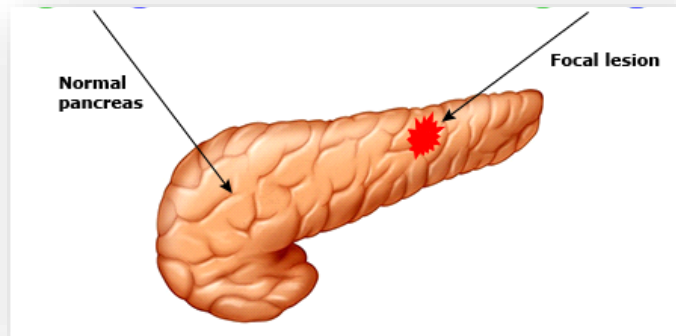


Hyperinsulinisme congénital

Place du TEP DOPA



Présentation

- Cause d'hypoglycémie persistante de l'enfant.
- Secondaire à une sécrétion inappropriée d'insuline $\neq$ lésion tumorale.
- 3 types:
 - Hypoglycémie transitoire liée au stress périnatal (*prématurité, petit poids...*).
 - Forme dite syndromique.
 - Forme dite monogénique (mutation).
- Séquelles neurologiques liées aux hypoglycémies sévères.

Etiologies des HIC

- Hyperinsulinisme syndromique:
 - 10% des HIC
 - Ex. clinique (dysmorphie), ETT, ECG, écho abdo...
- Syndrome de Beckwith-Wiedemann (*omphalocèle-macroglossie-hémihypertrophie*):
 - HI dans 50% des cas.
 - Résolutif avant 2 ans (qq cas de pancréatectomie pour mutation sévère).
- Syndrome de Kabuki (*retard de croissance, déficit intellectuel, faciès caractéristique, anomalie du squelette*).
 - Traitement prolongé: résistance au diazoxide possible nécessitant un tt par somatostatine.

....



Syndromic forms of hyperinsulinism

Syndrome	Gene	Locus	Inheritance	Features
Beckwith-Wiedemann ^[1] MIM #130650	H19 ; IGF2 ; KCNQ1 ; CDKN1C	11p15	Complex – Can be autosomal dominant, contiguous gene duplication at 11p15, or genomic imprinting	Macroglossia, abdominal wall defects, lateralized overgrowth, embryonal tumors
Kabuki ^[2] MIM #147920 ; MIM #300867	KMT2D ; KDM6A	12q13 Xp.11	Dominant	Characteristic facial features – Eversion of lower lateral eyelid, arched eyebrows, depressed nasal tip, and prominent ears; fetal finger pads; short stature; skeletal abnormalities; cardiac defects; intellectual disability
Sotos ^[3] MIM #117550	NSD1	5q35	Dominant	Prenatal and postnatal overgrowth, frontal bossing, intellectual disability
Turner ^[4]	KDM6A ? (in association with monosomy X)	X	Sporadic	Short stature, premature ovarian failure, congenital heart defects, renal abnormalities, autoimmune thyroiditis
Hyperinsulinism with hypopituitarism ^[5]	FOXA2	20p11	Dominant	Hypopituitarism, dysmorphic facial features, hypoplastic pituitary gland and stalk
Hyperinsulinism with polycystic kidneys ^[6]	PMM2	16p13	Recessive*	Polycystic kidney disease, liver cysts
Tyrosinemia type 1 ^[7] MIM #276700	FAH	15q25	Recessive	Liver dysfunction, renal tubular dysfunction, rickets, growth failure
Usher syndrome type IC ^[8] MIM #276904	ABCC8 ; KCNJ11 [¶]	11p15	Recessive	Sensorineural deafness, vestibular hypofunction, retinitis pigmentosa, enteropathy
Rubinstein-Taybi ^[9] MIM #180849 ; MIM# 613684	CREBBP ; EP300	22q13 16p13	Dominant	Distal limb abnormalities, short stature, intellectual disabilities
Congenital disorders of glycosylation				
Phosphomannomutase 2 deficiency ^[10] MIM #212065	PMM2	16p13	Recessive	Failure to thrive, developmental delay, epilepsy, ataxia, hepatopathy
Mannosephosphate isomerase deficiency ^[11] MIM #602579	MPI	15q24	Recessive	Failure to thrive, protein-losing enteropathy, hepatopathy
Phosphoglucomutase 1 deficiency ^[12] MIM #614921	PGM1	1p31	Recessive	Cleft lip, bifid uvula, hepatopathy, short stature

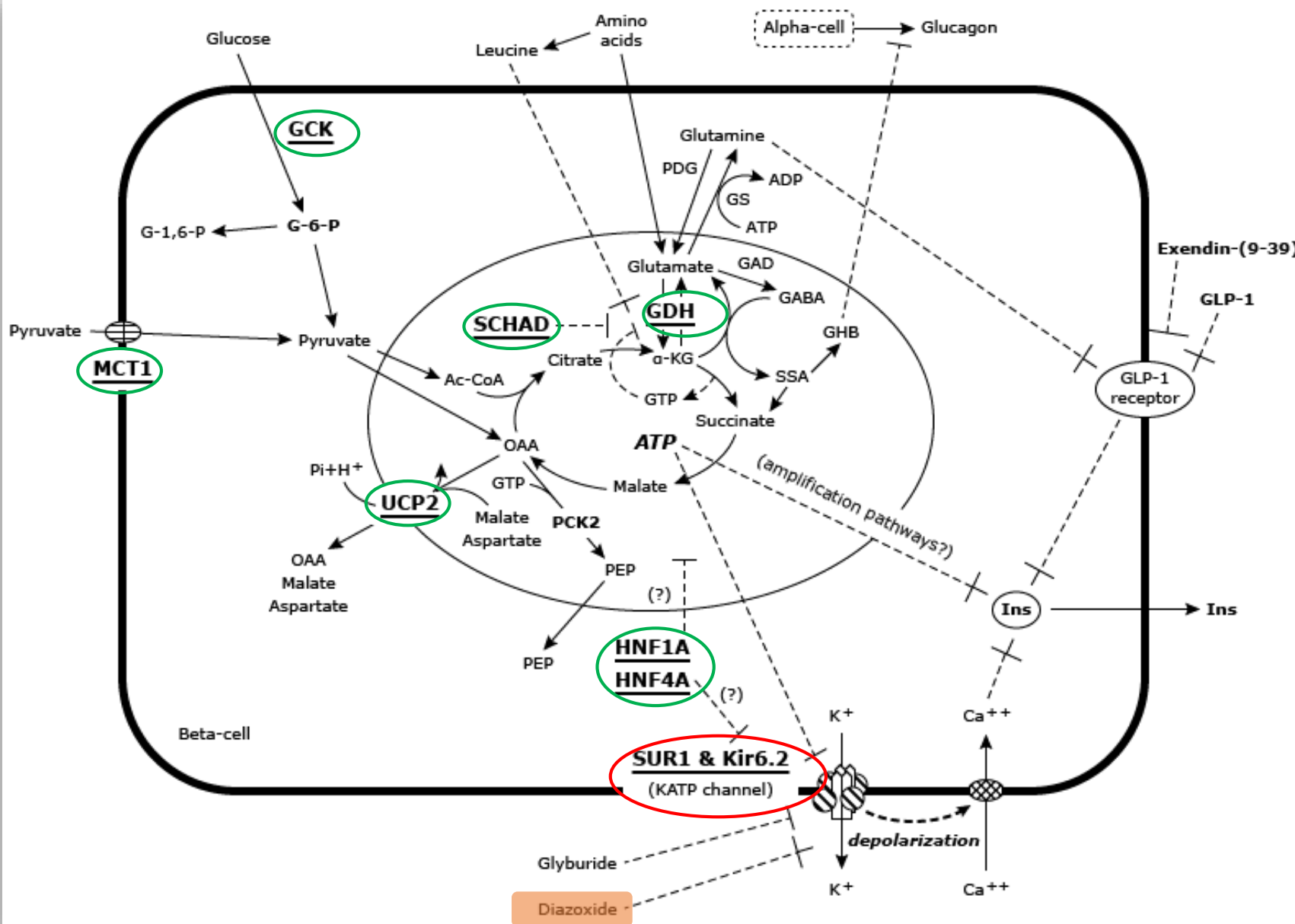
HIC d'origine monogénique

- Les formes néonatales et syndromiques d'HIC non suspectées.
- 9 gènes rapportés:
 - ABCC8 et KCNJ11 les + fréquents.
- Réalisation d'un test au diazoxide (*l- sécrétion pancréatique d'insuline*) qui permet de s'orienter vers certaines mutations.

Monogenic forms of hyperinsulinism^[1-9]

Type	Gene	Locus	Inheritance	Diazoxide-responsive	Features
K _{ATP} -HI ^[1-2]	ABCC8 , KCNJ11	11p15	Recessive, biallelic	No	Diffuse histology LGA, protein-induced hypoglycemia, high GIR requirement
			Recessive, monoallelic*	No	Focal histology Protein-induced hypoglycemia, approximately 50% LGA, moderate-high GIR requirement
			Dominant	No	Diffuse histology Clinically indistinguishable from recessive forms
			Dominant	Yes	Diffuse histology Milder phenotype with less severe hypoglycemia, lower GIR requirement, protein-induced hypoglycemia
GDH-HI ^[3]	GLUD1	10q23	Dominant, de novo	Yes	Protein-induced hypoglycemia, elevated ammonia, seizures, learning disabilities
GCK-HI ^[4]	GCK	7p13	Dominant, de novo	Variable	Wide spectrum of severity and age at presentation
HNF4A-HI ^[5]	HNF4A	20q13	Dominant	Yes	LGA, risk for diabetes in adolescence or adulthood
HNF1A-HI ^[6]	HNF1A	12q24	Dominant	Yes	Risk for diabetes in adolescence or adulthood
SCHAD-HI ^[7]	HADH	4q25	Recessive	Yes	Protein-induced hypoglycemia, abnormal acylcarnitine profile and urine organic acids
UCP2-HI ^[8]	UCP2	11q13	Dominant	Yes	Mild hypoglycemia
MCT1-HI ^[9]	SCL16A1	1p13	Dominant	Variable	Hypoglycemia in response to anaerobic exercise

CELLULE β du PANCREAS



Sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas déclenchée dès que la glycémie > 85 mg/dl.



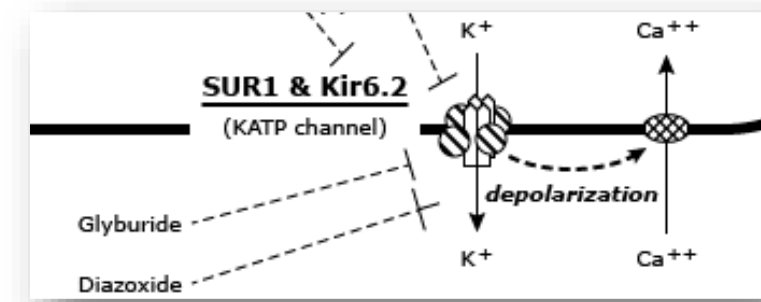
Le glucose entre dans la cellule, son métabolisme génère de l'ATP.

↗ de l'ATP entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dép.

Dépolarisation membranaire > ouverture des canaux calciques

↗ du calcium intracellulaire = sécrétion d'insuline

Test au Diazoxide (Proglycem)



↓ la sécrétion pancréatique d'insuline par action sur les KATP (SUR-1)

Répondeur

Forme diffuse d'HIC

Mutation dominante ABCC8 et KCNJ11
Mutation GLUD1 (*syndrome hyperinsulinisme/hyperamoniémie*)

Non répondeur

Cause génétique dans 95% des cas.

Forme diffuse

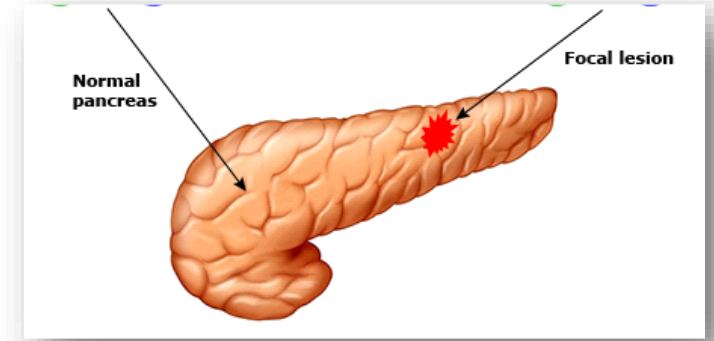
Mutation du Gène GCK.
2 mutations dans les gènes ABCC8 ou KCNJ11 chacune hérité d'un parent.
Mutation maternelle ABCC8 ou KCNJ11
Mutation paternelle ABCC8 ou KCNJ11 d'expression dominante.

Forme focalisée

Mutation paternelle ABCC8 ou KCNJ11 d'expression récessive
+ perte de l'allèle maternelle non hérité uniquement dans les cellules de la lésion focale.

TEP DOPA +++

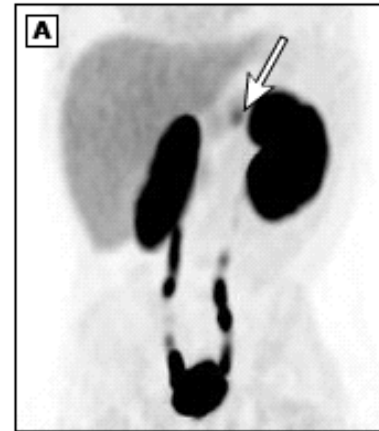
TEP DOPA



- Objectif:
 - Localiser une lésion hyperactive non tumorale dans le pancréas.
 - Uniquement si une forme focale d'hyperinsulinisme est suspectée.
- Protocole (*HAS + Avis du Pr. Montravers à Tenon*):
 - A jeun 4h avant (pas de lait) > arrêt de l'alimentation entérale, relais par un sérum glucosé IV souvent indispensable car risque d'hypoglycémie.
 - Si traitement par glucagon, à arrêter impérativement.
 - Pas de carbidopa.
 - Si possible couplée à une injection d'iode.
 - Acquisitions à débiter rapidement après injection (2,5-3 MBq/kg).
 - 3 à 4 x 10 min d'acquisition.

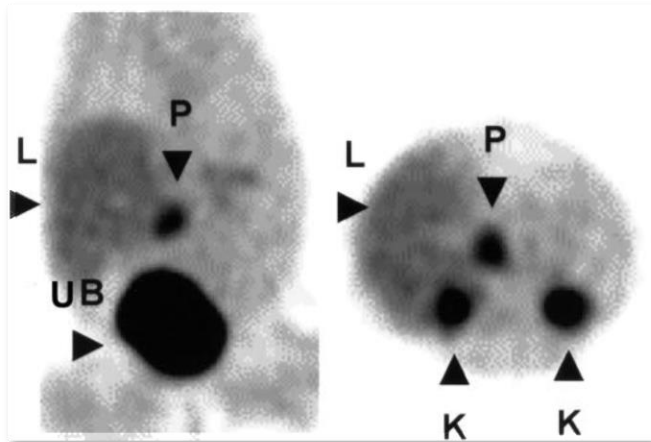
Interprétation TEP DOPA

- Situation la + simple:
 - Foyer pancréatique focalisé avec extinction physiologique du reste de la glande.
 - Foyer se démarquant du reste du pancréas (fixation 1,5 à 1,7x le BDF pancréatique).
- Une TEP DOPA négative n'exclue pas le diag. d'IHC focalisé:
 - Hyperactivation de trop petite taille (5x4 mm*)
 - Elimination du traceur dans les VB, duodenum et le rein gauche

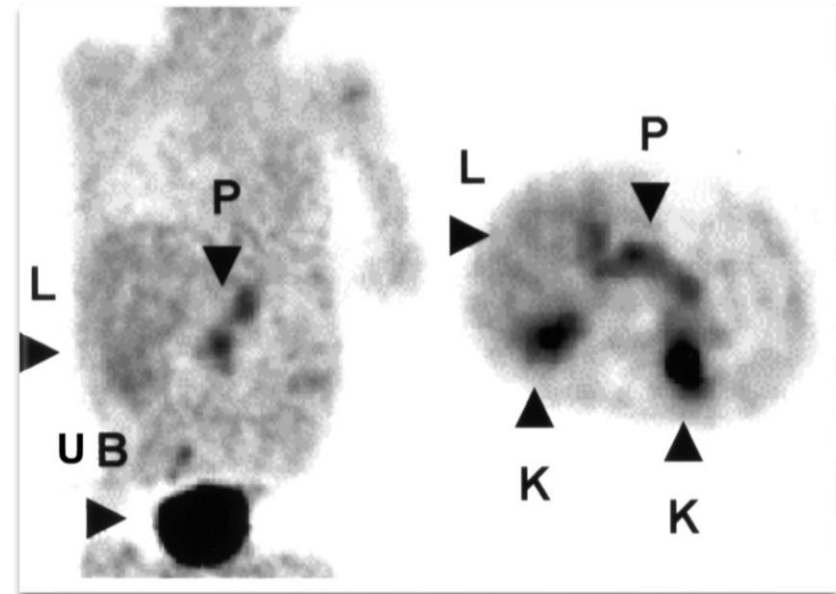


Characterization of Hyperinsulinism in Infancy Assessed with PET and ^{18}F -Fluoro-L-DOPA

Maria-João Ribeiro, MD, PhD¹; Pascale De Lonlay, MD, PhD²; Thierry Delzescaux, PhD¹; Nathalie Boddaert, MD³; Francis Jaubert, MD⁴; Sandrine Bourgeois¹; Frédéric Dollé, PhD¹; Claire Nihoul-Fékété, MD⁵; André Syrota, MD, PhD¹; and Francis Brunelle, MD³



Bébé de 2 mois (5kg au moment du tep).
Forme focalisée d'HIC.



Enfant de 14 mois (11kg)
Forme diffuse d'HIC

15 enfants de 1 à 14 mois ,
5/15 activations focalisées
confirmées à la chirurgie.

Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis

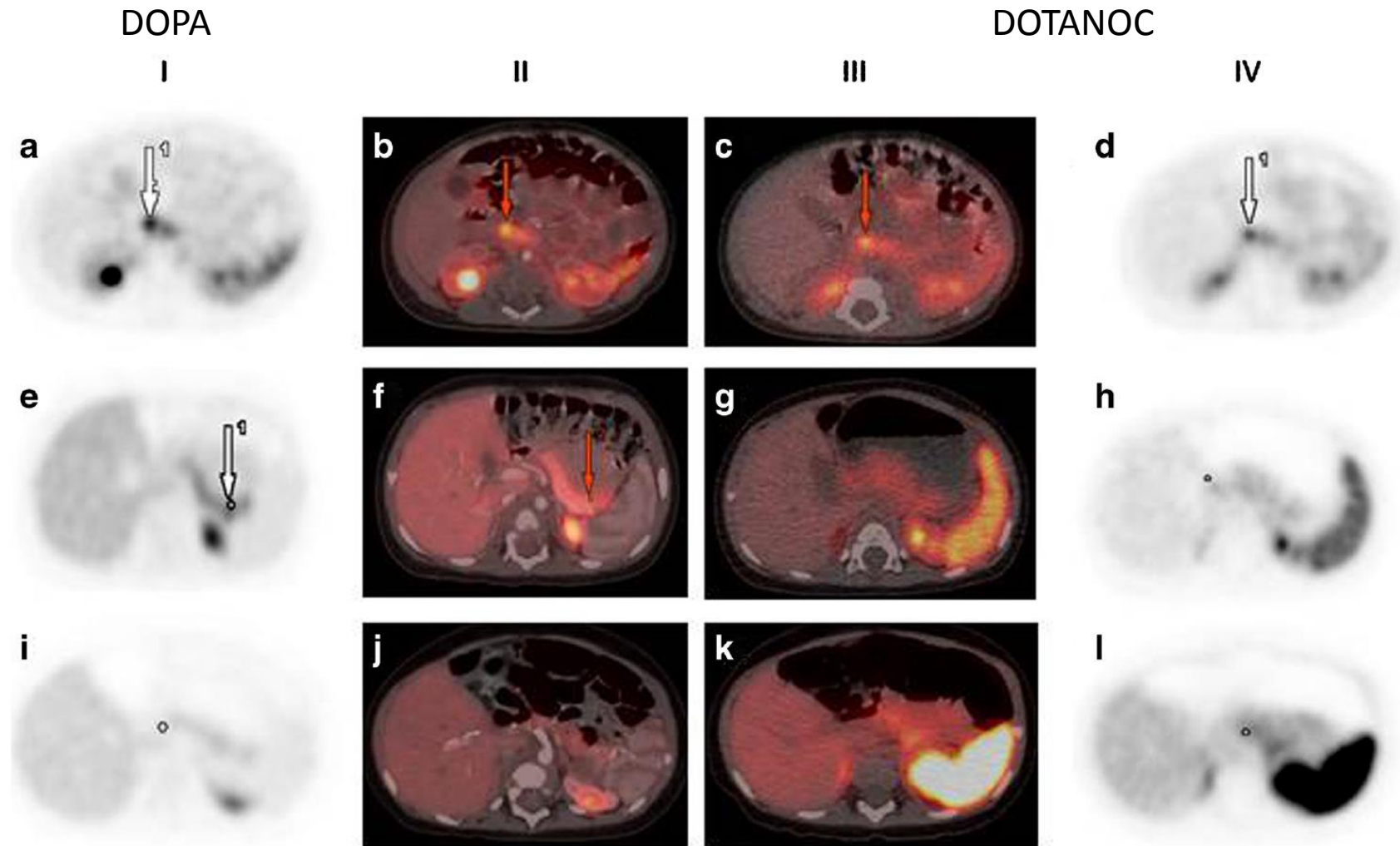
Pediatr Radiol (2012)

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Otonkoski et al. [18]	100% (48–100)	100% (40–100)
Ribeiro et al. [19]	100% (77–100)	90% (55–100)
Hardy et al. [20]	75% (53–90)	100% (87–100)
Barthlen et al. [21]	90% (55–100)	100% (3–100)
Capito et al. [22]	100% (79–100)	NC ^a
Masue et al. [23]	67% (30–93)	100% (29–100)
Zani et al. [24]	100% (77–100)	100% (48–100)

Etudes de 2002 à 2010.
Injection de 3 à 6 MBq/kg
4/7 études TEP sans TDM.

^{18}F -DOPA PET/CT and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2018)



18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation

18F-DOPA PET visual	32	1 (0.85–1)	1 (0.72–1)
18F-DOPA PET cut-off 1.44	32	1 (0.85–1)	1 (0.72–1)
68Ga-DOTANOC PET visual	14	0.78 (0.45–0.94)	0.80 (0.38–0.96)
68Ga-DOTANOC PET cut-off 7.73	14	0.56 (0.27–0.81)	0.60 (0.23–0.88)

Enfants de 3 à 18 mois

4 MBq/kg en DOPA ou DOTANOC (min 30 MBq).

Acquisitions de 5 min centrées sur le pancréas à 10min, 30min et 60min

Traitement

- Traitement de l'hypoglycémie en fonction du degré d'urgence et de conscience:
 - Sérum glucosé (G10%) IV ou intra-gastrique.
 - Morceaux de sucre.
 - +/- Glucagon 1 mg (NN 0,3 mg/kg) SC, IM ou IV *, attention efficacité transitoire.
- Diazoxide (proglycem):
 - Action hyperglycémiante par l⁻ de la libération pancréatique d'insuline.
 - En test thérapeutique (résistance en cas de forme focale d'HIC) ou en cas d'hyperinsulinisme persistant malgré un tt (*G10%, glucagon, nutrition entérale*).
 - S'il est efficace, on peut débuter une alimentation orale normale sans glucagon ni glucosé.
 - ES: HTAP, péricardite aigue, hirsutisme, œdème.

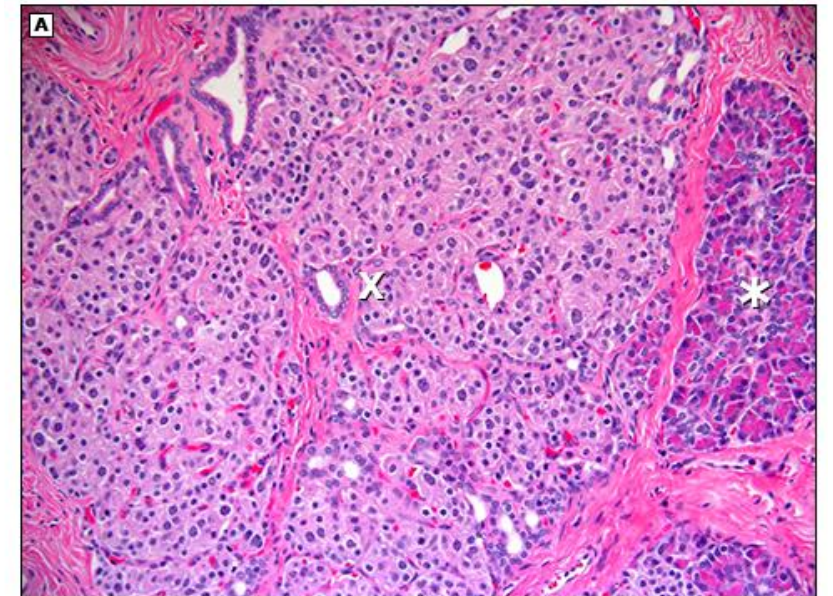
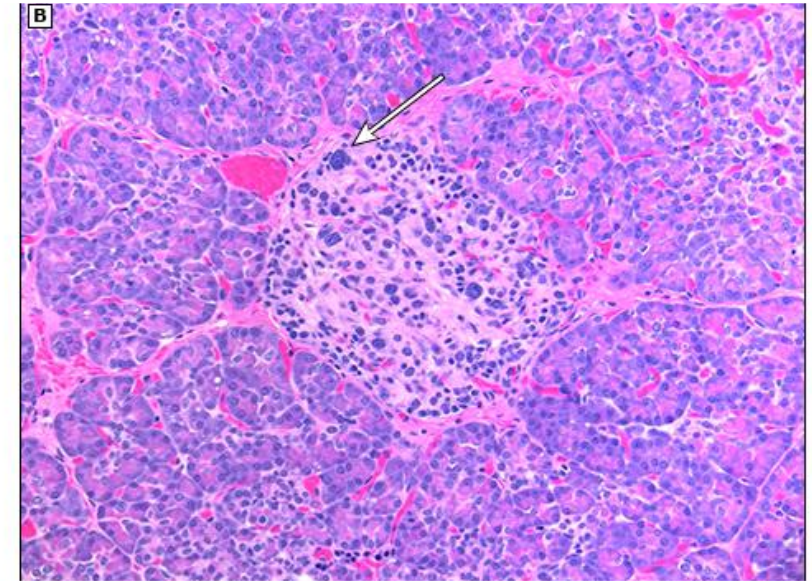
* l'inefficacité du glucagon doit remettre en cause le diag. d'HIC

Traitement (suite)

- Analogues de la somatostatine:
 - Octréotide: ↓ la sécrétion pancréatique d'insuline, de glucagon, de gastrine.
 - En 2^{ème} ligne ou en cas de CI au diazoxide.
 - Pas d'AMM dans cette indication mais utilisés depuis 25 ans.
 - ES: entérocolite ulcéro-nécrosante chez le NN et le jeune enfant, stéatorrhée.
- Chirurgical:
 - Forme diffuse résistante au tt > pancréatectomie quasi-totale (conservation d'une fine partie de la tête du pancréas).
 - Forme focale > pancréatectomie partielle ou limitée si localisation autre que céphalique (difficultés opératoires) = intérêt du TEP dopa.

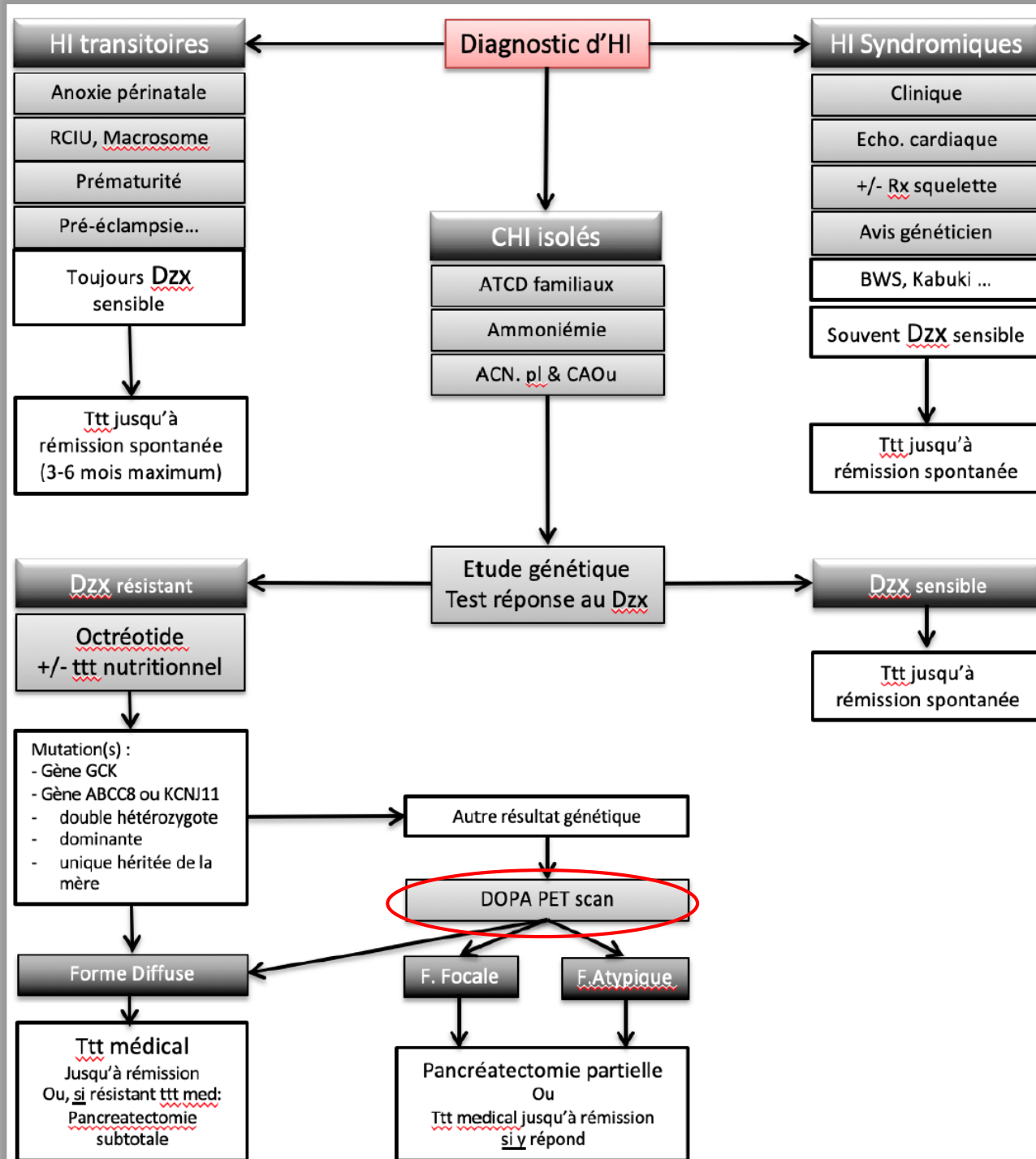
Histologie

- Forme diffuse:
 - Architecture normale du pancréas
 - Cellules β hyperactives (cellule avec un gros noyau) dans les îlots de Langerhans répartis dans tout le pancréas.
- Forme focale:
 - Pancréas normal en dehors d'une zone de petite taille aux contours mal délimités (< 1cm) d'amas hyperplasiques de cellules β hyperactives.



Evolution

- Traitement conservateur:
 - Forme focalisée ou diffuse = amélioration spontanée de l'HI sur des mois voire des décennies en fonction de l'étiologie.
 - Pour les formes résistantes au diazoxide: $\frac{3}{4}$ des patients sous somatostatine après 10 ans.
 - Pour les formes sensibles au diazoxide: 50% des enfants sans tt avant 2 ans.
- Traitement chirurgical:
 - Guérison immédiate de la quasi-totalité des patients avec une forme focalisée opérée sans diabète ($< \frac{1}{3}$ du pancréas retiré).
 - Pancréatectomie subtotale: guérison aléatoire à court terme mais évolution vers un DID avant l'âge de 15 ans.



CONCLUSION

- Indication de la TEP DOPA dans les formes focalisées d'HIC (mutation paternelle ABCC8 et KCNJ11) uniquement.
- La localisation de la zone hyperactive dans le pancréas permet une PEC chirurgicale avec une guérison immédiate sans diabète .
- Protocole:
 - Injection d'iode?
 - Dose: 2, 3 ou 4 MBq/kg?

MERCI