



Historique de l'hyperinsulinisme congénital

Paul S Thornton MD

Directeur – Congenital Hyperinsulinism
Center,

Cook Children's Medical Center,
Fort Worth, Texas, États-Unis





Hypoglycémie

- Premier dosage du glucose sanguin dans les années 1880
- Décelée pour la première fois chez l'enfant en 1910 par Cobliner en Allemagne
- Première publication par Mann et Magath en 1924
- En 1937, Hartmann et Jaudon publient la première description bien documentée des signes et symptômes de l'hypoglycémie néonatale – *Journal of Pediatrics* 1937 11:1
- McQuarrie réalise une avancée dans la compréhension de l'importance de l'hypoglycémie en 1954





McQuarrie 1954

- « Apparemment, de nombreux pédiatres en activité ignorent totalement l'existence d'un type d'hypoglycémie sévère, persistante, de cause inconnue, qui survient spontanément chez des nourrissons par ailleurs en bonne santé. »
- « l'hypoglycémie n'était généralement pas décelée avant l'apparition de lésions cérébrales permanentes »





Hypoglycémie néonatale

- Également en 1954, Komrower et Farquhar décrivent les modifications du taux de glycémie chez les enfants immédiatement après la naissance
- Farquhar décrit ensuite l'enfant d'une mère diabétique et plus particulièrement une surcroissance intra-utérine, imputée par la suite à l'insuline
- 30% des nouveaux-nés ont un taux de glucose $<50\text{mg/dl}$ ($2,8\text{mmol/l}$) dans les 12 heures après la naissance, ce qui est généralement normal





Hypoglycémie et lésions cérébrales

- En 1959, Cornblath est le premier à décrire l'hypoglycémie chez les nouveaux-nés de mères toxémiques qui développent des lésions cérébrales. Il s'agit peut-être de la première description d'**hyperinsulinisme associé à un stress périnatal**.
- En 1963, Brown et Wallace montrent qu'une hypoglycémie néonatale prolongée peut conduire à la survie avec une déficience mentale et une infirmité motrice cérébrale.
- En 2013, des lésions cérébrales peuvent apparaître chez 20 à 40% des patients souffrant d'hyperinsulinisme.





Insuline

- En 1869, Langerhans (un étudiant en médecine allemand) découvre des cellules pancréatiques ne sécrétant pas de sucs digestifs dont la fonction est inconnue.
- En 1889, Minkowski (un compatriote) découvre que l'ablation du pancréas chez le chien provoque le diabète.





L'insuline « guérit » le diabète

- En 1921, Banting et Best découvrent que l'injection d'un extrait pancréatique chez le diabétique diminue la glycémie
- En 1922, alors qu'ils travaillent dans un laboratoire financé par le professeur John Macleod, ils injectent pour la première fois de l'insuline à un jeune patient, Leonard Thompson, et le guérissent de son diabète





- Dès 1923, la production d'insuline à grande échelle par Eli Lilly atteint des quantités suffisantes pour traiter la plupart des diabétiques d'Amérique du Nord.
- En 1923, Banting et MacLeod reçoivent le Prix Nobel pour la découverte de l'insuline.





Insuline et hypoglycémie

- En 1927, Wilder décrit un cancer du pancréas chez un patient présentant les symptômes de l'hypoglycémie.
- William Mayo opère et découvre de multiples tumeurs. Son équipe extrait une substance de la tumeur et l'injecte dans un lapin, entraînant une hypoglycémie.
- En 1929, un insulinome est guéri pour la première fois par la chirurgie.





Insuline et hypoglycémie

- En 1955, à l'hôpital GOSH de Londres, Cochrane décrit une hypoglycémie sensible à la leucine chez trois membres d'une même famille et dans un cas supplémentaire.
- En 1963, Berson et Yalow réussissent les premiers dosages précis de l'insuline. Ils montrent que le taux d'insuline est élevé chez les enfants présentant une hypoglycémie sensible à la leucine.





- En 1970, Baker et Yacovak décrivent la nésioblastose du pancréas chez des nouveaux-nés atteints d'hypoglycémie néonatale idiopathique
- En 1974, Haymond et Pagliaria déclarent que l'hypoglycémie néonatale idiopathique est en fait de l'hyperinsulinisme.
- En 1975, Stanley et Baker montrent comment diagnostiquer et traiter l'HI





Traitement de l'hyperinsulinisme

- Avant 1966
 - Stéroïdes
 - Hormone de croissance
 - Glucagon
 - Epinéphrine à longue durée d'action
 - Régime pauvre en leucine





Diazoxide

- En 1964, Drash et Wolff remarquent que la diazoxide, utilisée dans le traitement de l'hypertension, dont l'effet secondaire est l'hyperglycémie, pouvait être utilisée pour traiter d'hypoglycémie néonatale idiopathique.
- En 1966, Lester Baker et coll. décrivent que sur 8 enfants traités à la diazoxide, 6 d'entre eux répondent très bien au traitement.





Octréotide

- La somatostatine, administrée sous forme de perfusion, commence à être utilisée au début des années 70 dans le traitement des insulinomes de l'adulte.
- Décrite pour la première fois par Hirsch et coll. en 1977 chez un bébé de 2 mois, suite à une pancréatectomie au Boston Childrens' hospital.
- Conduit à l'utilisation d'analogues de la somatostatine dans le traitement des insulinomes de l'adulte dès 1985 et de l'enfant dès la fin des années 80 et le début des années 90 (Thornton et Glazer).





Thérapies futures

- Octréotide à longue durée d'action
- Antagonistes de la GLP-1
- Autres analogues de la somatostatine





Historique de la pathologie

- Dans les années 70, la nésidioblastose du pancréas mise en évidence chez des bébés atteints d'hyperinsulinisme (Baker et Yacovak)
- Au début des années 80's plusieurs groupes différents montrent que la nésidioblastose du pancréas est une découverte normale et n'est pas la cause de l'hyperinsulinisme (Jaffe, Gossens et Rahier)





De la pathologie à la chirurgie

- En 1984, Rahier décrit les principales lésions structurelles du pancréas et décrit ensuite les pathologies focales et diffuses, ce qui conduit au développement d'une nouvelle stratégie chirurgicale mise au point par Nihoul-Fekete, à Paris.
- L'HI focale est guérie par ablation partielle du pancréas.





Historique de la localisation

- Comment localiser une lésion focale
 - En 1989, à Paris, Brunelle décrit la ponction transhépatique de la veine porte
 - En 2003, à Philadelphie, Stanley décrit la stimulation artérielle pancréatique avec prélèvement veineux
 - En 2005/6, Ribero et Otonkoski décrivent l'utilisation du ^{18}F -DOPA PET comme méthode améliorée et moins invasive de diagnostic différentiel entre lésions focales et diffuses





Historique de la localisation

- Maintenant, entre tous les centres de soins principaux, plus de 500 patients ont été traités ainsi, et cela devient la norme en matière de soins.
- Une équipe multidisciplinaire reste nécessaire – PET, chirurgie, pathologie et suivi médical.





Historique de la génétique

- En 1991, à Philadelphie, Thornton et coll. suggèrent que l'HI est une maladie autosomale récessive, puis en 1994 ils suggèrent qu'il s'agit également d'une maladie autosomale dominante
- En 1994, Glaser annonce la localisation du gène de l'HI sur le chromosome 11p14-15
- En 1995, Bryan et coll. découvrent le gène SUR1 à cet endroit et Thomas décrit pour la première fois la mutation HI sur SUR 1, puis en 1996 sur KIR6.2





Historique de la génétique

- En 1996, Weinzimmer, du CHOP, et Zammarchi décrivent le syndrome d'hyperinsulinisme et hyperammoniémie (HIHA), dont la cause est ensuite découverte par Stanley in 1998 : mutations du gène GDH (maintenant connu sous l'appellation Glud-1)
- En 1998, Glaser et coll. décrivent l'HI GK





Historique de la génétique

- En 1997/98, l'origine génétique des lésions focales est découverte par de Lonlay et Verkarre à Paris et Ryan à Dublin
 - Perte du chromosome maternel 11 et mutation du gène *ABCC8* or *KCN11* sur celui du père
- Puis mutations de *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4a*, *HNF1a* et *UCP2*





Ce qu'il faut retenir

- Les avancées en matière d'HI se sont accélérées au cours des 25 dernières années
- Le développement de centres multidisciplinaires compétents est essentiel
- Malgré toutes nos connaissances, 20 à 40% des bébés atteints sont sujets à des lésions cérébrales et c'est sur eux que doivent se concentrer tous nos efforts
- La collaboration et le partage des données sont cruciaux
- Un dépistage précoce et un traitement rapide conditionnent l'amélioration des résultats.

