

Hypoglycémie hyperinsulinique chez l'adulte sans anomalie morphologique : rechercher les mutations activatrices de la glucokinase

Jannin A^a, Douillard C^a, Espiart S^a, Bellane-Chantelot C^b, Vantghem M-C^a.

^a : Service d'endocrinologie et Métabolisme CHRU Lille

^b : Département de génétique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Introduction

Les hyperinsulinismes congénitaux (HIC) se manifestent par des hypoglycémies sévères, le plus souvent dans la petite enfance. Onze gènes impliqués dans la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques peuvent être mutés, provoquant un hyperinsulinisme responsable d'hypoglycémies monogéniques: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH1*, *UCP2*, *MCT1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *PGM1*. Parmi ces gènes, les mutations de la glucokinase (GCK), induisent des diabètes MODY 2 dans leurs formes inactivatrices et des HIC dans leurs formes activatrices. Nous rapportons ici chez une adulte un cas d'hypoglycémie hyperinsulinique mimant un insulinome, dont le bilan morphologique est resté négatif, conduisant à la mise en évidence d'une nouvelle mutation activatrice de la glucokinase.

Case report

Une jeune femme de 25 ans, sans antécédent particulier, consulte pour hypoglycémie à jeun (0,45g/l) et post-prandiales paucisymptomatiques (céphalées, acouphènes, parfois sueurs en fin matinée). Ce caractère peu symptomatique rend les explorations difficiles, la patiente étant peu motivée pour effectuer des explorations.

L'examen clinique est sans particularité en particulier au niveau neurocognitif. L'IMC est à 26,2 kg/m². L'HGPO, le CGMS, la mesure de la glycémie sur le nycthémère et au cours d'une épreuve de jeûne sont donnés dans les figures 1, 2, 3 et 4. L'HbA1c est à 4,2%. Les explorations biologiques permettent d'éliminer les causes iatrogène, les insuffisances cortico-somatotropes et les causes métaboliques d'hypoglycémies (lactates, acide gras libre, acide urique, CPK normaux) (Fig 5). Le bilan radiologique (scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM pancréatique, octréoscan, écho-endoscopie et TEP FDOPA) est normal.

Finalement, l'analyse NGS des gènes impliqués dans l'hyperinsulinisme révèle une mutation hétérozygote dominante **c.538A>G; p.Asn180Asp** activatrice de la glucokinase, jamais décrite à ce jour. La même mutation est retrouvée chez la sœur de la patiente 30 ans, IMC 25 Kg/m² qui présentait une glycémie spontanée à 0,56g/L en regard d'une insulinémie à 5.8 mUI/L et à jeun une glycémie symptomatique à 0.47g/L-insulinémie 3.2.

Figure 1. Glycémies mesurées en continu par le CGMS.

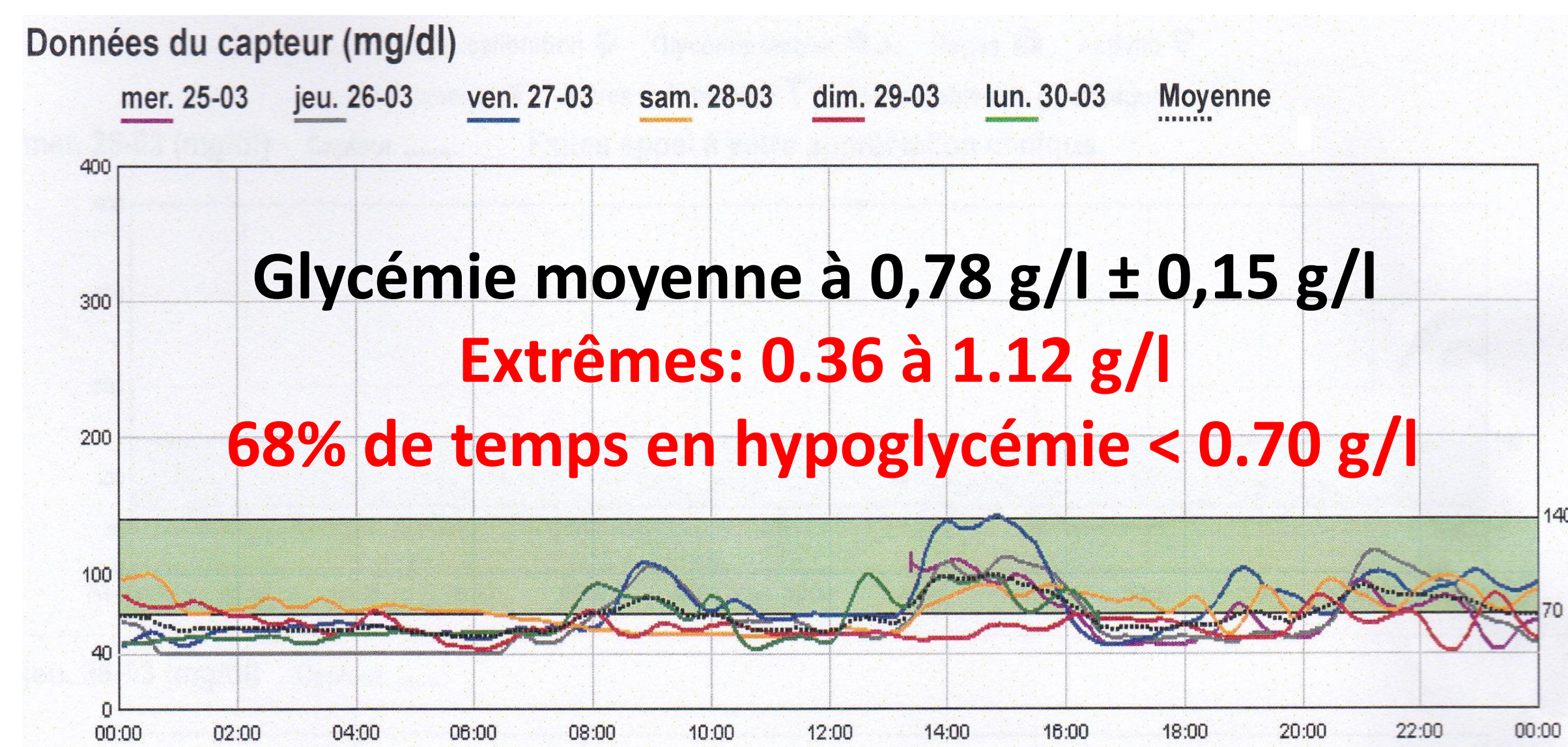


Figure 2. Hyperglycémie provoquée

	Glycémie (g/l)	C peptide (ng/ml)	Insulinémie (mU/ml)
T0	0.49	1.84	8
T30	0.84	8.05	58.9
T90	0.42	5.87	19
T150	0.38	6.19	30
T210	0.38	2.16	3.9

Figure 3. Cycle glycémique

	8H à jeun	10H	12H	14H
Glycémie g/L	0.50	0.43	0.48	0.55
Insuline mUI/L N<11	4	5	4	10
C-peptide ng/mL	1.5	3.1	2.4	3.7

Figure 4. Epreuve de Jeûne

	J1 8h	17H	J2 8H	11H
Glycémie g/L	0,53	0,47	0,46	0,47
Insuline mUI/L	2,6	0,8	3,3	1,4
C-peptide ng/mL	1,9	0,6	1,6	1,4

Fig 5.

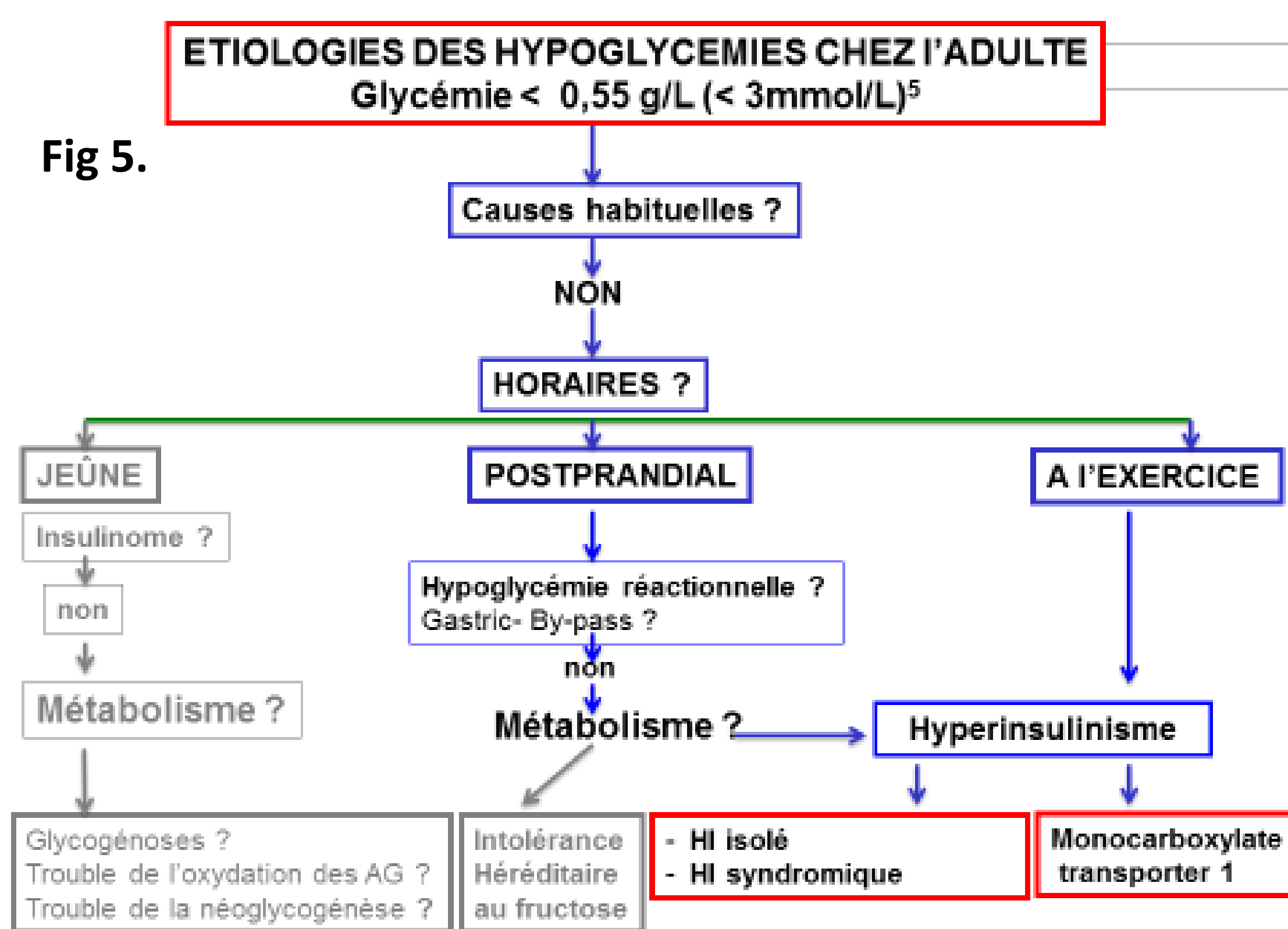


Tableau I : principales mutations activatrices de la glucokinase.

Mutations nucléotidique	Effet protéique	Références
c.191C>A	p.Ser64Tyr	Christesen et al., 2008
c.194C>T	p.Thr65Ile	Gloyn et al., 2003 ; Heredia et al., 2006
c.203G>T	p.Gly68Val	Wabitsch et al., 2007
c.295T>A	p.Trp99Arg	Gloyn et al., 2003 ; Heredia et al., 2006, Zelent et al., 2008
c.296G>T	p.Trp99Leu	Sayed et al., 2009
c.308C>G	p.Thr103Ser	Beer et al., 2011
c.591G>T	p.Met197Ile	Sayed et al., 2009
c.641A>G	p.Tyr214Cys	Cuesta-Munoz et al., 2004 ; Gloyn et al., 2004 ; Heredia et al 2006.
c.1165C>G	p.Val389Leu	Beer et al., 2011
c.1354G>C	p.Lys442Glu	Barbetti et al., 2009
c.1361_1363dupCGG	p.Ala454dup	Sayed et al., 2009
c.1363C>A	p.Val455Met	Burke et al., 1999 ; Davis et al., 1999 ; Gloyn et al., 2004 ; Heredia et al., 2006
c.1367C>T	p.Ala456Val	Christesen et al., 2002 ; Gloyn et al., 2003 ; Heredia et al., 2006 ; Pedelini et al., 2005 ; Pino et al., 2007
c.538A>G	p.Asn180Asp	Nouvelle mutation

Discussion

Les HIC sont liés à des mutations des gènes qui régulent l'insulinosécrétion des cellules β pancréatiques.. Outre les 11 gènes associés aux formes monogéniques d'HIC, il existe des formes syndromiques, comme les syndromes de Beckwith-Wiedemann, de Kabuki et de Turner¹. Cette hypersécrétion d'insuline est responsable d'hypoglycémies dont le principal retentissement est neurocognitif¹. Nos patientes n'ont pas bénéficié d'une évaluation cognitive fine.

L'attitude thérapeutique n'est pas bien codifiée¹. Le diazoxide, un agoniste des canaux K/ATP des cellules β pancréatiques, est utilisé en première intention, mais la réponse thérapeutique dépend de l'anomalie génétique. En deuxième intention, on peut utiliser un analogue de la somatostatine. En dernier recours, une pancréatectomie partielle ou totale est envisagée¹. Nos patientes paucisymptomatiques sont peu demandeuses de soins.

Dans les cellules β pancréatiques, la glucokinase contrôle l'étape limitante du métabolisme du glucose et est responsable de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. Sept pourcent des HIC sont liés à une mutation activatrice de la glucokinase², exceptionnellement découverte à l'âge adulte. Quatorze mutations sont connues, toutes de transmission autosomique dominante¹⁻³. Ce cas clinique en rapporte une nouvelle, jamais décrite dans la littérature spécialisée à ce jour.

L'âge de découverte, la sévérité des symptômes d'hypoglycémie et la réponse au traitement varient selon la mutation causale¹⁻⁴. Ces variations phénotypiques peuvent également être présentes pour une même mutation dans une même famille. Curieusement il n'y avait aucun retentissement apparent sur le poids et la cognition chez notre patiente.

Dans le futur, le développement d'inhibiteurs de la glucokinase pourrait permettre un traitement spécifique ces maladies rares.

Conclusion

Le diagnostic génétique d'HIC doit être envisagé devant toute hypoglycémie hyperinsulinique évocatrice d'insulinome sans anomalie morphologique. Il est en effet essentiel pour mettre en place un traitement et donner des conseils génétiques adaptés.

Bibliographie

- Stanley C. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:815-26.
- Christesen HB et al. Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism : prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008;159:27-34.
- Glaser B et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998;338:226-30.
- Osbak K.K et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009;30:1512-26.
- Douillard C, et al Hypoglycaemia related to inherited metabolic disease in adults *OJRD*;7.26