

Filières de Santé Maladies Rares G2M et Firendo

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hyperinsulinisme Congénital

Argumentaire



Septembre 2020

Coordonnateurs : Dr JB. Arnoux, Dr K. Busiah

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme MaMEA et des maladies rares endocriniennes. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Hyperinsulinisme congénital.
Le PNDS est téléchargeable sur les sites des Filières G2M et Firendo

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule	5
Argumentaire	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	29
Annexe 2. Liste des participants	30
Références bibliographiques	32

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BWS	Syndrome de Beckwith Wiedemann
HI	Hypoglycémie hyperinsulinique
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
LINE	Localized islets cells nuclear enlargement.
MODY	Maturity-onset diabetes of the youth
NICTH	Non-islets cells tumor hypoglycemia
PACS	Pancreatic arteries calcium stimulation
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PVS	Pancreatic venous sampling

Préambule – Méthode de Travail

Le présent Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a pour objectif de présenter aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'Hyperinsulinisme Congénital. Il vise à leur donner les outils qui permettent d'évoquer et de confirmer le diagnostic, de prévenir les séquelles neurologiques, de poser les indications thérapeutiques, de définir les modalités et l'organisation du suivi.

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin conseil et le patient dans le cadre de l'admission en affection longue durée (ALD) n°17, relative aux maladies héréditaires du métabolisme.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Le PNDS sur l'Hyperinsulinisme congénital a été élaboré 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS. La bibliographie sera présentée sous forme thématique.

Le projet de ce PNDS a été porté par le CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM) de l'Hôpital Necker, APHP, Paris. La prise en charge de cette maladie pouvant être assurée par des endocrinologues ou des néonatalogues, les coordonnateurs du PNDS ont contacté les filières G2M, Firendo et la société française de néonatalogie afin de constituer le groupe de rédaction.

Le groupe de rédaction est composé de quatre médecins représentants des filières G2M (Maladies héréditaires du métabolisme : Dr JB Arnoux, Dr K. Busiah) et Firendo (filière des maladies rares endocriniennes, Dr D. Simon) et de la Société Française de Néonatalogie (Pr. D. Mitanchez). Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, les rédacteurs ont établi le plan et rédigés les chapitres d'une version préliminaire du PNDS (Annexe 1). L'intégralité de cette version préliminaire a été relue et commentée entre rédacteurs lors de réunions physiques et téléphoniques afin d'aboutir à une version 1 du PNDS.

Cette version 1 fut alors soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel (Annexe 2). L'hyperinsulinisme congénital étant une maladie rare, à prise en charge essentiellement hospitalière et nécessitant l'intervention de nombreux professionnels médicaux et paramédicaux, la composition du groupe de lecture a cherché à regrouper :

- des professionnels de santé assurant le diagnostic et le suivi à cette pathologie dans leur pratique hospitalière, issus de régions différentes et de filières maladies rares différentes (métabolisme héréditaire et endocrinologie) et de spécialités pédiatriques et adultes.
- des professionnels de santé de spécialités différentes intervenant ponctuellement dans la prise en charge du patient (médecin nucléaire, chirurgien, anatomopathologiste, chirurgien, néonatalogues etc.).
- un représentant de la médecine de ville.
- un représentant d'une association de patients.

Les relecteurs ont été réunis lors de 6 sessions de téléconférences et ont donné leur avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la justesse, la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés entre relecteurs et rédacteurs, afin d'intégrer les corrections collégialement acceptées dans la version finale du PNDS.

Réunions physiques entre rédacteurs : 5 réunions

19 juin 2018

10 octobre 2018

16 octobre 2018

06 février 2019

13 mai 2019

Téléconférences entre relecteurs : 6 réunions

Jeudi 25 juillet 2019

Mardi 27 août 2019

Jeudi 29 août 2019

Mardi 10 septembre 2019

Mardi 17 septembre 2019

Mardi 1er octobre 2019

Argumentaire

1.1 Recommandations de bonnes pratiques et revues systématique de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Arnoux JB, 2014, France	Revue de la littérature et guide de prise en charge des enfants HI.	Non	Non	Non	/	
Arnoux JB, 2011, France	Revue de la littérature et guide de prise en charge des enfants HI.	Non	Non	Non	/	
Aynsley-Green A, 1981, UK	Revue de la littérature et guide de prise en charge des enfants HI	Non	Non	Non	/	
Banerjee I, 2011, UK	Evaluer l'impact d'un diagnostic génétique rapide sur la prise en charge médicale chez des nouveau-nés HI.	Non	Non	Non	Cohorte de 101 nouveau-nés HI issus de 2 centres spécialisés anglais.	L'obtention rapide des résultats génétique permet d'orienter plus rapidement la plus en charge et de rassurer les familles si aucune mutation n'est retrouvée.
Cryer PE, 2009, Etats-Unis	Consensus national sur la prise en charge des adultes avec maladie hypoglycémiantes.	Oui	Endocrine Society.	Oui	/	
Lord K, 2013, USA	Comparer la présentation, le traitement et le devenir de nouveau-nés HI avec forme focale ou forme diffuse.	Non	Non	Non	Cohorte de 223 enfants HI de l'hôpital de Philadelphie	Pas de différence clinique à la présentation. Les patients avec forme focale sont guéris sur le plan glycémique après une pancréatectomie sélective.
Placzkowski, 2009, USA	Comparaison des présentations et des méthodes diagnostiques et thérapeutiques chez des patients adultes avec insulinome.	Non	Non	Non	Cohorte de 237 patients prise en charge à la Mayo Clinic.	Validation de critères de diagnostic biologique. Validation de l'apport des techniques invasives pour la localisation des insulinome. s

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Thornton P, 2015, USA	Consensus national sur la prise en charge des hypoglycémies persistentes des enfants.	Oui	Pediatric Endocrine Society.	Non	/	
Yorifuji T, 2017, Japon	Consensus national pour la prise en charge de l'hyperinsulinisme congénital.	Oui	Japanese Society for Pediatric Endocrinology, Japanese Society of Pediatric Surgeons	Non	/	

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Surligné : Recommandations nationales

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.

1.2 Diagnostic clinique, biologique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Al-Otaibi H, 2013, UK	Evaluer les anomalies biochimiques au moment des hypoglycémies	oui		90 nouveau-nés HI du Great Ormond Street Hospital		- pas de corrélation entre le niveau d'insulinémie et la profondeur de l'hypoglycémie - en hypoglycémie sévère, l'insulinémie peut être nulle.
Banerjee, 2012, UK	Etude de prévalence de l'hypertrophie myocardique chez les nouveau-nés HI	Oui		49 nouveaux-nés HI, Manchester		65% des nouveau-nés ont une hypertrophie myocardique (HM), La sévérité de cette HM est corrélée à la sévérité du HI.
Bonnefont JP, 1990, France	Evaluation de l'évolution de paramètres biochimiques au cours du jeûne			48 enfants contrôles, 9 enfants avec déficits de la beta oxydations des acides gras et 2 avec déficit héréditaires de la cétylyse.		Le sniveaux de BHB et AGL permettent de distinguer les différentes populations.
De Lonlay P, 1999, France	Démontrer la différence d'évolution post opératoire entre les formes focales et les formes diffuses d'HI	Non		52 nourrissons HI dont 30 avec une forme diffuse (pancréatectomie subtotale) et 22 avec une forme focale (pancréatectomie partielle).		En post opératoire, normalisation des glycémies chez tous les patients formes focales et seulement chez 2/30 patients avec forme diffuse.
De Lonlay P, 2002, France	Recherche de dysmorphie faciale chez les enfants HI	Non		17 enfants HI		Tous les patients présentaient des traits communs : front haut, petit bout de nez, columelle courte donnant l'impression que le nez est gros et bulbeux, philtrum plat, lèvre supérieur fine, un visage d'apparence carré.
De Lonlay P, 2002, France	Description clinique et génétique d'une cohorte d'enfants HI	Non		Cohorte de 175 patients HI.		- Révélation en période néonatale chez 56% des patients HI. - Chez les patients traités par chirurgie, 47% ont une forme focale et 53% une forme diffuse. - les besoins moyens en glucose chez le nouveau-né HI est de 16mg/Kg/min

Tableau 2. Bibliographie sur le diagnostic clinique et biologique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ferrara C, 2016, USA	Définir les seuils diagnostics des biomarqueurs de l' HI au cours de l'hypoglycémie	Non		Cohorte de 30 enfants avec hypoglycémies hypercétotiques et 28 enfants HI.		- Seuls 23 des 28 patients HI avaient une insulinémie inadaptée en hypoglycémie ; tandis que l'insulinémie est indétectable en hypoglycémie dans le groupe contrôle. - seuils proposés : BHB < 1,8 mM, AGL < 1,7 mM, peptide-c > 0,5ng/mL (sensibilité 89% et spécificité 100%).
Fukuda I, 2006, Japan	Etude des caractéristiques cliniques des patients NICTH	Non	Plus grande série de patients avec NICTH	78 patients NICTH (âge moyen 62 ans +/-1.8, extrêmes 9-86 years)	Type et taille de la tumeur	Les carcinomes hépatique et gastriques sont les plus fréquents. Dans 48% des cas, l'hypoglycémie et le 1 ^{er} signe de la tumeur. 70% des tumeurs ont un diamètre > 10 cm.
Hussein K, 2003, UK	Etude sur les cortisolémies en hypoglycémie chez les nouveau-nés HI	Non		13 nouveau-nés HI, pendant un test de jeûne diagnostique.	Cortisolémie en hypoglycémie	- Les nouveau-nés HI en hypoglycémie ne parviennent pas à sécréter des niveaux attendus de cortisolémie. Il ne s'agit pas d'une insuffisance surrénalienne (mais probablement d'une dysrégulation transitoire de la sécrétion d'ACTH)
Hussein K, 2003, UK	Evaluation de la glucagonémie en hypoglycémie chez des enfants HI			20 patients HI et 15 contrôles	Glucagonémie en hypoglycémie	La sécrétion de glucagon en hypoglycémie est inhibée en cas de HI (comparé à d'autres causes d'hypoglycémie), et ce quelque soit le type de HI (Diazoxide sensible, forme focale ou forme diffuse). Glucagonémie en hypoglycémie à 17.6 +/- 5.7 ng/l chez les patients vs 59.4 +/- 7.8 ng/l chez les contrôles.
Marks V, 1998, USA	Revue de la littérature des causes des hypoglycémies induites par les médicaments	Non	/	/	/	/

Tableau 2. Bibliographie sur le diagnostic clinique et biologique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Marks V, 1999, USA	Revue de la littérature des causes des hypoglycémie induites par les tumeurs	Non	/	/	/	/
Myngher N, 2014, Belgique	Cas rapporté d'HI chez un nouveau-né de mère traité par sulfonylurée	Non	/	1 nouveau-né	Glycémie, insulinémie, dosage de sulfonylurée.	HI chez le nouveau-né par passage transplacentaire du traitement maternel par sulfonylurée
Nauck MA, 2007, USA	Article princeps d'HI paranéplasique par hypersécrétion d' IGF1	Non	/	/	/	/
O'Rahilly S, 1995, USA	Article princeps d'hypoglycémie par mutation dans le gène PCSK1	Non	/	/	/	/
Rabiee A, 2011, USA	Etude du mécanisme du HI chez les patients opérés par by-pass gastrique.	Non	/	4 patients opérés par by-pass gastrique et HI aux décours. Et 5 patients contrôle.	Dosages de GLP1	Sécrétion exagées de GLP1 chez les patients hypoglycémiques, avec hypersécrétion secondaire en insuline et inhibition de la sécrétion de glucagon.
Roberts RE, 2012, USA	Article princeps d'HI paranéplasique par hypersécrétion de GLP1	Non	/	/	/	/
Service GJ, 2005, USA	Article princeps, description des HI post gastric by-pass	Non	/	6 patients adultes (39-54 ans)	Glycémie, histologie pancréatique	Hypoglycémie post-prandiale, avec aspect de nésidoblastose pancréatique.
Sakakibara A, 2018, Japon	Définir les intervalles des marqueurs biochimiques, pour le diagnostic de l' HI.			298 patients HI et 58 contrôles avec des hypoglycémies non HI, diagnostiqués après 2007		Pour les patients après 5 mois, en hypoglycémies, des résultats d' insulinémie >1.25 µU/mL, BHB < 2000 µmol/L, et AGL < 1248 µmol/L prédisent un HI avec une sensibilité de 97.5, 96.2, et 95.2% et une spécificité de 84.2, 89.3, and 92.3%, respectivement.

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 sulfonyleurea 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

1.3 Génétique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Alexander S, 2005, UK	Article princeps décrivant un HI dans le syndrome de Costello.	Non	/	2 patients.	/	Un HI est possible au cours des premières années de vie dans le syndrome de Costello. Réponse au diazoxide.
Arnoux, 2012, France	Revue de la littérature sur l'HI dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann, ainsi que les mécanismes moléculaires du BWS et des formes focales.	Non	/	/	/	Près de la moitié des patients BWS présentent un HI dès la naissance, et qui peut persister jusqu'à 12 mois de vie (exceptionnellement 24 mois). Des cas résistant au diazoxide sont possible.
Bellanné-Chantelot C, 2010, France	Intérêt et limites de l'étude génétique pour les patients HI résistant au diazoxide	Non	/	Cohorte de 109 nouveaux HI, résistant au diazoxide.	Résultat génétique, résultat du DOPA PET scan pancréatique.	Mutations dans ABCC8 ou KCNJ11 retrouvées chez 82% des patients. La découverte de 2 mutations récessives diagnostique une forme diffuse. Tandis que la découverte d'une seule mutation, héritée du père, nécessite la réalisation d'un PET scan pour déterminer la présence ou non d'une forme focale.
Bitner-Glindzicz M, 2000, USA	Article princeps décrivant un HI dans certains syndromes de Usher type 1C.	Non	/	3 patients issus de 2 familles.	Description clinique et génétique.	Un syndrome des gènes contigus (large délétion) explique l'association entre un syndrome de Usher 1C et un HI.
De Lonlay P, 1999, France	Article princeps décrivant un HI dans le CDG syndrome de type 1b	Non	/	1 patient	Description clinique et génétique. Essai thérapeutique par mannose.	Normalisation de la glycémie sous traitement par mannose.
Gibson CE, 2018, USA	Description des patientes avec syndrome de Turner et HI.	Non		12 patientes	/	Un HI est possible dans le cadre d'un syndrome de Turner, avec une incidence 48 fois plus élevée qu'attendue. 6/12 étaient résistantes au diazoxide.

Tableau 3. Génétique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Farina MI, 2012, Italie	Article princeps décrivant un HI dans le syndrome d'Ordine	Non	/	3 patients	Description clinique et génétique.	
Giurgea I, 2006, France	Article princeps décrivant un HI dans des anomalies de la ploïdie	Non	/	2 patients	Description clinique, histologique et génétique.	Clinique globalement évocatrice de BWS. Histologie pancréatique différentes des autres causes (focal, diffus, LINE, BWS).
Grand K, 2019, USA	Décrire l'HI dans le cadre d'un syndrome de Sotos	Non	/	7 patients avec mutation dans le gène NSD1 et un hyperinsulinisme.	Description clinique	/
Henneveld HT, 2019, Pays-Bas	Article princeps décrivant un HI dans des cas de syndrome de Perlman. Revue de la littérature.	Non	/	4 patients	Description clinique	/
Hussein K, 2011, UK	Article princeps décrivant des hypoglycémies hypocétotique hypoinsulinémique par mutation dans AKT2	Non	/	3 patients	Description clinique et génétique.	Clinique globalement évocatrice de BWS avec une hypertrophie hémicorporelle.
Mannisto JME, 2020, Finlande	Comparer les caractéristiques cliniques et génétiques de patients HI selon qu'ils aient une forme transitoire ou persistante.	Non	/	153 nourrissons HI, dont 95 ayant une forme persistante et 58 une forme transitoire (résolution du HI avant 4 mois de vie).	Description clinique et génétique.	Une mutation dans l'un des gènes d'HI (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HNF4A, SLC16A1) a été retrouvée chez 68% des patients ayant une forme persistante et 0% des patients ayant une forme transitoire.
Pinney SE, 2013, USA	Article princeps de l'implication du locus de HK1 dans des formes dominantes d'HI	Non	/	25 individus d'une même famille, atteint d'HI.	Etude génétique	Forme dominante d'HI, en lien avec une probable anomalie de la région chromosomique Chr10q21-22, contenant le gène HK1.
Snider KE, 2014, USA	Description génétique d'une cohorte de 417 patients.	Non	/	417 patients HI issus d'un seul centre (hôpital de Philadelphie)	/	L'anomalie génétique causale est retrouvée chez 47% des sujets diazoxide sensible et 91% des sujets résistants. Les formes focales représentent 53% des formes résistantes, et l'anomalie génétique est retrouvée chez 97% d'entre eux.

Tableau 3. Génétique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Stanescu DE, 2012, USA	Description de 3 nouveau-nés HI avec mutation dans les gènes HNF1A ou HNF4A	Non	/	3 nouveau-nés (2 mutés dans HNF1A et un dans HNF4A)	/	Observation qui montre que des mutations dans des gènes de MODY peuvent aussi provoquer des HI chez les nouveau-nés. Par ailleurs, possible tubulopathie de Fanconi-Bickel associé.
Yap KL, 2019, USA	Description de 9 patients avec syndrome de Kabuki et HI.	Non	/	9 patients avec syndrome de Kabuki et HI. Recherche génétique de Kabuki sur une cohorte de 100 patients HI sans cause moléculaire retrouvée	Description clinique et génétique.	La dysmorphie du syndrome de Kabuki peut passer inaperçu à la naissance. L'hypoglycémie peut être le premier symptôme de Kabuki. Le syndrome de Kabuki pourrait représenter au moins 1% des patients HI à la naissance.

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.

1.4 Traitement chirurgical, anatomopathologie, PET-scan

Tableau 4. Prise en charge chirurgicale : PET scan, histologie et technique chirurgicale					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Adzick NS, 2019, USA	Description de 500 pancréatectomies pour HI chez l'enfant : cause, histologie, extension	Non	500 enfants traités par pancréatectomie pour HI	Description clinique et histologique	49% de forme focale, 40% de forme diffuse, 7,4% atypique (LINE et BWS) et 3% d'insulinome. L'extension de la pancréatectomie est de [2 – 50%] pour les formes focales et 98% pour les formes diffuses. Le taux de guérison après chirurgie de forme focale : 97%, tandis que 49% des formes diffuses sont toujours hypoglycémiques après la chirurgie.
Blomberg BA, 2013, USA	Revue de la littérature et méta-analyse. Analyse comparative des performances de PACS, du PVS et du DOPA PET Scan pour localiser une forme focale d'HI.	oui	PACS PVS ¹⁸ F-DOPA PET SCAN	Sensibilité et spécificité de chaque technique pour localiser une forme focale d'hyperinsulinisme.	PVS : Se 87%, Sp73% PACS : Se 71%, Sp 69% DOPA PET : Se 75%, Sp 00%
Henquin JC, 2013, Belgique	Recherche de la cause génétique des formes atypiques de HI	Non	Etude in vitro du pancréas de 6 patients ayant une histologie pancréatique compatible avec une forme atypique d'HI.	Etude génétique et immunohistochimie.	- Chez 5/6 cas, il est retrouvé une sur expression anormale du gène HK1 dans les cellules anormales. - Chez 1/6 cas, il est retrouvé une mutation dominante de novo somatique sur le gène GCK. => en cas d'histologie atypique (l'étude génétique sur leucocytes est normale), la cause génétique est une anomalie somatique de novo, propre aux îlots de Langerhans malades.
Khen-Dunlop N, 2008, France	Evaluer l'intérêt de la glycosurie post-opératoire comme prédicteur de guérison après opération de forme focale d'HI.	Non	51 patients opérés d'une forme focale d'HI. Glycosurie.	Glycosurie Récidive d'hypoglycémie post opératoire	- Sur les 34 patients qui ont eu une glycosurie transitoire post opératoire, 2/34 ont eu une récurrence d'hypoglycémie - Sur les 17 patients qui n'ont pas eu de glycosurie post opératoire, 7 ont récidivé leurs hypoglycémies. => la glycosurie transitoire post-opératoire est un indicateur du succès opératoire.

Tableau 4. Prise en charge chirurgical : PET scan, histologie et technique chirurgical (suite)					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Laje P, 2012, USA	Déterminer le devenir des nourrissons HI opéré par pancréatectomie céphalique avec pancréatico-jéjunostomie sur anse en Y.	Non	23 patients. Pancréatectomie céphalique avec pancréatico-jéjunostomie sur anse en Y.	Taux de guérison et d'effet indésirable.	100% des patients ont été guéris. Durée moyenne d'hospitalisation de 22 jours. Pas de complication post-opératoire.
Treglia G, 2012, Italie	Méta-analyse. Evaluation de la sensibilité et de la spécificité du 18F-DOPA PET Scan pour diagnostiquer les formes focales d'hyperinsulinisme.	oui	¹⁸ F-DOPA PET SCAN	Sensibilité et spécificité	Spécificité 98% et sensibilité 89%. => en cas de PET scan normal, malgré une forte suspicion génétique de forme focale, un 2 ^e PET scan peut avoir un intérêt.
Rahier J, 2011, Belgique	Revue de la littérature. Description de la présentation histologique des formes focales et diffuse.	Non	/	/	/
Sempoux C, 2011, Belgique	Description d'une nouvelle présentation histologique atypique de HI	Non	Revue de 217 spécimens de pancréatectomie.	/	Sur 217 spécimens, 16 ne correspondait pas à la description histologique de forme focale et de forme diffuse. => dans la littérature plus récente, l'acronyme LINE est parfois employé.
Suchi M, 2004, USA	Décrire l'intérêt des biopsies extemporané dans la prise en charge chirurgicale des patients HI.	Non	52 patients HI ayant subi une pancréatectomie.	Spécificité des résultats des biopsies extemporané.	17/18 formes diffuses et 26/30 formes focales ont été correctement diagnostiquées sur les biopsies extemporanées. Les biopsies per opératoires permettent de confirmer le diagnostic de forme diffuse vs. focale et permettent ainsi de limiter l'extension de la résection pancréatique pour les formes focales.

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 : bibliographie 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 : bibliographie complémentaire d'intérêt

Chigot V, de Lonlay P, Nassogne MC, et al. Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localisation of 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, Näntö-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, Bathai 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 : bibliographie 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

1.5 Traitements médicamenteux

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hosokawa Y, 2017, Japan	Evaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par octréotide chez des patients avec un HI résistant au diazoxide.	Oui	Nouveau-nés HI : 4 patients étudiés en prospectifs et 19 dossiers rétrospectifs.	Nombre d'effets indésirable en lien avec le traitement par octréotide.	Aucun effet indésirable rapporté, en rapport avec le traitement par octréotide.
Kühnen P, 2012, Allemagne	Efficacité de la lanreotide en injection mensuelle en relais de l'octréotide sous-cutanée chez les patients HI	Oui	6 enfants HI sur une durée moyenne de 40,8 mois	Glycémies	Equilibre glycémique avant/après le changement de traitement : - semblable chez 3 patients - moins d'épisodes hypoglycémiques chez 3 enfants.
Le Quan Sang, 2012, France	Efficacité et sécurité du traitement par octréotide LP chez les enfants HI	Oui	10 enfants HI traités par octréotide sous-cutanée. Suivi du traitement par octréotide LP pendant 6 mois.	Glycémies, HbA1c, effets indésirables, IGF1, croissance.	- Stabilité des glycémies, de l'HbA1c et de l'IGF1 par rapport au traitement précédent. Pas de ralentissement de croissance staturale. Meilleure qualité de vie de la famille. => efficacité équivalente entre les formulations standard et LP de l'octréotide. Meilleure qualité de vie parentale avec la formulation LP.
Herrera A, 2018, USA	Déterminer la fréquence et les facteurs de risque de complications du traitement par diazoxide.	Oui	295 patients traités par diazoxide.	Fréquence de l'œdème, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), neutropénie, thrombopénie, hyperuricémie.	- HTAP : 2,4% - œdème : 16% - neutropénie : 15,6% - thrombopénie : 4,7% - hyperuricémie : 5% L' HTAP survenait chez des nouveau-nés prématurés et/ou ayant des facteurs d'HTAP : détresse respiratoire, malformation cardiaque, prématurité. Les facteurs de risque d'œdème sont les mêmes que pour l' HTAP et ne dépend pas du poids de naissance, ni de la dose de diazoxide. Neutropénie, thrombocytopenie et hyperuricémie sont des effets indésirables légers sans conséquence clinique rapportée.
McMahon AW, 2017, USA	Evaluer la tolérance du traitement par octréotide chez des nouveau-nés HI.	Oui.	103 nouveau-nés HI. + revue de la littérature.	Effets indésirables du traitement par octréotide.	Un décès par entérocolite ulcéronécrosante chez un nouveau-né associant trouble de conduction cardiaque, canal artériel large, et détresse respiratoire. => Ne pas prescrire d'octréotide chez les nouveau-nés à risque d'entérocolite ulcéronécrosante.

Tableau 5. Traitement médicamenteux (suite)					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Testoni D, 2015, USA	Etudier le profil de sécurité d'emploi de l'octréotide chez les enfants.	Oui	429 ayant reçu au moins une dose d'octréotide pour les indications suivantes : chylothorax (50%), pleurésie (32%) ou hypoglycémie (22%)	Effets indésirables du traitement par octréotide.	Thrombopénie 47/1000 jours de trait ^t Hyperkaliémie 21/1000 jours de trait ^t Lecocytose 20/1000 jours de trait ^t Hyperglycémie 1/1000 jours de trait ^t Hypoglycémie 3/1000 jours de trait ^t Hypotension sévère Entérocolite ulcéronécrosante 2%
Thornton P, 2019, USA	Oui	Non	175 nouveau-nés HI traité par diazoxide.	Nombre d'HTAP apparaissant sous diazoxide.	- HTAP 4,8% - Risque plus important chez les HI par stress périnatal (7,6%) que pour les HI génétiques (1,2%)
Yoshida K, 2014, Japon	Identifier les effets indésirables du diazoxide chez les nouveau-nés HI.	Oui	64 nouveau-nés avec HI transitoire et 14 nouveau-nés avec HI permanent.		- Complications circulatoires chez 10/64 HI transitoire et 5/14 HI persistant : œdème, réouverture du canal artériel. - Facteurs de risque de complication : prématurité, très petit poids de naissance, forte dose de diazoxide.

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, Nedrelov 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

1.6 Devenir, pronostic global glycémique et neurologique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Beltrand J, 2012, France	Décrire le devenir glycémique des patients HI après pancréatectomie	Oui	105 patients HI (58 formes diffuses et 47 formes focales).	Glycémies pré et post prandiale, OGTT, IVGTT	<ul style="list-style-type: none"> - Formes diffuses (pancréatectomie subtotal) : 59% des patients ont encore des hypoglycémies post chirurgie (résolutif dans les 5 ans), 91% des patients débute un diabète insulino-traité dans les 14 ans suivant la chirurgie. - Formes focales : normo glycémie après la chirurgie.
Ludwig A, 2018, Allemagne	Déterminer les domaines cognitifs les plus impactés par les hypoglycémies néonatales des patients HI.	Non	60 patients (age moyen 3.3 ans : 48 formes diffuses, 9 focales et 3 atypiques)	Etude neuropsychologique des fonctions cognitives, motrices et psycho-sociales.	<ul style="list-style-type: none"> - Retard psychomoteur 46,7% - Déficit cognitif 15,8% - Retard de langage 26,9% - Handicap moteur 48% - Pas de corrélation entre le niveau de séquelle et la forme de HI (focale, diffuse, atypique)
Menni F 2001, France	Evaluer le devenir neurologique des nouveau-nés HI.	Non	90 patients HI, dont 63 traités chirurgicalement et 27 médicalement. .		<ul style="list-style-type: none"> - 11% des HI néonataux ont un déficit neurologiques sévères contre 2,7% des HI se révélant après 1 mois de vie. - Pas de différence de sévérité des séquelles neurologiques entre les patients opérés d'une forme focale ou d'une forme diffuse.
Muukkonen L, 2019, Finlande	Evaluer les conséquences neurocognitives à long terme des hypoglycémies néonatales chez les patients HI	Non	117 patients	Etude rétrospectives chez 83 patients et étude neuropsychologique chez 44 patients.	<ul style="list-style-type: none"> - Etude rétrospective HI transitoire v HI persistant : autant de retard psychomoteur léger (22 et 18%) et modéré (5 et 7%) - HI Persistant : déficit des fonctions sensori-motrices, visuelles, attention et mémoire. (HI transitoire : pas de déficit dans ces domaines)
Salomon-Estebanez M, 2018, UK	Validité de l'échelle de Vineland pour dépister les troubles cognitifs des patients HI.	Non	64 patients	Echelle de Vineland	<ul style="list-style-type: none"> - Mediane du résultat de la cohorte est à -0,48 ds avec 12% de la cohorte < -2 ds. - 95% de spécificité pour dépister un déficit cognitif - Les facteurs de risques de mauvais score sont : garçons, début tardif, résistance au diazoxide
Shah R, 2019, Nouvelle Zélande	Métaanalyse de l'association entre hypoglycémie néonatale et développement neurocognitif.	Oui	11 études sur 1664 ont été retenues.	/	<p>Les conséquences d'hypoglycémies néonatales sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les nourrissons : déficit visuomoteur et dysfonctions exécutives - chez l'enfant : retard psychomoteur, dyscalculie.

Tableau 6. Devenir, pronostic global glycémique et neurologique (suite)					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Welters A, 2015, Allemagne	Revue de la littérature. Décrire l'évolution à long terme des patients HI traités.	Oui	619 patients HI traités médicalement, dont 16% sont traités par analogues de la somatostatine.		- Durée moyenne de traitement par diazoxide : 57 mois. Dose moyenne 12,5mg/Kg/j [2-60] - Durée moyenne de traitement par analogue de la somatostatine 49 mois. Dose d'octréotide moyenne 4,9µg/Kg/j [2,3-50] => amélioration spontanée de la maladie permettant l'arrêt des traitements.

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

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

L'hyperinsulinisme congénital n'a pas fait l'objet de recommandations internationales. Cependant, ce PNDS repose en premier lieu sur des recommandations nationales bien argumentées, publiées entre 2009 et 2017.

Japon, 2017

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

Etats-Unis, 2015

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.

Etats-Unis, 2009

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

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : MEDLINE et ORPHANET Sites internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Période de recherche	De 1977 à janvier 2020
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	Congenital hyperinsulinism, hyperinsulinemic hypoglycemia, insulinoma, hypoglycemia, diazoxide, somatostatin analogues
Nombre d'études recensées	430
Nombre d'études retenues	59

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Parce que l'hyperinsulinisme congénital est une maladie rare, regroupant des patients ayant des profils parfois très différents, et que les études sur de larges cohortes sont rares, nous avons ajouté, à côtés de ces 68 articles retenus pour l'élaboration de ce PNDS, 59 articles d'intérêt. Ils sont regroupés sous le vocable de « bibliographie additionnelle d'intérêt » au sein de chaque section. Ces articles additionnels n'ont pas été retenus pour l'élaboration des recommandations parce qu'il s'agissait soit d'articles apportant un éclairage physiopathologique sur la maladie, soit d'articles « case report » (lorsque plusieurs articles rapportent une même comorbidité rare, non apparente dans les études sur petites cohortes), soit, enfin d'articles sur des aspects intéressants mais ne faisant pas en soi l'objet de recommandation dans le cadre du PNDS (exemple : perspectives de traitements futurs).

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Arnoux, Centre de référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, APHP (149 rue de Sèvres 75015 Paris), sous la direction du Pr de Lonlay.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

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 Vatie, 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 PNDP 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).

Références bibliographiques

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, Alkhayat 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 : bibliographie 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 : bibliographie complémentaire d'intérêt

Chigot V, de Lonlay P, Nassogne MC, et al. Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localisation of 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, Näntö-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, Bathia 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 : bibliographie 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, Nedrelov 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, Wannenmacher 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