

Diabète néonatal : un cas d'agénésie des cellules β et suivi pendant 38 ans d'un diabète néonatal permanent

Neonatal diabetes: a case of pancreatic β cell agenesis and a 38-year follow-up of a permanent neonatal diabetes mellitus

Sylvie Tenoutasse, Harry Dorchy

Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles

RESUME

Le diabète néonatal, transitoire (DNT) ou permanent (DNP), est une pathologie rare, survenant environ chez 1 enfant sur 300.000. Si le diagnostic est aisé, le traitement reste un défi chez le jeune enfant. Les mécanismes de la maladie ne sont pas élucidés, même si de nombreuses anomalies génétiques ont été décrites : les plus fréquentes sont les anomalies de la région 6q24 lors d'un DNT et les mutations de gènes codant pour le canal potassique de la cellule β (KCNJ11 et ABCC8) lors d'un DNP.

Nous relatons deux histoires remarquables : la première est l'unique cas décrit d'un nouveau-né ayant une isodisomie paternelle du chromosome 6 avec agénésie des cellules β associée à une acidémie méthylmalonique, décédé au 16^{ème} jour de vie. La seconde histoire est le plus long suivi de la littérature d'un diabète néonatal permanent, pendant 38 ans, avec l'absence de complications à l'exception de rares micro-anévrismes et ce malgré un contrôle métabolique pas toujours optimal.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 109-12

ABSTRACT

Neonatal diabetes, transient (TND) or permanent (PND) is a rare disease, with a reported frequency of 1/300,000. If establishing a diagnosis is quite easy, treatment remains challenging during childhood. Understanding of physiopathology increased this last decade, as many mutations in genes playing critical roles in the development of pancreas, have been described : the most common are chromosome 6q anomalies in the case of TND, and mutations in KCNJ11 and ABCC8 genes encoding the subunit of the insulin cell potassium channel in the case of PND.

We report on 2 peculiar stories: the first one is the unique case of a newborn with isodisomy of chromosome 6, methylmalonic acidemia and pancreatic β cell agenesis, who died on the 16th day of life. The second one is the longest follow-up ever described, 38-year, of a permanent neonatal diabetes mellitus without complications, except for rare micro-aneurysms, in spite of insufficient metabolic control.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 109-12

Key words: neonatal diabetes mellitus, paternal isodisomy of chromosome 6q, methylmalonic acidemia, agenesis of β cells.

INTRODUCTION

Le diabète néonatal (DN), survenant endéans les 6 premiers mois de vie, est une affection rare (1/300.000)¹. Le DN peut être permanent (DNP) ou transitoire (DNT), avec une durée de traitement par insuline allant jusqu'à 18 mois. Quarante et un % des DNT vont développer un diabète plusieurs années après la rémission², soit un diabète insulino-dépendant

non auto-immun soit un diabète de type 2 avec résistance à l'insuline.

Le diagnostic se fait dans les premiers jours ou mois de vie (en dépit du terme néonatal). La distinction entre un diabète auto-immun précoce et une forme monogénique n'est pas toujours aisée. Des auto-anticorps peuvent être détectés dès les premiers mois de vie : d'abord les IAA et les GADA (dès 0,1 année de

vie), ensuite les ICA et les IA-2A.

La majorité des patients avec un DN ont un retard de croissance intra-utérin (RCIU) attribué à une sécrétion insuffisante d'insuline, facteur de croissance fœtal, une mauvaise prise pondérale, une diminution de la graisse sous-cutanée, un taux bas ou indétectable d'insuline ou de peptide-C³. Le défi est d'éviter les hypoglycémies sévères et les acidocétoses, afin d'assurer un développement psychomoteur et staturo-pondéral le plus normal possible.

Lors de l'hyperglycémie inaugurale et sans signe dysmorphique, il n'est pas possible de prédire le caractère transitoire ou permanent du diabète. Seule l'analyse génétique permettra de trancher, ce qui pourra dans certains cas modifier l'approche thérapeutique, comme remplacer l'insuline par une sulfonylurée, le glibenclamide. Et cela même si le lien entre les anomalies génétiques connues à ce jour (tableau 1) et le dysfonctionnement des cellules β n'est pas élucidé.

Tableau 1 : Causes des diabètes néonataux³⁻⁸

<p>Diabète néonatal transitoire, dans 50 à 60 % des cas</p> <p>Anomalie du chromosome 6 : maladie de l'empreinte ou imprinting disorder, 68%</p> <ul style="list-style-type: none">- Duplication ou isodisomie paternelle, anomalie de la méthylation <p>Mutations activatrices de sous-unités du canal potassique de la cellule β</p> <ul style="list-style-type: none">- Gène <i>ABCC8</i> (SUR1), 13%- Gène <i>KCNJ11</i> (Kir6.2), 10% <p>Pas d'anomalie détectée, 9 %</p>
<p>Diabète néonatal permanent, dans 40 à 50 % des cas</p> <p>Mutations activatrices de sous-unités du canal potassique de la cellule β, 50%</p> <ul style="list-style-type: none">- Gène <i>KCNJ11</i> (Kir6.2)- Gène <i>ABCC8</i> (SUR1) <p>Syndromes cliniques</p> <ul style="list-style-type: none">- Agénésie pancréatique liée à une mutation du gène <i>IPF1</i> (Insulin Promotor Factor 1) ou du gène <i>Pdx1</i> (pancreatic and duodenal homeobox 1)- Agénésie des cellules β et acidémie méthylmalonique, isodisomie du chromosome 6- Mutation homozygote du gène de la glucokinase, MODY 2 chez les 2 parents- Syndrome IPEX (dermatite exfoliative, diarrhée réfractaire, thyroïdite, prolifération des lymphocytes T CD4+/CD8-) : gène <i>FOXP3</i>- Syndrome de Wolcott-Rallison (dysplasie spondylo-épiphysaire, retard mental, insuffisance rénale) : gène <i>EIF2AK3</i>- Diabète néonatal, hypoplasie du pancréas et du cervelet : gène <i>PTF1A</i>- Diabète néonatal, glaucome, hypothyroïdie congénitale : gène <i>GLIS3</i>- Possible infection maternelle par un entérovirus- Maladie mitochondriale- <i>Rfx6</i>

NB : des mutations homozygotes inhibitrices du gène *KCNJ11*, codant pour la sous unité du canal potassique sont décrites dans certaines formes d'hyperinsulinisme.

particulières de DNP : la première est celle d'un nouveau-né ayant une isodisomie paternelle du chromosome 6 avec agénésie des cellules β associée à une acidémie méthylmalonique et la seconde est le plus long suivi de la littérature, 38 ans, d'un diabète néonatal permanent.

AGENESIE DES CELLULES β

GL est le premier enfant d'un couple d'origine caucasienne, non consanguin⁴. Elle est née à terme avec un poids de 1950 g (- 4,1 DS), une taille de 44 cm (- 3,5 DS) et un périmètre crânien de 34 cm (percentile 50). Le retard de croissance intra-utérin n'a pas été observé durant la grossesse, décrite sans particularité. Les grands-parents (côtés maternel et paternel) ont un diabète de type 2. A 28 h de vie, l'enfant présente une hyperglycémie (360 mg/dl). Elle est alors transférée à l'HUDERF, est pâle, hypothermique, déshydratée (elle a perdu 14 % de poids par rapport au poids de naissance), polypnéique et hypotonique. Il y a peu de tissu sous-cutané ; le foie est palpé à 1 cm du rebord costal. Les examens biologiques montrent une glycémie à 372 mg/dl avec glycosurie et cétonurie, et une acidose métabolique compensée (pH : 7,39 ; excès de base : - 7 mEq/l ; bicarbonate : 15 mEq/l ; pCO₂ : 25 mm Hg ; acide lactique : 41 mg/dl, acide pyruvique : 2,2 mg/dl). L'ammoniaque est à 183 μ g/dl. L'insuline est délivrée à la pompe avec un débit de 0,1 unité/kg/h ; les lipides et le glucose ainsi que des apports restreints en protéines sont perfusés. Grâce à ces mesures, l'ammoniaque descend et les glycémies se normalisent, mais de façon très transitoire, car au 6^{ème} jour, la glycémie grimpe à 835 mg/dl, malgré un débit d'insuline de 0,8 unité/kg/h. De l'albumine est ajoutée à la perfusion d'insuline (pour éviter l'adsorption de l'insuline sur les parois des tubulures), et la glycémie fluctue entre 60 et 250 mg/dl. L'échographie révèle un pancréas d'aspect normal ; le peptide C est indétectable aux 3^{ème} et 7^{ème} jours de vie. Il n'y a pas d'autoanticorps (ICA, IAA : négatifs). Le génotype HLA (DQA3B3.1/A3B3.1), est considéré comme un marqueur de susceptibilité accrue: risque relatif de 10,2. L'enfant et le pH se dégradent progressivement (convulsions, apnées requérant une ventilation artificielle, hépatomégalie). Face à la persistance de l'acidose (acide lactique : 82 mg/dl ; ammoniaque : 901 μ g/dl ; pH : 7,12 ; excès de base : entre - 5 et - 7 mEq/l) et une pancytopenie, une acidurie organique est suspectée. Mais hélas ! les résultats ne parviendront que tardivement et révèlent une excrétion très élevée d'acide méthylmalonique (10.500 mg/g de créatinine ; valeur normale chez le nouveau-né < 10). Au 10^{ème} jour de vie, le diagnostic d'acidémie méthylmalonique, associée à un diabète insulino-prive, est posé⁴. Un traitement par vitamine B12 et carnitine est débuté, mais l'enfant décède au 16^{ème} jour de vie. L'EEG, normal au J2, montre des signes nets de souffrance cérébrale au J7. Le canal artériel persistant entraîne une décompensation cardiaque. Une entérocolite nécrosante se développe au J8.

La culture de fibroblastes démontre une activité

indélectable de la méthylmalonyl-CoA mutase. Le gène *MUT* codant pour cet apo-enzyme est situé sur le chromosome 6p21, proche du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les analyses post-mortem du pancréas par immunohistochimie, microscopie électronique, hybridation in situ avec sondes contre l'ARNm de la proinsuline démontrent l'absence de cellules β alors que l'architecture lobulaire est préservée. Ces anomalies sont en faveur d'une absence congénitale de cellules β^4 . Etant donné la proximité du gène *MUT* et du CMH, des études de ségrégation sont réalisées. La perspicacité des cliniciens et généticiens met en évidence l'absence d'allèle maternel et l'homozygotie pour les allèles paternels du bras court du chromosome 6^{5,6}. L'isodisomie (ID) du chromosome 6 résulte d'une perte de matériel (délétion importante du bras court du chromosome 6) d'origine maternelle, et d'une duplication du bras court du chromosome 6 d'origine paternelle, portant une mutation du gène *MUT*^{5,6}. L'ID est sans doute la cause de l'acidémie méthylmalonique, par duplication de l'allèle muté sur le chromosome 6, hérité du père. Probablement, cette ID paternelle est aussi à l'origine de l'agénésie des cellules β , faisant spéculer l'existence, sur le bras court du chromosome 6, de gène(s) impliqué(s) dans la différenciation et/ou l'apoptose des cellules β . Cette hypothèse semble se confirmer par la découverte de 2 gènes candidats (*ZAC*, codant pour un facteur de transcription, et *HYMAI*, dont la fonction n'est pas encore connue)⁹. Paradoxalement, l'ID du chromosome 6 est décrite depuis 1995 dans certains cas de DNT¹⁰.

Depuis, d'autres anomalies génétiques lors d'agénésie du pancréas ont été décrites¹¹⁻¹³.

DIABETE NEONATAL AVEC SUIVI DE 38 ANS

Né à terme en mars 1971, avec un poids de 2,6 kg, OB présente une polyurie dès la naissance¹⁴. Le diagnostic de diabète néonatal est posé à 10 semaines (pour cause de déshydratation, perte de 500 g, glycémie à 396 mg/dl, glycosurie à 100 g/l, sans cétonurie). Cinq tests de stimulation d'insuline sont réalisés : épreuve d'hyperglycémie par voie orale (figure 1), épreuve d'hyperglycémie par voie intraveineuse, test combiné glucose-insuline, test au glucagon par voie intraveineuse et test à la tolbutamide. Ils montrent une absence de réponse des cellules β . Lors de la publication de cette observation en 1975, il s'agissait du 11^{ème} cas rapporté de DNP diagnostiqué au cours du premier mois de vie¹⁴.

Le traitement par insuline est modifié au cours du temps : d'abord une injection d'un mélange d'insulines de bœuf et de porc. Les parents adaptent les doses en fonction de la glycosurie et la cétonurie. Vu l'apparition de lipo-atrophies aux sites d'injections et la présence d'anticorps anti-insuline, l'insuline de bœuf n'est plus utilisée. OB a une injection d'insuline porcine une fois par jour jusqu'à l'âge de 13 ans, puis 2 fois par jour, à raison d'environ 1 unité/kg/jour. Dès son apparition, l'insuline humaine est introduite ainsi

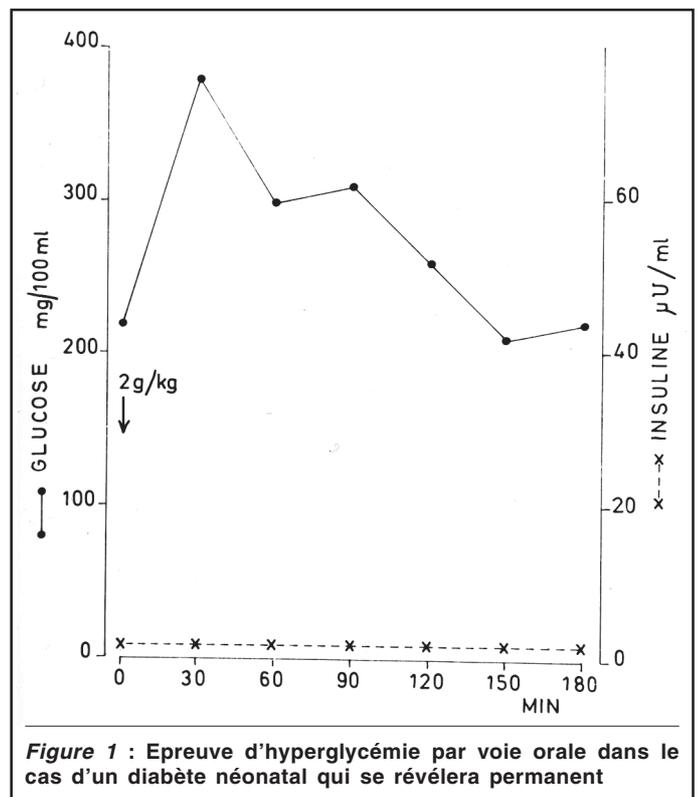


Figure 1 : Epreuve d'hyperglycémie par voie orale dans le cas d'un diabète néonatal qui se révélera permanent

que le monitoring de la glycémie à domicile à partir de 1987. Toutefois, à l'adolescence, l'adhésion au traitement n'est pas optimale. L'évolution staturale a toujours été normale, avec une taille adulte de 170 cm (percentile 25), tandis que le patient a tendance à gagner du poids, passant du percentile 25 au percentile 90, entre l'âge de 10 et 18 ans. A 20 ans, l'insulinothérapie basale/prandiale est adoptée¹⁵.

Le génotype HLA-DQ, recherché en 1997, est DQA4-DQB2/DQA4.23-DQB4 (DR3,5) ce qui reflète un risque relatif de 7, entre l'âge de 0 et 9 ans. Les auto-anticorps anti-cellule β n'étaient pas dosés au début du diabète.

Le peptide-C mesuré dès 1977, reste indélectable. Le degré de contrôle glycémique, établi d'abord selon les paramètres cliniques¹⁶, puis d'après les résultats de l'HbA1c (depuis 1978) est insuffisant (HbA1c entre 6,8 et 9,7%).

Après 20 ans de diabète¹⁷, il n'y a pas de complication : pas de néphropathie (micro-albuminurie et β 2-microglobulinurie dans les valeurs normales), pas de neuropathie (vitesses de conduction motrices et sensitives normales). A l'âge de 24 ans, de rares micro-anévrysmes apparaissent à l'angiofluorographie rétinienne, sans autre signe de rétinopathie (figure 2). En 1989, nous avons montré que seulement 5% des patients n'ont pas de micro-anévrysmes après 20 ans d'évolution du diabète¹⁸. La tension artérielle et les lipides sanguins ont toujours été normaux.

Après 38 d'évolution d'un diabète survenu dès les premiers jours de vie, ce patient reste indemne de complications à part la présence de rares micro-anévrysmes.

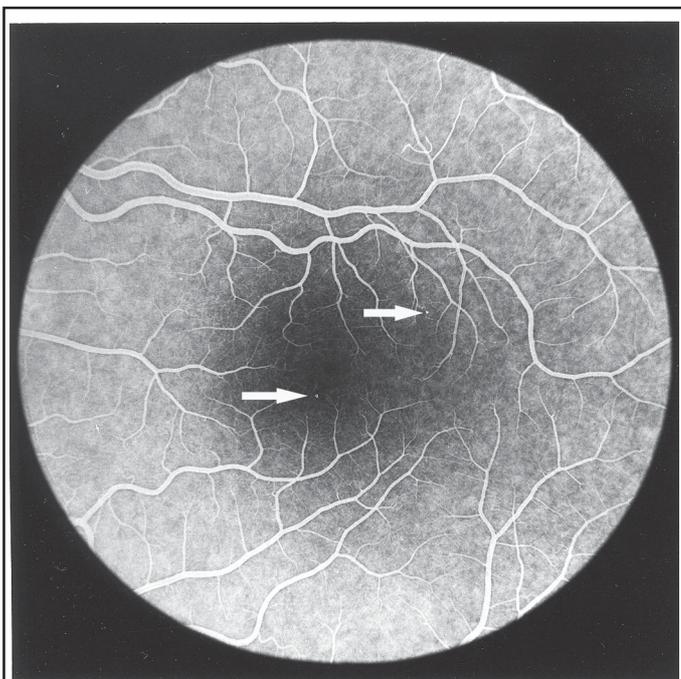


Figure 2 : Angiofluorographie rétinienne dans le cas de diabète néonatal permanent, à l'âge de 24 ans: seuls 2 petits micro-anévrysmes sont détectés

La fille de ce patient, née en 2006, développe un diabète de type 1 à l'âge de 14 mois. Le génotype HLA DQA4-DQB2/DQA2-DQB3.3 est paradoxalement considéré comme protecteur, le risque relatif étant 0,4. Au moment du diagnostic, tous les autoanticorps sont négatifs (IAA, ICA, GADA, IA2-A).

CONCLUSIONS

Ces 2 histoires soulignent la difficulté de la prise en charge du DN, quelle qu'en soit l'étiologie. Le premier patient est le 2^{ème} cas prouvé d'agénésie des cellules β et le 1^{er} cas associant une acidose méthylmalonique, ce qui a pu faire spéculer l'existence, sur le bras court du chromosome 6, de gène(s) impliqué(s) dans la différenciation et/ou l'apoptose des cellules β . Le second patient a développé un diabète néonatal dont le suivi de 38 ans est le plus long de la littérature. L'absence de complication (exception faite des quelques micro-anévrysmes) en dépit d'un degré de contrôle métabolique insuffisant fait présager que des facteurs génétiques peuvent être protecteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Polak M, Cave H : Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007 ; 2 : 12-23
2. von Muhkendahl KE, Herkenhoff H : Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 704-8
3. Aguilar-Bryan L, Bryan J : Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008 ; 29 : 265-91

4. Blum D, Dorchy H, Mouraux T, *et al* : Congenital absence of insulin cells in a neonate with diabetes mellitus and mutase-deficient methylmalonic acidemia. *Diabetologia*. 1993 ; 36 : 352-7
5. Abramowicz MJ, Andrien M, Dupont E, *et al* : Isodisomy of chromosome 6 in a newborn with methylmalonic acidemia and agenesis of beta cells causing diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 418-21
6. Abramowicz MJ, Dorchy H, Vamos E : Neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 58-9
7. Fletchner I, Vaxillaire M, Cavé H, Froguel P, Polak M : Diabète néonatal : une maladie aux multiples mécanismes. *Arch Pediatr* 2007 ; 14 : 1356-65
8. Smith SB, Qu HQ, Taleb N, Kishimoto NY, *et al* : Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature* 2010 ; 463 : 775-80
9. Barbetti F : Diagnosis of neonatal diabetes and infancy-onset diabetes. *Endocr Dev* 2007 ; 11 : 83-93
10. Temple IK, James RS, Crolla JA, *et al* : An imprinted gene(s) for diabetes. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 110-2
11. Chen R, Hussain K, Al-Ali M, *et al* : Neonatal and late-onset diabetes mellitus caused by failure of pancreas development : report of 4 more cases and a review of the literature. *Pediatrics* 2008 ; 121 : 1541-8
12. Thomas IH, Saini NK, Adhikari A, *et al* : Neonatal diabetes mellitus with pancreatic agenesis in an infant with homozygous IPF-1 Pro63fsX60 mutation. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 : 492-6
13. Nicolino M, Claiborn KC, Sené V, Boland A, Stoffers DA, Julier C : A novel hypomorphic PDX1 mutation responsible for permanent neonatal diabetes with subclinical exocrine deficiency. *Diabetes* 2010 (in press)
14. Dorchy H, Ooms H, Loeb H : Permanent neonatal diabetes mellitus: a case with plasma insulin studies. *Eur J Pediatr* 1975 ; 118 : 271-81
15. Dorchy H : Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab* 2000; 26: 500-7
16. Dorchy H, Loeb H : More on "diabetic control"! what is it ? *J Pediatr* 1977 ; 90 : 502-3
17. Dorchy H : Permanent neonatal diabetes mellitus : lack of diabetic complications after a 20-year follow-up. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 151
18. Dorchy H, De Schepper J, Haentjens M, de Maertelaer V, Verougstraete C, Loeb H : The course of incipient diabetic retinopathy in youth as revealed by fluorescein angiography. *Pediatric Adolesc Endocrinol* 1989 ; 18 : 101-6

Correspondance et tirés à part :

S. TENOUTASSE
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Clinique de Diabétologie
Avenue JJ Crocq, 15
1020 Bruxelles
Courriel : sylvie.tenoutasse@huderf.be

Travail reçu le 22 octobre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 24 décembre 2009