

Hypoglycémies métaboliques inhabituelles de l'adulte

Unusual metabolic hypoglycemias in adults

C. Douillard^{1, 2}, M.-C. Vantyghem¹,
F. Maillot^{3, 4, 5}

¹ Service d'endocrinologie
et maladies métaboliques,
Hôpital Claude Huriez,
CHRU de Lille.

² Centre de référence des erreurs innées
du métabolisme,
Hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille.

³ Service de médecine interne,
Hôpital Bretonneau,
CHRU de Tours.

⁴ Université François-Rabelais,
Tours.

⁵ Inserm U921, Tours.

Résumé

Les erreurs innées du métabolisme (EIMs) responsables d'hypoglycémies se révèlent principalement en période néonatale ou dans l'enfance, mais des cas sont décrits chez l'adulte. Une hypoglycémie organique, sans diagnostic après une investigation classique, doit faire évoquer la possibilité d'une EIM et conduire à pratiquer des tests métaboliques. Ces tests reposent principalement sur les dosages plasmatiques et urinaires au cours d'épreuves dynamiques (repas test, épreuve de jeûne). Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'un déficit enzymatique ou d'une mutation spécifique. Les EIMs sont des maladies rares et méconnues, mais sont souvent accessibles à un traitement.

Mots-clés : Erreurs innées du métabolisme – hypoglycémie – hyperinsulinisme.

Summary

Inborn errors of metabolism (IEMs) frequently induce hypoglycemia in the newborn period or in infancy, although some cases have been reported in adults. Negative investigations for hypoglycemia should lead to IEM screening through specialized metabolic investigations. Such tests are mainly based upon sequential measurements of plasma/urine metabolites following a test meal ingestion or during a fasting test. Diagnosis is confirmed by demonstrating enzyme deficiency or specific mutations. IEMs are rare and underdiagnosed but many of them are treatable.

Key-words: *Inborn errors of metabolism – hypoglycemia – hyperinsulinism.*

Correspondance :

François Maillot
Service de médecine interne
Hôpital Bretonneau
CHRU de Tours
2, boulevard Tonnellé
37044 Tours cedex 9
maillot@med.univ-tours.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

Les erreurs innées du métabolisme (EIMs) sont généralement dues à un déficit d'origine génétique d'une enzyme impliquée dans le métabolisme humain, que ce soit dans les voies de synthèse ou de dégradation des composés organiques. Parfois, une voie métabolique peut être perturbée par un déficit en un cofacteur enzymatique ou un transporteur de composé organique. La classification

physiopathologique des EIMs comporte trois grands groupes :

- groupe 1 : les maladies par intoxication ;
- groupe 2 : les maladies par carence énergétique ;
- groupe 3 : les maladies par déficit de synthèse ou de catabolisme des molécules complexes.

Les deux premiers groupes correspondent, dans la plupart des cas, à des maladies du métabolisme intermédiaire,

Hypoglycémies

dont le traitement repose sur des mesures nutritionnelles. Dans le groupe 2, les symptômes sont dus à un défaut de production ou d'utilisation de l'énergie. Un symptôme fréquemment révélateur des maladies de ce groupe est l'hypoglycémie, survenant à jeun ou à l'effort.

Les EIMs se révèlent principalement en période néonatale, ou dans l'enfance. Certaines EIMs restent létales, mais les progrès thérapeutiques de la médecine métabolique pédiatrique ont permis d'améliorer le pronostic des enfants atteints [1]. Ces patients sont pris en charge à l'adolescence et à l'âge adulte par des équipes spécialisées. Dans ce contexte de prise en charge post-pédiatrique, les hypoglycémies liées à des EIMs sont en général moins sévères que dans l'enfance. L'autre enjeu concerne l'identification des formes d'EIMs à révélation tardive, notamment dans le cadre de l'exploration d'hypoglycémies ou dans le cadre d'enquête familiale.

Diagnostic des hypoglycémies révélatrices d'EIMs

Le médecin d'adultes qui explore une hypoglycémie a l'habitude de distinguer l'hypoglycémie post-prandiale dite « fonctionnelle » de l'hypoglycémie factice (prise cachée de médicaments hypoglycémisants) ou organique, révélatrice d'un insulinome, par exemple. Parfois, l'hypoglycémie reste inexpliquée malgré des investigations bien conduites. C'est principalement dans ce contexte que l'hypothèse d'une EIM doit être évoquée [2], mais cette démarche n'est pas dans les habitudes des services d'endocrinologie ou de nutrition qui explorent habituellement les hypoglycémies [3]. Une EIM peut également être suspectée lorsque l'hypoglycémie s'associe à d'autres signes cliniques :

- petite taille ;
- hépatomégalie ;
- syndrome dysmorphique ;
- signes musculaires ;
- épilepsie ;
- retard mental...

Dans certains cas, c'est l'association à d'autres anomalies biochimiques qui fait

évoquer une EIM (acidose, hyperammoniémie, hyperuricémie...). Comme pour la démarche diagnostique classique d'une hypoglycémie, les caractéristiques cliniques (symptômes de neuroglucopénie, orientant vers son caractère organique), l'horaire de survenue par rapport au repas, le type de repas ingéré, la notion d'une activité physique, d'une infection concomitante ou d'une situation de catabolisme, peuvent orienter le diagnostic (figure 1). Enfin, le médecin d'adultes doit s'intéresser aux antécédents pédiatriques car, parfois, les symptômes hypoglycémiques sont apparus dans l'enfance et sont restés inexpliqués.

La stratégie diagnostique proposée est résumée sur la figure 2. Les tests spécifiques de laboratoire utilisés pour conduire au diagnostic sont décrits dans le tableau 1. Ils doivent être réalisés dans des services spécialisés travaillant en coordination avec un laboratoire de biochimie métabolique. La performance diagnostique de ces tests est d'autant plus importante qu'ils sont réalisés dans le sang et les urines, au cours d'un épisode hypoglycémique. Il est parfois utile d'avoir recours à

Tableau 1 : Dosages à réaliser en cas d'hypoglycémie (en gras : ceux qui orientent vers une erreur innée du métabolisme). Certains dosages peuvent être réalisés au cours de cycle de repas ou lors d'une épreuve de jeûne métabolique.

Lactate sanguin
Acides gras libres plasmatiques
3-βOH butyrate plasmatique
Profil des acylcarnitines (à jeun, dépôt de sang sur buvard de Guthrie)
Acides aminés plasmatiques
Ammoniémie
Carnitine totale et libre (plasma)
Corps cétoniques (plasma)
Acides organiques urinaires
Glycémie, insulinémie, peptide C
Créatinine, bilan hépatique, NFS, CRP, CPK, acide urique, triglycérides
Cortisol, hormone de croissance (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1)
Agents hypoglycémisants oraux (toxicologie)

une épreuve de jeûne métabolique, ne dépassant pas 24 heures en général, et réalisée sous surveillance cardiaque, notamment en cas de suspicion de trouble de la β -oxydation des acides gras.

Hypoglycémie post-prandiale

Le caractère post-prandial d'une hypoglycémie d'allure organique orientera vers un hyperinsulinisme endogène (hypoglycémie non insulinomateuse d'origine pancréatique, anciennement appelée nésidioblastose) ou, beaucoup plus rarement, vers une intolérance héréditaire au fructose.

Hyperinsulinisme

Non-insulinoma pancreatogenic hypoglycaemia syndrome (NIPHS)

Ces hyperinsulinismes se présentent essentiellement en période post-prandiale, du fait de l'activation de la cellule β -pancréatique, mais elles peuvent parfois apparaître en période de jeûne. À l'âge adulte, 3 à 5 % de l'ensemble des étiologies d'hyperinsulinisme révélées par une hypoglycémie sont rapportées à un NIPHS [4-6].

Chez l'enfant, l'hyperinsulinisme peut être lié à une canalopathie, essentiellement par :

- les mutations inactivatrices SUR1 [7] ou KIR6.2 [8] ;
- une mutation activatrice de la glucokinase ;
- une mutation activatrice de la glutamate déshydrogénase ;
- une mutation inactivatrice de la *short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* (SCHAD).

Chez l'adulte, les analyses moléculaires des NIPHS sont très souvent négatives. Christesen *et al.* ont cependant décrit, chez l'adulte, certaines mutations activatrices de la glucokinase, dont le mode de transmission est autosomique dominant [9]. De même, des mutations activatrices de la glutamate déshydrogénase peuvent être identifiées chez des patients adultes qui présentent l'association hyperinsulinisme-hyperammoniémie [10].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274734>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274734>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)