

COMMENT J'EXPLORE ...

les hypoglycémies chez l'enfant : à propos de deux cas

J. HARVENGT (1), F-G. DEBRAY (2), M-C. LEBRETHON (3), J-P. BOURGUIGNON (4), C. RICHELLE (5)

RESUME : Identifier l'étiologie d'hypoglycémies chez l'enfant est une démarche diagnostique nécessitant une intégration rigoureuse de l'anamnèse et des données cliniques et paracliniques. Les causes d'hypoglycémies récidivantes chez l'enfant incluent la sécrétion excessive d'insuline, l'administration exogène d'insuline, les déficits en hormone de la contre-régulation, les erreurs innées du métabolisme et une immaturité des voies de la néoglucogenèse (hypoglycémie cétonique bénigne). Deux de nos patients ont été explorés dans un contexte d'hypoglycémies diagnostiquées à l'occasion de convulsions généralisées. Dans un même temps, pour les deux patients, la recherche des corps cétoniques urinaires s'est avérée négative. La démarche diagnostique à entreprendre face à des hypoglycémies chez l'enfant est illustrée sur base de ces deux cas, et la réflexion s'articule sur la présence ou non d'une cétonurie. La prise en charge précoce de ces enfants, avec un diagnostic pouvant être posé rapidement, a pour but d'éviter les séquelles neurologiques au long cours.

MOTS-CLÉS : Pédiatrie - Hypoglycémie - Diagnostic - Corps cétoniques - Hyperinsulinisme congénital

INTRODUCTION

Identifier l'étiologie d'hypoglycémies chez l'enfant est une démarche diagnostique nécessitant une intégration rigoureuse de l'anamnèse ainsi que des données cliniques et paracliniques. Les causes d'hypoglycémies récidivantes chez l'enfant incluent la sécrétion excessive d'insuline, l'administration exogène d'insuline, les déficits en hormone de la contre-régulation, les erreurs innées du métabolisme et une immaturité de voies de la néoglucogenèse (hypoglycémie cétonique bénigne).

Le diagnostic d'hypoglycémie est rarement posé de manière fortuite. Très souvent, l'enfant présente un malaise ou des convulsions avec un risque de récidive et une inquiétude parentale à prendre en considération. Une prise en charge précoce avec un diagnostic rapidement posé diminue les risques de séquelles neurologiques à long terme. Deux cas cliniques sont présentés pour illustrer le propos. La démarche diagnostique est discutée par la suite.

HOW I EXPLORE... CHILDHOOD HYPOGLYCEMIA :

A REPORT OF TWO CASES

SUMMARY : Etiological evaluation of childhood hypoglycemia is a diagnostic process requiring integration of history, physical examination and laboratory assessment. The causes of recurrent hypoglycemia in a child possibly involve excess of endogenous insulin secretion, factitious administration of exogenous insulin, deficiency in any of the counter-regulatory hormones, inborn errors of metabolism or ketotic hypoglycemia secondary to immaturity of neoglucogenesis. We report on two patients with hypoglycemia diagnosed on the occasion of generalized seizure episodes. In both cases, ketonuria appeared to be negative. Based on this finding as the starting point, the diagnostic process is illustrated. Early management of those patients including diagnosis is critical with the aim of preventing long term neurological sequelae.

KEYWORDS : Pediatric - Hypoglycemia - Diagnosis - Ketone bodies - Congenital hyperinsulinism

CAS CLINIQUE N°1

Un garçon de 11 ans est admis à deux reprises, à un mois d'intervalle, aux urgences pour convulsions tonico-cloniques généralisées. Les analyses sanguines sont normales à l'exception d'une glycémie à 54 mg/dl à la seconde admission. Les corps cétoniques urinaires sont négatifs. La réponse en cortisol au moment de l'hypoglycémie est satisfaisante. Les antécédents sont sans particularité. L'anamnèse révèle que les deux malaises sont survenus le matin à jeun après un réveil tardif vers 11h00. Cette durée de jeûne prolongé n'est pas habituelle pour ce jeune garçon. L'examen clinique est normal avec, en particulier, une absence d'hépatomégalie et un développement psychomoteur normal. Au niveau staturo-pondéral, le poids et la taille sont respectivement au P50-P75 et P90.

Les hypoglycémies avec cétonurie négative orientent le diagnostic soit vers un hyperinsulinisme congénital, soit vers un déficit d'oxydation des acides gras. Le profil des acylcarnitines et les acides organiques urinaires sont normaux. Un test de jeûne prolongé peut alors être réalisé; il doit être arrêté après 18h30 de jeûne, car le patient manifeste des symptômes de type tremblements et asthénie. La glycémie mesurée au laboratoire est à 37 mg/dl avec une insuline < 2 µUI/ml. Le cortisol et l'hormone de crois-

(1) Assistante en Pédiatrie, (3) Chef de Clinique, (4) Professeur, Chef de Service Associé, CHU NDB, Liège.

(2) Chef de Clinique, Génétique Humaine et Maladies Métaboliques, CHU de Liège.

(5) Chef de service, Pédiatrie, CHPLT, Verviers.

sance s'élèvent de façon normale face à l'hypoglycémie. L'acétonurie reste négative. Devant des valeurs d'insuline indosables, le diagnostic s'oriente essentiellement vers un défaut de l'oxydation des acides gras. Une étude approfondie de la β -oxydation sur leucocytes *in vitro* revient normale. Un régime spécifique avec alimentation fractionnée et féculle de maïs au coucher évite la récidive de convulsions. Un lecteur de glycémie en continu est posé pendant 7 jours. La moyenne totale des glycémies est de 63 mg/dl et 75 % des glycémies sont inférieures à 70 mg/dl. Ces mesures sont obtenues alors que le régime alimentaire est bien suivi. Les hypoglycémies survenant à tout moment de la journée, l'hypothèse de l'hyperinsulinisme doit être reconsidérée. Une hospitalisation de trois jours est organisée avec dosage des couples insuline-glycémie toutes les deux heures, associé à des dosages du C-peptide et du cortisol. Les résultats obtenus mettent finalement en évidence un hyperinsulinisme avec, notamment, les valeurs simultanées d'une glycémie à 43 mg/dl, une insuline à 10,3 µUI/ml et un C-peptide à 0,67 ng/ml. Une échographie pancréatique complète le bilan et est strictement normale.

Le diagnostic d'hyperinsulinisme congénital est retenu et un traitement par diazoxide est instauré à une dose de 5 mg/kg/jour. Après deux semaines de traitement, les valeurs glycémiques sont en moyenne plus élevées (aux alentours de 80 mg/dl). La recherche de mutation dans les gènes ABCC8, KCNJ11 et GCK rentre négative. Les analyses sont en cours pour d'autres gènes plus rarement impliqués.

CAS CLINIQUE N° 2

Une fille de 10 mois est admise aux urgences pour convulsions généralisées sans fièvre. Le bilan sanguin à l'admission est normal à l'exception d'une glycémie à 31 mg/dl. Les corps cétoniques urinaires sont négatifs. Les parents rapportent un premier épisode de convulsions à l'âge de 8 mois alors que la famille était en séjour à l'étranger. Les analyses sanguines avaient alors montré une glycémie à 36 mg/dl. Pendant l'hospitalisation actuelle, plusieurs hypoglycémies (31-45 mg/dl) sont démontrées avec une enfant pâle et cernée changeant de caractère, essentiellement irritable. Les hypoglycémies se présentent après une courte durée de jeûne, 1 à 3 heures après les repas. L'examen clinique montre un retard staturo-pondéral : poids -3 DS, taille -2 DS, périmètre crânien -2 DS. Il n'y a pas d'hépatomégalie. Les urines sont prélevées lors de chaque malaise hypoglycémique. Les

corps cétoniques sont négatifs. Un hyperinsulinisme ou un déficit d'oxydation des acides gras doivent être évoqués. Ce dernier peut être rapidement exclu au vu du jeûne de courte durée. Le profil des acylcarnitines est, par ailleurs, normal. Des prélèvements avec dosage des couples insuline - glycémie sont réalisés pendant 24 heures et une des mesures démontre l'hyperinsulinisme avec une glycémie à 41 mg/dl et une insuline à 18 µUI/ml.

Chez cette patiente, l'ammonium veineux est également dosé et les valeurs oscillent entre 242 et 275 µg/dl (normale <125 µg/dl). Le diagnostic d'hyperinsulinisme/hyperammoniémie est posé et confirmé par analyse moléculaire (mutation c.965G>A (p.R269H) au niveau du gène GLUD1).

Le traitement consiste en une diète pauvre en leucine (< 200 mg de leucine par repas) et le diazoxide est prescrit à la dose initiale de 5 mg/kg/jour.

DISCUSSION

L'hypoglycémie chez l'enfant se définit actuellement par une triade : une glycémie basse (<55 mg/dl), des symptômes associés de types neurovégétatifs ou neuroglycopéniques (Tableau I) et la résolution de ceux-ci lors de l'administration de glucose (1). Les valeurs de glycémies doivent toujours être interprétées en fonction de l'âge du patient (la particularité du nouveau-né ne sera pas abordée dans cet article) et de la situation clinique.

Face à une hypoglycémie, des prélèvements sanguins doivent être réalisés au moment du malaise. Les premières urines suivant l'épisode doivent être récoltées et une partie conservée pour des analyses ultérieures. Cet échantillon critique (Tableau II) est essentiel pour orienter la démarche diagnostique (2). La détection ou non de corps cétoniques dans les urines est un facteur déterminant dans le choix des investigations ultérieures.

TABLEAU I. SYMPTÔMES ÉVOCATEURS D'UNE HYPOGLYCÉMIE

Symptômes neurovégétatifs	Symptômes neuroglycopéniques
Faim impérieuse Mains moites, sueurs, tremblements Pâleur cutanée	Sensation de malaise, asthénie Troubles de concentration, céphalées Vertiges, vision floue, comportement bizarre Irritabilité, nervosité Convulsion, coma

TABLEAU II. ECHANTILLON CRITIQUE : PRÉLÈVEMENTS À EFFECTUER LORS D'UN MALAISE HYPOGLYCÉMIQUE CHEZ L'ENFANT

Prélèvements	
Sang	- Insuline, C-Peptide, GH, Cortisol - NH3 - Transaminases - Acides gras libres - β OH Butyrate - Lactate
Urides	- Acides organiques - Corps cétoniques ! Sur les premières urides récoltées après l'hypoglycémie
Papier buvard	- Profil des acylcarnitines

L'enfant doit être rapidement resucré avec du glucose par voie orale (l'équivalent de deux sucres) ou par voie intraveineuse : glucosé 10% à 2 ou 3 ml/kg en bolus et relais avec une perfusion de glucosé 10% avec un débit minimum de 6 à 8 mg/kg/min de glucose.

L'anamnèse permet très facilement de reconnaître trois causes principales d'hypoglycémies.

Dans l'ordre, il s'agit des enfants ou adolescents sous insulinothérapie dans le cadre d'un diabète de type 1, des enfants et adolescents avec soit une insuffisance antéhypophysaire, soit une hyperplasie congénitale des surrénales ou une insuffisance surrénalienne connue qui décompense lors d'un stress (infectieux ou d'une autre nature) du fait d'une adaptation inadéquate de la thérapeutique par hydrocortisone. Les enfants et adolescents ayant reçu un traitement par corticoïde, brutalement interrompu, peuvent être à risque de malaises hypoglycémiques.

Le diagnostic étiologique des hypoglycémies est orienté en fonction de la présence ou non de corps cétoniques urinaires.

Lorsque les corps cétoniques urinaires sont positifs (3), il faut s'orienter vers les diagnostics suivants :

- un hypopituitarisme et/ou une insuffisance surrénalienne. Dans ce cas, la réponse en cortisol est < 10 µg/dl et/ou la réponse en GH < 5 µg/l en présence d'une hypoglycémie. Le ralentissement de la vitesse de croissance, l'existence d'un micropénis ou une hyperpigmentation sont des signes cliniques évocateurs. L'hypopituitarisme peut être d'origine congénitale ou acquise. Un processus tumoral doit être recherché. Ces diagnostics sont confirmés par les tests dynamiques et, plus particulièrement, le test à l'insuline qui doit être réalisé dans des conditions de surveillance rapprochée à l'hôpital de manière à pouvoir, au besoin, corriger une hypoglycémie

sévère. Le traitement hormonal de substitution permet l'amélioration des symptômes.

- Les glycogénoses, dont la plus fréquente est la glycogénose de type I, sont dues à une erreur innée du métabolisme des hydrates de carbone. Outre l'hypoglycémie, la clinique révèle l'existence d'une hépatomégalie souvent impressionnante. La présence d'une acidose lactique de jeûne oriente également le diagnostic (pour le type I).

- Les hypoglycémies cétoques bénignes sont un diagnostic d'exclusion fréquent. Ces épisodes surviennent à l'occasion d'un jeûne prolongé souvent dû à une alimentation insuffisante dans un contexte infectieux mineur. L'âge de prédilection est entre 1 et 5 ans avec une résolution spontanée au fil des années (jusque 8-10 ans au maximum). Le mécanisme physiopathologique de cette immaturité métabolique n'est pas clairement connu à l'heure actuelle, souvent des taux abaissés dalanine plasmatique sont observés, suggérant un défaut de mobilisation des substrats néoglucogéniques chez des enfants fréquemment hypotrophiés avec des réserves glycogéniques limitées. Mais, ce groupe semble en réalité comprendre une hétérogénéité de conditions cliniques (4).

Lorsque les corps cétoniques sont négatifs, deux orientations diagnostiques sont à envisager:

- *Les défauts de la β -oxydation des acides gras.* Après une période de jeûne un peu prolongée (dont la durée dépend de l'âge et du poids de l'enfant), l'oxydation des acides gras mobilisés par la lipolyse adipocytaire devient rapidement un fuel énergétique majeur pour l'organisme, permettant une épargne précieuse du glucose. Cette oxydation des acides gras au niveau hépatique produit rapidement des quantités importantes de corps cétoniques, utilisables par un grand nombre de tissus cétolytiques. Le déficit d'une des enzymes de la β -oxydation se traduit donc par des hypoglycémies hypocétotiques de jeûne, par surconsommation accélérée des réserves glucidiques. Le profil des acylcarnitines sanguins, très rapidement disponible grâce aux nouvelles techniques de spectrométrie de masse, permet d'identifier précisément le niveau du bloc enzymatique par la mise en évidence de l'accumulation anormale d'intermédiaires de la voie métabolique de la β -oxydation. Le profil des acylcarnitines nécessite un prélèvement sanguin sur papier buvard (l'équivalent du test pour le Guthrie, en pratique), à réaliser en portant toute son attention sur le mode de prélèvement et d'envoi de l'échantillon.

- L'*hyperinsulinisme* représente un groupe avec des étiologies hétérogènes (5). L'insulinome est rare chez l'enfant de moins de 15 ans. S'il est diagnostiqué, il est impératif de rechercher une Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) (6). L'insulinémie élevée doit toujours être accompagnée d'une augmentation du taux de C-peptide. Dans le cas contraire, l'insuline est d'origine exogène. Les hypoglycémies réactionnelles ou post-prandiales sont une autre étiologie à considérer. Ces hypoglycémies surviennent 2 à 3 h après le repas. Les symptômes de l'hypoglycémie sont essentiellement de type neurovégétatif et le traitement repose uniquement sur des mesures diététiques (7). Enfin, l'*hyperinsulinisme* congénital a une incidence de 1/30.000 naissances vivantes. Ce diagnostic est rare et difficile à mettre en évidence. L'*hyperinsulinisme* est défini par la présence d'une insuline dosable lors d'un épisode d'hypoglycémie. Des marqueurs indirects peuvent faire évoquer le diagnostic telle une absence de corps cétoniques plasmatiques ou d'acides gras libres. La réponse au glucagon administré en IM/IV lors de l'hypoglycémie est significative avec une glycémie qui doit s'élever de 30 mg/dl dans les 40 minutes (8).

Les deux patients présentés ci-dessus ont un *hyperinsulinisme* congénital. Néanmoins, il s'agit de deux pathologies différentes expliquées par la nature des mutations (9). Les mutations les plus fréquentes concernent les canaux Katp de la cellule β -pancréatique. Viennent ensuite les mutations de la glucokinase et de la glutamate-déshydrogénase (Fig. 1). Certaines mutations sont dominantes, mais la majorité est transmise sur un mode récessif. D'un point de vue clinique, connaître la mutation peut fournir des informations concernant une éventuelle réponse au traitement médicamenteux. Dans le cas d'un syndrome *hyperinsulinisme/hyperammoniémie*, la mutation se situe au niveau du gène GLUD1, entraînant une plus grande sensibilité de la glutamate déshydrogénase à la stimulation par la leucine. Les hypoglycémies apparaissent donc en réponse à des repas protéinés. Le traitement repose sur une restriction de la leucine et, au niveau médicamenteux, la réponse au diazoxide est positive (10, 11).

Plus généralement, face à un *hyperinsulinisme* congénital, le traitement d'essai par diazoxide est recommandé, avec, dans un même temps, analyse génétique rapide pour recherche des mutations les plus fréquentes engendrant une dysfonction du canal Katp (8).

Lorsque le traitement par diazoxide est inefficace, la thérapeutique est alors chirurgicale.

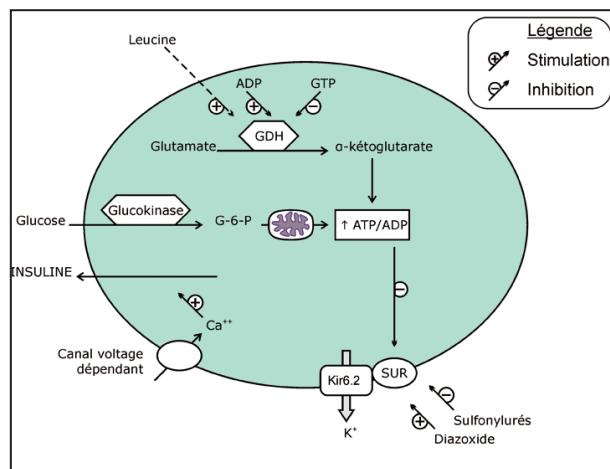


Figure 1. Régulation de la sécrétion d'insuline dans une cellule β -pancréatique normale.

L'augmentation du ratio ATP/ADP inhibe le canal K_{ATP}, entraînant sa fermeture et une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation ouvre les canaux calcaires voltage-dépendants. L'augmentation du calcium intracellulaire favorise l'exocytose des granules d'insuline.

Les mutations peuvent entraîner soit une dysfonction de la glucokinase, soit une dysrégulation de la GDH avec une hyperstimulation via la leucine, soit une dysfonction du canal K_{ATP} avec une fermeture constitutionnelle du canal et, donc, une dépolarisation cellulaire permanente expliquant l'*hyperinsulinisme* (15, 16).

GDH : Glutamate DésHydrogénase

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

ADP : Adénosine Di-Phosphate

G-6-P : Glucose-6-Phosphate

SUR et KIR 6.2 : sous-unités du canal K_{ATP}

L'atteinte pancréatique est anatomiquement caractérisée par, soit, une forme dite focale avec une hyperplasie régionale des cellules β des îlots de Langerhans, soit, une forme diffuse avec atteinte de la majorité des cellules pancréatiques. Pour distinguer les deux formes de lésions, l'examen de choix est le PET-SCAN au F18-L-DOPA (12). Le protocole opératoire est adapté en fonction de la localisation de la lésion pour les formes focales. Concernant la forme diffuse, une pancréatectomie subtotale est requise, avec les risques ultérieurs de développer un diabète compliqué d'une insuffisance pancréatique exocrine. Le but de la thérapeutique, qu'elle soit médicale ou chirurgicale, est de maintenir des glycémies supérieures à 70 mg/dl pour assurer un développement neurocognitif normal au long cours. La prise en charge précoce diminue l'incidence des séquelles de type épilepsie ou retard de développement (13, 14).

CONCLUSION

Tout médecin confronté à une hypoglycémie chez l'enfant peut, outre l'évidente nécessité de corriger la situation par l'administration de glucose ou de glucagon, contribuer grandement au diagnostic par la réalisation immédiate de prélèvements sanguins et urinaires au moment du

malaise pour permettre l'orientation diagnostique. La réflexion s'articule sur la présence ou non de corps cétoniques. L'anamnèse doit se focaliser sur la durée de la période de jeûne tolérée et sur le type de symptômes présentés. Dans le cadre du diagnostic d'hyperinsulinisme, de multiples prélèvements peuvent être nécessaires avant d'obtenir des valeurs positives. Pour la prise en charge des patients, dès le début des investigations, la multidisciplinarité s'impose avec la nécessité d'une collaboration entre le médecin référent de l'enfant et les différentes spécialités pédiatriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Bon AC, Benhadi N, Endert E et al.— Evaluation of endocrine tests. The prolonged fasting test for insulinoma. *Netherlands J Med*, 2009, **67**, 274-278.
2. Dekelbab BH, Sperling MA.— Recent advances in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Acta Paediatrica*, 2006, **95**, 1157-1164.
3. Sperling MA, Escobar OH, Menon RK, et al.— Hypoglycemia in Hochberg Ed. Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 2nd revised edition. Karger, 2007, 94-95.
4. Hussain K.— Hypoglycemia in infants and children in Ranke MB, Mullis PE Ed. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents, 4th revised and extended edition. Karger, 2011, 273-293.
5. Palladino A, Bennett MJ, Stanley CA.— Hyperinsulinism in infancy and childhood: When insulin level is not always enough. *Clin Chem*, 2008, **54**, 256-263.
6. Hirschberg B, Livi A, Bartlett DL, et al.— Forty-eight-hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 3222-3226.
7. Scheen AJ, Lefèvre PJ.— L'hypoglycémie réactive : un phénomène critique mystérieux, insidieux mais non dangereux. *Rev Méd Liège*, 2004, **59**, 237-242.
8. Palladino A, Stanley CA.— A specialized team approach to diagnosis and medical *versus* surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Sem Ped Surg*, 2011, **20**, 32-37.
9. Flanagan S, Kapoor R, Hussain K.— Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Sem Ped Surg*, 2011, **20**, 13-17.
10. Palladino A, Stanley CA.— The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, **11**, 171-178.
11. Stanley CA.— Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Gen Metab*, 2004, **81**, 45-51.
12. Mohnike W, Barthlen W, Mohnike K, et al.— Positron emission tomography/computed tomography diagnostics by means of fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine in congenital hyperinsulinism. *Sem Ped Surg*, 2011, **20**, 23-27.
13. Menni F, De Lonlay P, Sevin C, et al.— Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*, 2001, **107**, 476-479.
14. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, et al.— Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatric Nursing*, 2005, **20**, 2, 109-117.
15. Saint-Martin C, Arnoux JB, De Lonlay P, et al.— KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Sem Ped Surg*, 2011, **20**, 18-22.
16. Dunne MJ, Cosgrove KE, Sheperd RM, et al.— Hyperinsulinism in infancy: From basic science to clinical disease. *Physiol Rev*, 2004, **84**, 239-275.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr C. Richelle, Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Peltzer - La Tourelle, 4800 Verviers, Belgique
E-mail : christian.richelle@laposte.net