l'enfant, le chirurgien, et en concertation avec les parents.

En cas de forme diffuse résistante au traitement médical, la pancréatectomie ne devrait plus être proposée que pour des cas exceptionnels de CHI particulièrement sévères avec hypoglycémies récurrentes malgré un traitement médicamenteux et diététique maximal, et après discussion en RCP du centre de référence.

Seule une pancréatectomie quasi-totale, et non pas partielle, permet une amélioration du contrôle de l'hyperinsulinisme. Elle a souvent comme conséquence une insuffisance pancréatique exocrine et, inexorablement avant l'âge adulte, l'apparition d'un diabète insulino-dépendant. Enfin, le pronostic neurologique des patients opérés ou non opérés paraît similaire. Cette chirurgie correspond à une résection pancréatique quasi-totale préservant une partie du pancréas céphalique le long du canal cholédoque en haut et une languette le long du duodénum en bas. La duodéno-pancréatectomie, en dehors de complications peropératoires, n'est pas indiquée.

En cas de forme focale, une pancréatectomie partielle ou limitée permet la guérison du patient si toute la lésion est réséquée, aussi celle-ci est habituellement proposée. Cependant, la sévérité des formes focales s'améliorant avec le temps, l'indication opératoire sera particulièrement discutée en RCP dans certains cas : chez les patients CHI parfaitement répondeur à un traitement médical et/ou diététique, ainsi que chez les patients dont la forme focale paraît localisée au niveau de la tête du pancréas (chirurgie pouvant être techniquement plus lourde, et risque d'insuffisance pancréatique externe en post-opératoire).

La lésion focale aura été localisée au préalable par une TEP FDOPA (cf. chapitre suivant 4.2.8.2). A noter que les lésions focales sont habituellement symptomatiques dès les premiers jours/semaines de vie et s'améliorent avec le temps. Il n'a jamais été observé de forme focale chez des patients adultes.

En cas de forme atypique, l'indication opératoire sera en fonction de l'extension suspectée de la lésion dans le pancréas. Des biopsies pancréatiques avec examen

anatomopathologique extemporané permettent de préciser l'extension de la lésion, de poser en per-opératoire l'indication de la pancréatectomie et d'en définir son extension : une exérèse trop importante pourrait se compliquer d'un diabète séquellaire.

4.2.9.2. TEP FDOPA

La TEP FDOPA est l'examen de médecine nucléaire de référence pour la localisation des formes focales de CHI. Le radio-traceur est la dihydroxy phényl alanine (DOPA) analogue de l'acide aminé phénylalanine, marquée par le fluor-18 (FDOPA). La TEP FDOPA est indiquée lorsque le résultat de l'analyse génétique n'a pas permis de diagnostiquer une forme diffuse de CHI : une forme focale est alors possible et pourra être localisée la plupart du temps par cet examen. Celui-ci, lorsqu'il est réalisé par des équipes spécialisées, obtient une sensibilité et une spécificité de 89 et 98% respectivement pour diagnostiquer une forme focale. Certaines équipes réalisent la TEP FDOPA couplée avec un scanner avec injection de produit de contraste iodé pour visualiser les principaux axes vasculaires péri-pancréatiques.

La localisation des formes focales par cathétérisme reposait sur des techniques invasives (techniques d'échantillonnage pancréatique étagé afin de doser l'insuline *in situ*, en conditions d'hypoglycémie par voie portale, ou après stimulation calcique par l'artère pancréatique), de réalisation difficile (dextérité de l'opérateur) et sous anesthésie générale. Aussi elles ne sont plus utilisées.

Lorsque la TEP FDOPA met en évidence un foyer pancréatique avec extinction de la fixation physiologique du reste de la glande (aspect le plus caractéristique), ou lorsqu'un foyer se démarque du reste du parenchyme, avec une intensité de fixation au moins 1,5 à 1,7 fois supérieure, une forme focale est hautement probable. La pancréatectomie sera d'autant plus limitée que les informations de localisation fournies au chirurgien auront été précises : l'analyse minutieuse des images localisera la lésion à la fois par rapport à sa situation dans le parenchyme pancréatique, mais également par rapports aux vaisseaux sanguins environnants (tronc porte, vaisseaux spléniques etc.). De plus certaines équipes commencent à proposer une échographie per-opératoire, la sonde haute fréquence directement posée sur le pancréas, afin de délimiter plus précisément le foyer décelé au TEP FDOPA.

Il existe des situations pouvant rendre l'interprétation des images de TEP FDOPA incertaine : fixation au niveau de la tête pour laquelle une forme focale peut être non différenciable d'un artéfact d'élimination biliaire de la DOPA, variantes anatomiques du pancréas, pancréas ectopique, lésion focale particulièrement étendue, forme atypique. En cas de TEP FDOPA non interprétable ou douteuse, un nouvel examen peut être proposé ultérieurement.

L'examen se pratiquant à jeun et nécessitant l'immobilité du sujet pendant toute sa durée, une sédation est habituellement administrée aux patients pédiatriques, sans recours à l'anesthésie générale, et les glycémies sont maintenues dans les normales par une perfusion glucidique. Pour les nourrissons avec une forme sévère ne normalisant leurs glycémies qu'avec un fort débit glucidique, l'utilisation d'une perfusion sur un cathéter central pendant la TEP FDOPA est parfois nécessaire, et ce d'autant que l'enfant est jeune et son phénotype sévère. Il n'est pas nécessaire d'arrêter les traitements médicamenteux, en dehors du glucagon qui est formellement contre-indiqué dans les heures qui précède cet examen, ainsi que pendant l'examen (risque de faux négatif).

4.2.9.3. Types de chirurgie et mode opératoire

L'organisation de la chirurgie nécessite la coordination de l'équipe chirurgicale référente (chirurgien pédiatrique formé à la chirurgie du pancréas en cas de forme focale ou diffuse, chirurgien adulte en cas d'insulinome) et de l'équipe d'anatomopathologie. La majorité des temps opératoires étant guidée par les résultats d'examens extemporanés répétés, il convient de fixer une date opératoire en accord avec l'anatomopathologiste expert du centre.

L'histologie des trois formes est la suivante :

- **formes diffuses** : l'architecture pancréatique est normale. Des cellules β hyperactives (possédant un gros noyau) sont observées dans des îlots de Langerhans répartis dans tout le pancréas.
- **formes focales** : le pancréas est globalement normal en dehors d'une zone limitée en taille (habituellement moins d'un centimètre) d'amas hyperplasiques de cellules β hyperactivées. Cette zone n'a pas de contours clairement délimités. Dans le tissu pancréatique normal, les noyaux des cellules β peuvent apparaître réduits en taille, témoignant de la mise au repos de ces cellules.
- **formes atypiques** : l'architecture pancréatique est normale. Des cellules β hyperactives (possédant un gros noyau) sont observées dans des îlots de Langerhans localisés à une ou plusieurs régions pancréatiques. Il n'y a pas d'amas hyperplasique de cellules β comme observé dans les formes focales. Dans la zone normale du pancréas, les noyaux des cellules β peuvent apparaître réduits en taille, témoignant de la mise au repos de ces cellules.

En cas de suspicion de forme focale d'après les résultats de génétique et de la TEP FDOPA, les parents doivent être informés qu'il existe des faux positifs de ces examens. Par ailleurs, au cours de la chirurgie, le chirurgien ne peut déceler macroscopiquement une forme focale que dans 60% des cas. C'est pourquoi :

- En cas de forme focale suspectée, il devra toujours être discuté avec les parents, au préalable, de la conduite à tenir en cas de découverte d'une forme diffuse ou atypique en per-opératoire.
- En cas de forme diffuse suspectée génétiquement et/ou au PET, avec des biopsies per-opératoires non en faveur d'une forme diffuse (pas de cellules β avec gros noyaux, au contraire plutôt des cellules β avec petits noyaux). Le diagnostic doit être remis en question et la pancréatectomie annulée : erreur diagnostic ? forme focale non visualisée au PET scan ni macroscopiquement en per opératoire ? Selon les cas, une nouvelle TEP FDOPA pourra être réalisée après au moins 1 mois.
- en cas de forme atypique diagnostiquée sur les biopsies, la décision opératoire et le type de chirurgie dépendra de l'extension des lésions : une lésion limitée en taille pourra faire l'objet d'une pancréatectomie partielle ; cependant une lésion étendue posera les mêmes questions qu'une forme diffuse (diabète séquellaire) si une pancréatectomie quasi-totale est réalisée.

Mise en condition préopératoire

Les semaines qui précèdent la chirurgie seront affectées à évaluer les comorbidités liées au CHI et à son traitement (échographie abdominale, IRM cérébrale), le stade évolutif de la maladie (rémission spontanée ou CHI toujours actif), ainsi qu'améliorer la lisibilité des biopsies per-opératoires (arrêt des traitements hyperglycémiantes en préopératoire).

- Arrêt des médicaments hyperglycémisants (diazoxide au moins 5 jours avant la chirurgie ; analogues de la somatostatine, la veille...) : cet arrêt a un double objectif. A la fois pour vérifier qu'il y a toujours des hypoglycémies et donc que le CHI ne s'est pas résolu spontanément, mais également afin d'améliorer la lecture des lames histologiques des biopsies per-opératoire (la taille des noyaux des cellules β anormales pourraient diminuer, rendant plus compliqué leur détection). L'arrêt des traitements impliquera le plus souvent d'augmenter les apports glucidiques afin d'éviter des hypoglycémies, ce qui peut nécessiter la mise en place d'une nutrition entérale continue, voire d'une perfusion glucidique sur un cathéter central.

- NFS et bilan martial, afin de proposer avant la chirurgie un traitement par fer et diminuer ainsi le risque d'avoir recours à une transfusion suite à la déplétion sanguine induite par la chirurgie.

-Échographie abdominale à la recherche de lithiases vésiculaires, car celles-ci, favorisées par les analogues de la somatostatine, justifieraient la réalisation d'une cholécystectomie au cours de la chirurgie pancréatique. Certaines équipes proposent de traiter les patients systématiquement par acide ursodésoxycholique, au cours des semaines précédant la chirurgie, même en l'absence de lithiases, pour éviter leur apparition.

-IRM cérébrale avant l'anesthésie générale pour repérer les séquelles radiologiques éventuelles d'hypoglycémies, en cas de complications peropératoires (très rares).

Le premier temps opératoire doit être une confirmation histologique du diagnostic de forme (focale/diffuse/atypique) par le biais d'analyses extemporanées de biopsies prélevées au niveau de la tête, du corps et de la queue du pancréas. Si macroscopiquement, la forme focale semble visible d'emblée, une biopsie supplémentaire à ce niveau sera réalisée.

Le second temps opératoire consiste en l'exérèse du tissu pancréatique anormal.

- En cas de forme focale : exérèse de la lésion par pancréatectomie partielle, avec analyse histologique extemporanée des berges opératoires. Cet examen doit conduire à des recoups pancréatiques supplémentaires si du tissu pancréatique anormal y est encore observé. Si l'extension du foyer laisse présager une pancréatectomie majeure, il devra être discuté de ne pas compléter l'exérèse du foyer, afin que l'extension de la résection n'entraîne pas, en soi, un diabète post-opératoire.

Si la localisation du foyer est proximale et nécessite une section du canal pancréatique (ex. forme focale située dans l'isthme pancréatique), il pourra être réalisé une anastomose pancréatico-jéjunale sur anse en Y, afin de préserver le segment pancréatique distal. L'exérèse complète de la lésion, obtenue dans la majorité des cas, permet la guérison définitive de l'hyperinsulinisme.

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

- En cas de forme atypique : le type de chirurgie dépendra de la localisation et de l'extension de la pancréatectomie, en pesant le risque de diabète. Une exérèse, même partielle de la lésion, peut permettre de diminuer la sévérité du phénotype hypoglycémique.

Le temps post-opératoire immédiat doit comporter à la fois l'évaluation de l'efficacité de la chirurgie sur les glycémies, la confirmation histologique des marges saines sur tissus

fixés pour les formes focales, ainsi que la recherche de complications. L'octréotide est maintenu en postopératoire à la dose de 1µg/kg/h pour prévenir les fuites pancréatiques exocrines.

En dehors des complications communes à toutes les chirurgies abdominales, comme une occlusion sur brides, une pancréatectomie peut se compliquer d'une thrombose de la veine splénique et/ou une section peropératoire ou thrombose post-opératoire de l'artère splénique, auquel cas une atrophie splénique se constituerait induisant un asplénisme. Il est donc important de contrôler l'existence d'un flux doppler dans les vaisseaux spléniques par un écho-doppler à J5 et à 1 mois post opératoire. La thrombose de la veine splénique doit conduire à un traitement anticoagulant à dose thérapeutique afin d'éviter son extension à la veine mésentérique supérieure et au tronc porte. Elle est rarement responsable d'une atrophie splénique à long terme. La section de l'artère splénique, selon son niveau, peut induire ou pas une atrophie splénique (revascularisation possible par les vaisseaux courts gastro spléniques). L'une ou l'autre de ces complications, si elles surviennent, doivent conduire à la prescription d'une antibioprophylaxie anti-pneumocoque par Oracilline (100 000 UI/kg/j si poids < 10 kg, 50 000 UI/kg/j ou 2 millions d'UI/j si poids>10kg) et une vaccination contre les bactéries encapsulées 3 semaines après l'intervention (cette vaccination peut également être proposée systématiquement avant la chirurgie), le temps de suivre l'évolution splénique en échographie (contrôle à 3 mois et 6 mois post opératoire).

L'autre complication spécifique à la pancréatectomie est l'insuffisance pancréatique exocrine. Cette dernière est fréquente en cas de pancréatectomie quasi-totale, mais se rencontre également en cas de chirurgie de forme focale de la tête du pancréas. L'existence d'une stéatorrhée et d'une mauvaise prise de poids oriente le diagnostic.

Sur le plan glycémique, la surveillance rapprochée débutera pendant l'opération :

- en cas de forme focale, l'exérèse de l'hyperplasie conduit instantanément à une hyperglycémie franche (>10mM) sous l'effet de la perfusion de glucosée qui était jusque-là nécessaire pour maintenir la normoglycémie, et ce d'autant que le reste du pancréas était maintenu au repos du fait de l'hypersécrétion d'insuline par la forme focale. Le chirurgien doit prévenir l'anesthésiste de l'exérèse et ce dernier réalise alors des contrôles glycémiques plus rapprochés. Un ajustement des débits de perfusion est alors nécessaire et une glycosurie est également observée. Celle-ci est un bon indicateur de lésion totalement enlevée. Il faut attendre quelques jours pour affirmer la guérison, le temps que le patient soit sevré de l'octréotide prescrits en post opératoire pour limiter les fuites pancréatiques exocrines, et qu'il soit réalimenté normalement, avec une durée de jeûne nocturne conforme à son âge. Environ 90% des patients avec forme focale sont ainsi guéris après la chirurgie. Certains patients conservent cependant des hypoglycémies qui ne seront pas toujours décelées immédiatement du fait des perfusions glucidiques péri-opératoires et du maintien de l'octréotide en continu pour prévenir les fuites pancréatiques de la tranche de section. La persistance d'hypoglycémies peut résulter de l'absence de forme focale trouvée lors de la chirurgie, ou bien d'une exérèse incomplète de la forme focale, ou enfin, exceptionnellement, de la présence de plusieurs formes focales dans le pancréas. Dans les deux derniers cas, une seconde chirurgie peut être réalisée, éventuellement après la réalisation d'une seconde TEP FDOPA. Enfin, malgré des résections pancréatiques d'environ 1/3 du pancréas en moyenne, aucun cas de diabète n'a été observé en post-opératoire d'une pancréatectomie partielle pour forme focale.

- En cas de pancréatectomie quasi-totale pour forme diffuse, le devenir est plus incertain : dans 60% des cas, le patient est toujours hypoglycémique, souvent aussi sévèrement qu'avant la chirurgie. Dans 20% des cas, les glycémies sont normalisées. Enfin dans 20%

des cas se développe en post opératoire immédiat un diabète insulino-dépendant. Ce diabète, s'il ne se déclare pas tout de suite, apparaîtra chez la totalité des patients avant l'âge adulte, avec plus de 90% d'entre eux traités par insuline avant l'âge de 15 ans.

- en cas de forme atypique, l'amélioration du contrôle glycémique est la règle, en fonction de la proportion de lésion réséquée.

4.3. Suivi ultérieur (pendant la durée de l'hyperinsulinisme)

4.3.1. Professionnels impliqués

- Pédiatre, médecin métabolicien adulte ou pédiatrique, endocrinologue, diabétologue, neurologue
- Médecin traitant.
- Psychologue.
- Infirmier(ère).
- Diététicien(ne).
- Assistant(e) social(e).
- Personnel paramédical d'évaluation du handicap et de rééducation (oralité, psychomotricité, ergothérapie, neuropsychologue...).
- Personnel médical et paramédical des centres de PMI.
- Médecin scolaire.
- Médecin du travail.

4.3.2. Histoire naturelle avec traitement conservateur (devenir, évolution)

En l'absence de chirurgie, la plupart des patients atteints d'hyperinsulinisme de forme focale ou diffuse présenteront une amélioration spontanée mais lente de leur maladie sur plusieurs mois voire décennies, permettant une diminution progressive de la prise en charge médicamenteuse et diététique. Chez la majorité des patients, il est possible d'arrêter tous les traitements pendant l'enfance, du fait d'une rémission totale de l'hyperinsulinisme. Il a été suggéré qu'une apoptose progressive des cellules β hyperfonctionnelles expliquerait cette observation.

Ainsi, la moitié des patients ayant un hyperinsulinisme sensible au diazoxide et de découverte néonatale, ont une amélioration de leur équilibre glycémique qui permet un arrêt de ce médicament avant l'âge de 2 ans sans récurrence d'hypoglycémie. Cependant, d'autres patients, en particulier ceux dont 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 nécessitent un traitement prolongé. Ainsi, à l'âge de 10 ans, les $\frac{3}{4}$ sont encore traités par analogues de la somatostatine, mais plus aucun dans notre expérience ne devrait requérir une nutrition entérale.

4.3.3. Histoire naturelle avec traitement chirurgical (devenir, évolution)

La quasi-totalité des patients atteints d'une forme focale est guérie immédiatement après la chirurgie d'exérèse du foyer d'hyperplasie pancréatique. L'extension de la pancréatectomie étant limitée, moins d'1/3 du pancréas, aucun diabète n'a été observé chez les patients.

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

4.3.4. Conséquences neuro-cognitives.

Une atteinte neurologique est observée chez 25 à 30% des patients et est qualifiée de sévère chez 5 à 10% d'entre eux. Les principaux facteurs de risque sont l'apparition néonatale des hypoglycémies, des antécédents d'hypoglycémies profondes et prolongées sous forme de coma et / ou d'état de mal épileptique en période néonatale, d'autant plus que le nouveau-né était alors en contexte de fort besoin énergétique (sepsis, asphyxie périnatale), ainsi que le diagnostic retardé d'hypoglycémie et une prise en charge médicale insuffisante ne permettant pas de sortir de l'hypoglycémie réfractaire initiale rapidement. Chez les enfants plus âgés, les hypoglycémies sont généralement moins sévères et les lésions cérébrales moins fréquentes.

Les enfants porteurs d'un hyperinsulinisme syndromique combinent le risque d'anomalies du développement associées à leur syndrome et le risque de lésions cérébrales en lien avec les hypoglycémies.

Une surveillance de l'évolution neurologique et du développement psychomoteur doit donc être réalisé chez tout enfant ayant présenté un hyperinsulinisme, d'autant plus si ce dernier s'est révélé par des hypoglycémies symptomatiques en période néonatale et si le patient est porteur d'un syndrome associé à une atteinte neurologique.

4.3.5. Objectifs de la prise en charge

- Obtenir un équilibre glycémique satisfaisant (absence d'hypoglycémie avec le minimum d'hyperglycémie) en adaptant le traitement à l'évolution de la maladie.
- Vérifier l'observance, prévenir les hypoglycémies.
- Prévenir et dépister les complications du traitement et les traiter.
- Informer et former les parents et l'entourage et le patient sur la maladie, son traitement et l'importance d'une bonne observance thérapeutique.
- Inclure le patient et sa famille dans le processus de décision, afin de favoriser le lien de confiance et l'adhérence à la stratégie thérapeutique.
- Discuter, selon les cas, de participer à un essai thérapeutique.
- Expliciter les résultats d'analyse moléculaire.
- Prévenir et si besoin prendre en charge les troubles de l'oralité.
- Prévenir et si besoin prendre en charge le surpoids.
- Prévenir et dépister le diabète et ses complications.
- Dépister régulièrement et prendre en charge rapidement les conséquences neurologiques des hypoglycémies.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- Proposer un suivi psychologique.
- Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatriques et adultes.

- Orienter la famille et le patient vers des groupes d'entre-aide et/ou des associations de patients.
- Lien avec le médecin traitant de ville.
- Lien avec le médecin scolaire.
- Lien avec le médecin du travail.
- Rédaction d'un certificat de prise en charge en cas d'urgence.

4.3.6. Rythme de suivi

Pour les patients ayant un CHI résistant au diazoxide, le suivi doit être fait en coopération avec un centre de référence/compétence.

Le rythme des consultations dépend de l'âge du patient : les consultations sont rapprochées en période néonatale et chez le nourrisson, mais aussi en cas de complications, d'équilibre glycémique insuffisant ou d'adhésion médiocre au traitement.

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

- En cas de traitement par diazoxide seul : 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 : tous les 3 - 6 mois au minimum. Le plus souvent, 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.

4.3.7. Examens de surveillance

Au cours des consultations sont demandés les éléments suivants :

- Poids, taille, IMC, pression artérielle.
- Stade pubertaire.
- Recherche à l'interrogatoire des signes d'hypoglycémies.
- Commentaire du carnet de surveillance des glycémies capillaires réalisées par le patient et son entourage à domicile.
- Recherche d'hypoglycémie et éventuellement d'hyperglycémies, leur fréquence, le moment de leur apparition, leur périodicité.
- Vérifier l'observance des traitements et en rechercher les possibles effets indésirables.
- Recherche des signes de carence ou d'excès nutritionnels, en particulier chez les enfants qui nécessitent une nutrition entérale et/ou ayant des troubles de l'oralité.
- Rechercher des signes de détresse psychologique des parents ou du patient.
- Le cas échéant recherche de complications d'une surcharge pondérale.
- Le cas échéant recherche de complications du diabète.
- Dépister des séquelles neurologiques et des difficultés dans les apprentissages scolaires.
- S'il y a eu une l'intervention chirurgicale, consultation chirurgicale systématique 1 à 3 mois après l'intervention, avec écho doppler des vaisseaux spléniques.

Seront programmés pour les patients avec CHI sévères et si nécessaire chez les autres :

- Consultation avec un(e) diététicien(ne) (refus alimentaire, surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie)
- Consultation avec un paramédical spécialiste des troubles de l'oralité (psychomotricienne ou orthophoniste ...), et avec une stomathérapeute en cas de gastrostomie
- Consultation avec un(e) psychologue : soutien psychologique
- Dépistage des troubles neurocognitifs (psychologue, neuropsychologue, psychomotricienne, ergothérapeute ...)
- Consultation spécialisée (neurologie...) et une prise en charge adaptée en cas de troubles neurocognitifs
- Consultation avec l'assistant(e) social(e)

Examens paracliniques :

A chaque consultation : analyse des résultats de glycémies capillaires et/ou veineuses, réalisation d'un cycle de glycémie ou holter glycémique.

La prise en charge médicale étant habituellement efficace, il n'est pas nécessaire d'obtenir des contrôles de glycémies capillaires pluriquotidiennes à l'instar des diabétiques de type I. Cependant des périodes de surveillance des glycémies capillaires devront être réalisées systématiquement à intervalle régulier -intervalle à définir personnellement en fonction de la sévérité de chaque patient, afin de guider les adaptations du traitement de fond (contrôle sur une journée 3 fois par semaine à 1 fois par mois par exemple). Selon les équipes et les patients, des périodes de surveillance continue par capteur du glucose interstitiel, permettent également des évaluations régulières. Par ailleurs, des glycémies capillaires hors période de surveillance systématique devront être réalisées en urgence en cas de symptômes compatibles avec une hypoglycémie, mais également dans les situations inhabituelles à risque d'hypoglycémie (jeûne prolongé, vomissements, infections concomitantes, activité sportive intense etc.).

De façon annuelle ou plus si nécessaire :

- HbA1c
- Surveillance du traitement par diazoxide : NFS, ionogramme sanguin.
- Surveillance du traitement par analogue de la somatostatine : bilan hépatique, bilan thyroïdien, IGF1, échographie abdominale (lithiase vésiculaire ?), ECG
- En cas de traitement par sirolimus (/3 mois) : NFS, CRP, Cholestérol HDL, LDL, triglycéride, taux résiduel de sirolimus (juste avant la prise quotidienne, une semaine après chaque changement de dose puis une fois par mois ; objectifs entre 5 et 15 ng/mL)
- En cas d'antécédent de pancréatectomie subtotale ou partielle étendue : recherche d'insuffisance pancréatique exocrine : stéatorrhée, TP, vitamine A, vitamine E, 25OH vitamine D, albuminémie.
- En cas de diabète : surveillance du diabète.

IRM cérébrale : systématiquement à la découverte de la maladie / avant une chirurgie pancréatique, puis selon l'évolution en particulier si persistance d'hypoglycémies fréquentes (dépistage et suivi des lésions cérébrales).

EEG : en cas de symptômes compatibles avec des crises convulsives indépendantes des hypoglycémies.

Échographie cardiaque : elle doit être réalisée avant de débiter un traitement par diazoxide, et une semaine à un mois après son introduction. Par la suite, des échographies cardiaques devront être réalisées en urgence devant tout épisode cardiaque ou respiratoire afin de dépister une intolérance au diazoxide (risque d'hypertension artérielle pulmonaire).

4.3.8. Adaptation des doses de traitement

Pour le suivi, il existe trois situations cliniques :

- les patients ayant un HI répondant au diazoxide
- les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme focale ou atypique
- les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme diffuse

Les patients ayant un HI répondant au diazoxide

Si le traitement est bien toléré, il sera poursuivi et adapté en fonction de la réponse glycémique, sans dépasser – sauf cas particulier, 15 mg/Kg/j chez les nourrissons, 150mg/j chez l'enfant et 300 mg/j chez l'adulte. Il n'est pas utile de réadapter les doses au poids si les résultats de la surveillance glycémique sont normaux, puisque le plus souvent la maladie s'améliore avec le temps.

Un sevrage en diazoxide sera ainsi envisagé :

- entre l'âge de 3 et 6 mois chez les patients ayant un HI suspect d'être lié à un contexte périnatal (arguments à l'anamnèse périnatale, réponse au diazoxide). En cas de récurrence d'hypoglycémie à l'arrêt du diazoxide, le diagnostic de HI lié à contexte périnatal est remis en question : un patient avec HI de cause génétique peut aussi être né dans un contexte périnatal favorisant les hypoglycémies.
- à partir de l'âge de 12 mois dans les autres cas en l'absence d'hypoglycémie sous traitement sur l'année passée (sauf pour le syndrome HIHA où la nécessité d'un traitement est habituellement à vie).

La demi-vie du diazoxide étant longue, après arrêt de ce médicament, les glycémies seront surveillées systématiquement nuit et jour pendant au moins 5 jours, chez un enfant en situation clinique stable (absence d'affection aiguë concomitante). Habituellement cet arrêt est réalisé en hospitalisation afin de pouvoir traiter promptement toute récurrence d'hypoglycémie.

En l'absence de récurrence d'hypoglycémie, une surveillance glycémique attentive sera poursuivie pendant au moins 3 mois, au terme desquels l'enfant pourra être considéré en rémission.

En cas de récurrence, le traitement par diazoxide devra alors être repris à la dose précédemment efficace, et un prochain test d'arrêt pourra être envisagé après au moins une année sans hypoglycémie. Ces tests d'arrêt seront réalisés en hospitalisation habituellement. Dans certains cas, un arrêt du diazoxide à domicile pourrait être envisagé en fonction de l'expérience des essais d'arrêt précédents.

Les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme focale ou atypique.

Le plus souvent, le patient sera guéri après chirurgie, et le traitement aura été arrêté en hospitalisation en préopératoire immédiat. Si l'HI persiste après chirurgie, la situation rejoint celle des patients résistants au diazoxide sous traitement médical conservateur.

Les patients ayant un CHI ne répondant pas au diazoxide, et de forme diffuse.

Ces patients posent la question à la fois de l'adaptation de leur traitement médicamenteux, mais également d'un support nutritionnel.

Un **analogue de la somatostatine à libération prolongée** peut être envisagé en relais de l'octréotide en sous-cutanée, si une réponse, même partielle, à ce médicament a pu être obtenue. Deux molécules sont utilisées en pratique courante :

- Octréotide LP IM (existe en 10, 20 ou 30mg)
- Lanréotide IM ou SC profond (existe en 30, 60, 90 ou 120mg)

Ces deux médicaments ont l'intérêt de pouvoir être administrés toutes les 4 semaines initialement avec, selon l'évolution, la possibilité d'espacer les injections à toutes les 5 puis 6 voire 7 semaines.

Ils diffèrent par leur pharmacocinétique. Le pic plasmatique de lanréotide est obtenu dans les 2 heures suivant l'injection, la concentration sanguine diminue ensuite progressivement sur plusieurs semaines, pouvant exposer le patient à des hypoglycémies de fin de doses. L'octréotide LP, après la première injection, voit sa concentration plasmatique augmenter très lentement sur plusieurs semaines, de sorte qu'un plateau n'est obtenu qu'après 2 mois de traitement.

Cette différence entre les deux molécules oblige, chez les patients les plus sévères, à poursuivre le traitement par octréotide sous-cutanée en début de traitement par forme LP : pendant 1 mois (lanréotide) ou 2 mois (octréotide LP).

Ces injections sont perçues comme étant douloureuses par la plupart des patients. Une prémédication doit donc être proposée systématiquement avant chaque injection (crème de lidocaïne, MEOPA, injection sous cutanée de xylocaïne juste avant au site d'injection etc.). De plus des effets indésirables listés dans le chapitre 4.2.1.4, des réactions au site d'injection peuvent survenir : nodule sous cutané, plaque inflammatoire.

L'intensité de l'HI s'améliorant lentement avec le temps, il est possible de décroître le traitement au cours du temps, en l'absence d'hypoglycémie. Cette décroissance peut se réaliser : soit en ne réadaptant pas systématiquement au poids la dose au cours de la croissance de l'enfant, soit en diminuant activement la dose, et dans tous les cas, sous une surveillance glycémique à domicile.

En ce qui concerne les analogues LP de la somatostatine, il est ainsi possible de diminuer la dose en espaçant les injections de + 1 semaine tous les 6 mois, tant que les résultats de la surveillance glycémique à domicile restent satisfaisants. Lorsque les injections sont espacées de 7 ou 8 semaines, la concentration sanguine résiduelle du médicament devient très faible, et il peut être discuté de ne pas le réinjecter au patient. La surveillance des glycémies capillaires se poursuivra dans les 6 mois suivant la dernière injection au vu de la $\frac{1}{2}$ vie prolongée de ces médicaments.

En ce qui concerne le diazoxide : ce traitement est quelques fois conservé dans le traitement au long cours, en association avec une analogue de la somatostatine. Les modalités d'adaptation de dose et d'arrêt sont superposables au cas du patient sensible au diazoxide.

En ce qui concerne la **nutrition entérale**, habituellement mise en place chez les nourrissons ayant les formes les plus sévères, elle peut être arrêtée habituellement avant l'âge de 5 ans. Cet arrêt est progressif, permettant des arrêts de nutrition de plus en plus long. Des conseils diététiques et une surveillance du poids sont indispensables pour éviter des excès ou des carences nutritionnelles. Une prise en charge rééducative de l'oralité, débutée dès le début de prise en charge, et la mise en place d'une gastrostomie, permettront à ces enfants de

recupérer une alimentation orale autonome plus rapidement, au cours du sevrage de la nutrition entérale. En dehors de cette situation extrême de support nutritionnel, ou pour lui faire suite, des collations et/ou des prises d'amidon de maïs (maximum 1 à 2g/Kg par prise, sans dépasser 60g/4h en journée et 120g la nuit), peuvent être proposées en fonction des glycémies. Une surveillance et des conseils diététiques seront nécessaires afin d'éviter une prise de poids excessive.

L'arrêt de toute thérapeutique au quotidien ne signifie pas la guérison du patient. Si au quotidien, le patient ne présente pas d'hypoglycémie, il pourrait cependant en présenter encore de sévérité modérée au cours d'évènements concomitants particuliers (vomissements, activité physique éreintante, infection ...). En fonction de la fréquence et de la sévérité de ces épisodes, il pourra être discuté d'une reprise ou non d'un traitement médicamenteux ou diététique.

4.3.9. Prévention et prise en charge de l'excès pondéral et des anomalies métaboliques (hypertension artérielle, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémies)

Le patient et son entourage sont régulièrement informés du risque accru d'intolérance glucidique voire de diabète, après la rémission des hypoglycémies par hyperinsulinisme du fait de l'anomalie génétique impliquant la cellule β , et/ou d'une éventuelle pancréatectomie quasi-totale.

Les nourrissons ayant une forme sévère peuvent présenter un surpoids au cours des premiers mois de vie, du fait d'une alimentation fortement enrichie en glucides. Ce surpoids régresse habituellement avec l'amélioration du CHI et, habituellement, les grands enfants ont un IMC dans les valeurs normales.

4.3.10. Prise en charge de l'hirsutisme

L'hirsutisme est un effet secondaire très fréquent du traitement par diazoxide. Son importance est en partie corrélée à la dose. Il ne s'agit pas d'un hirsutisme hormonal. En cas d'hyperpilosité invalidante, des traitements à visée esthétique doivent être discutés (décoloration, électrolyse, laser) en consultation dermatologique.

Alternativement, un patient qui ne serait traité que par diazoxide seul, et dont l'hirsutisme serait socialement invalidant, pourrait bénéficier d'un arrêt de ce médicament s'il répond aux analogues de la somatostatine.

4.3.11. Surveillance par le médecin traitant

Le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) :

- surveille la croissance staturale et pondérale (incluant l'IMC), la tension artérielle.
- surveille l'adhésion au traitement et participe à la surveillance des glycémies capillaires.
- traite les infections intercurrentes courantes (gastro-entérite, infections ORL...), promptement si l'enfant est traité par sirolimus.
- dépiste les signes de troubles digestifs importants ou d'hypoglycémies en cas de maladies intercurrentes et, le cas échéant, adresse le patient vers les urgences de l'hôpital le plus proche après avoir pris en charge l'hypoglycémie selon les

recommandations du certificat d'urgence du patient (annexe 6.3). Le patient est à haut risque d'hypoglycémie en cas de gastro-entérites virales.

- Dépiste la détresse psychologique des parents et du patient.

4.3.12. Education et information des patients et de l'entourage

Les parents doivent être informés par un médecin spécialiste (métabolicien ou endocrinologue, généticien) sur la maladie, son mode de transmission génétique et les risques pour la fratrie et les futures grossesses,

Le patient et son entourage doivent être informés sur la physiopathologie du CHI et son traitement : les modalités de ce traitement, ses effets indésirables potentiels, les effets sur la qualité de vie, le dépistage des complications éventuelles à court et long terme, la prévention de la surcharge pondérale et des troubles de l'oralité, la conduite à tenir en cas de situation à risque d'hypoglycémie et explication du certificat d'urgence.

Le patient et son entourage sont formés en séance d'éducation thérapeutique à reconnaître les signes d'hypoglycémie, à réaliser une surveillance des glycémies capillaires, à utiliser éventuellement des holters glycémiques (dispositif de lecture continue des glycémies utilisées dans certains centres) et à traiter les hypoglycémies.

Ces informations seront reprises lors des consultations ultérieures.

Ces informations doivent également être données à l'enfant dès qu'il est en âge de les comprendre et doivent être réexpliquées régulièrement tout au long du suivi.

Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) ou un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) médical est élaboré avec la structure de garde de l'enfant ou le médecin scolaire dans l'établissement scolaire [annexe 5.4 et 5.5].

Une reconnaissance de handicap auprès de la MDPH peut être demandée, si la lourdeur des soins ou les séquelles neurologiques nécessitent des rééducations non prises en charge par la sécurité sociale (psychomotricité...) ou des conséquences sociales ou financières pour la famille (aidants familiaux, interruption du parcours professionnel d'un parent, lecteur glycémique continu...).

4.3.13. Rôle des associations de patients et des sites institutionnels

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients (l'association française www.hyperinsulinisme.com et internationale <http://congenitalhi.org>) par les centres de référence ou de compétence. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants, ainsi que l'information des familles.

Les sites institutionnels www.tousalecole.fr et www.orpha.net délivrent également des informations utiles à destination, respectivement, des personnels scolaires et des personnels médicaux, ainsi qu'aux familles.

Le registre de patients avec hyperinsulinisme congénital (HI Global Registry - <https://www.higlobalregistry.org/>) permet de faire avancer la recherche sur l'hyperinsulinisme congénital grâce à la récolte d'information relative à l'expérience vécue par les patients et leur famille. Ce registre est soutenu par l'association de patients américaine CongenitalHI et la NORD (National Organization for Rare Disorders ; collectif américain d'associations de patients, à but non lucratif, visant à soutenir les familles et la recherche dans le cadre des maladies rares).

4.4. Suivi (phase après rémission de l'hyperinsulinisme)

4.4.1. Patients non opérés

Les hypoglycémies disparaissent dans la grande majorité des cas après quelques années (durée extrêmement variable selon les patients). Un suivi glycémique après la rémission de l'hyperinsulinisme est conseillé à vie (hors forme focale et HI transitoire sur anoxie périnatale), car il a été observé des évolutions vers un diabète non insulino-dépendant pour certaines causes génétiques d'hyperinsulinisme. Des études sur le long terme sont nécessaires afin d'apprécier la fréquence de cette évolution.

Le développement psychomoteur et l'apparition d'éventuelles difficultés cognitives, motrices ou scolaires doivent être surveillée comme annoncé dans le paragraphe 4.3.4.

Étant donné que certains gènes sont responsables à la fois d'hyperinsulinisme de forme diffuse et de diabète monogénique, les experts recommandent un dépistage régulier du diabète tout au long de la vie, chez tous les patients guéris d'un hyperinsulinisme (hors forme focale et HI transitoire sur anoxie périnatale).

Nous recommandons un suivi par glycémie capillaire le matin à jeun annuellement, pour dépister un diabète, dès la rémission des hypoglycémies.

Sur le plan neurologique :

Le développement psychomoteur et l'apparition d'éventuelles difficultés cognitives, motrices ou scolaires doivent être surveillées comme annoncé dans le paragraphe 4.3.4 afin d'être accompagnées par une équipe multidisciplinaire.

4.4.2. Patients ayant eu une pancréatectomie

La surveillance post-opératoire à court et long terme consiste en une surveillance :

- glycémique
- digestive
- neurologique

Sur le plan glycémique :

- En cas de pancréatectomie partielle dans le cadre d'un hyperinsulinisme de forme focale : Il n'a pas été observé de diabète dans les suites d'une pancréatectomie partielle pour forme focale, lorsque la résection pancréatique était inférieure à 70%. Dans ces conditions, il n'y a pas de surveillance glycémique à envisager.

- En cas de pancréatectomie subtotalaire pour forme diffuse d'hyperinsulinisme : En post opératoire immédiat, 20% des patients débutent d'emblée un diabète nécessitant un traitement par insuline, et les 80% restant développeront un diabète avant l'âge adulte. C'est pourquoi il est recommandé de continuer le suivi de tous les patients opérés de pancréatectomie quasi-totale, même après la disparition des hypoglycémies, afin de dépister l'apparition du diabète insulino-dépendant sur un rythme au moins annuel par une

glycémie à jeun. Les critères diagnostiques de diabète sont les mêmes que pour les personnes n'ayant pas eu d'hyperinsulinisme.

Sur le plan digestif :

La résection quasi-totale de la glande pancréatique s'accompagne souvent d'une insuffisance pancréatique exocrine, qui est également parfois observée après une chirurgie de forme focale, en particulier si cette dernière était au niveau de la tête et a nécessité une section du canal pancréatique. L'insuffisance pancréatique exocrine peut être paucisymptomatique ou provoquer : douleurs abdominales, diarrhée, stéatorrhée, malabsorption intestinale, carence en vitamine A, D, E et K, retard de croissance pondérale ou staturale. L'insuffisance pancréatique exocrine doit donc être dépistée au cours des semaines suivant la chirurgie et dans le cadre du suivi à long terme.

Rarement également, une pancréatectomie a pu léser les vaisseaux spléniques, entraînant une atrophie splénique rapidement au décours de la chirurgie. Cette complication sera systématiquement dépistée en post opératoire immédiat par échographie-doppler des vaisseaux spléniques, pour qu'une prise en charge de l'asplénisme soit initiée le cas échéant (voir ci-dessus).

Sur le plan neurologique :

Le développement psychomoteur et l'apparition d'éventuelles difficultés cognitives, motrices ou scolaires doivent être surveillées comme annoncé dans le paragraphe 4.3.4 afin d'être accompagnées par une équipe multidisciplinaire.

4.4.3. Transition enfants adultes

La période de transition entre l'adolescence et l'âge adulte devra être préparée afin d'organiser le transfert des soins à un service d'endocrinologie adulte proposant une prise en charge multidisciplinaire (endocrinologie et métabolisme, diabétologie, neurologie, autres spécialistes médicaux et paramédicaux pour les rééducations).

4.4.4. Conseil génétique

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

Le risque de récurrence de CHI à chaque nouvelle grossesse du couple dépend de la forme du CHI, de son mode de transmission, et ne pourra 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 de récurrence est de $\frac{1}{4}$
- Diffuse avec un mode de transmission autosomique dominant le risque de récurrence est de $\frac{1}{2}$
- Diffuse avec une mutation dominante de novo le risque de récurrence est imprévisible, en raison du risque de mosaïque germinale.
- Atypique (la mutation est apparue de novo, et n'est présente que dans une portion du pancréas du patient), le risque de récurrence est négligeable.

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

Dans tous les cas, chaque nouvel enfant du couple devra bénéficier d'une surveillance des glycémies capillaires durant les 3 à 5 premiers jours de vie, afin de dépister d'éventuelles hypoglycémies et permettre ainsi une prise en charge rapide et adaptée selon un protocole rédigé par le centre spécialisé et en contact avec lui.

4.4.5. Grossesse et hyperinsulinisme

Les femmes qui ont ou ont eu un CHI doivent avoir un suivi spécialisé lors de leurs grossesses du fait d'un risque d'hypo ou d'hyperglycémies, même si elles étaient considérées comme étant en rémission avant la grossesse.

Pour les femmes ayant un hyperinsulinisme et présentant, enceintes, des hypoglycémies, le traitement nutritionnel devra être favorisé afin d'éviter toute hypoglycémie.

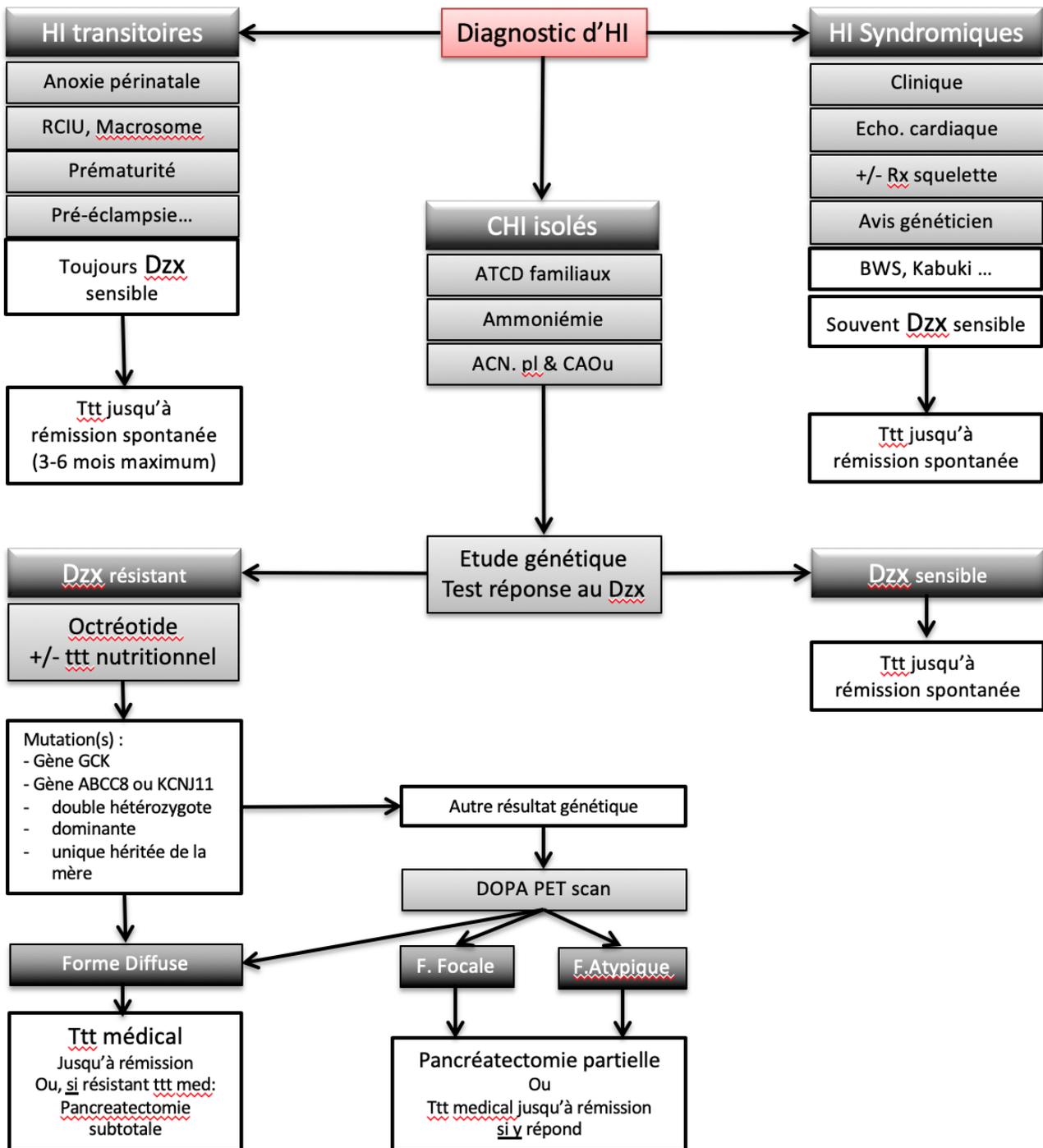
Le diazoxide est contre indiqué pendant la grossesse du fait d'un effet hypotenseur chez la mère et d'un effet tératogène chez le fœtus en début de grossesse.

La grande majorité des grossesses sous analogues de la somatostatine se sont déroulées favorablement, en particulier dans des populations de femmes acromégaliques. Cependant, de rares cas rapportent des retards de croissance intra-utérins, voire une entérocolite ulcéro-nécrosante chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu des analogues de la somatostatine au cours de la grossesse. L'utilisation des analogues de la somatostatine au cours de la grossesse ne peut être envisagée que sous une stricte surveillance fœtale. L'intensité de l'hyperinsulinisme pouvant varier au cours de la grossesse, et au décours, il convient de contrôler les glycémies très régulièrement afin d'adapter le traitement.

Pour les femmes ayant une hyperinsulinémie et présentant, enceintes, un diabète, le traitement de ce dernier sera similaire à celui des femmes ayant un diabète non génétique, et devra être suivi dans un centre spécialisé.

5. Annexes

5.1. Arbre décisionnel clinique



Légende : ACN.pl : profil des acylcarnitines plasmatiques ; ATCD : antécédents ; CAOu : chromatographie des acides organiques urinaires ; Dzx : diazoxide ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; Rx squelette : radiographie standard du squelette ; Ttt : traitement médical.

5.2. Tableau récapitulatif des examens complémentaires

Bilan initial, à visée diagnostique	Examens de suivi
<p>Au moins 2 bilans en hypoglycémie < 3 mmol/L</p>	<p>Glycémie capillaire en urgence en cas de signe clinique d'hypoglycémie ou en cas de contexte favorisant les hypoglycémies (jeûne, infection).</p> <p>Surveillance glycémies capillaires/veineuses, ou capteur de glycémie continue. Fréquence adaptée à la sévérité clinique.</p> <p>HbA1c</p>
<p>Glycémie veineuse Insulinémie > 2 µUI/mL * Peptide-c > 0,5 ng/mL * Selon les cas, doser également : Acides gras libres < 1,5 mM 3OH-butyrates < 2 mM</p>	<p>En cas de traitement par diazoxide :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez le nourrisson : échographie cardiaque pré-thérapeutique, puis dans le mois suivant le début, et en urgence en cas de détresse respiratoire aiguë. - NFS, ionogramme sanguin
<p>Test au glucagon * : 1 mg (sauf nouveau-né 0,3mg/kg) Résultat compatible avec un HI : Suite à l'injection IM ou SC de glucagon en hypoglycémie augmente de plus de 30mg/dL (1,7mM) en < 40 minutes. Ne pas continuer le test et resucrer le patient si la glycémie continue à chuter ou si le patient devient symptomatique</p>	<p>En cas de traitement par analogue de la somatostatine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASAT, ALAT, GGT, bilirubine - T4, TSH - IGF1 - Échographie abdominale - ECG
<p>Ammoniémie‡ Profil des acylcarnitines plasmatiques‡ Chromatographie des acides organiques urinaires‡ Échographie cardiaque‡, § +/- radio de squelettes‡ (nourrisson, si suspicion de syndrome)</p> <p>Selon les cas : Analyses génétiques orientées‡ TEP F DOPA pancréatique‡</p>	<p>En cas de traitement par Sirolimus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surveillance : NFS, CRP, Cholestérol HDL, LDL, Triglycéride, Taux résiduel de Sirolimus. - si fièvre : bilan infectieux et consultation médicale.

* Résultat permettant le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme

‡ Test permettant d'orienter le diagnostic parmi les différentes causes d'hyperinsulinisme congénital.

§ Examen pré-thérapeutique (diazoxide)

5.3. Protocole d'urgence du patient hyperinsulinémique (hors nouveau-né)

HYPOGLYCEMIES HYPERINSULINEMIQUES – HYPERINSULINISME CONGENITAL

RISQUE D'HYPOGLYCEMIES PATIENTS PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

1- **BILAN EN URGENCE** : Glycémie capillaire – hypoglycémie si < 60mg/dL (3,3mM)

2- **SI COMA hypoglycémique** :

- Poser une VVP voie veineuse périphérique en urgence
- Resucrage rapide pour normaliser la glycémie
 - Glucagon 1 mg en SC ou IM ou IV (si disponible immédiatement)
 - G30% 0,5 mL/Kg de poids en IVD (ou 10mL/20Kg)
 - Contrôle de glycémie capillaire 5 minutes plus tard
 - Si toujours hypoglycémie : 2^e dose (renouveler 0,5 ml/kg) de G30% et contrôler dextro 5 minutes plus tard.
- Dès que la glycémie est revenue > 60mg/dL (3,3mM)
 - Perfusion de sérum glucosé (**G10%**) électrolytes sur VVP, débit initial selon l'âge :

Age	0-1 mois	1-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	14 ans adulte	DEBIT MAX
Polyionique G10%	5ml/kg/h (soit 8mg/kg g/min)	6ml/kg/h (10mg/kg /min)	5ml/kg/h (8mg/kg/ min)	3,5ml/kg/ h (6mg/kg/ min)	2,5ml/kg/ h (4mg/kg/ min)	<u>120ml/h</u>

Si

patient impossible à perfuser : Sonde nasogastrique : mêmes débits de polyionique G10.

- Dextro 1h après puis /3h. Adapter le débit par +/- 5mL/h. But : dextros entre 60 et 100 mg/dL.
- Si toujours hypo malgré des apports majorés de 50%: Glucagon SC/IV continue 1 à 2mg/24h

3- **SI patient CONSCIENT en hypoglycémie** :

- Resucrage rapide par voie orale
 - G30% 0,5 ml/kg ou 10ml/ 20kg ou 1 sucre en morceau A4 / 20 Kg de poids à réitérer 5 minutes plus tard si toujours hypo.
 - Dès dextro > 60mg/dL, proposer à manger un sucre lent (biscuit, morceau de pain...)
- Perfusion sur VVP selon les modalités ci-dessus :
 - Dès que la glycémie est revenue > 60mg/L, si contexte à risque de récurrence d'hypoglycémie (vomissements, anorexie...)
 - Ou si l'enfant est toujours hypoglycémique après 2 resucrages par voie orale.

4- **SURVEILLANCE :**

- Glycémie capillaire avant et après repas si alimentation orale ; /3h si perfusion intraveineuse.
- Glycémie capillaire en urgence en cas de malaise ou doute sur symptôme d'hypoglycémie

5- **EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS**

- **Diazoxide** : risque d'**HTAP** (avant 6 mois), péricardite aiguë : indications à arrêter le diazoxide. Surveiller les glycémies. Hyperpilosité, œdèmes.
- **Analogues de la somatostatine : Entérocolite (avant l'âge de 2 mois)**, stéatorrhée : indication à arrêter le traitement. Lithiases vésiculaires, inhibition de l'hormone de croissance Surveiller les glycémies.
- **Sirolimus** : pneumopathies non infectieuses : indication à arrêter le traitement. Baisse des défenses immunitaires, neutropénie, aphtes, interactions avec médicaments utilisant le cytochrome p450.

6- **PHYSIOPATHOLOGIE / traitement de fond :**

L'hyperinsulinisme congénital est une anomalie de l'insulinosécrétion par les cellules β de Langerhans, entraînant une sécrétion exagérée et imprévisible d'insuline, en particulier en hypoglycémie. Par conséquent l'enfant est à risque de présenter des hypoglycémies.

Le traitement habituel des patients, à confirmer avec les parents, peut comporter :

- Alimentation enrichie en glucides
 - o Repas à horaires fixes, dextrine maltose, amidon de maïs
 - o Nutrition entérale continue diurne et/ou nocturne
- Diazoxide PO
- Analogue de la somatostatine (octréotide, lanréotide, pasiréotide) par voie SC (injection ou en perfusion continue) ou IM
- Sirolimus PO

7- **CIRCONSTANCE A RISQUE D'HYPOGLYCEMIE :**

Arrêt de traitement volontaire ou non, situations où l'alimentation n'est plus absorbée (vomissements...) et diarrhée (malabsorption du traitement), effort physique important, stress, exposition au froid.

8- **CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES :**

- Pas de contre-indication médicamenteuse en rapport avec l'hyperinsulinisme, en dehors des médicaments antidiabétiques oraux.
- Diazoxide, analogues de la somatostatine : pas d'association médicamenteuse contre-indiquée.
- Sirolimus : contre-indication de l'association à un autre médicament métabolisé par le cytochrome p450.

9- **NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :**

5.4. Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme sans nutrition entérale

HYPOGLYCEMIES HYPERINSULINEMIQUES

Nom : Date de naissance :

Prénom : Poids :

MALADIE CHRONIQUE A RISQUE DE MALAISES HYPOGLYCEMIQUES

Sous traitement médicamenteux et diététique, l'enfant a des glycémies normales (> 60mg/dL).

Circonstance à risque d'hypoglycémie : arrêt inopiné du traitement, situations où l'alimentation n'est plus absorbée (vomissements...) et diarrhée (malabsorption de son traitement).

Traitement quotidien :

- Diazoxide :
- Collations avec des sucres rapides ou lents :
- Maïzena:

Symptôme d'hypoglycémie	Conduite à tenir
Enfant conscient : Si fatigue inexplicable, vomissement, sensation de malaise, tremblements, changement de comportement ...	Faire glycémie capillaire : - si <60mg/dL :-10 ml de G30% à boire ou Morceau(x) de sucre A4 (1 carré pour 20Kg de poids) et contrôler la glycémie 5minutes plus tard. - si toujours <55mg/dL, donner à nouveau 10 ml de G30% à boire ou morceau(x) de sucre et contrôler la glycémie 5 minutes après. - si la glycémie est revenue >60mg/dL : proposer une collation (biscuits, pain, madeleine...) - Appeler les parents
Enfant inconscient :	- Appeler le SAMU - Faire glycémie capillaire : si <60mg/dL (ou à faire systématiquement s'il n'est pas possible de réaliser une glycémie capillaire) : Glucagon 1mg : injecter 1 mg en sous-cutanée ou en intramusculaire et contrôler la glycémie 5 minutes plus tard. Dès que l'enfant reprend conscience continuer comme ci-dessus. - Appeler les parents

Contenu de la trousse d'urgence :

- lecteur glycémique avec bandelettes, lancettes et auto piqueur.
- sucre rapide (pour normaliser la glycémie) : ampoules de 10mL de G30% ou sucres en morceaux A4 : 1morceau /20Kg de poids corporel.
- sucre lent (pour maintenir la glycémie une fois sa normalisation) : biscuits, bouts de pain, madeleine...
- Diazoxide.
- Glucagon 1mg : kit injectable Glucagen®.

Fait le

Dr

Numéro et tampon du service médical référent :

5.5. Projet d'accueil individualisé : hyperinsulinisme avec nutrition entérale**HYPOGLYCEMIES HYPERINSULINEMIQUES**

Nom : **Date de naissance :**
Prénom : **Poids :**

MALADIE CHRONIQUE A RISQUE DE MALAISES HYPOGLYCEMIQUES

Sous traitement médicamenteux et diététique, l'enfant a des glycémies normales (> 55mg/dL).

Circonstance à risque d'hypoglycémie : arrêt inopiné du traitement ou de la pompe de nutrition, situations où l'alimentation n'est plus absorbée (vomissements...) et diarrhée (malabsorption de son traitement).

Traitement quotidien :

- Diazoxide :
- Collations :
- Amidon de maïs cru :
- Nutrition entérale :

Symptôme	Conduite à tenir
Enfant conscient : Si fatigue inexplicable, vomissement, sensation de malaise, tremblement, changement de comportement, arrêt inopiné de la nutrition entérale.	Faire glycémie capillaire : - si <60mg/dL : ... ml de G30% à boire ou morceau(x) de sucre A4 (1 morceau(x) ou 10mLG30% pour 20Kg de poids) et contrôler la glycémie 5minutes plus tard. - si toujours <60mg/dL, donner à nouveau ... ml de G30% à boire ou morceau(x) de sucre et contrôler la glycémie 5 minutes après. - si la glycémie est revenue >55mg/dL : proposer une collation (biscuits, pain, madeleine...) - Appeler les parents
Enfant inconscient :	- Appeler le SAMU - Faire glycémie capillaire : si <60mg/dL (ou à faire systématiquement s'il n'est pas possible de réaliser une glycémie capillaire): Glucagon 1mg : injecter une ampoule en sous-cutanée ou en intramusculaire et contrôler la glycémie 5 minutes plus tard. Dès que l'enfant reprend conscience continuer comme ci-dessus. - Appeler les parents

Contenu de la trousse d'urgence :

- lecteur glycémique avec bandelettes, lancettes et autopiqueur.
- sucre rapide (pour normaliser la glycémie) : ampoules de 10mL de G30%, sucres en morceaux.
- sucre lent (pour maintenir la glycémie une fois sa normalisation) : biscuits, bouts de pain, madeleine...
- diazoxide,
- Glucagon 1mg : kit injectable Glucagen®.

Fait le

Dr

5.6. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

5.6.1. Méthode d'élaboration du PNDS

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

5.6.2. Recherche documentaire

Sources d'information

- Bases de données bibliographiques automatisées : Medline (PubMed) et Orphanet.

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1980 et 2018 avec les mots clés suivants : Congenital hyperinsulinism, hyperinsulinemic hypoglycemia, insulinoma, hypoglycemia, diazoxide, somatostatin analogues. Les articles retenus sont soit des articles princeps, soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier de l'hyperinsulinisme publiés entre 1977 et janvier 2020.

Critères de sélection des études

Ont été sélectionnés :

- les articles en français et en anglais ;
- publiés dans des revues internationales à comité de lecture ;
- les revues méthodiques, les revues générales, et les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles).

5.7. Participants

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre la filière des maladies héréditaires du métabolisme, G2M, la filière des maladies endocriniennes pédiatriques rares, FIRENDO, et la Société Française de Néonatalogie. Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Coordonnateurs (ordre alphabétique)

- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Kanetee Busiah, pédiatre endocrinologue, Paris.** Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Trousseau, APHP, Paris / Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Lausanne, Suisse.

Rédacteurs (ordre alphabétique)

- **Dr Jean-Baptiste Arnoux, pédiatre métabolicien, Paris.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Kanetee Busiah, pédiatre endocrinologue, Paris.** Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Trousseau, APHP, Paris / Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Lausanne, Suisse.
- **Pr Delphine Mitanchez, pédiatre néonatalogue, Tours.** Service de néonatalogie, CHRU Bretonneau, Tours

- **Dr Dominique Simon, pédiatre endocrinologue, Paris.** Centre de référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, service endocrinologie-diabétologie, CHU Robert-Debré, APHP, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire (ordre alphabétique)

- **Pr Pascal Barat, pédiatre endocrinologue, Bordeaux.** Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique Hôpital des Enfants - CHU Bordeaux. Président de la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique.
- **Pr Patrick Barbet, anatomopathologiste, Paris.** Service d'anatomie-pathologique, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Candace Ben Signor, pédiatre endocrinologue, Dijon.** Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Dijon, Dijon.
- **Dr Carmen Capito, chirurgien pédiatrique, Paris.** Service de chirurgie générale, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Mme Isabel Calderon, association Congenital Hyperinsulinism International**
- **Dr Léna Damaj, métabolicien pédiatre, Rennes.** Service de génétique, centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Sud, CHU de Rennes.
- **Dr Louise Galmiche-Roland, anatomopathologiste, Paris.** Service d'anatomie-pathologique, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- **Dr Marie Hoflack, endocrinologue pédiatre, Nice.** Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Lenval, Nice
- **Pr François Labarthe, métabolicien pédiatre, Tours.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Tours. Président de la Société Française des Maladies Héréditaires du Métabolisme (SFEIM)
- **Dr Delphine Lamireau, métabolicien pédiatre, Bordeaux.** Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Bordeaux
- **Pr Pascale de Lonlay, métabolicien pédiatre, Paris.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris. Coordinateur national de la filière maladie rare des Maladies Héréditaires du Métabolisme (G2M)
- **Dr Karine Mention, métabolicien pédiatre, Lille.** Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU de Lille, Lille
- **Dr Brigitte Mignot, endocrinologue pédiatre, Besançon.** Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Besançon, Besançon.
- **Pr Françoise Montravers, médecin nucléaire, Paris.** Service de médecine nucléaire, CHU Tenon, APHP, Paris
- **Pr Rachel Reynaud, endocrinologue pédiatre, Marseille.** Service d'endocrinologie pédiatrique, Centre de Référence Maladies Rares HYPO, CHU la Timone, Marseille.
- **Dr Stéphane Romano, pédiatre libéral, Boulogne-Billancourt.** Cabinet de Pédiatrie de Boulogne.
- **Dr Cécile Saint-Martin, généticien, Paris.** Département de Génétique, CHU Pitié Salpêtrière, APHP, Paris
- **Dr Marine Tardieu, métabolicien pédiatre, Tours.** Centre de référence maladies rares Maladies Métaboliques du Grand-Ouest, médecine pédiatrique, CHRU Tours.
- **Dr Camille Vatier, endocrinologue adulte, Paris.** Centre de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), CHU St Antoine, APHP, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS Hyperinsulinisme Congénital ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière G2M. Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

5.8. Liste des coordonnées des centres de référence et de compétence

Liste des centres de la filière G2M :

Centres de référence :

Dr Dries Dobbelaere, CHU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille, 03 20 44 41 49

Pr Pascale De Lonlay, Hôpital Necker, site enfants malades, Paris, 01 40 03 20 00

Pr Francois Labarthe, CHRU de Tours, Hôpital Clocheville, Tours, 02 47 47 47 27

Pr Francois Feillet, CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, CHU Brabois, Vandoeuvre les Nancy

Centres de compétence :

Dr Delphine Lamireau, CHU de Bordeaux, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux, 05 57 82 28 28

Dr Alina Arion, CHU Caen Normandie, Hôpital Côte de Nacre, Caen, 02 31 27 25 94

Liste des centres de la filière FIRENDO :

Nom de la structure	Etablissement d'hébergement	Site internet	Adresse	Référents
Centre de compétence Paris - Necker Enfants Malades	APHP - Hôpital Necker Enfants Malades - Unité d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatriques	http://hopital-necker.aphp.fr/endocrinologie-gynecologie-diabetologie-pediatriques#1513077881697-8f735b35-bfa409a9-2537406d-094f	149 rue de Sèvres, Paris CEDEX 15 75743, France	BELTRAND Jacques (jacques.beltrand@aphp.fr)
Centre de compétence Paris - Robert Debré	APHP - Hôpital Robert Debré - Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques		48 boulevard Sérurier, Paris CEDEX 19 75935, France	CAREL Jean-Claude, SIMON Dominique (jean-claude.carel@aphp.fr, dominique.simon@aphp.fr)
Centre de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS)	APHP - Hôpital Saint-Antoine - Service d'endocrinologie	http://endocrino-sat.aphp.fr/prisis/	184 rue du Faubourg St Antoine, Paris CEDEX 12 75571, France	VIGOUROUX Corinne (corinne.vigouroux@aphp.fr)
Centre de compétence Lille	CHRU Lille – Hôpital Claude Huriez	http://www.chru-lille.fr/chrulille/index.html	2 avenue Oscar Lambret, Lille CEDEX 59000, France 03 20 44 45 15	VANTYGHM Marie-Christine (mc-vantyghe@chru-lille.fr)
Centre de compétence Bordeaux	CHU Bordeaux - Hôpital Haut Leveque - Unité d'endocrinologie Adulte	https://www.chu-bordeaux.fr/Les-unit%C3%A9s-m%C3%A9dicales/Endocrinologie-et-oncologie-endocrinienne/Pathologies/#thy	Complément d'adresse : Bâtiment USN Avenue Magellan, Pessac 33604, France 05 57 65 62 35	RIGALLEAU Vincent, BARAT Pascal (vincent.rigalleau@chu-bordeaux.fr, pascal.barat@chu-bordeaux.fr)
Centre de compétence Nantes	CHU Nantes - Hôpital Mère et Enfant - Clinique médicale pédiatrique - Centre d'endocrinologie pédiatrique	http://www.chu-nantes.fr/centre-de-competences-maladies-endocriniennes-rares-25994.kjsp?RF=1301998790310	7 quai Moncoussu, Nantes CEDEX 1 44093, France	BARON Sabine, MENUT V, CAQUARD M, CALDAGUES E (sabine.baron@chu-nantes.fr)
Centre de compétence Rouen	CHU Rouen - Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques		147 avenue du Maréchal Juin, Bois-Guillaume 76230, France 02 32 88 90 82	PRÉVOST Gaëtan (gaetan.prevost@chu-rouen.fr)
Centre de compétence Lyon	Hospices Civils de Lyon - GH Est - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME) - Service d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique		59 boulevard Pinel, Bron CEDEX 69677, France	NICOLINO Marc (marc.nicolino@chu-lyon.fr)

5.9. Liste des associations de patients

Association des hyperinsulinismes
www.hyperinsulinisme.com

Congenital hyperinsulinism international
<https://congenitalhi.org/>

5.10. Bibliographie

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Arnoux JB, Saint-Martin C, Montravers F, et al. An update on congenital hyperinsulinism: advances in diagnosis and management. *Expert opin orphan drugs* 2014; 2(8):1-17H

Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:63

Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, et al. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 1981;56(7):496-508

Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):733-40

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28

Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1786-9.

Placzkowski KE, Vella A, Tompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1069-1073

(Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245.

Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):127-152.

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Al-Otaibi H, Senniappan S, Alam S, Hussain K. Biochemical studies in patients with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Pediatr* 2013;172(11):1435-40

Banerjee I, Avatapalle B, Petkar A, et al. The association of cardiac ventricular hypertrophy with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2012;167(5):619-24

Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990; 150(2):80-85

Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):259-264.

Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr*. 2016;168:212-219.

de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;340(15):1169-75

de Lonlay P, Cormier-Daire V, Amiel J, et al. Facial appearance in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet*. 2002;111(2):130-3

de Lonlay P, Fournet JC, Touati G, et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002;161:37-48

Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4342-7

Hussain K, Bryan J, Christesen HT, et al. Serum glucagon counterregulatory hormonal response to hypoglycemia is blunted in congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2005;54(10):2946-51

Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006 ;16(4):211-216

Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*1999;28(3): 555-77

Marks V, Teale JD. Tumors producing hypoglycaemia. *Endocrine-Rel Cancer* 1998;5:111-129

Nauck MA, Reinecke M, Perren A, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92:1600–1605

Roberts RE, Zhao M, Whitelaw BC, et al. GLP-1 and glucagon secretion from pancreatic neuroendocrine tumor causing diabetes and hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3039-3045

O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *New Eng J Med* 1995;333:1386-1390

Rabiee A, Magruber JT, Salas-Carrillo R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res* 2011;167: 199-205

Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249-254

Myngheer N, Allegaert K, Hattersley A, McDonald T, Kramer H, Ashcroft FM, et al. Fetal macrosomia and neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia associated with transplacental transfer of sulfonylurea in a mother with KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3333-5.

Bibliographie additionnelle d'intérêt

Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, Kipnis DM. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977;26(11):1016-23

Lupsa BS, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine* 2009;88(3):141-153

Morishima T, Pye S, Bradshaw C, Radziuk J. Posthepatic rate of appearance of insulin: measurement and validation in the nonsteady state. *Am J Physiol* 1992;263:E772–E779

Pørksen N, Nyholm B, Veldhuis JD, Butler PC, Schmitz O. In humans at least 75% of insulin secretion arises from punctuated insulin secretory bursts. *Am J Physiol* 1997; 273:E908–E914

Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutation. *J Clin Invest* 2008; 118(8):2877-86

Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: diagnosis and management. *Eur J Ped* 2008;167(3):257-265

GENETIQUE

Alexander S, Ramadan D, Alkhayyat H, et al. Costello syndrome and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Med Genet A* 2005;139(3):227-230

Arnoux JB, Verkarre V, Rossignol S, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiologies of Focal ATP-Sensitive Potassium Channel Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Basel: Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders. Front Diabetes*, 2012;21:43–56

Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2010;47(11):752-9

Bitner-Glindzicz M, Lindley KJ, Rutland P, et al. A recessive contiguous gene deletion causing infantile hyperinsulinism, enteropathy and deafness identifies the Usher type IC gene. *Nat Genet* 2000;26:56-60

de Lonlay P, Cuer M, Vuillaumier-Barrot S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr* 1999; 135:379-383

Farina MI, Scarani R, Po' C, Agosto C, Ottonello G, Benini F. Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 2012;101(2):e92-6

Gibson CE, Boodhansingh KE, Li C, Conlin L, Chen P, Becker SA, Bhatti T, Bamba V, Adzick NS, De Leon DD, Ganguly A, Stanley CA. Congenital Hyperinsulinism in Infants with Turner Syndrome: Possible Association with Monosomy X and KDM6A Haploinsufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(6):413-422.

Giurgea I, Sanlaville D, Fournet JC, et al. Congenital hyperinsulinism and mosaic abnormalities of the ploidy. *J Med Genet* 2006;43(3):248-54

Grand K, Gonzalez-Gandolfi C, Ackermann AM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in seven patients with de novo NSD1 mutations. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):542-551.

Henneveld HT, van Lingen RA, Hamel BC, et al. Perlman syndrome: four additional cases and review. *Am J Med Genet* 1999;86(5):439-446

Hussain K, Challis B, Rocha N, et al. An activating mutation of AKT2 and human hypoglycemia. *Science* 2011;334(6055):474

Männistö JME, Maria M, Raivo J, et al. Clinical and Genetic Characterization of 153 Patients with Persistent or Transient Congenital Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr;105(4):dgz271.

Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr* 2013;80(1):18-27

Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E355-63.

Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, et al. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):E2026-30

Yap KL, Johnson AEK, Fischer D, et al. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: clinical and molecular characterization of 9 affected individuals

[published correction appears in Genet Med. 2018 Aug 11;:]. Genet Med. 2019;21(1):233-242.

Bibliographie additionnelle d'intérêt

Albaqumi M, Alhabib FA, Shamseldin HE, et al. A syndrome of congenital hyperinsulinism and rhabdomyolysis is caused by KCNJ11 mutation. J Med Genet 2014 Jan 13. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102085.

Hussain K, Cosgrove KE, Sheperd RM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycaemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(7):4376-4382

Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. Dev Med Child Neurol 2008;50(12):945-9

Ban N, Yamada Y, Someya Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1alpha recruits the transcriptional co-activator p300 on the GLUT2 gene promoter. Diabetes 2002;51(5):1409-18

Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F: Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:215-220

Calton EA, Temple IK, Mackay DJ, et al. Hepatoblastoma in a child with a paternally-inherited ABCC8 mutation and mosaic paternal uniparental disomy 11p causing focal congenital hyperinsulinism. Eur J Med Genet 2013;56(2):114-7

de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. J Clin Invest 1997;100(4):802-7

Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinism in infancy from basic science to clinical disease. Physiol Rev 2004;84:239-275

Flanagan SE, Kapoor RR, Banerjee I, et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Clin Genet 2011;79(6):582-7

Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb;10:111.

Hennewig U, Hadzik B, Vogel M, et al. Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. J Hum Genet 2008;53(6):573-7

Ismail D, Smith VV, de Lonlay P, et al. Familial focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(1):24-8

Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev* 2009;14:95-113

Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: marked clinical heterogeneity in siblings with identical mutations in the ABCC8 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(2):312-3

Kawashima Y, Nishimura R, Utsunomiya A, et al. Leprechaunism (Donohue syndrome): a case bearing novel compound heterozygous mutations in the insulin receptor gene. *Endocr J* 2013;60(1):107-12

Meissner T, Rabl W, Mohnike K, Scholl S, Santer R, Mayatepek E. Hyperinsulinism in syndromal disorders. *Acta Paediatr*. 2001 Aug;90(8):856-859.

Padidela R, Kapoor RR, Moyo Y, et al. Focal congenital hyperinsulinism in a patient with septo-optic dysplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(11):646-50

Shemer R, Avnon Ziv C, Laiba E, et al. Relative expression of a dominant mutated ABCC8 allele determines the clinical manifestation of congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2012;61(1):258-63

Stoffel, M, Duncan, SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4 α regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13209–14

Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Mod Pathol* 2006;19(1):122-9

Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Ziv O, et al. Type 2 Diabetes and Congenital Hyperinsulinism Cause DNA Double-Strand Breaks and p53 Activity in β Cells. *Cell Metab* 2013 published online 10 Dec 2013, pii: S1550-4131(13)00456-7.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Chirurgie

Adzick NS, De Leon DD, States LJ, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg*. 2019 Jan;54(1):27-32.

Suchi M, Thornton PS, Adzick NS, et al. Congenital hyperinsulinism: intraoperative biopsy interpretation can direct the extent of pancreatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(10):1326-35

Khen-Dunlop N, Capito C, Valayannopoulos V, et al. Predictive value of postoperative glycosuria after partial elective pancreatectomy in focal congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2008;31(10):e71

Laje P, Stanley CA, Palladino AA, et al. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):130-5

Chirurgie : bibliographraphie complémentaire d'intérêt

Laje P, Palladino AA, Bhatti TR, et al. Pancreatic surgery in infants with Beckwith-Wiedemann syndrome and hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2511-6

Peranteau WH, Palladino AA, Bhatti TR, et al. The surgical management of insulinomas in children. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2517-24

Imagerie pancréatique

Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol.* 2013;15(1):97-105.

Treglia G, Mirk P, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Radiol* 2012; 42(11) :1372-9

Imagerie pancréatique : bibliographraphie complémentaire d'intérêt

Chigot V, de Lonlay P, Nassogne MC, et al. Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localisation od persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *Pediatr Radiol* 2001;31(9):650-5

Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4706-11

Hussain K, Seppänen M, Nääntö-Salonen K, et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2839-42

Masue M, Nishibori H, Fukuyama S, et al. Diagnostic accuracy of [18F]-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography scan for persistent congenital hyperinsulinism in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(3):342-6

Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2006;66(1);40-2

Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006;55(1):13-8

Peranteau WH, Bathaii SM, Pawel B, et al. Multiple ectopic lesions of focal islet adenomatosis identified by positron emission tomography scan in an infant with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2007;42(1):188-92

Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med* 2005;46:560-6

von Rohden L, Mohnike K, Mau H, et al. Visualization of the focus in congenital hyperinsulinism by intraoperative sonography. *Semin Pediatr Surg* 2011;20(1):28-31

Histologie

Henquin JC, Sempoux C, Marchandise J, et al. Congenital hyperinsulinism caused by hexokinase I expression or glucokinase-activating mutation in a subset of β -cells. *Diabetes* 2013 May;62(5):1689-96

Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):3-12

Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3785-93

Histologie : bibliographraphie complémentaire d'intérêt

Ernst LE, Suchi M, Stanley CA, et al. Localized islet cell nuclear enlargement in congenital hyperinsulinism: a distinct clinicopathologic entity. *Society for Pediatric Pathology Spring Meeting, 2007*

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Diazoxide

Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;103(12):4365-4372.

Thornton P, Truong L, Reynolds C, Hamby T, NedreLOW J. Rate of Serious Adverse Events Associated with Diazoxide Treatment of Patients with Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(1):25-32.

Yoshida K, Kawai M, Marumo C, et al. High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants. *Neonatology* 2014;105(3):166-71

Octreotide

Hosokawa Y, Kawakita R, Yokoya S, et al. 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. *Endocr J* 2017;64(9):867-880.

Kühnen P, Marquard J, Ernert A, Meissner T, Raile K, Wannemacher G, Blankenstein O. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2012;78(2):106-12

Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):333-9

McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jan;26(1):26-31.

Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahon AW, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act — Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev.* 2015 Jul;91(7):387-92.

Octreotide : Bibliographie additionnelle d'intérêt

Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *J Clin Pharmacol* 2005;45(7):836-44

Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep* 2012 Jul 30;2012

Burman P, Besjakov J, Svensjö T. Large fat and skin necroses after deep subcutaneous injections of a slow-release somatostatin analogue in a woman with acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(6):438-40

Celik N, Cinaz P, Emeksiz HC, et al. Octreotide-induced long QT syndrome in a child with congenital hyperinsulinemia and a novel missense mutation (p.Met115Val) in the ABCC8 gene. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(4):299-303

Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes* 2010;11(2):142-7

Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, et al. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):668-77

Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, et al. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2312-7

Skajaa GO, Mathiesen ER, Iyore E, Beck-Nielsen H, Jimenez-Solem E, Damm P. Poor pregnancy outcome after octreotide treatment during pregnancy for familial hyperinsulinemic hypoglycemia: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:804

Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(6):891-7

Traitements médicamenteux à l'étude : Bibliographie additionnelle d'intérêt

Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD. GLP-1 Receptor Antagonist Exendin-(9-39) Elevates Fasting Blood Glucose Levels in Congenital Hyperinsulinism Owing to Inactivating Mutations in the ATP-Sensitive K⁺ Channel. *Diabetes* 2012;61:2585-91

Corbin J, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: A potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs*. 2014;6(1):262-72

Martin GM, Chen PC, Devaraneni P, Shyng SL. Pharmacological rescue of trafficking-impaired ATP-sensitive potassium channels. *Front Physiol* 2013;4:386

Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, et al. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res* 2008;70(1):59-64

Powell PD, Bellanné-Chantelot C, Flanagan SE, et al. In vitro recovery of ATP-sensitive potassium channels in β -cells from patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2011;60(4):1223-8

Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med* 2014; 370(12):1131-7

DEVENIR GLYCEMIQUE ET NEUROLOGIQUE

Devenir glycémique

Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012;35(2):198-203

Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 25;10:150.

Devenir glycémique :Bibliographie additionnelle d'intérêt

Abdulhadi-Atwan M, Bushman J, Tornovsky-Babaey S, et al. Novel de novo mutation in sulfonylurea receptor 1 presenting as hyperinsulinism in infancy followed by overt diabetes in early adolescence. *Diabetes* 2008;57(7):1935-40

Kumaran A, Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital hyperinsulinism due to a compound heterozygous ABCC8 mutation with spontaneous resolution at eight weeks. *Horm Res Paediatr* 2010;73(4):287-92

Devenir neurologique

Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K. Formal Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(1):1-6.

Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107(3):476-9

Muukkonen L, Männistö J, Jääskeläinen J, Hannonen R, Huopio H. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Apr;61(4):451-457.

Salomon-Estebanez M, Mohamed Z, Michaelidou M, Collins H, Rigby L, Skae M, Padidela R, Rust S, Dunne M, Cosgrove K, Banerjee I, Nicholson J. Vineland adaptive behavior scales to identify neurodevelopmental problems in children with Congenital Hyperinsulinism (CHI). *Orphanet J Rare Dis.* 2017 May 22;12(1):96.

Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology.* 2019;115(2):116-126.

Devenir neurologique : Bibliographie additionnelle d'intérêt

Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kraus-Houminer E, et al. Cognitive and developmental outcome of conservatively treated children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(3-4):301-8

Gataullina S, Dellatolas G, Perdry H, et al. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(11):1012-7

Gataullina S, De Lonlay P, Dellatolas G, et al. Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(2):162-6