



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt du système de mesure continue du glucose chez les enfants non  
diabétiques suivis pour maladies héréditaires du métabolisme  
pourvoyeuses d'hypoglycémies**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Septembre 2014 à 18h  
au Pôle Formation

**Par Laëtitia Bertrand-Tourteau**

---

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur LECLERC Francis**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur MARTINOT Alain  
Madame le Professeur VANTYGHM Marie-Christine**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur DOBBELAERE Dries**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

Acyl-CoA	Acyl-coenzyme A
Acétyl-CoA	Acétyl-coenzyme A
ADP	Adénosine diphosphate
AGL	Acide Gras Libre
ALAT	Alanine-Amino-Transférase
ATP	Adénosine Triphosphate
CGMS	Système de mesure continue du glucose (Continuous Glucose Monitoring System)
CO <sub>2</sub>	Dioxyde de carbone
CPT-1 / 2	Carnitine palmitoyltransferase 1 / 2
Glucose-6-P	Glucose-6-Phosphate
GLUT 1 / 2	Gène du transporteur 1 / 2 de glucose
H <sub>2</sub> O	Eau
HMGCoA	Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A
IGF1 / 2	Insuline like Growth Factor 1 / 2
LCAD	Déshydrogénase Acyl-CoA à chaînes longues
LP	Libération prolongée
MAT	Acétoacétyl-CoA Thiolase Mitochondriale
MCAD	Déshydrogénase Acyl-CoA à chaînes moyennes
MHM	Maladie Héréditaire du Métabolisme
PDH	Pyruvate Déshydrogénase
PEPCK	Phosphoenolpyruvate carboxykinase
SCAD	Déshydrogénase Acyl-CoA à chaînes courtes
SCOT	Succinyl-CoA-3-OxoacidCoA Transférase
TG	Triacylglycérol
VLCAD	Déshydrogénase Acyl-CoA à chaînes très longues
VLDL	Lipoprotéine de basse densité

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
Métabolisme glucidique .....	2
Maladies héréditaires du métabolisme à risque d'hypoglycémies .....	4
Technique de mesure de la glycémie interstitielle en continu .....	19
Objectifs de l'étude.....	20
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>21</b>
Caractéristiques générales de l'étude .....	21
Critères d'inclusion .....	21
Critères de non inclusion et d'exclusion .....	21
Procédure (déroulé de l'enquête) .....	22
Variables recueillies .....	22
Analyses statistiques .....	22
Considérations éthiques et aspects médico-légaux .....	22
<b>RESULTATS</b> .....	<b>23</b>
Population .....	23
Pathologies .....	24
Indications .....	25
Interprétations des enregistrements .....	27
Traitements .....	29
Modifications thérapeutiques .....	43
Problèmes techniques .....	45
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>47</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>58</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>59</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>63</b>
Annexe 1 : Questionnaire .....	63
Annexe 2 : Recueil de données .....	64
Annexe 3 : Données de la littérature .....	66
Annexe 4 : Proposition de fiche d'inclusion pour une étude prospective .....	68

## RESUME

**Contexte** : L'hypoglycémie (concentration plasmatique du glucose inférieure à 0,40 g/l avant l'âge de 1 an et 0,50g/l après l'âge de 1 an) peut être responsable de séquelles neurologiques graves. La démarche diagnostique face à une hypoglycémie n'est pas aisée. L'objectif de l'étude est de déterminer l'intérêt diagnostique ou thérapeutique des systèmes de mesure continue du glucose (CGMS) chez les patients suivis pour des hypoglycémies secondaires à une maladie héréditaire du métabolisme (MHM).

**Méthode** : L'étude, rétrospective et monocentrique, a été réalisée au CHRU de Lille incluant tous les enfants suivis dans l'hôpital pour une MHM à risque d'hypoglycémies et ayant bénéficiés d'un CGMS entre février 2010 et novembre 2013.

**Résultats** : L'échantillon regroupait 29 enfants, âgés de 3 mois à 17,4 ans (médiane de 3,6 ans), ayant bénéficié de 45 CGMS. Ces enfants souffraient majoritairement d'hyperinsulinisme (72,4%), de troubles de la  $\beta$ -oxydation (13,8%), de glycoséoses, de cytopathies mitochondriales ou d'hypoglycémies fonctionnelles. Les indications des CGMS étaient essentiellement thérapeutiques (97,8%). Les enregistrements permettaient de mettre en évidence une hypoglycémie dans 28,9% des cas et une hyperglycémie dans 15,6% des cas. Une modification thérapeutique (médicamenteuse ou diététique) était notée au décours pour 17,8% des cas.

**Conclusion** : Au vu de nos résultats, l'utilisation plus large du CGMS à toutes les MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies pourrait être d'une grande aide dans le suivi et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies.

## INTRODUCTION

### Métabolisme glucidique

Le glucose est la principale, et la plus rapidement disponible, source d'énergie de l'organisme. Il joue un rôle crucial dans le fonctionnement des organes. Une hypoglycémie profonde, ou des hypoglycémies répétées, peuvent avoir des conséquences potentiellement graves au niveau cérébral. De nombreux travaux ont cherché à déterminer les risques de séquelles neurologiques en fonction des signes cliniques et de la glycémie (1). Ces dernières ont été décrites dès 1963 par Haworth et coll. (2). L'étude de Koh et coll. (3) mettait en évidence l'existence d'un risque de séquelles neurologiques chez les patients présentant une hypoglycémie asymptomatique. Cette étude descriptive analysait les potentiels évoqués somesthésiques et les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral chez 17 enfants présentant des hypoglycémies (11 lors d'un test de jeûne, 2 après administration d'insuline et 4 hypoglycémies spontanées récurrentes). La comparaison du groupe d'enfants symptomatiques au groupe d'enfants asymptomatiques montrait une altération des potentiels évoqués plus fréquente dans le second groupe. Ces résultats sont très controversés (4), mais au final tous ces travaux convergent vers l'existence indiscutable du risque élevé de séquelles neurologiques en cas d'hypoglycémie symptomatique ou non. Il est donc important de diagnostiquer et traiter toute hypoglycémie, ainsi que d'en faire le diagnostic étiologique afin d'instaurer une prise en charge adaptée pour éviter toutes récurrences.

## **L'hypoglycémie**

La glycémie est la concentration de glucose dans le plasma sanguin. Une hypoglycémie correspond à une concentration inférieure à une valeur seuil. Cette valeur seuil est discutée du fait d'une mauvaise corrélation entre la glycémie plasmatique et les signes de neuroglucopénie (5,6). Elle est fixée en pédiatrie au CHRU de Lille à 2,2 mmol/l (0,40 g/l) chez l'enfant de moins de 1 an et, à 2,8 mmol/l (0,50 g/l) chez l'enfant de plus de 1 an. Mais dans de nombreux ouvrages, elle est fixée à 2,5 mmol/l (0,45g/l) (3,5,7). Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la présence de la triade de Whipple : signes de neuroglucopénie ou neurovégétatifs, glycémie basse, et disparition des symptômes après correction de la glycémie). Les symptômes neurovégétatifs sont entre autres : la faim impérieuse, les mains moites, les sueurs, les tremblements, la pâleur cutanée, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales... Les symptômes neuroglucopéniques sont représentés par la sensation de malaise, l'asthénie, les troubles de la concentration, les céphalées, les vertiges, la vision floue, un comportement anormal, l'irritabilité, la nervosité, les convulsions, le coma...

## **Physiopathologie**

La régulation de la glycémie (5) résulte de l'équilibre entre différents phénomènes qui sont, par ordre chronologique :

- L'absorption intestinale post-prandiale de glucose (rôle primordial de l'insuline dans la régulation de la glycémie post-prandiale),
- L'utilisation des réserves de glycogène dans le foie et les muscles (glycogénolyse),
- La production hépatique de glucose (néoglucogénèse),
- La  $\beta$ -oxydation des acides gras libres.

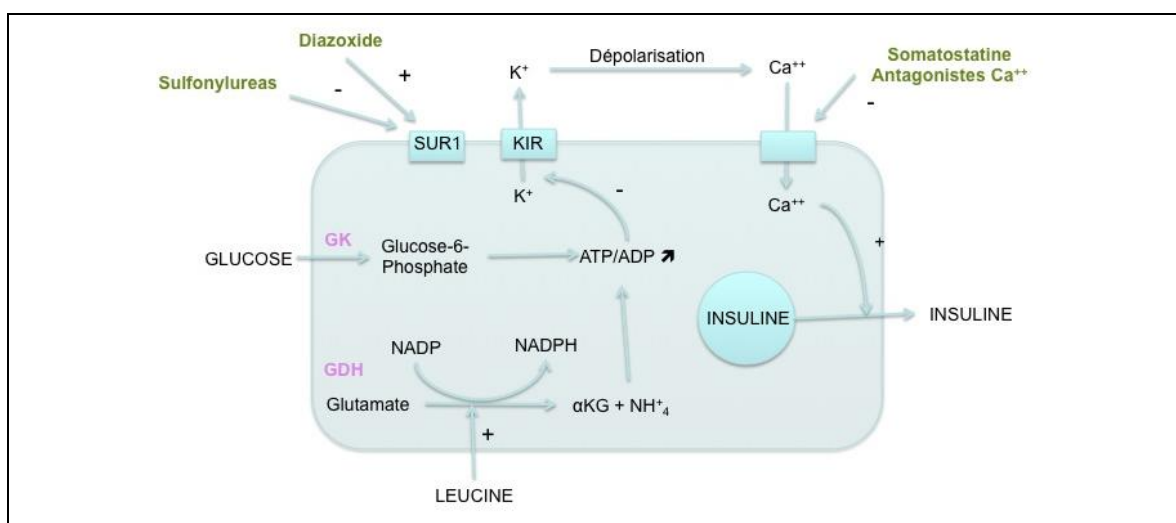
## **Maladies Héréditaires du métabolisme à risque d'hypoglycémies**

### 1. Les hypoglycémies sans horaire précis :

Il s'agit principalement des anomalies de la régulation insulinaire (8). En effet, le maintien d'une normoglycémie est obtenue grâce à plusieurs systèmes hormonaux agissant dans les 4 à 6 heures suivant l'absorption intestinale du glucose. L'hormone la plus connue est l'insuline. C'est une hormone hypoglycémisante dont la concentration augmente après le repas et diminue pendant le jeûne. Comme le suggère l'étude de Yonn et coll. (9), l'insuline inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse. En effet, dans cette étude, il était prouvé que des souris déficientes en insuline avaient une néoglucogenèse et une glycogénolyse augmentées. De plus, l'insuline régule la lipolyse. En effet, Sander Kersten (10) a étudié la régulation de la lipogenèse dans une revue. L'insuline y est décrite comme activatrice de la lipogenèse et inhibitrice de la lipolyse. Enfin, Spégel et coll. (11) et Huang et coll. (12) ont étudié la régulation de la sécrétion de l'insuline en comparant la sécrétion des différents métabolites agissant dans le métabolisme glucidique de différentes cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Dans l'étude de Spégel et coll. ils comparaient des cellules  $\beta$  répondeuses à l'insuline à des cellules  $\beta$  non répondeuses à l'insuline. L'étude de Huang et coll., quant à elle, étudiait la variation de ces métabolites dans des cellules  $\beta$  issues de rat atteints d'insulinome. Toutes deux démontraient que l'insuline active la pyruvate déshydrogénase (PDH) et la glycolyse.



Les anomalies de la régulation insulinaire (8) correspondent à une sécrétion inappropriée d'insuline par rapport à la glycémie. Elles peuvent être permanentes ou transitoires. L'hyperinsulinisme congénital (13–16) est la principale MHM pourvoyeuse d'hypoglycémies chez l'enfant. Sa prévalence est plus importante dans la période néonatale. Il est responsable d'hypoglycémie pré- et post-prandiale isolée avec une hyperinsulinémie et une augmentation du peptide C durant l'hypoglycémie. L'hyperinsulinisme est le plus souvent congénital et d'origine génétique. Les mutations les plus connues sont ABCC8, KCNJ11, GCK, GDH, HADH, HNF4A, SLC16A1.



**Figure 1** : Physiopathologie de l'hyperinsulinisme (d'après de Lonlay et coll. (17))

Le diagnostic différentiel est l'hypoglycémie hyperinsulinémique (16) transitoire. Elle est observée en cas de diabète maternel, d'asphyxie périnatale ou de retard de croissance (18). Les autres causes d'hyperinsulinémie sont l'insulinome (grand enfant et adolescent), le dumping syndrome (hyperinsulinémie hypoglycémique post-prandiale, par exemple chez l'enfant ayant subi une chirurgie gastro-œsophagienne), les mutations du récepteur de l'insuline ou les anticorps anti-récepteur de l'insuline.

## 2. Hypoglycémie de jeûne court (< 3h) et moyen (3 à 5h) :

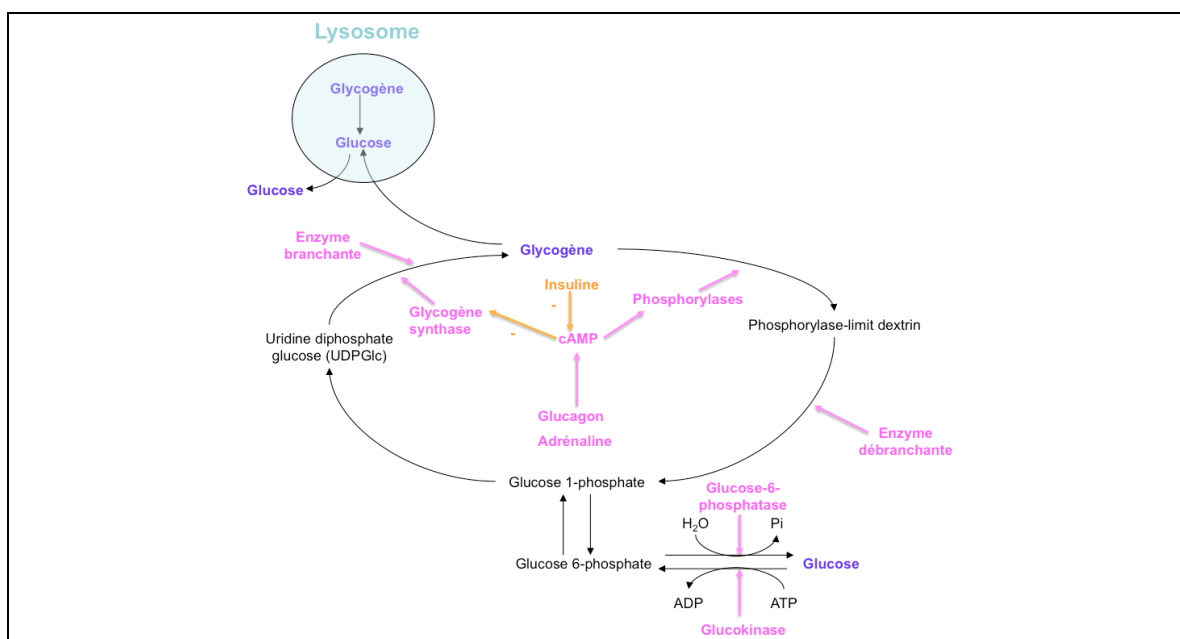
- Les déficits en glycogène synthase ou glycogénoses de type 0

Le glycogène synthase est une enzyme jouant un rôle dans la synthèse de glycogène entre le glucose-6-phosphate et le glycogène (figure 2).

Les déficits en glycogène synthase (19,20) sont responsables d'hyperglycémies et d'hyperlactacidémies en post-prandial immédiat. Dans un second temps, ils sont responsables d'hypoglycémies de jeûne court (2-6h après repas) associées à une cétonémie, une faible lactacidémie et une hyperlipidémie modérée. La plupart du temps, ils ne s'accompagnent pas d'hépatomégalie. Néanmoins lorsqu'elle est présente, elle est modérée. Cette maladie s'exprime chez le nourrisson avec, typiquement, la survenue d'hypoglycémie à l'heure du biberon. Elle peut être responsable de symptômes neurologiques telles qu'une déficience intellectuelle. Cependant, les patients peuvent longtemps rester asymptomatiques.

- Les déficits de la glycogénolyse - Les glycogénoses (21)

Le foie est capable de libérer du glucose à partir du glycogène via la glycogénolyse (5,7,19). Elle est rapide et survient dans les 2-3h qui suivent le repas. Le glycogène est un réservoir d'énergie en procurant du glucose par la glycogénolyse. Il est majoritairement stocké dans le foie et les muscles. Dans le foie, cette réserve de glucose sert à maintenir une normoglycémie. Dans les muscles, elle procure l'énergie nécessaire aux contractions musculaires. La figure 2 illustre la glycogénolyse.



**Figure 2:** Glycogénolyse (d’après Smit et coll. (19))

Les glycogénoses sont des déficits en enzymes responsables de la libération du glycogène. Elles sont à l’origine d’hypoglycémies de jeûne court à moyen (3 à 5-6h après repas) associées à une hépatomégalie lisse, indolore, de consistance molle et à un test au glucagon négatif.

La plus fréquente des glycogénoses est la glycogénose de type Ia (22) (maladie de Von Gierke). Elle correspond à un déficit en glucose-6-phosphatase (figure2) (19,21–23). Elle associe une hypoglycémie à une acidose lactique sévère pouvant être déclenchée par un retard à la prise alimentaire, une prise alimentaire réduite ou une infection. On observe également une hyperuricémie, une dyslipidémie, une hépatomégalie et, un retard statural.

Les autres glycoséoses les plus fréquentes en pédiatrie sont la glycoséose de types III et la glycoséoses de type VI. Elles peuvent être responsables de nombreux tableaux cliniques différents.

La glycoséose de type III (19,21,24) est un déficit en enzyme débranchante. Cette dernière joue un rôle important dans le stockage du glycogène (figure 2). Elle peut avoir plusieurs présentations cliniques :

- La présentation hépatique (hépatomégalie, retard statural, hypoglycémie, hyperlipidémie) est prédominante chez les enfants ;
- La présentation myopathique (hypotonie et retard des acquisitions motrices) est rare chez l'enfant. Elle est plus fréquente chez l'adulte (myopathie distale ou généralisée) quand il a présenté, dans l'enfance, une présentation hépatique importante.

La glycoséose de type VI (19,21,25) est un déficit en glycogène-phosphorylase hépatique (figure2). Cette enzyme casse les longues chaînes du glycogène afin de convertir le glycogène en glucose-1-phosphate (figure2). Cette atteinte, moins sévère, associe une hypoglycémie de jeûne court à moyen chez un enfant avec une hépatomégalie (qui disparaît à la puberté) et un retard de croissance (qui se normalise à la puberté).

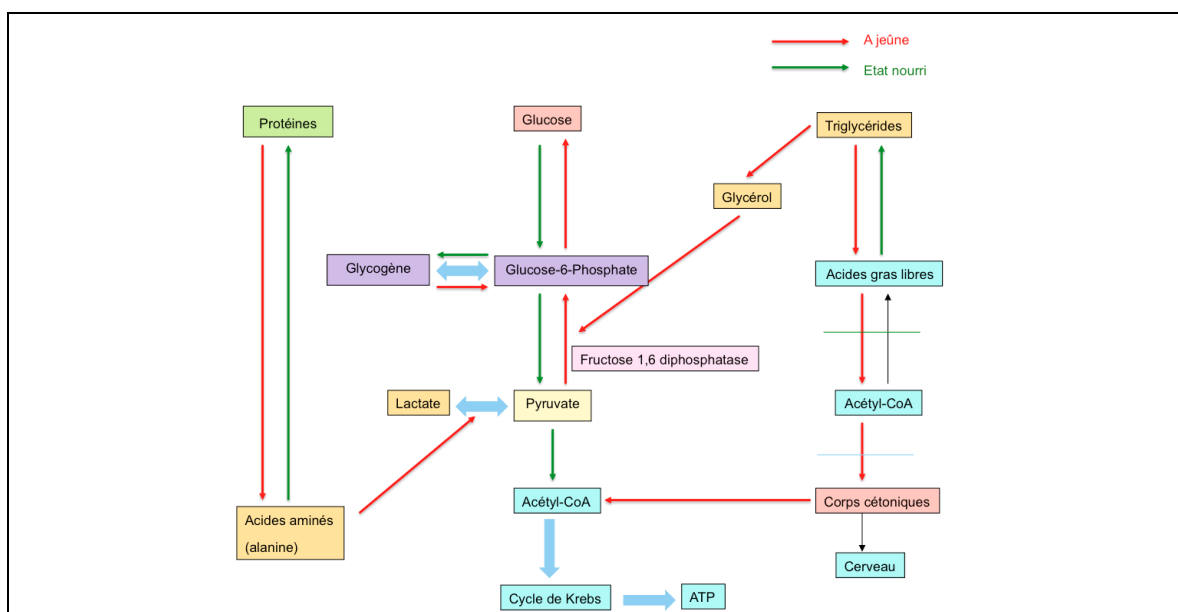
### 3. Hypoglycémie de jeûne long (> 8h) :

- Les anomalies de la néoglucogenèse :

Le foie peut synthétiser du glucose via la néoglucogenèse (figure 2). Pour cela le foie peut utiliser 3 substrats différents :

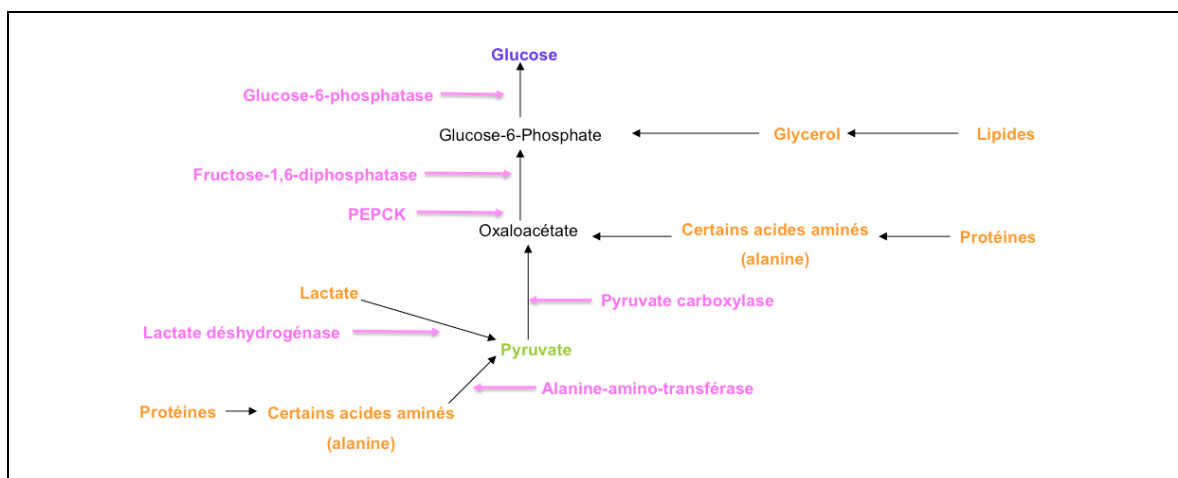
- Le lactate : en cas d'effort physique, le pyruvate est converti en lactate dans les muscles. Le lactate est ensuite transporté dans le foie où il est converti en pyruvate via la lactate déshydrogénase. Le pyruvate (26) est alors métabolisé en glucose selon le schéma suivant (figure 2) : Le pyruvate, après avoir été transporté dans la mitochondrie, est carboxylé en oxalo-acétate par la pyruvate carboxylase. L'oxalo-acétate est transporté vers le cytosol et, est transformé en glucose-6-phosphate sous l'effet de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et de la fructose-1,6-diphosphatase. La conversion de glucose-6-phosphate en glucose nécessite plusieurs enzymes dont la glucose-6-phosphatase.
- Le glycérol est issu de la lipolyse (notamment à partir des triglycérides). Cette voie rejoint la voie de la néoglucogenèse au niveau de la fructose-1,6-biphosphate.
- Les acides aminés, dont notamment l'alanine, sont issus de l'hydrolyse des protéines des muscles utilisés surtout en cas de jeûne long. L'alanine est convertie en pyruvate et glutamate par transfert d'un groupement amine de l'alanine sur une molécule d'acide  $\alpha$ -cétoglutarique. Cette conversion est possible grâce à l'enzyme alanine-amino-transférase (ALAT ou glutamate pyruvate transaminase).

La figure 2 illustre l'effet de l'alimentation et du jeûne sur la néoglucogénèse.



**Figure 2 :** Effet du jeûne et de l'alimentation sur la néoglucogénèse (d'après Zschocke et coll. (7)).

Les anomalies de la néoglucogénèse les plus connues sont le déficit en Fructose-1,6-bisphosphatase (27), le déficit en Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) (28) et, le déficit en Pyruvate carboxylase (29). Elles sont à l'origine de tableaux cliniques très variés. Cependant elles ont toutes en commun le fait d'être responsable d'épisodes aigus d'hypoglycémies associées à une acidose lactique sévère et une hyperalaninémie. La figure 3 illustre les différentes voies de la néoglucogénèse avec ses différents substrats et ses enzymes clés.

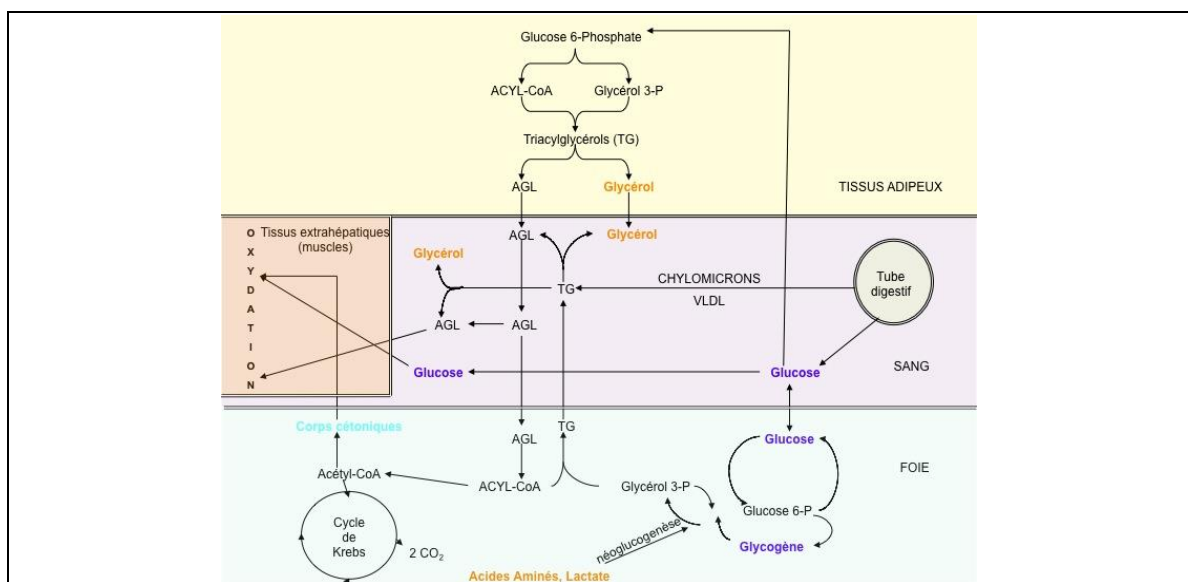


**Figure 3:** Les différentes voies de la néoglucogénèse (d'après Zschocke et coll. (7)).

- Les anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres :

Durant un jeûne supérieur à 8 heures, l'insulinémie est basse, le taux de glucagon augmente ainsi que les taux de glucocorticoïdes et d'adrénaline. Cela provoque l'hydrolyse des triacylglycérols (lipolyse) dans le tissu adipeux responsable d'une augmentation du taux plasmatique des acides gras libres (AGL), substrats de la  $\beta$ -oxydation.

La  $\beta$ -oxydation des acides gras libres (30–32) a lieu dans les mitochondries. Elle joue un rôle important dans la production d'énergie. En cas de jeûne prolongé, les acides gras fournissent de l'énergie via la production de corps cétoniques (cétogenèse), ou, via leur  $\beta$ -oxydation dans les tissus périphériques. La  $\beta$ -oxydation est couplée au phénomène de transfert d'électron appelé ETF (Electron Transfer Flavoprotein). Elle fournit ainsi du substrat pour la chaîne respiratoire permettant la synthèse d'ATP.



**Figure 4 :** la  $\beta$ -oxydation des Acides Gras Libres (d'après Zschocke et coll. (7)).

Les anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres (31–34) sont des déficits d'enzymes agissant dans les quatre phénomènes de la  $\beta$ -oxydation: le cycle carnitine, la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres, le transfert d'électron et la céto-genèse.

Le cycle carnitine (30) permet l'entrée des acides gras à longues chaînes dans la mitochondrie. Les acides gras à longues chaînes sont une source d'énergie utilisée par le cœur et le muscle squelettique. Les acides gras à longues chaînes doivent être activés par estérification en acylcarnitine dans le cytosol pour entrer dans la mitochondrie sous la forme d'acyl-coenzyme A. Ce cycle compte parmi ses principales enzymes la translocase et les carnitines palmitoyltransférases 1 et 2 (CPT-1 et CPT-2).

Le déficit en CPT-2 (35) est l'atteinte du cycle carnitine la plus connue. Il en existe 3 formes différentes :

- La forme adulte (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennie) est responsable d'accès de rhabdomyolyse en cas de stress tel que l'exercice, le jeûne, l'exposition au froid, une infection ou, la fièvre ;
- La forme néonatale sévère associe un coma hypoglycémique à une cardiomyopathie et parfois à des malformations cérébrales et rénales ;
- La forme intermédiaire apparaît dans l'enfance et présente des hypoglycémies hypocétosiques sans malformation.

Le déficit en CPT-1 (35,36) est plus rare. Dans sa forme la mieux connue (CPT-1A), elle est responsable d'hypoglycémie de jeûne prolongé responsable de coma hypocétosique dans les 2 premières années de vie. Les patients ne présentent



pas d'atteintes cardiaques ni musculaires. Ils ont la particularité de présenter un taux plasmatique de carnitines totales élevé. On peut observer essentiellement une atteinte hépatique (cytolyse et hyperbilirubinémie) et rénale (acidose tubulaire).

Ce cycle carnitine n'est pas nécessaire aux acides gras à chaînes courtes et moyennes car ils entrent directement dans la mitochondrie et sont activés en acyl-Coenzyme A au sein de la matrice mitochondriale.

La  $\beta$ -oxydation des acides gras libres correspond à un cycle de 4 réactions enzymatiques. A chaque fin de cycle, l'acide gras activé en acyl-Coenzyme A est raccourci de 2 carbones jusqu'à sa complète oxydation en acétyl-Coenzyme A.

Les déficits de la  $\beta$ -oxydation comprennent différents déficits en acyl-Coenzyme A déshydrogénase :

- Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoAs à très longues chaînes (VLCAD) (37,38) peut être responsable de différents tableaux cliniques incluant une cardiomyopathie chronique (éventuellement accompagnée de troubles du rythme cardiaque), une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse (voire une insuffisance rénale) et, un coma hypoglycémique en cas de jeûne avec une symptomatologie débutant dès la période néonatale.
  
- Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoAs à chaînes moyennes (MCAD) (39,40) responsable d'une atteinte hépatique isolée débutant entre 3 et 24 mois lors d'un stress tel qu'une infection, une anorexie ou juste un retard au petit-déjeuner. Il peut rester cliniquement asymptomatique. De rare cas

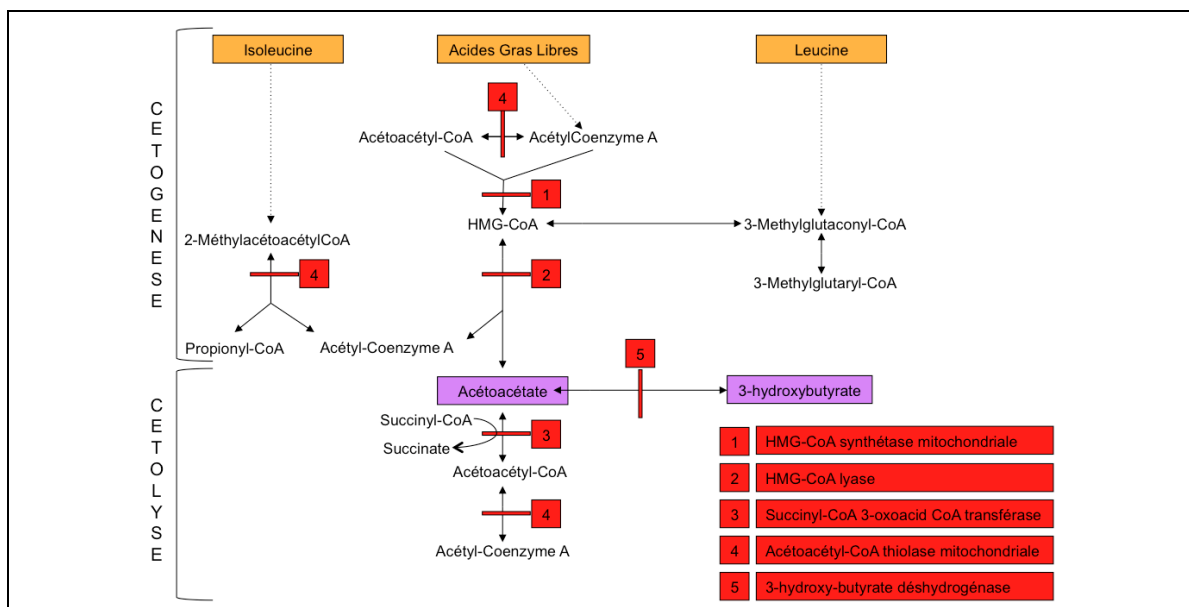
surviennent en période néonatale. Le MCAD fait parti des diagnostics à évoquer devant une mort subite du nourrisson.

- Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoAs à courtes chaînes (SCAD) (41,42) responsable de retard statural, de régression des acquisitions et de coma hypoglycémique avec acidémie. Il peut rester cliniquement asymptomatique. L'étude de van Maldegem et coll. (43) décrivait ces différents tableaux cliniques. Ils distinguaient les déficits en SCAD primaires des SCAD secondaires. De plus, certains métaboliciens se demandent si le déficit en SCAD est réellement une maladie à part entière. L'article de Baruteau et coll. (32), étude multicentrique rétrospective publiée en septembre 2012 (32), étudiait 187 enfants de moins de 6 ans suivis pour anomalies de la  $\beta$ -oxydation. Cette étude n'incluait pas les déficits en SCAD.

Pour toutes ces atteintes, l'interdiction du jeûne et un apport adapté en glucose sont de rigueur. La restriction lipidique et la supplémentation en L-carnitine sont recommandées. De plus l'intérêt d'un traitement par  $\beta$ -OH-butyrate (corps cétoniques) est en cours d'étude (44,45).

La cétogenèse (46) est la synthèse des corps cétoniques. Elle a lieu dans le foie à partir des Acides Gras Libres mais aussi à partir des acides aminés dont notamment la leucine (figure 5). Les principaux corps cétoniques sont l'acéto-acétate et le 3-hydroxy-butyrate. Ils sont une source d'énergie alternative au glucose qui peut être utilisée par différents tissus (muscles cardiaques, muscles squelettiques, cerveau...) en cas de jeûne prolongé. Ils sont particulièrement importants pour le cerveau qui ne peut pas oxyder les acides gras. Pour pouvoir être utilisés comme

source d'énergie les corps cétoniques sont convertis en acétyl-Coenzyme A dans les mitochondries des tissus extra-hépatiques. L'acétyl-Coenzyme A entre alors dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP. Une des enzymes de la cétolyse est l'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale. Cette enzyme est également impliquée dans la dégradation de l'isoleucine.



**Figure 5 :** Cétogénèse et cétolyse ( d'après Morris et coll. (46))

Un déficit de synthèse ou d'utilisation des corps cétoniques peuvent tout deux induire une hypoglycémie. Les déficits de la cétogénèse sont :

- Le déficit en HMG-CoA lyase (46–48) est le plus connu. Il est responsable de vomissements, hypotonies et troubles de la conscience. Des atteintes neurologiques peuvent être observées (séquelles neurologiques, épilepsie, déficit intellectuel). Le bilan étiologique met en évidence une hypoglycémie avec acidose, une hyperammoniémie, un taux de corps cétoniques bas et un profil anormal des acylcarnitines. La lactacidémie peut être très élevée dans les formes néonatales.

- Le déficit en HMG-CoA synthase (48) est responsable d'un coma hypoglycémique associé à une hépatomégalie, chez des enfants âgés de 9 mois à 6 ans. Le bilan étiologique met en évidence l'absence de corps cétoniques dans les urines, une lactacidémie normale, une ammoniémie normale et un profil des acylcarnitines plasmatiques normal.

Les déficits de la cétolyse sont le déficit en succinyl-CoA-3-oxoacidCoA transférase (SCOT) (48,49) et le déficit en acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale (MAT) (50). Ils sont responsables d'accès d'acidocétose avec polypnée, vomissements, trouble de la conscience. La glycémie est habituellement normale ainsi que la lactacidémie et l'ammoniémie. Cependant des hypoglycémies (surtout en période néonatale) et des hyperglycémies peuvent être observées.

- Hypoglycémie fonctionnelle

L'hypoglycémie fonctionnelle est responsable d'une hypoglycémie de jeûne prolongé avec présence de corps cétoniques, chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

La physiopathologie des hypoglycémies fonctionnelles est mal connue. Une des hypothèses est le déficit fonctionnel de la néoglucogenèse secondaire à un manque de substrat tel que l'alanine (en cas de cachexie ou devant la faible masse musculaire dans la tranche d'âge concernée). Bodamer et coll. (51) ont révélé que la production hépatique de glucose chez les patients suivis pour hypoglycémie fonctionnelle est significativement plus basse. Ils émettaient les hypothèses d'une déplétion du stockage en glycogène et d'un défaut de néoglucogenèse.

En conclusion, de nombreux ouvrages tels que les travaux de Zschocke et coll. (7) ou Valayannopoulos et coll. (52) avaient pour objectif de protocoliser la démarche diagnostique devant une hypoglycémie chez l'enfant. Toutes deux proposent de s'aider de l'interrogatoire avec la durée de jeûne avant la survenue de l'hypoglycémie et de la clinique avec la recherche d'une hépatomégalie.

La figure 6 illustre l'arbre décisionnel proposé par Valayannopoulos et coll.

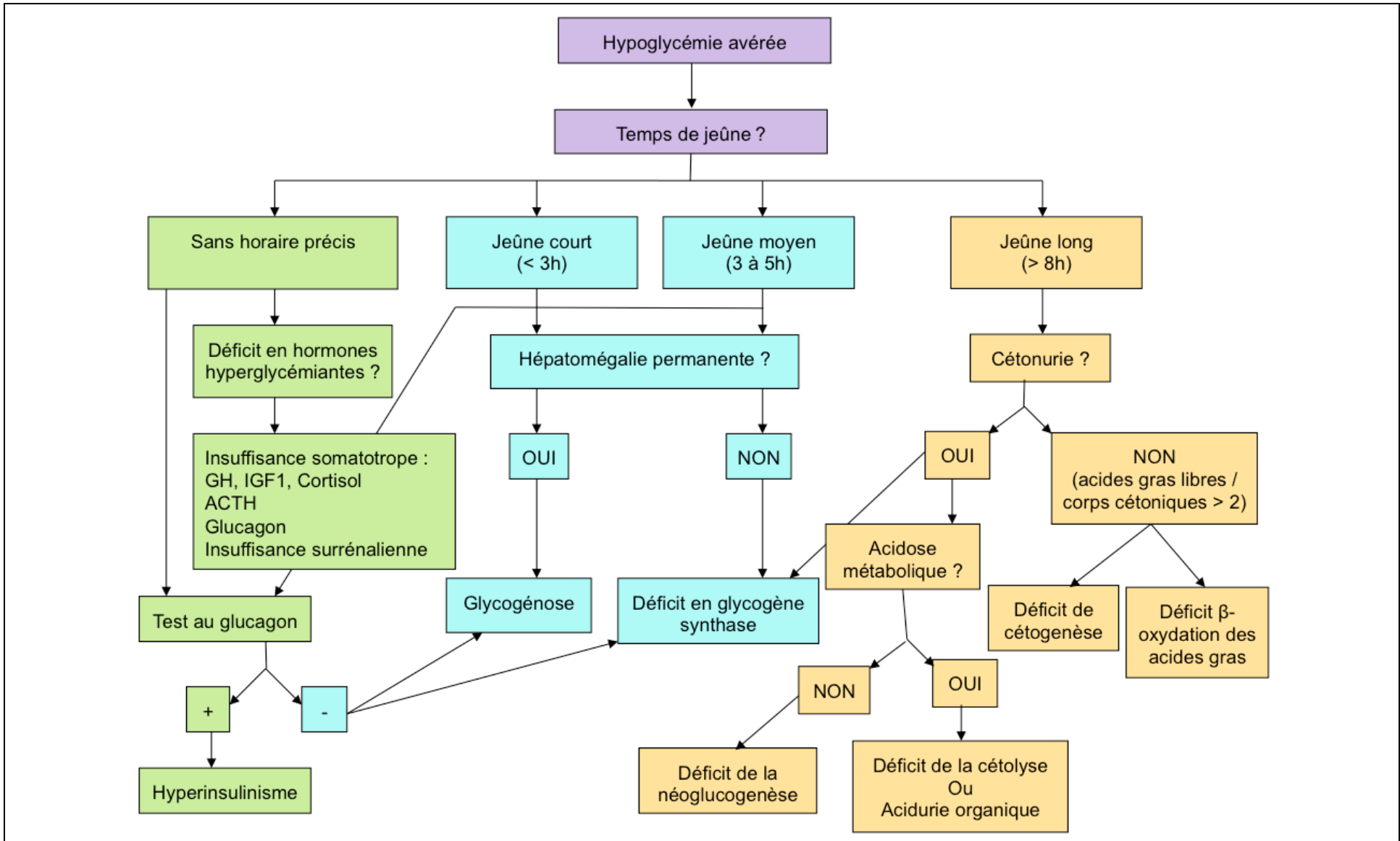


Figure 6 : Démarche diagnostique devant une hypoglycémie (d'après Valayannopoulos et coll. (52)).

## **Technique de mesure de la glycémie interstitielle en continu**

Le holter glycémique (53), ou CGMS (Continuous Glucose Monitoring System), est une méthode de mesure automatique et régulière du taux de glucose. La principale utilisation du CGMS concerne les patients suivis pour un diabète de type 1. Le CGMS mesure la concentration de glucose dans le secteur interstitiel en continu. Il existe une bonne corrélation chez le diabétique entre la glycémie capillaire et la glycémie interstitielle (54).

Le CGMS est composé de 3 parties (53) : le capteur, le transmetteur et le récepteur. Le capteur est posé par voie sous-cutanée à travers un cathéter au niveau abdominal, ou de la cuisse ou, du quart supéro-externe de la fesse. Ce capteur est à usage unique et doit être changé tous les 5 à 7 jours. Le transmetteur est un dispositif utilisant des ondes radio afin d'envoyer les recueils au récepteur sans fil. La mesure de la glycémie interstitielle se fait également grâce à une réaction électrostatique via l'enzyme glucose oxydase (55).

## **Objectifs de l'étude**

Nous avons mené une étude rétrospective, au CHRU de Lille, chez des patients suivis dans le service de maladies métaboliques pour une MHM à risque d'hypoglycémies.

### **Objectif principal de l'étude**

L'objectif principal de cette étude a été de déterminer l'intérêt des holters glycémiques chez des patients non diabétiques suivis pour une maladie héréditaire du métabolisme pourvoyeuse d'hypoglycémie. Nous avons étudié :

- Dans quelles indications les holters étaient prescrits.
- S'ils s'inscrivaient dans le cadre d'une démarche diagnostique ou thérapeutique.

### **Objectifs secondaires de l'étude**

Nos objectifs secondaires étaient :

- D'étudier les pathologies pour lesquelles les holters étaient les plus prescrits.
- De savoir dans quel pourcentage de cas une anomalie de la mesure continue de la glycémie modifiait la prise en charge thérapeutique du patient.
- D'étudier la survenue de problèmes techniques lors de ces enregistrements afin d'évaluer l'inconfort engendré et la complexité de réalisation du CGMS.



## **MATERIELS ET METHODES**

### **Caractéristiques générales de l'étude**

Cette étude a été réalisée dans le Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme au sein du CHRU de Lille. Elle consistait en un recueil de données de tous les enfants suivis dans le service ayant bénéficié d'un holter glycémique prescrit entre février 2010 et novembre 2013. Il s'agit donc d'une étude rétrospective monocentrique.

### **Critères d'inclusion**

L'étude a inclus tous les enfants suivis pour une maladie héréditaire de métabolisme à risque hypoglycémique et ayant bénéficié d'un holter glycémique fourni par notre unique prestataire entre février 2010 et novembre 2013. Les inclusions étaient réalisées à partir des bases de données mises à disposition par le prestataire Vitalaire®.

### **Critères de non inclusion et d'exclusion**

Les patients ayant bénéficié d'un holter glycémique prescrit, par les métaboliciens pédiatriques exerçant au CHRU de Lille, devant une suspicion de maladies métaboliques pour lesquels un diagnostic de diabète, dumping syndrome (hyperinsulinémie hypoglycémique post-prandiale chez l'enfant ayant subi une chirurgie gastro-œsophagienne) ou autre endocrinopathie a été secondairement posé ont été exclus de l'étude.

### **Procédure (déroulé de l'enquête)**

Ce travail rétrospectif a été réalisé à partir des bases de données de notre prestataire. Pour chaque enregistrement, le dossier du patient a été consulté afin de remplir le questionnaire comprenant toutes les variables recueillies (Annexe 1).

### **Variabes recueillies (Annexe 1)**

Les données recueillies étaient l'âge au moment de l'enregistrement, la maladie ou les symptômes pour lesquels l'enfant était suivi, l'indication du CGMS (thérapeutique ou diagnostique), la survenue d'un problème technique, les interprétations du CGMS et, les traitements de l'enfant avant et après le CGMS.

### **Analyses statistiques**

Nous avons procédé à une analyse descriptive de notre population : calcul de la médiane des âges, classement des enfants et des CGMS en fonction de la MHM avec calcul de proportion. Les CGMS étaient également classés en fonction de leurs interprétations, du traitement et de l'existence de modification thérapeutique au décours des CGMS. Nous avons également calculé la fréquence de survenue de problèmes techniques.

### **Considérations éthiques et aspects médico-légaux**

L'étude était menée conformément aux bonnes conduites cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Cette recherche n'induisait pas de modification de la prise en charge des patients.

## RESULTATS

### Population (Annexe 2)

Lors du recueil 34 enfants et 50 enregistrements étaient inclus. Cinq enfants étaient exclus : un enfant s'avérant non suivi dans le service, deux enfants diabétiques, un enfant suivi pour dumping syndrome et un enfant suivi pour hypopituitarisme congénital.

Parmi les 29 enfants (45 enregistrements), il y avait 14 filles (48,3%) et 15 garçons (51,7%). Ils étaient âgés de 3 mois à 17 ans et 5 mois (moyenne à 4,4 ans, médiane à 3,6 ans). Dix-sept enregistrements avaient lieu chez des enfants de moins de deux ans (37,8%) dont 10 chez des enfants âgés de moins de un an (22,2%).

Nous avons donc recueilli au total 45 enregistrements :

- Un garçon a bénéficié de 4 enregistrements,
- Une fille a bénéficié de 3 enregistrements,
- Onze enfants ont eu 2 enregistrements (7 garçons et 4 filles)
- Seize enfants (7 garçons et 9 filles) ont eu un seul enregistrement.

Le tableau 1 récapitule les caractéristiques principales de notre échantillon. L'annexe 2 représente toutes les caractéristiques des enfants et des CGMS inclus.

**Tableau 1 : Caractéristiques des enfants (n=29)**

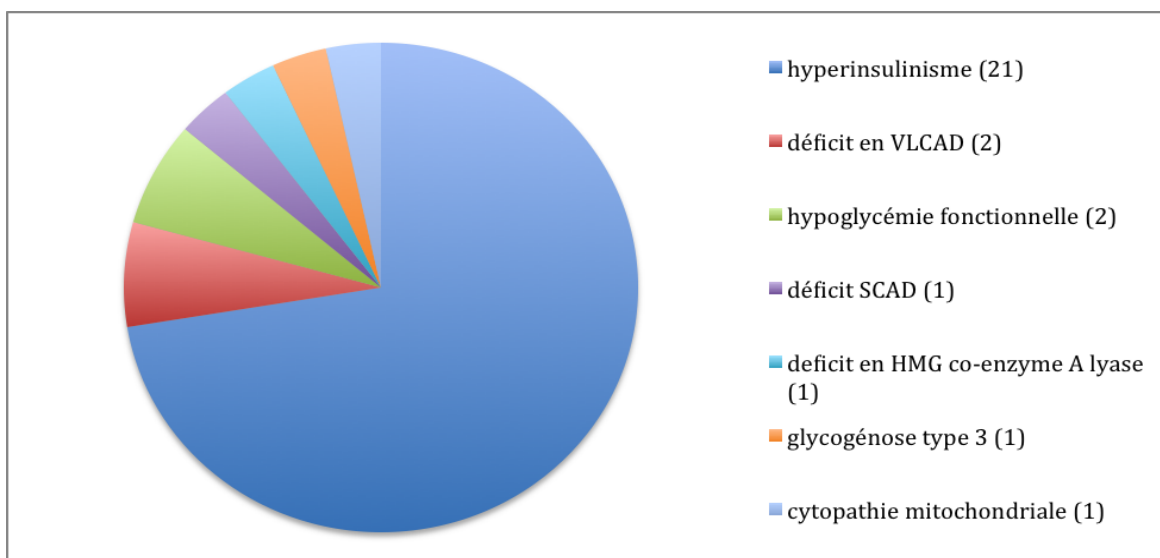
Caractéristiques		n	%
<b>Sexes</b>	Fille	14	48,3%
	Garçons	15	51,7%
<b>Ages</b>	Médiane	3,6 ans	
	Moyenne	4,4 ans	
<b>Pathologies</b>	Hyperinsulinisme	21	72,4%
	Trouble de la $\beta$ -oxydation :	4	13,8%
	- Déficit en VLCAD	(2)	(6,9%)
	- Déficit en SCAD	(1)	(3,4%)
	- Déficit en HMG Co-enzyme A lyase	(1)	(3,4%)
	Cytopathie mitochondriale	1	3,4%
	Glycogénose de type III	1	3,4%
Hypoglycémie fonctionnelle	2	6,9%	

### Pathologies (tableaux 1 et 2)

Les 29 enfants inclus étaient suivis pour 7 pathologies différentes (figure 6). La pathologie majoritairement représentée était l'hyperinsulinisme (21 enfants soit 72,4%). Parmi les 21 hyperinsulinismes, on comptait :

- Cinq formes sévères (23,8% des hyperinsulinismes) :
  - 4 mutations du gène ABCC8,
  - 1 diagnostic génétique en cours ;
- Seize formes modérées (76,2% des hyperinsulinismes) :
  - 2 mutations homozygotes du gène HNF4 $\alpha$ ,
  - 6 mutations du gène ABCC8,
  - 8 diagnostics génétiques en cours.

Quatre enfants (13,8%) souffraient de troubles de la  $\beta$ -oxydation : 2 déficits en VLCAD (6,9%), 1 déficit en SCAD (3,4%) et 1 déficit en HMG-CoA lyase (3,4%). Pour 2 enfants le diagnostic d'hypoglycémie fonctionnelle était retenu. La figure 7 illustre les pathologies pour lesquelles les enfants étaient suivis.



**Figure 7** : Répartition des enfants par maladie héréditaire du métabolisme glucidique.

### Les indications (tableau 2)

Parmi les 45 CGMS, un seul (CGMS N°25) était réalisé à visée diagnostique. Il était réalisé chez le patient N°14 présentant des épisodes de convulsions néonatales révélant des hypoglycémies sur hyperinsulinisme néonatal transitoire (sans biologie moléculaire connue).

Les autres CGMS étaient réalisés à visée thérapeutique dans le cadre du suivi d'une MHM. Ces CGMS étaient réalisés:

- Soit chez un patient présentant une symptomatologie évoquant une hypoglycémie. Par exemple, le patient N°27 suivi pour cytopathie mitochondriale (CGMS N°43) présentait des malaises post-prandiaux avec pâleur cutanée et douleurs abdominales.

- Soit chez un patient asymptomatique pour vérifier l'efficacité d'un traitement. Par exemple, le patient N°22 était suivi pour déficit en VLCAD sous régime diététique et L-carnitine. Il ne présentait pas de symptômes d'hypoglycémie mais le CGMS était réalisé dans le cadre d'un bilan annuel.
- Soit chez un patient dont le traitement a été modifié pour en vérifier la bonne tolérance. Par exemple, le patient N°5 (CGMS N°6), suivi pour hyperinsulinisme modéré par mutation du gène ABCC8, avait interrompu son traitement par diazoxide.

**Tableau 2** : Caractéristiques des CGMS (n = 45)

<b>Caractéristiques</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Durée</b>	Médiane	4 jours	
	Moyenne	4,6 jours	
	Extrêmes	2 – 7 jours	
<b>Pathologies</b>	Hyperinsulinisme	35	77,8%
	Trouble de la $\beta$ -oxydation :	5	11,1%
	- Déficit en VLCAD	(3)	(6,7%)
	- Déficit en SCAD	(1)	(2,2%)
	- Déficit en HMG Co-enzyme A lyase	(1)	(2,2%)
	Cytopathie mitochondriale	1	2,2%
	Glycogénose de type III	2	4,4%
Hypoglycémie fonctionnelle	2	4,4%	
<b>Indications</b>	Thérapeutique	44	97,8%
	Diagnostique	1	2,2%
<b>Anomalies</b>	Hypoglycémies <sup>1</sup>	13	28,9%
	Hyperglycémies ( $\geq 2,0$ g/l)	7	15,6%
	Glycémies limites basses <sup>2</sup>	22	48,9%
	Aucunes	10	22,2%
<b>Problème technique</b>	Oui	25	55,6%
	Non	20	44,4%
<b>Modifications thérapeutiques</b>	Oui	8	17,8%
	Non	37	82,2%

1 : hypoglycémie = glycémie < 0,40 g/l avant 1 an et < 0,50 g/l après 1 an.

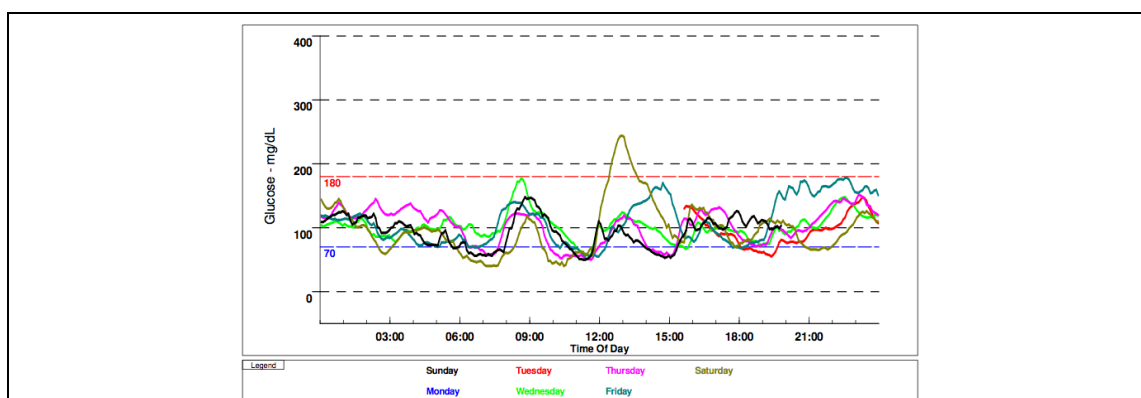
2 : glycémies limites basses : glycémie entre 0,40 et 0,70g/l avant 1 an et entre 0,50 et 0,70 g/l après 1 an.

## Interprétations des enregistrements (tableau 2)

Vingt-neuf enregistrements étaient interprétés comme normaux (64,4% des CGMS). Parmi les 16 enregistrements anormaux (35,6% des CGMS), il y avait, indépendamment, 7 hyperglycémies (35,0% des anomalies; 15,6% des CGMS) et 13 hypoglycémies (65,0% des anomalies; 28,9% des CGMS).

Parmi les 13 CGMS ayant enregistré une hypoglycémie on comptait :

- Onze CGMS réalisés chez des patients suivis pour hyperinsulinisme :
  - 8 formes modérées (6 mutations du gène ABCC8, 1 mutation du gène HNF4A et 1 dont la biologie moléculaire est en cours)
  - 3 formes sévères (figure 8) (2 mutations du gène ABCC8 et 1 dont la biologie moléculaire est en cours).
- Un CGMS réalisé chez le patient N°23 (CGMS N°38) suivi pour un trouble de la  $\beta$ -oxydation (déficit en VLCAD).
- Un CGMS réalisé chez le patient N°27 (CGMS N°43) suivi pour cytopathie mitochondriale.



**Figure 8 :** Patient N°11, CGMS N°20 : Hypoglycémie à 0,40g/l (hyperinsulinisme sévère par deux mutations faux-sens sur le gène ABCC8).

L'hyperglycémie est une glycémie postprandiale supérieure ou égale à 2,0g/l (soit 11 mmol/l) (56). Parmi les 45 enregistrements, 7 CGMS enregistraient une hyperglycémie.

Quatre enregistrements présentaient à la fois une hypoglycémie et une hyperglycémie. Trois de ces CGMS étaient réalisés chez des enfants suivis pour hyperinsulinisme par mutation du gène ABCC8:

- deux formes sévères (patient N°11, CGMS N°20 et ; le patient N°15, CGMS N°27) traitées par octréotide LP)
- une forme modérée (patient N°8, CGMS N°13) traitée par diazoxide.

Le quatrième enregistrement avec une hyperglycémie était réalisé chez le patient N°27 (CGMS N°43) suivi pour cytopathie mitochondriale.

Les trois autres CGMS enregistrant une hyperglycémie étaient réalisés chez un patient suivi pour glycogénolyse de type III mixte (patient N°26, CGMS N°42) et, deux patients suivis pour hyperinsulinismes : une forme sévère (mutation du gène ABCC8 : patient N°7, CGMS N°11) traitée par octréotide LP et, une forme modérée (sans génétique connue : patient N°19, CGMS N°32) traitée par diazoxide.

Parmi les 45 enregistrements, on comptait 22 glycémies limites basses (48,9% de CGMS). Ces dernières ne répondaient pas à la stricte définition de l'hypoglycémie. En effet, elles correspondaient aux glycémies comprises entre 0,40g/l et 0,70g/l chez les enfants âgés de moins de 1 an. Chez les enfants âgés de 1 an et plus, elles correspondaient aux glycémies comprises entre 0,50g/l et



0,70g/l. Parmi ces 22 glycémies limites basses, 19 n'étaient pas accompagnées d'autre anomalie (65,5% des enregistrements normaux, 86,4% des glycémies limites basses). Quinze des glycémies limites basses étaient inférieures à 0,60 g/l (33,3% des CGMS).

### Traitements

- Hyperinsulinisme :
  - Formes modérées :

Les tableaux 3 et 4 récapitulent les traitements des 29 enregistrements réalisés chez les 16 enfants suivis pour hyperinsulinismes modérés.

**Tableau 3** : Hyperinsulinismes modérés sans traitements

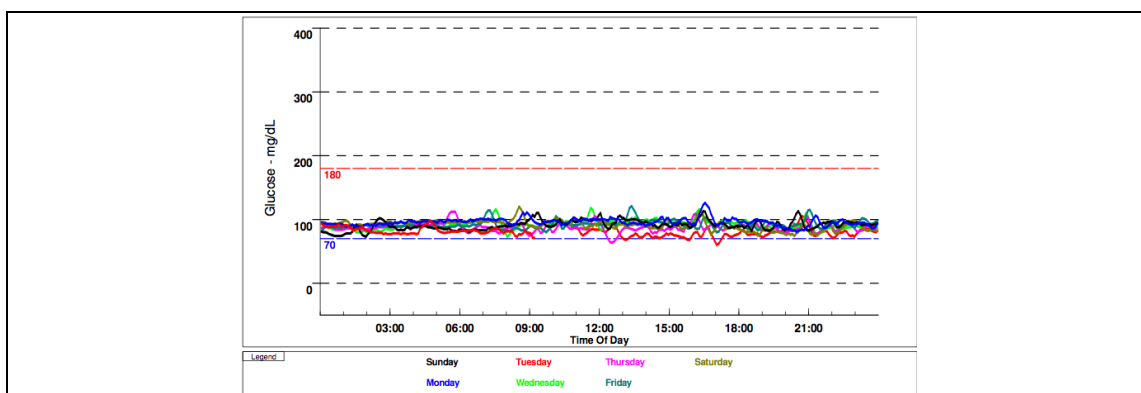
N° CGMS	N° Patient	Biologie moléculaire	Interprétation du CGMS	MODIF
1	1	En cours	Normal	
6	5	ABCC8	Normal	
7			Hypoglycémie à 0,47g/l	
8			Normal	
9			Hypoglycémie à 0,40g/l	
15			Hypoglycémie à 0,47g/l	✓
16	9	ABCC8	Hypoglycémie à 0,42g/l	
22	12	En cours	Normal	
25	14	En cours	Normal	✓
26			Normal	
28	16	En cours	Normal	
32	19	En cours	Hyperglycémie à 2,2g/l	

MODIF : Modifications Thérapeutiques

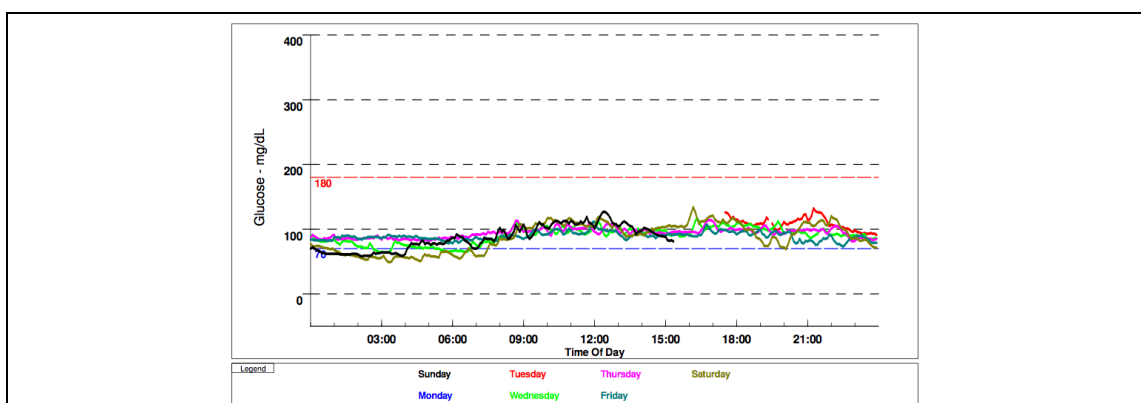
NC : Non communiqué

Parmi eux, 12 CGMS étaient réalisés pour le suivi d'hyperinsulinismes sans traitement (6 sans biologie moléculaire connue et 6 mutations du gène ABCC8). Tous ces patients avaient comme conseil d'éviter le jeûne et de fournir un apport constant de glucose. Il leur était également demandé de surveiller les glycémies capillaires en cas de jeûne ou d'infection.

Par exemple, le CGMS N°22 chez patient N°12, suivi pour hyperinsulinisme néonatale transitoire avec biologie moléculaire en cours était réalisé sans traitement. Ce patient était auparavant équilibré sous diazoxide (CGMS N°21, figure 9). Cependant devant la survenue d'accès de tachycardie sinusale, le traitement par diazoxide était interrompu. Le CGMS N°22 réalisé après l'arrêt du traitement était normal (figure 10).



**Figure 9 :** Patient N°12, CGMS N°21 : Hyperinsulinisme modéré stable sous diazoxide

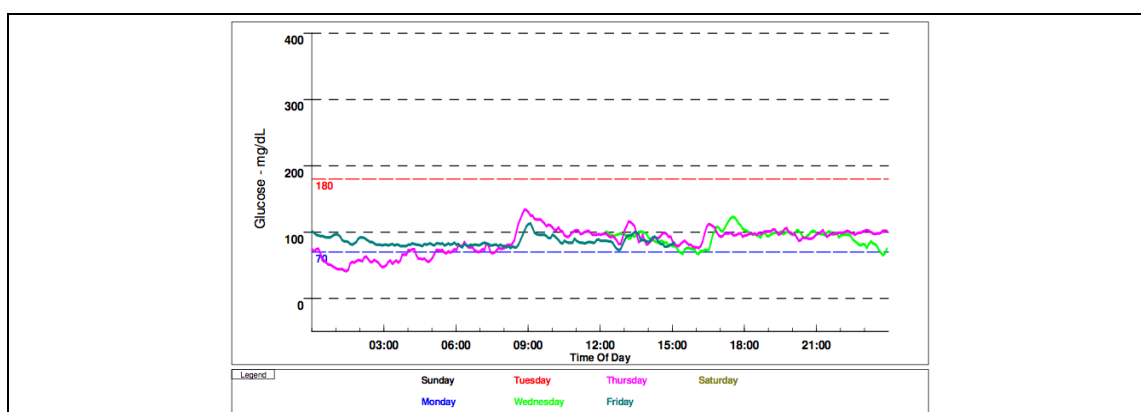


**Figure 10:** Patient N°12, CGMS N°22 : Hyperinsulinisme modéré stable après arrêt du diazoxide

On observait deux modifications thérapeutiques dans le groupe des non-traités :

Le patient N°9 (CGMS N°16, mutation du gène ABCC8 hétérozygote) bénéficiait d'un CGMS lors d'un épisode de gastro-entérite aiguë. L'enregistrement objectivait la survenue d'une hypoglycémie à 0,42g/l. Un traitement médicamenteux par diazoxide était alors introduit. Un CGMS de contrôle devait être programmé ultérieurement.

Le patient N°14 (CGMS N°25, biologie moléculaire en cours) bénéficiait d'un CGMS à visée diagnostique devant des convulsions hypoglycémiques. Le CGMS mettait en évidence une glycémie limite basse à 0,40g/l (figure 11). Un traitement par diazoxide était également introduit. Un contrôle CGMS réalisé un an plus tard était normal. Cependant, entre deux, le traitement avait été interrompu.



**Tableau 3** : Traitements de hyperinsulinismes modérés

N° CGMS	N° Patient	Biologie moléculaire	Ttt	Posologie Diazoxide	Interprétation du CGMS	MODIF
3	3	En cours	D	17 mg/kg/j	Normal	
4			D	5 mg/kg/j	Normal	
5	4	ABCC8	D	4 mg/kg/j	Normal	
10	6	En cours	R		Normal	✓
12	8	ABCC8	D	3 mg/kg/j	Normal	
13			D	2,6 mg/kg/j	Hypoglycémie à 0,41g/l Hyperglycémie à 3,65g/l	
14			D	2,6 mg/kg/j	Hypoglycémie à 0,47g/l	
17	10	En cours	D	4,7 mg/kg/j	Normal	
18			D	4,7 mg/kg/j	Normal	
21	12	En cours	D	10 mg/kg/j	Normal	
23	13	ABCC8	D	4,3 mg/kg/j	Normal	
24			D	NC	Normal	
30	18	En cours	D+R	8,5 mg/kg/j	Normal	
31			D+R	8,2 mg/kg/j	Hypoglycémie inférieure à 0,40g/l	
33	20	HNF4A	D	1,2 mg/kg/j	Normal	
34	21	HNF4A	D	3,2 mg/kg/j	Normal	
35			D	3,2 mg/kg/j	Hypoglycémie à 0,47g/l	

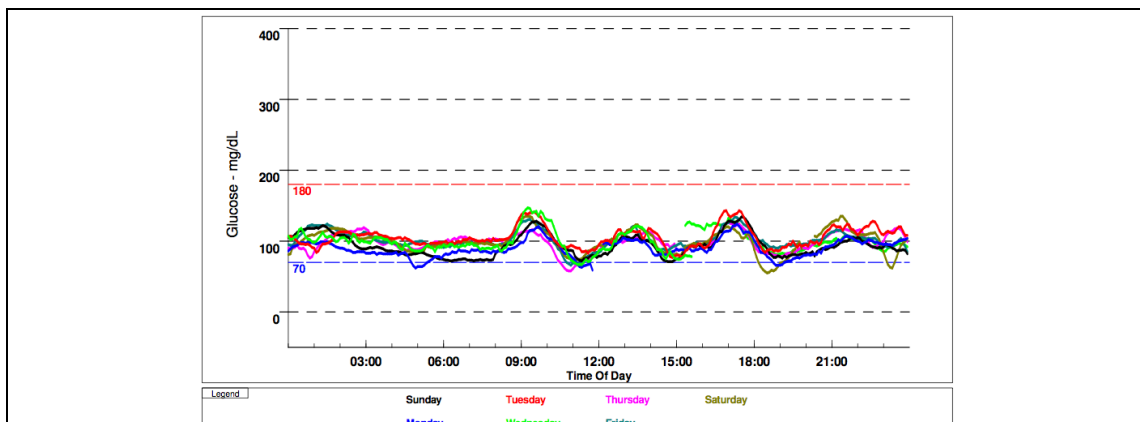
Ttt : Traitements / D : Diazoxide / R : Régime

MODIF : Modifications Thérapeutiques

NC : Non communiqué

Trois CGMS, réalisés chez des enfants suivis pour hyperinsulinisme modéré, étaient réalisés sous traitement diététique.

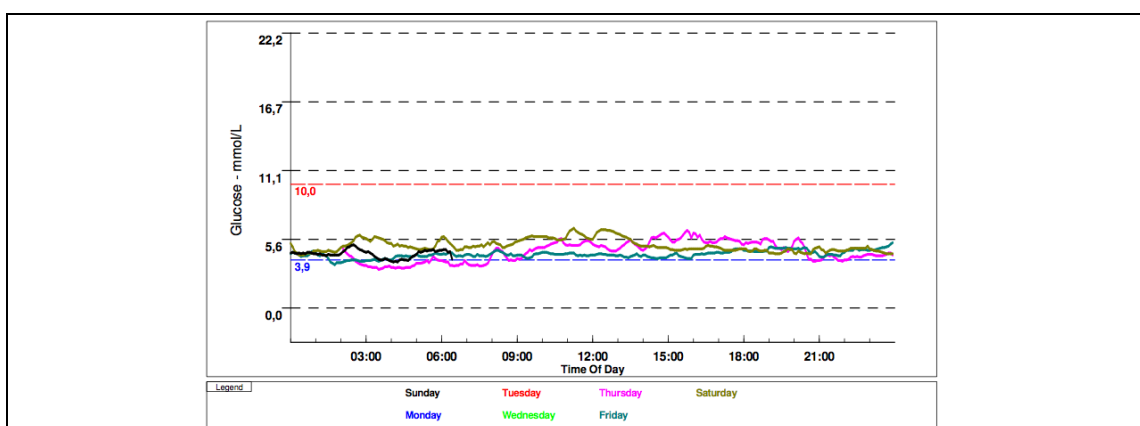
Par exemple, le patient N°6 (CGMS N°10) était suivi pour hyperinsulinisme modéré sans biologie moléculaire connue. Ce patient était traité par régime seul avec une alimentation comportant un polymérique non enrichi et 1g/kg de farine de maïs à la fin de chaque nutrition. Devant un CGMS normal (figure 12), une modification thérapeutique était proposée en arrêtant la farine de maïs. Un CGMS de contrôle devait être programmé ultérieurement.



**Figure 12:** Patient N°6, CGMS N°10 : Hyperinsulinisme modéré équilibré sous régime seul.

Seize enregistrements avaient lieu sous diazoxide chez des hyperinsulinismes modérés dont 6 par mutation du gène ABCC8, 3 par mutation du gène HNF4A et 7 sans biologie moléculaires connue.

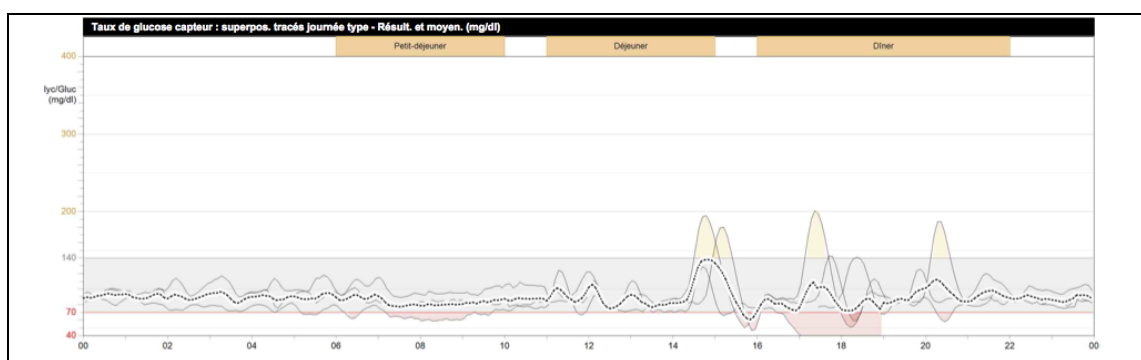
Par exemple, le patient N°10, suivi pour un hyperinsulinisme modéré sans biologie moléculaire connue, était sous diazoxide seul. Ce patient bénéficiait de deux CGMS (CGMS N°17 et 18). Ces derniers, malgré des oublis fréquents du traitement, étaient normaux (figure 13).



**Figure 13:** Patient N°10 (CGMS N°17) : Hyperinsulinisme modéré équilibré sous diazoxide.

Le patient N°18 (CGMS N°30 et N°31) bénéficiait de 2 enregistrements sous régime diététique et diazoxide. Ce patient était suivi pour hyperinsulinisme modéré. Il avait la particularité de développer un hyperinsulinisme alors qu'il était déjà suivi pour mucoviscidose. Son traitement comprenait du diazoxide (à 8,5mg/kg/j pour le CGMS N°30 et 8,2mg/kg/j pour le CGMS N°31), un régime particulier (farine de maïs à 0,8g/kg/repas) en plus de son traitement pour la mucoviscidose.

La diminution de la posologie entre les deux enregistrements était due à la prise de poids du patient. Le CGMS N°31 objectivait une hypoglycémie inférieure à 0,40g/l. Cependant une erreur de choix de matériel (figure 14) faisait que les résultats ne pouvaient pas être exploités et il n'était pas effectué de modification thérapeutique.



**Figure 14:** interprétation d'une fausse hypoglycémie devant une erreur de choix de matériel : pas de modification thérapeutique

Enfin la posologie médiane de diazoxide était de 4,5 mg/kg/j (moyenne à 6,1mg/kg/j). Elle variait de 1,2mg/kg/j (hyperinsulinisme par mutation du gène HNF4A) et 17mg/kg/j (hyperinsulinisme sans biologie moléculaire connue). En effet, 2 enfants étaient suivis pour hyperinsulinisme par mutation sur le gène HNF4A  $\alpha$  homozygote. Les posologies de diazoxide administrées à ces deux enfants étaient en deçà des posologies recommandées (5 à 15mg/kg/j) avec :

- 1,2 mg/kg/j pour le patient N°20 (CGMS N°33)
- 3,2 mg/kg/j pour le patient N°21 (CGMS N°34 et 35).

▪ Formes sévères :

Le tableau 5 récapitule les traitements des 6 enregistrements réalisés chez les 5 enfants suivis pour hyperinsulinismes sévères. Tous étaient sous octréotide LP. Il s'agissait de 4 hyperinsulinismes par mutation du gène ABCC8 et un hyperinsulinisme sans biologie moléculaire connue.

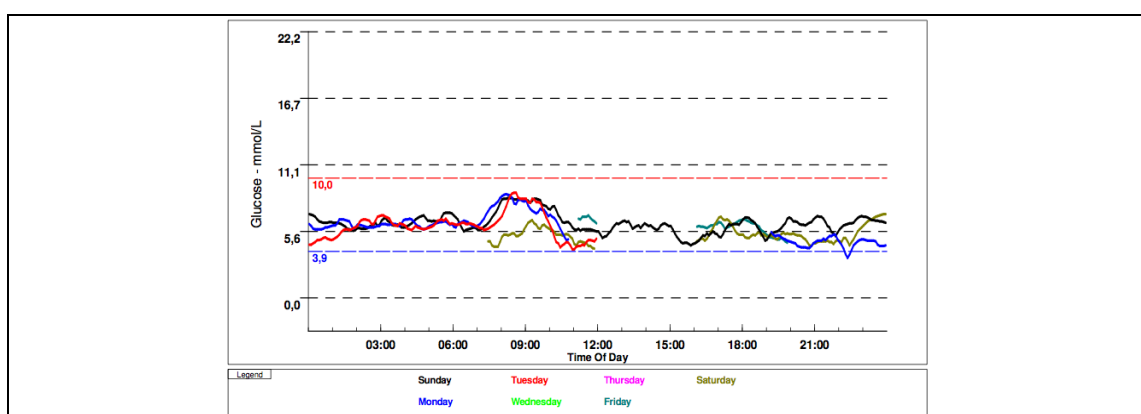
**Tableau 5:** Traitements des patients suivis pour hyperinsulinismes sévères

N° CGMS	N° Patient	Biologie moléculaire	Traitement (posologies)	Interprétation du CGMS	MODIF
2	2	En cours	Octréotide LP (0,42mg/kg/mois)	Hypoglycémie inférieure à 0,40g/l	
11	7	ABCC8	Octréotide LP (NC)	Glycémie limite basse à 0,40g/l Hyperglycémie à 2,15 g/l.	
19	11	ABCC8	Octréotide LP (2mg/kg/mois) Régime	Glycémie limite basse à 0,40g/l	✓
20			Octréotide LP (1,9mg/kg/mois) Régime	Hypoglycémie à 0,40g/l Hyperglycémie à 2,44g/l	✓
27	15	ABCC8	Octréotide LP (0,65mg/kg/mois)	Hypoglycémie inférieure à 0,40g/l Hyperglycémie à 2,21g/l	
29	17	ABCC8	Octréotide LP (1,1mg/kg/mois)	Glycémie limite basse à 0,59g/l	

MODIF : Modifications thérapeutiques

NC : Non communiqué

Par exemple, le patient N°17 (CGMS N°29), était suivi pour hyperinsulinisme par mutation du gène ABCC8 (forme diffuse). Il recevait de façon mensuelle de l'octréotide LP par voie intramusculaire profonde à la posologie de 1,1mg/kg/mois. Ce patient présentait une atteinte sévère nécessitant également le suivi d'un régime particulier consistant en une nutrition entérale à débit continu nocturne et discontinu la journée (avec des bolus de farine de maïs le matin, le midi et au goûter) (figure 15).

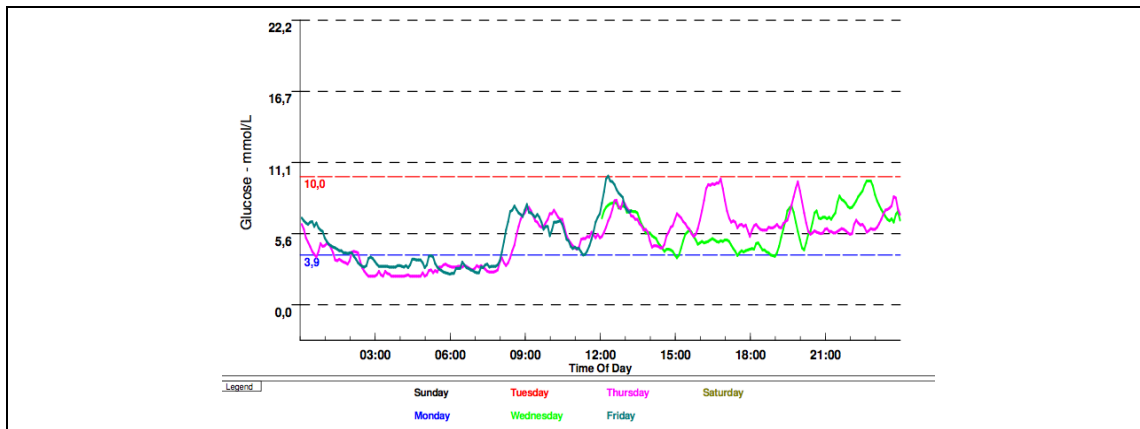


**Figure 15:** Patient N°17, CGMS N°29 : Hyperinsulinisme sévère équilibré sous octréotide LP et régime diététique.

Dans ce groupe on observait deux modifications thérapeutiques, toutes deux chez le patient N°11 suivi pour hyperinsulinisme par mutation sur le gène ABCC8 sous la forme diffuse résistant au diazoxide.

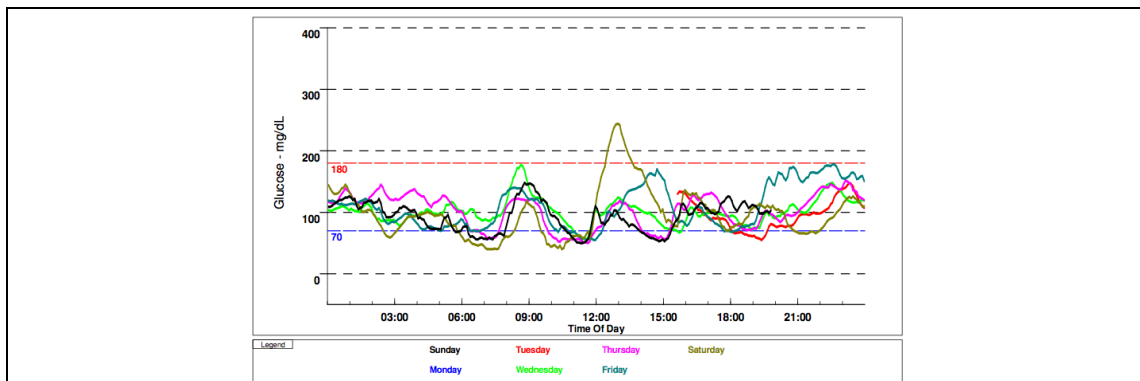
Le CGMS N°19 (figure 16) était réalisé lors d'un essai de sevrage en octréotide sous-cutanée en continue et relai par octréotide LP intramusculaire. On observait sur cet enregistrement une glycémie limite basse à 0,40g/l entre 3h et 8h. Le traitement par octréotide en continue était reconduit.





**Figure 16:** Patient N°11, CGMS N°19 : Glycémies limites basses à 0,40 g/l entre 3h et 8h : échec de l’arrêt de la l’octréotide en continue.

Le CGMS N° 20 était réalisé 8 mois plus tard. Le relai de l’octréotide en continue par l’octréotide LP intramusculaire avait été fait entre les deux CGMS. Pour cela une introduction de farine de maïs avait été nécessaire. Devant des troubles de l’oralité, le patient nécessitait la pose d’une gastrostomie. Un CGMS était réalisé un mois après l’intervention. On observait sur l’enregistrement la répétition de glycémies limites basses chaque jour à midi et également la survenue d’une hypoglycémie à 0,40 g/l (figure 17). Un bolus de 1g/kg de farine de maïs en fin de nutrition à 8h était ajouté au traitement. Un CGMS de contrôle était en cours de programmation.

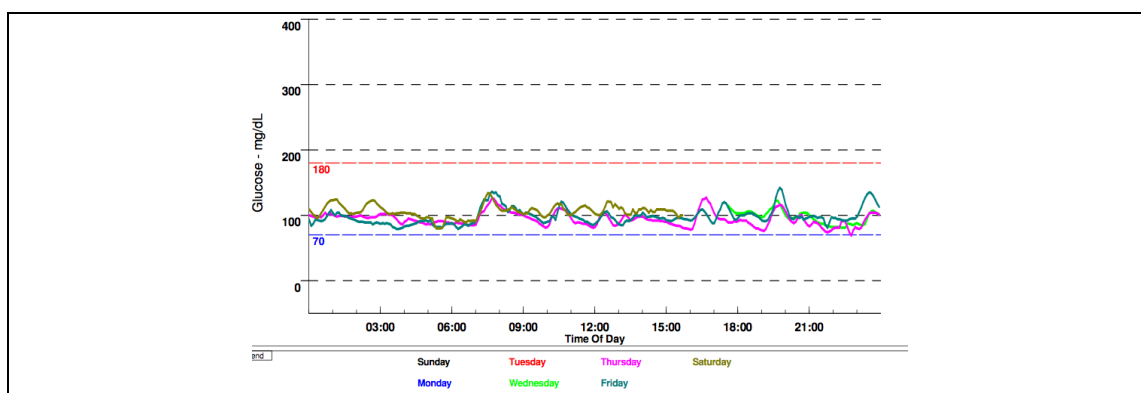


**Figure 17:** Patient N°11, CGMS N°20 : Hypoglycémie à 0,40g/l à 12h.

La posologie médiane d'octréotide LP était de 1,1mg/kg/mois et variait de 0,65mg/kg/mois (patient âgé de 11ans et demi) et 2 mg/kg/mois (patient âgé de 9 mois).

#### - Glycogénose

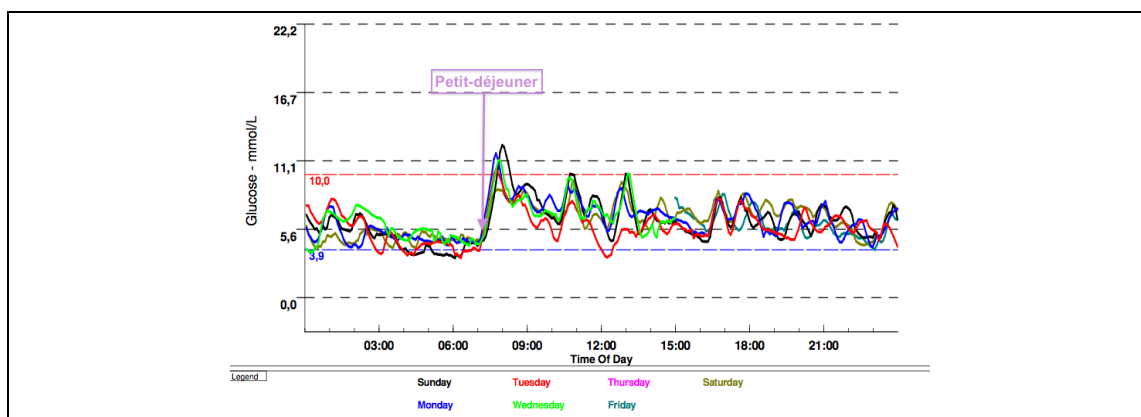
Dans notre cohorte, on observait un patient (patient N°26) suivi pour glycogénose (CGMS N°41 et 42). Il s'agissait d'une glycogénose de type 3 mixte hépatique et musculaire. Il était traité par régime seul. Ce régime comportait un apport majoré en calories (60kcal/kg/j) avec une répartition habituelle (15% de protéines, 30% de lipides et 50% de glucides). Des apports en glucose constants répartis sur les 24h et l'administration de farine de maïs au coucher permettaient d'obtenir un CGMS N°41 normal en février 2011.



**Figure 18** : Patient 26, CGMS N°41 : Glycogénose équilibré sous traitement diététique.

Un second CGMS était réalisé en avril 2013 (CGMS N°42). Entre les deux CGMS l'adaptation du régime avait été réalisée à partir de l'auto-surveillance par glycémies capillaires. De plus le régime était fréquemment modifié par les parents de l'enfant qui augmentaient les apports en glucose en cas de glycémies limites basses à l'auto-surveillance. De ce fait, les apports en glucose avaient beaucoup été augmentés au petit-déjeuner. On observait alors la répétition de pics

hyperglycémiques après le petit-déjeuner que l'auto-surveillance n'avait pas permis de mettre en évidence. L'apport quotidien en glucose avait été maintenu à l'identique mais sa répartition dans la journée avait été modifiée en diminuant les apports du matin et en augmentant ceux de la collation de 10h. Un CGMS de contrôle devait être programmé ultérieurement.



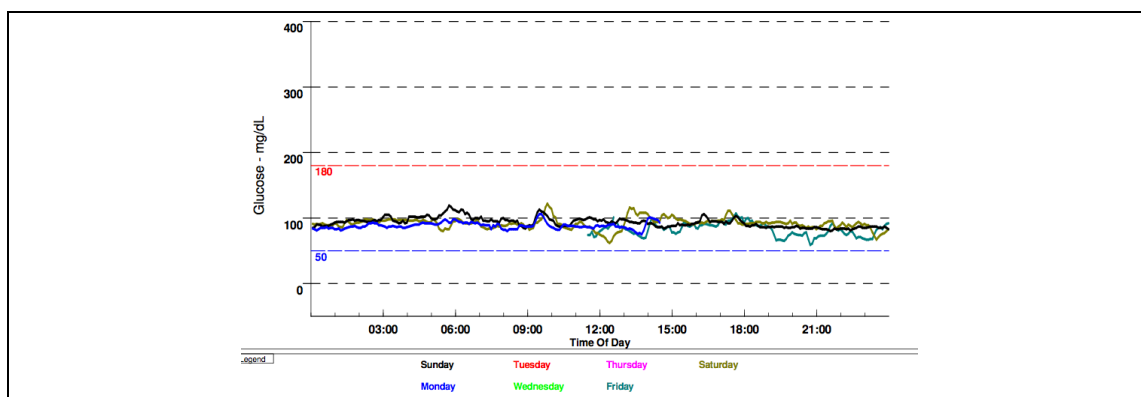
**Figure 19:** Patient 26, CGMS N°42 : Glycogénose, hyperglycémies postprandiales sous traitement diététique.

- Anomalies de la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres
  - Déficit en VLCAD :

Deux patients de notre échantillon étaient suivis pour un déficit en VLCAD. Le patient N°22 suivait un régime apportant 0,4g/kg de farine de maïs le soir et supplémenté par du Liprocil® et de la L-carnitine. Un CGMS (CGMS N°36) réalisé dans le cadre d'un bilan annuel était normal. Il n'a donc pas été introduit de traitement par corps cétoniques.

Le patient N°23 suivi également pour déficit en VLCAD suivait un régime similaire. Son traitement diététique comportait du lait enrichi en triglycérides à chaînes moyennes (MONOGEN®), enrichi à la dextrine maltose et au Liprocil®. Cette composition était répartie en plusieurs biberons répartis dans la journée ainsi qu'un nutrition entérale nocturne à débit continu. Les repas étaient

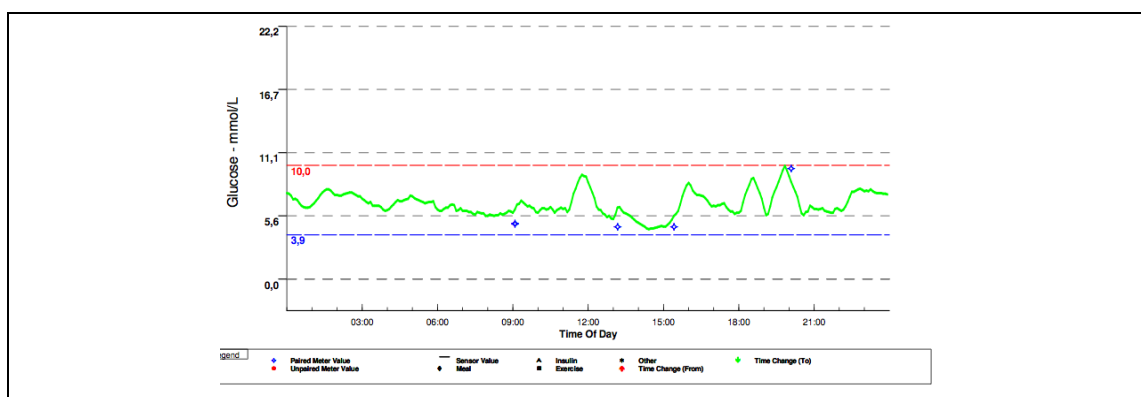
également enrichis en farine de maïs. Le patient était également sous L-carnitine et 3-hydroxy-butyrate. Le CGMS N°37 (figure 20) montre l'absence d'hypoglycémie obtenue sous ce traitement.



**Figure 20:** Patient N°23, CGMS N°37 : VLCAD équilibré sous régime diététique

- Déficit en HMG-CoA lyase

Le patient N°25 (CGMS N° 40) était suivi pour déficit en HMG-CoA lyase découvert à 48h de vie sur une acidose métabolique. Ce patient suivait un régime particulier contrôlé en protéines (1,5g/kg/j) réparties sur les 24h avec une nutrition entérale nocturne. Ce patient était également sous L-carnitine et sous bicarbonate de sodium. Le CGMS N°40 (figure 21) réalisé sous ce traitement était normal. Une nouvelle répartition des protéines dans la journée était prescrite afin d'arrêter l'apport de protéines par nutrition entérale nocturne. Un CGMS de contrôle devait être programmé.



**Figure 21:** Patient N°25, CGMS N°40 : Déficit en HMG-CoA lyase équilibré sous régime contrôlé en protéines et en lipides et sous L-carnitine.

- Déficit en SCAD :

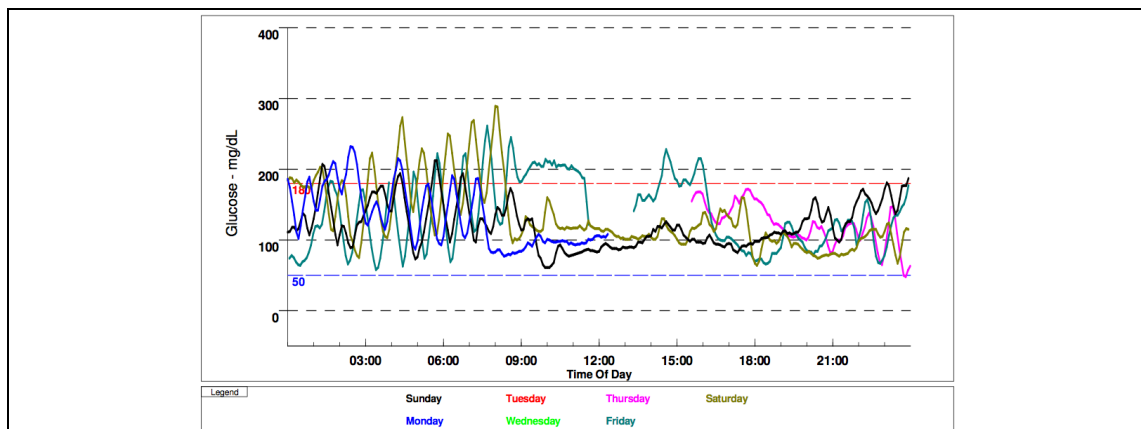
Dans notre échantillon, un enfant (patient N°24) était suivi pour un déficit en SCAD. Ce dernier était asymptomatique au moment où le CGMS était réalisé (CGMS N°39). Ce patient ne suivait alors aucun traitement. Cependant les consignes de surveillance habituelles étaient mises en place : avec réalisation d'un auto-surveillance glycémique en cas de symptômes d'hypoglycémie ou en cas de catabolisme métabolique et réalisation d'un resucrage si nécessaire.

- Cytopathie mitochondriale

Un patient était suivi pour cytopathie mitochondriale sans preuve génétique (patient N°27, CGMS N°43). Les explorations réalisées mettaient en évidence un déficit en complexe I de la chaîne respiratoire (sur le foie), un déficit en complexe IV (sur le muscle) et pas de déficit sur les fibroblastes. Son traitement diététique correspondait en une alimentation entérale sur gastrostomie devant des troubles de l'oralité. Ce régime comportait du lait hypercalorique (Nutriny Energy®) apportant 66cal/kg/j. Son traitement comportait également du bicarbonate de sodium, de la L-carnitine et de la Décorenone ® (ubidecarenone).

Le patient subissait une intervention de Nissen pour reflux gastro-oesophagien sévère. Il présentait des épisodes de pâleur cutanée avec douleurs abdominales et sueurs en postprandial au décours de cette intervention. Le CGMS N°43 était réalisé à la recherche d'une hypoglycémie. Il confirmait la survenue d'une hypoglycémie ponctuelle très modérée à 0,48g/l à minuit pendant la nutrition entérale. On observait surtout la répétition de pics hyperglycémiques avec une grande fluctuation des glycémies. Un dumping syndrome était alors

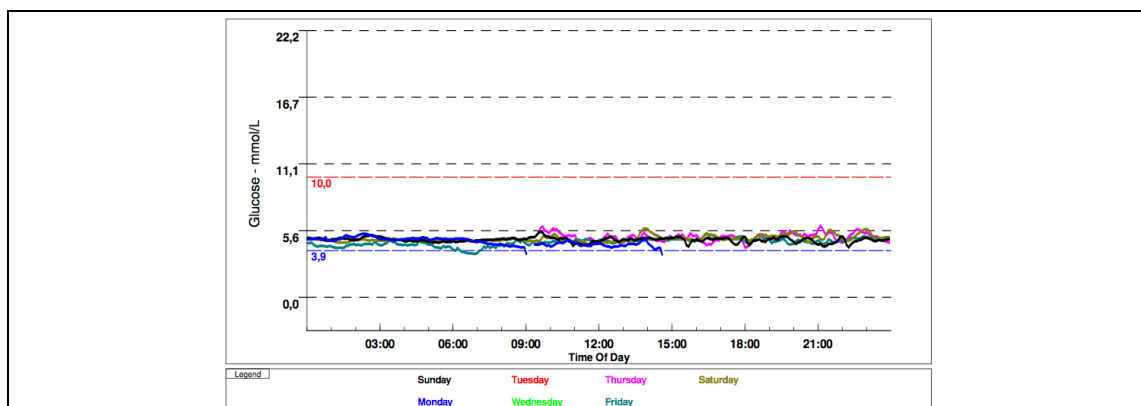
suspecté. Un traitement par farine de maïs était introduit à la posologie de 1g/kg en début de nutrition entérale nocturne (figure 22). Un CGMS de contrôle était en cours de programmation.



**Figure 22:** Patient N°27, CGMS N°43 : Dumping syndrome après chirurgie oesophagienne chez un enfant suivi pour cytopathie mitochondriale

- Hypoglycémie fonctionnelle

Deux patients étaient suivis pour hypoglycémie fonctionnelle. Leurs traitements comportaient des consignes de surveillance et l'interdiction au jeûne. Le premier patient n'avait pas de régime particulier et connaissait bien les consignes de resucrage (Patient N°28, CGMS N°44, figure 23). Le second patient (Patient N°29, CGMS N°45) présentait des troubles du comportement alimentaire et suivait un traitement diététique. Il s'agissait de l'administration de farine de maïs le soir. Ces deux enregistrements étaient normaux.



**Figure 23:** patient N° 28, CGMS N°46 : Hypoglycémie fonctionnelle équilibré sans traitement.

### Modifications thérapeutiques

Le traitement des patients était modifié après 8 des 45 enregistrements (17,8%). Le tableau 6 récapitule les modifications thérapeutiques.

**Tableau 6** : Modifications thérapeutiques (n= 8)

N° CGMS	N° Patient	Pathologie	Résultat CGMS	Modification thérapeutique
10	6	Hyperinsulinisme modéré	Normal en dehors de glycémies limites basses 0,58 g/l à 11h	Arrêt de la farine de maïs
15	9	Hyperinsulinisme modéré	Hypoglycémie à 0,42 g/l à des heures variables (15h, 18h, 21h)	Introduction diazoxide
19	11	Hyperinsulinisme sévère	Glycémie limite basse à 0,40 g/l de 3h à 8h (échec arrêt octréotide en continu)	Réintroduction octréotide en continu
20			Hypoglycémie à 0,40 g/l à 12h (contrôle après pose gastrostomie)	Ajout bolus de farine de maïs à 8h
25	14	Hyperinsulinisme modéré	Glycémie limite basse à 0,40 g/l de 0 à 3h	Introduction diazoxide
40	25	Déficit en HMG-CoA lyase	Normal	Modification répartition des protéines dans la journée
42	26	Glycogénose type 3	Hyperglycémies répétées après le petit déjeuner Glycémie limite basse à 0,58g/l	Modification répartition des glucides dans la journée
43	27	Cytopathie mitochondriale	Hyperglycémies de 2h à 8h Hypoglycémie à 0,48 g/l à 0h	Introduction de farine de maïs

On observait :

- Cinq modifications diététiques : deux ajouts de farine de maïs, un arrêt de farine de maïs, une nouvelle répartition des protéines dans la journée et, une nouvelle répartition des glucides dans la journée.
- Trois modifications médicamenteuses, chez des patients suivis pour hyperinsulinisme : deux introductions de diazoxide et, une réintroduction d'octréotide sous-cutanée après échec de sevrage.

Dix des hypoglycémies n'étaient pas à l'origine de modification thérapeutique. Deux absences de modification émanaient de contextes cliniques particuliers :

- Un problème d'observance thérapeutique était observé chez un enfant suivi pour hyperinsulinisme modéré (Patient N°9, CGMS N°15) et avec un entourage peu fiable : On observait une hypoglycémie modérée à 0,47g/l sur le tracé. Le CGMS était considéré comme normal par l'équipe soignante.
- Un contexte de catabolisme métabolique était observé chez un enfant suivi pour déficit en VLCAD (Patient N°23, CGMS N°38) avec un CGMS initialement prévu dans le cadre d'un bilan annuel. Cependant après la réalisation d'un lavement rectal (préparation pour une manométrie anorectale), l'enfant présentait des vomissements et des douleurs abdominales. Le CGMS était maintenu et révélait la survenue d'une hypoglycémie à 0,40g/l. Devant le contexte de stress intercurrent, les résultats du CGMS n'étaient pas pris en compte dans la prise en charge du patient et devait être contrôlé ultérieurement.

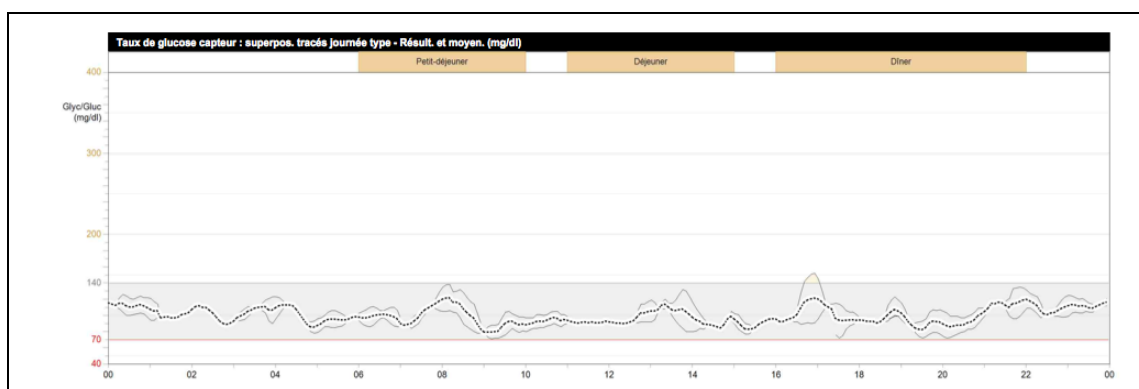
Parmi les 13 CGMS ayant enregistré une hypoglycémie, 8 interprétations étaient perturbées par des problèmes techniques. Seuls 5 diagnostics d'hypoglycémie étaient exploitables (38,5% des hypoglycémies). Parmi ces 5 hypoglycémies seules 3 étaient à l'origine d'une modification thérapeutique et deux hypoglycémies étaient négligées devant le contexte clinique.



### Problèmes techniques (tableau 2)

Des problèmes techniques ont été observés dans 25 enregistrements soit 55,6 % des enregistrements. Ils correspondaient à 3 débranchements accidentels d'appareil (6,7% des CGMS), 5 erreurs de modèle de CGMS (11,1% des CGMS) et, 17 calibrations insuffisantes provoquant de mauvaises corrélations entre les glycémies capillaires et les glycémies interstitielles (37,8% des CGMS). Parmi ces erreurs de calibrations, 11 n'ont pas eu de répercussion sur l'interprétation du CGMS.

Les erreurs de choix de modèle de CGMS sont uniquement dus à l'utilisation du CGMS de la marque Medtronic® qui comme nous l'avons vu précédemment ont un seuil de détection des hypoglycémies insuffisamment bas (figure 24). Ces problèmes techniques sont à l'origine d'erreur de dépistage d'hypoglycémies. Il est donc important de les noter pour ne pas sous-évaluer le nombre d'hypoglycémies.



**Figure 24** : Exemple de tracé Medtronic® (CGMS N°31- Patient N°18) n'explorant pas les glycémies inférieures à 0,40 g/l.

Dans 8 cas des problèmes techniques étaient à l'origine d'absences de modification thérapeutique malgré l'interprétation d'hypoglycémie au CGMS. Le tableau 7 les détaille. Tous ces patients étaient suivis pour hyperinsulinisme

**Tableau 7** : Problèmes techniques à l'origine d'hypoglycémie

N° CGMS	N° Patient	Hyperinsulinisme	Résultat CGMS	Problèmes techniques
2	2	sévère	Hypoglycémie < 0,40g/l	CGMS Medtronic® Calibration insuffisante
7	5	modéré	Hypoglycémie à 0,47g/l	Débranchement
9			Hypoglycémie à 0,40g/l	Débranchement
13	8	modéré	Hypoglycémie à 0,41g/l Hyperglycémie à 3,65g/l	Calibration insuffisante
14			Hypoglycémie à 0,47g/	Calibration insuffisante
27	15	sévère	Hypoglycémie < 0,40g/l	CGMS Medtronic®
31	18	modéré	Hypoglycémie < 0,40g/l	CGMS Medtronic®
35	21	modéré	Hypoglycémie à 0,47g/l	Calibration insuffisante

L'absence de modification thérapeutique malgré l'existence d'une hypoglycémie à l'interprétation était due à :

- Trois erreurs de choix de CGMS (CGMS Medtronic® non adapté aux MHM) : chez le patient N°2 (CGMS N°2) et le patient N°15 (CGMS N°27) suivis pour hyperinsulinisme sévère et chez le patient N°18 (CGMS N°31) suivi pour hyperinsulinisme modéré ;
- Quatre calibrations insuffisantes (nombre de glycémies capillaires quotidiennes insuffisant) : chez le patient N° 8 (CGMS N°13 et 14) et le patient N°21 (CGMS N°35) suivis pour hyperinsulinisme modéré et chez le patient N°2 (CGMS N°2) suivi pour hyperinsulinisme sévère.
- Deux débranchements du matériel chez le patient N°5 (CGMS N°7 et 9)

## DISCUSSION

### Résultats principaux

Le but de notre étude était de faire l'état des lieux sur les prescriptions des CGMS dans les MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies au CHRU de Lille. Dans notre cohorte, seul un enregistrement était effectué à visée diagnostique. Le CGMS est donc utilisé comme un outil de surveillance thérapeutique plus que de diagnostic. De multiples études ont déjà démontré l'intérêt du maintien d'une normoglycémie dans la prise en charge des MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies (14,16,21). Ce maintien est possible grâce à différents traitements et à des consignes de surveillance comportant des glycémies capillaires et depuis 4 ans des CGMS.

Le CGMS est utilisé en pratique courante chez les patients diabétiques (57,58) depuis une dizaine d'année. L'intérêt du CGMS a été montré à plusieurs reprises dans le suivi des patients présentant un diabète insulino-dépendant (54,57,59). Le CGMS est un outil de surveillance ayant une bonne corrélation avec l'hémoglobine glyquée qui est jusqu'à présent l'examen de référence pour le suivi de cette maladie (54). Son intérêt chez les patients suivis pour diabète de type 1 était étudié dès 2001 dans le travail de Melki et coll. (60). Ces derniers décrivaient le CGMS comme un outil permettant le dépistage des hypoglycémies non ressenties, la caractérisation des fluctuations glycémiques et, l'identification de conduites inadaptées. L'indication du CGMS était évaluée dans un rapport, demandé par la Société française d'endocrinologie et l'association de langue

française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques et, publié par l'HAS en octobre 2006 (61). Ce rapport consistait en une méta-analyse de 7 études contrôlées randomisées et 6 séries de cas prospectives ayant permis de mettre en évidence deux indications principales à réaliser un CGMS en diabétologie. Il s'agissait du contrôle métabolique déséquilibré et de la détermination des déviations glycémiques (essentiellement les hypoglycémies) suspectées ou asymptomatiques. Ainsi le CGMS est très souvent prescrit en cas de diabète déséquilibrés et pour dépister les hypoglycémies nocturnes. Cependant il ne peut pas remplacer l'auto-surveillance par glycémies capillaires. Le CGMS y est également décrit comme étant un outil thérapeutique aidant l'adaptation du traitement comme l'introduction d'une insulinothérapie sous-cutanée en continu par pompe à insuline. Le CGMS peut être également un outil pédagogique pour améliorer l'observance thérapeutique. Toutes ces études étaient réalisées chez l'adulte. L'utilisation du CGMS chez les enfants diabétiques n'est pas protocolisée. Elle varie d'une équipe soignante à une autre. Au CHRU de Lille son indication principale est le diabète déséquilibré et notamment avant la mise en place d'une insulinothérapie continue par pompe à insuline.

Par extension, il semblait raisonnable de proposer aux malades présentant une anomalie endogène de sécrétion d'insuline la réalisation d'un CGMS dans le cadre de leur suivi. Cependant le CGMS n'est pas un outil de pratique courante dans le suivi des MHM à risques d'hypoglycémies. Au CHRU de Lille, les premiers CGMS ont été prescrits par les métaboliciens pédiatres en 2010 pour le suivi d'enfants atteints d'hyperinsulinisme congénital. Ceci explique la grande prépondérance des hyperinsulinismes dans notre étude (33 enfants dans le Nord-Pas-de-Calais. En 2009 son incidence était estimée à 1 sur 30 000 à 50 000

naissances en France (62). En mai 2014 sa prévalence était estimée à 20/100 000 (63)). En effet, dans notre étude, environ trois quarts des CGMS ont été prescrits dans le cadre du suivi d'un hyperinsulinisme. L'intérêt des CGMS dans le suivi des hyperinsulinismes a déjà été étudié. L'équipe indienne de MD Saif et coll (64) a publié en 2013 un cas où le CGMS était utilisé comme outil de surveillance glycémique chez un nourrisson de 2 mois atteint d'hyperinsulinisme congénital résistant au traitement médicamenteux dans l'attente d'une pancréatectomie (15,64). De plus l'équipe de Alberto Maran et coll. (65) a déjà publié en 2004 l'intérêt du CGMS chez les patients non diabétiques tels que ceux suivis pour hyperinsulinisme.

Dans notre cohorte, un enfant souffrait de glycogénose de type III mixte. Cet enfant avait bénéficié de 2 CGMS. Un des tracés confirmait un bon équilibre des glycémies sous régime particulier. Le régime évitait la survenue d'hypoglycémie et corrigeait toute hyperlipidémie. Un second tracé prouvait que le CGMS pouvait être un bon outil aidant l'adaptation thérapeutique. L'intérêt du CGMS dans la surveillance des patients atteints de glycogénose a déjà été publié : Alberto Maran et coll. ont évoqué en 2004 l'utilité du CGMS dans les glycogénoses (65) chez 6 enfants suivis pour glycogénoses. Les CGMS permettaient le dépistage d'hypoglycémies asymptomatiques. White et coll. (66) ont étudié en 2011 l'intérêt des CGMS chez 23 patients souffrants de glycogénoses de plusieurs types. L'intérêt majeur dans cette étude était de comparer les enregistrements des jours de semaine à ceux réalisés en week-end. Ainsi il était proposé un schéma thérapeutique différent en fonction du jour de la semaine et des activités. Cette équipe propose d'intégrer le CGMS dans le bilan annuel de surveillance des patients atteints de glycogénoses afin d'adapter leur prise en charge. Les travaux

de CS Kasapkara et coll. (67) en 2013 et E. Hershkovitz et coll. (68) en 2001 ont étudié l'intérêt des CGMS chez des enfants suivis pour glycoséoses. Kasapkara et coll. ont étudié 16 enfants suivis pour glycoséoses et ayant bénéficié d'un CGMS. Hershkovitz et coll. ont étudié les CGMS réalisés chez 4 enfants suivis pour glycoséoses de type Ia. Ces deux études mettaient en évidence une bonne corrélation entre les glycémies interstitielles et les glycémies capillaires. Les CGMS permettaient de dépister des hypoglycémies asymptomatiques notamment nocturnes et des hyperglycémies postprandiales. Enfin ils étaient à l'origine d'une adaptation thérapeutique.

Notre travail était le premier à étudier l'intérêt des CGMS dans toutes les MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies. Elle était aussi la première à observer les modifications thérapeutiques réalisées au décours de ces CGMS. Elle mettait en évidence 8 modifications thérapeutiques. En écartant tous les problèmes techniques (erreur de choix de matériel, mauvaise calibration et débranchement) et 2 contextes cliniques particuliers (infection et problème d'observance), on observait 3 hypoglycémies à l'origine d'une modification thérapeutique. Il y avait une intensification du traitement médicamenteux avec une introduction de diazoxide chez un patient suivi pour hyperinsulinisme modéré et, deux modifications diététiques avec des introductions de farine de maïs chez un patient suivi pour hyperinsulinisme sévère et chez un patient suivi pour cytopathie mitochondriale. Une hyperglycémie était à l'origine d'une nouvelle répartition quotidienne des glucides chez un enfant suivi pour glycoséose de type III. Deux glycémies limites basses étaient également à l'origine de modifications thérapeutiques avec une introduction de diazoxide chez un patient suivi pour hyperinsulinisme modéré et une réintroduction d'octréotide sous-cutanée chez un patient suivi pour

hyperinsulinisme sévère résistant au diazoxide (et correspondant à un échec de relai de l'octréotide continue à l'octréotide LP mensuelle). Enfin, deux CGMS normaux étaient à l'origine d'un allègement du traitement (arrêt de la farine de maïs chez un patient suivi pour hyperinsulinisme modéré et, nouvelle répartition des apports protéiques quotidiens chez un patient suivi pour déficit en HMG-CoA lyase). Le CGMS permet également de contrôler le bon équilibre glycémique et notamment l'absence d'hypoglycémie nocturne chez 26 patients pour lesquels les enregistrements étaient normaux et les traitements étaient maintenus à l'identique. Le CGMS est donc un outil de surveillance thérapeutique et, d'adaptation thérapeutique, très intéressant permettant une prise en charge optimale des maladies héréditaires du métabolisme pourvoyeuses d'hypoglycémies.

### **Intérêt de notre étude**

La force de notre étude est qu'elle incluait toutes les MHM à risque d'hypoglycémies. Ce recueil rétrospectif n'a pas influencé les pratiques des pédiatres métaboliciens. Notre étude étudiait la plus grosse cohorte, connue de la littérature, d'enfants suivis dans un centre de référence de maladies métaboliques ayant bénéficié d'un CGMS. Les autres études déjà publiées incluaient un nombre plus faible d'enfants et de CGMS. L'annexe 3 compare la bibliographie des études analysant l'indication du CGMS dans les maladies héréditaires du métabolisme responsables d'hypoglycémie.

Le CHRU de Lille est le centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme pédiatriques du Nord-Pas-de-Calais. Dans ce centre sont suivis 94 enfants pour des hypoglycémies dont le diagnostic métabolique a été posé :

- Trente-trois enfants sont suivis pour hyperinsulinisme,

- Huit enfants souffrent d'anomalies de la glycogénolyse correspondant à 8 glycogénoses (6 de type Ia, 1 de type Ib et 1 de type III),
- Deux enfants souffrent d'anomalies de la néoglucogénèse correspondant à 1 déficit en Fructose-1,6-biphosphatase et, 1 déficit en pyruvate carboxylase,
- Cinquante et un enfants souffrant de troubles de la  $\beta$ -oxydation dont 8 déficits en CPT2, 1 déficit en translocase, 8 déficits en VLCAD, 13 déficits en MCAD, 12 déficits en SCAD, 7 déficits en HMG-CoA lyase et 2 anomalies de la cétolyse.

Environ 50 enfants sont suivis pour hypoglycémie fonctionnelle. Cependant, pour un certain nombre d'entre eux le bilan étiologique est encore en cours. Enfin, 80 enfants sont suivis pour une cytopathie mitochondriale mais tous ne présentent pas des hypoglycémies. Durant la période de l'étude, sur cette centaine d'enfants, seuls 29 ont bénéficié d'un CGMS. On peut supposer que les enfants ayant bénéficié d'un CGMS étaient ceux pour lesquels une surveillance accrue de la glycémie était nécessaire.

Une des contraintes à la réalisation d'un CGMS est son coût. En effet, chez les patients diabétiques, il est habituellement à la charge du patient. Ce problème a été évoqué dans les articles de Vazeou (69), et dans l'étude de Aribi-Medjari et coll. (70). Pour pallier à un biais d'inclusion constitué par les frais engendrés par la réalisation d'un CGMS, le prestataire Vitalaire® fournissait gratuitement les CGMS aux patients choisis par les métaboliciens pédiatriques du CHRU de Lille.



Le résultat principal de notre étude était d'avoir mis en évidence 13 hypoglycémies dont 3 sans problèmes techniques et en dehors de contexte clinique particulier (problème d'observance et catabolisme infectieux). Il est également très intéressant de constater que le fait d'observer des hypoglycémies modifiait la prise en charge des patients. Les autres données de la littérature étudiaient l'intérêt des CGMS dans le dépistage des hypoglycémies mais aucunes n'étudiaient comme notre étude les modifications thérapeutiques observées au décours du dépistage des hypoglycémies.

Un autre résultat très intéressant de notre étude était de mettre en évidence la grande incidence des problèmes techniques, avec surtout des calibrations insuffisantes et, l'utilisation d'appareils de mesure inappropriés pour mettre en évidence des hypoglycémies chez les enfants suivis pour MHM. Il est indispensable pour ces malades d'utiliser des appareils capables de doser des glycémies inférieures à 0,40g/l.

La calibration est essentielle. Elle permet de rendre les glycémies interstitielles corrélées aux glycémies capillaires en effectuant un échelonnage de ces dernières. Pour cela le prestataire demandait aux patients d'introduire dans le récepteur du CGMS des glycémies capillaires de référence. Le patient devait réaliser une première glycémie de calibration une heure après la pose du CGMS puis toutes les 4 à 6 heures. Pour la nuit, une glycémie de calibration était réalisée au coucher puis au lever. Le groupe de recherche « Diabetes Research In Children Network Study Group » a publié en 2006 une étude sur les facteurs affectant la réalisation des CGMS (71). Ils prouvaient que le schéma avec 4 glycémies capillaires de calibration permettait d'obtenir la meilleure corrélation entre les

glycémies capillaires et les glycémies interstitielles. De plus, afin d'obtenir des résultats les plus fiables possible le prestataire programmait des enregistrements d'une durée moyenne de 4 à 5 jours. Enfin, un carnet devait être tenu pendant l'enregistrement permettant une traçabilité de tout événement ou facteur susceptible d'intervenir dans la fluctuation des glycémies.

### **Limites de notre étude**

Notre étude présente quelques limites : son caractère rétrospectif en fait une étude purement observationnelle. L'effectif des patients, même si il est le plus grand de la littérature pour toutes les MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies confondues, reste limité du fait du caractère monocentrique de l'étude. Le CGMS est une pratique récente dans cette équipe, ce qui limite encore le nombre de malades inclus (3 ans d'inclusion). Cependant cette technique innovante, même si elle a été utilisée chez peu de malades à Lille, n'est pas encore utilisée dans de nombreux de centres de maladies métaboliques.

La modalité de recueil de malades, par le biais du prestataire expose à un risque de biais d'inclusion. Cependant, toutes les demandes de CGMS du CHRU de Lille sont faites auprès de ce prestataire, à l'exclusion d'autres intervenants, limitant ainsi le risque de perte de patients.

Il est difficile de savoir si tous les CGMS étaient prescrits dans les mêmes indications par les 3 pédiatres du service de Maladies Métaboliques du CHRU de Lille. En effet, devant la faible incidence de ces maladies, il est difficile d'établir des recommandations consensuelles. C'est pourquoi la prise en charge de ces patients est éminemment individuelle et peu protocolisée.

Le caractère rétrospectif de l'étude expose également à un problème d'exhaustivité du recueil, et il est possible que certaines modifications thérapeutiques n'aient pas été retranscrites dans le dossier médical des patients.

### **Perspectives**

Les maladies héréditaires du métabolisme pourvoyeuses d'hypoglycémies sont des maladies rares pouvant avoir des conséquences potentiellement graves avec tous les risques de séquelles neurologiques induites par les hypoglycémies répétées. La grande incidence du diabète dans la population générale a permis des avancées techniques importantes dans la surveillance glycémique avec notamment la mise sur le marché d'appareils de mesure continue de glucose interstitiel. L'utilisation du CGMS en pratique courante semble également une avancée dans la surveillance glycémique des patients suivis pour maladies métaboliques.

Notre étude montre l'intérêt de cette mesure pour la surveillance et la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de MHM à risque d'hypoglycémies. Cette étude a les limites d'une étude rétrospectives, et il serait très intéressant de mener une étude prospective, sur un effectif de malades plus important, afin d'évaluer de manière prospective l'intérêt du CGMS dans la prise en charge des patients atteints de MHM à risque d'hypoglycémies.

De plus, le service de Maladies Métaboliques du CHRU de Lille a investi dans un appareil de mesure continue de la glycémie adapté à ces maladies. Ainsi la réalisation des CGMS sera facilitée et, les problèmes techniques secondaires aux erreurs de choix de CGMS seront évités. La disponibilité de cet appareil facilitera la

réalisation d'une étude ultérieure prospective évaluant l'utilité du CGMS dans les MHM. L'annexe 4 est une proposition de fiche d'inclusion que l'on pourrait remplir à chaque utilisation du CGMS du service. Il pourrait également être intéressant de réaliser une étude cas-témoin en comparant notre échantillon à un groupe contrôle constitué par des patients diabétiques.

Avec la faible incidence des maladies métaboliques dans la population générale, il serait intéressant de connaître les pratiques des autres centres de référence de France et voire d'Europe. Un recrutement incluant plus de patients permettrait de mieux évaluer l'impact thérapeutique du CGMS. Des études prospectives réalisées sur de plus grandes populations pourraient aider à établir des recommandations en terme d'indication et de rythme de la surveillance par CGMS. Actuellement les enfants suivis pour hyperinsulinisme bénéficient d'un CGMS tous les 3 à 6 mois en fonction de l'équilibre thérapeutique. Il serait intéressant de savoir si un CGMS annuel peut être suffisant. Les CGMS peuvent également dépister des hyperglycémies, ce qui peut avoir un intérêt dans le suivi de patients atteints de maladies métaboliques à risque de développer un diabète ultérieur, notamment les patients atteints d'une cytopathie mitochondriale (72) et hyperinsulinisme.

Par ailleurs, la prise en charge d'une hypoglycémie dans le contexte des urgences est toujours difficile, avec bien souvent des difficultés dans la réalisation d'un bilan exhaustif sanguin et urinaire. La question de la réalisation d'un CGMS chez les enfants en cours de bilan étiologique pour une hypoglycémie peut être intéressante. Cela permettrait de réaliser un bilan métabolique et hormonal au moment de la récurrence. En effet, la prise en charge actuelle repose sur la réalisation

d'un « cycle glycémique » (réalisation de glycémies capillaires pré-, post-prandiales et guidées sur la clinique). Il peut être difficile de dépister les symptômes de neuroglucopénie, notamment chez les nouveaux-nés et les nourrissons (1). Il serait intéressant d'évaluer l'apport du CGMS dans cette catégorie d'enfants.

Enfin, une étude sur le traitement des formes diffuses d'hyperinsulinismes sévères est en cours au CHRU de Lille. En effet, le service a une prise en charge avant-gardiste qui se veut conservatrice pour ces patients. Elle consiste à éviter les pancréatectomies et leurs complications en administrant de la forme retard d'octréotide intra-musculaire de façon mensuelle. L'étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt de ce traitement. La réalisation des CGMS chez ces patients permettra d'évaluer l'équilibre glycémique obtenu sous ce traitement.

## CONCLUSION

Les maladies héréditaires du métabolisme pourvoyeuses d'hypoglycémies sont responsables d'hypoglycémies répétées pouvant avoir des conséquences graves notamment sur le plan neurologique. L'intérêt du CGMS dans la surveillance glycémique des patients suivis pour maladies métaboliques est en discussion depuis 4 ans. Les données de la littérature avaient déjà évoqué leur intérêt dans la prise en charge des hyperinsulinismes et des glycogénoses.

Notre travail a étudié la pertinence d'étendre l'indication des CGMS à toutes les MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies comme c'est le cas au CHRU de Lille. Notre étude décrit le CGMS comme étant un bon outil de surveillance et d'adaptation thérapeutique dans toutes ces maladies.

Cependant, notre échantillon était de petite taille et la réalisation d'une étude prospective multicentrique permettrait de mieux évaluer l'intérêt du CGMS dans les MHM. Par extension, la comparaison des CGMS des différents centres de référence des maladies métaboliques pédiatriques permettrait de comparer l'efficacité des différentes prises en charges et aiderait l'élaboration de recommandations et protocoles thérapeutiques plus consensuels.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2231–43.
2. Haworth JC, Coodin FJ, Finkel KC, Weidman ML. Hypoglycemia associated with symptoms in the newborn period. *Can Med Assoc J*. 1963;88(1):23.
3. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1353–8.
4. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. *Pediatrics*. 2000 May;105(5):1141–5.
5. Hussain K. Hypoglycaemia in Infants and Children. In: Ranke MB, Mullis P-E, editors. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th ed. Basel: Karger; 2011. p. 273–93.
6. Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: a review. *Bull World Health Organ*. 1997;75(3):261–90.
7. Zschocke J, Hoffmann GF, editors. *Vademecum Metabolicum, Manuel de Pédiatrie Métabolique*. 3rd ed. Friedrichsdorf: Milupa; 2005.
8. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009;94(6):450–7.
9. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*. 2001;413(6852):131–8.
10. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*. 2001;2(4):282–6.
11. Spégel P, Malmgren S, Sharoyko VV, Newsholme P, Koeck T, Mulder H. Metabolomic analyses reveal profound differences in glycolytic and tricarboxylic acid cycle metabolism in glucose-responsive and -unresponsive clonal  $\beta$ -cell lines. *Biochem J*. 2011 Apr;435(1):277–84.
12. Huang M, Joseph JW. Assessment of the Metabolic Pathways Associated With Glucose-Stimulated Biphasic Insulin Secretion. *Endocrinology*. 2014 May;155(5):1653–66.
13. de Lonlay P. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children. *Ann Endocrinol-Paris*. 2004;65(1):96–8.
14. Giurgea I, Ribieiro M-J, Boddart N, et al. L'hyperinsulinisme congénital du nouveau-né et du nourrisson. *Arch Pédiatrie*. 2005;12:1628–35.
15. de Lonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol*. 2007 Mar;38(3):387–99.
16. Stanley CA. Editorial: Advances in Diagnosis and Treatment of Hyperinsulinism in Infants and Children. *J Clin Endocr Metab*. 2002 Nov;87(11):4857–9.
17. de Lonlay P, Saudubray J-M. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter H, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Heilderberg: Springer; 2006. p. 143–9.
18. Collins JE, Leonard JV, Teale D, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in small for dates babies. *Arch Dis Child*. 1990;65(10):1118–20.
19. Smit GPA, Rake JP, Akman HO, DiMauro S. The Glycogen Storage Diseases and

- Related Disorders. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter H, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Heilderberg: Springer; 2006. p. 101–19.
20. Gitzelmann R, Spycher MA, Feil G, et al. Liver glycogen synthase deficiency: a rarely diagnosed entity. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):561–7.
  21. Ozen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541–53.
  22. Bali DS, Chen Y-T, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. *GeneReviews<sup>TM</sup>-NCBI Bookshelf* [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312>>.
  23. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(27):1–12.
  24. Crushell E, Treacy EP, Dawe J, Durkie M, Beauchamp NJ. Glycogen storage disease type III in the Irish population. *J Inherit Metab Dis*. 2010 May 20;33(S3):215–8.
  25. Dagli AI, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type VI. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. *GeneReviews<sup>TM</sup>-NCBI Bookshelf* [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941>>.
  26. De Meirleir LJ, Van Coster R, Lissens W. Disorders of Pyruvate Metabolism and the Tricarboxylic Acid Cycle. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter H, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Heilderberg: Springer; 2006. p. 161–74.
  27. Steinmann B, Santer R, van den Berghe G. Disorders of Fructose Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter H, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Heilderberg: Springer; 2006. p. 135–49.
  28. Leonard JV, Hyland K, Furukawa N, Clayton PT. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1991;150(3):198–9.
  29. Wang D, De Vivo D. Pyruvate Carboxylase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. *GeneReviews<sup>TM</sup>-NCBI Bookshelf* [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941>>.
  30. Stanley CA, Bennett MJ, Mayatepek E. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Related Metabolic Pathways. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter H, editors *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Heilderberg: Springer; 2006. p. 175–90.
  31. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1):37–58.
  32. Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Oct 3;36(5):795–803.
  33. Roe CR. Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist. *Semin Neonatol*. 2002 Feb;7(1):37–47.
  34. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Aug;32(4):488–97.
  35. Bonnefont J-P, Demaugre F, Prip-Buus C, et al. Carnitine Palmitoyltransferase Deficiencies. *Mol Genet Metab*. 1999;68:424–40.
  36. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. *GeneReviews<sup>TM</sup>-NCBI Bookshelf* [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1527>>.



37. Leslie ND, Tinkle BT, Strauss AW, Shooner K, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. GeneReviews™-NCBI Bookshelf [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816>>;
38. Pons R, Cavadini P, Baratta S, et al. Clinical and molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol.* 2000;22(2):98–105.
39. Matern D, Rinaldo P. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. GeneReviews™-NCBI Bookshelf [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424>>.
40. Anderson S, Botti C, Li B, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected among Hispanics by New Jersey Newborn Screening. *Am J Med Genet A.* 2012 Sep;158A(9):2100–5.
41. Jethva R, Ficicioglu C. Letter to Editor: Clinical outcomes of infants with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCADD) detected by newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2008 Dec;95(4):241–2.
42. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. , editors. GeneReviews™-NCBI Bookshelf [En Ligne]. 1993-2013, [Consulté le 20/08/13]. Disponibilité sur Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582>>.
43. Van Maldegem BT, Wanders RJA, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Oct;33(5):507–11.
44. Dedkova EN, Blatter LA. Role of  $\beta$ -hydroxybutyrate, its polymer poly- $\beta$ -hydroxybutyrate and inorganic polyphosphate in mammalian health and disease. *Front Physiol.* 2014 Jul 17;5:1–22.
45. Hashim SA, VanItallie TB. Ketone Body Therapy: From Ketogenic Diet to the Oral Administration of Ketone Ester. *J Lipid Res.* 2014;1–35.
46. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter H, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 4th ed. Heilderberg: John H. Walter; 2006. p. 191–6.
47. Pierron S, Giudicelli H, Moreigne M, et al. Déficit en 3-HMG-CoA lyase à révélation tardive : savoir reconnaître une maladie rare mais traitable. *Arch Pédiatrie.* 2010;17:10–3.
48. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jul;37(4):541–51.
49. Fukao T, Sass JO, Kursula P, et al. Clinical and molecular characterization of five patients with succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency. *BBA-Mol Basis Dis.* 2011 May;1812(5):619–24.
50. Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, et al. Siblings With Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase Deficiency Not Identified by Newborn Screening. *Pediatrics.* 2011 Jul 1;128(1):e246–e250.
51. Bodamer OA, Hussein K, Morris AA, et al. Glucose and leucine kinetics in idiopathic ketotic hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 2006 Jun 1;91(6):483–6.
52. Valayannopoulos V, Romano S, Mention K, et al. What's new in metabolic and genetic hypoglycaemias: diagnosis and management. *Eur J Pediatr.* 2007 Oct 3;167(3):257–65.
53. Tamborlane WV, Vigersky RA. Patient Guide to Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct 1;96(10):29A–30A.
54. Gioe O, Chalew SA. How Well Do Self-Monitored Capillary Glucoses Predict the Mean Blood Glucose from 24 Hour Continuous Monitoring in Endocrine Practice? *Endocr Pract.* 2014 Jan 1;1(-1):1–34.
55. Moon B-U, Koster S, Wientjes KJC, et al. An Enzymatic Microreactor Based on Chaotic Micromixing for Enhanced Amperometric Detection in a Continuous Glucose

- Monitoring Application. *Anal Chem.* 2010 Aug 15;82(16):6756–63.
56. Ranke MB. Appendix B, Chart14: Hyperglycemia. In: Ranke MB, Mullis P-E, editors. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 4th ed. Basel: Karger; 2011. p. 516.
57. Battelino T, Bode BW. Continuous Glucose Monitoring in 2013. *Diabetes Technol.* 2014 Feb;16(S1):S-11–S-16.
58. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):625–30.
59. Sartore G, Chillelli NC, Burlina S, et al. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol.* 2012 Apr 1;49(S1):153–60.
60. Melki V, Hanaire-Broutin H. Intérêt de CGMS dans l'exploration de diabète de type 1 de l'adulte. *Diabetes Metab.* 2001;27(5):618–23.
61. Blanchard S, Cecchin M, Lascols S, Pages F. Holter Glycémique: Mesure Ambulatoire de la Glycémie en Continue (CGMS). Rapport de la Haute Autorité de Santé [en ligne]. 2006, [consulté le 21/08/2014]. Disponibilité sur Internet: <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_holter\\_glycemique.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_holter_glycemique.pdf)>.
62. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Dis.* 2010 Oct 9;11(3):171–8.
63. Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet [en ligne]. Mai 2014, N°2, [consulté le 21/08/2014]. Disponibilité sur Internet: <[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)>.
64. Saif M, Kapoor A, Kochar IPS, Jindal R. Continuous glucose monitoring system for congenital hyperinsulinemia. *Indian Pediatr.* 2013;50(4):421–2.
65. Maran A, Crepaldi C, Avogaro A, et al. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 Nov;20(S2):S50–S55.
66. White FJ, Jones SA. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2011 May 10;34(3):631–42.
67. Kasapkara CS, Demir GC, Hasanoglu A, Tümer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur J Clin Nutr.* 2013;68:101–5.
68. Hershkovitz E, Rachmel A, Ben-Zaken H, Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(8):863–9.
69. Vazeou A. Continuous blood glucose monitoring in diabetes treatment. *Diabetes Res Clin Pr.* 2011 Aug;93(supplement 1):S125–130.
70. Aribi-Medjari S, Rahou A, Ayad F, Cherak A, Belhadj M. P2045: Apport de la mesure en continue de la glycémie (CGMS) en milieu hospitalier : Expérience du service de médecine interne-diaétologie EHU Oran. *Diabetes Metab.* 2013;(39):A33–A105.
71. Diabetes Research In Children Network (Direcnet) Study Group, Buckingham B, Kollman C, Beck R, et al. Evaluation of Factors Affecting CGMS Calibration. *Diabetes Technol.* 2006 Jun;8(3):318–25.
72. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: from Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Sign.* 2010;12(4):537–77.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire

#### Caractéristiques générales :

N° de CGMS : |\_|\_|

N° de patient : |\_|\_|

1<sup>e</sup> Jour du CGMS :

|\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Date de naissance :

|\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Sexe :

M F 

#### Maladie héréditaire du métabolisme :

1. Hyperinsulinisme 2. Trouble de la glycogénolyse 

Précisez : .....

3. Trouble de la néoglucogenèse 

Précisez : .....

4. Trouble de la  $\beta$ -oxydation 

Précisez : .....

5. Hypoglycémie fonctionnelle 6. Autre 

Précisez : .....

Indication du CGMS : Diagnostic  / Thérapeutique 

#### Interprétation du CGMS :

1. Normal 

Remarque : .....

2. Hypoglycémie 

Précisez : .....

3. Hyperglycémie 

Précisez : .....

Survenue d'un problème technique : Non  / Oui  Précisez : .....

#### Traitement avant CGMS :

1. Médicamenteux 

Précisez (posologie) : .....

2. Diététique 

Précisez : .....

Modification thérapeutique après CGMS : Non  / Oui  Précisez : .....

**Annexe 2 : Recueil de données**

N° CGMS	N° Patient	SEXE	AGE <sup>1</sup>	PATHOLOGIES	INDICATION	ANOMALIES	PB	MODIF
1	1	M	4m-2j	Hyperinsulinisme	Thérapeutique		✓	
2	2	F	10a-11m-16j			Hypoglycémie (< 0,40 g/l)	✓	
3	3	F	1a-21j			Glycémie limite basse (0,65 g/l)		
4			5m-6j					
5	4	F	11m-9j			Glycémie limite basse (0,64 g/l)	✓	
6	5	M	2a-11m-14j				✓	✓
7			3a-11m-21j			Hypoglycémie (0,47 g/l)	✓	
8			4a-4m-22j				✓	
9			3a-11m-4j			Hypoglycémie (0,40 g/l)	✓	
10	6	F	10m-1j			Glycémie limite basse (0,58 g/l)		✓
11	7	M	11m-19j			Glycémie limite basse (0,40 g/l)	✓	
12	8	F	6a-10m-3j			Glycémie limite basse (0,57 g/l)		
13			8a-3m-1j			Hypoglycémie (0,41 g/l)	✓	
14			8a-4m-20j			Hypoglycémie (0,47 g/l)	✓	
15	9	M	4a-6m-15j			Hypoglycémie (0,47 g/l)	✓	✓
16			7a-4m-27j			Hypoglycémie (0,42 g/l)		
17	10	M	11a-4m-25j			Glycémie limite basse (0,56 g/l)	✓	
18			10a-6m-20j			Glycémie limite basse (0,64 g/l)		
19	11	F	9m-16j			Glycémie limite basse (0,40 g/l)		✓
20			1a-5m-18j			Hypoglycémie (0,40 g/l)		
21	12	F	3m-7j			Glycémie limite basse (0,60 g/l)		
22			1a-5m-8j			Glycémie limite basse (0,58 g/l)		
23	13	M	4a-7j					
24			5a-16j					
25	14	F	7m-16j			Diagnostic	Glycémie limite basse (0,40 g/l)	
26			1a-10m-21j		Thérapeutique	Glycémie limite basse (0,54 g/l)		

1 : ans-mois-jours ; PB : problème technique ; MODIF : modification thérapeutique

N° CGMS	N° Patient	SEXE	AGE <sup>1</sup>	PATHOLOGIES		INDICATION	ANOMALIES	PB	MODIF			
27	15	M	11a-8m-7j	Hyperinsulinisme		Thérapeutique	Hypoglycémie (<0,40 g/l) et Hyperglycémie (> 2 g/l)	✓				
28	16	F	1a-9m-27j				Glycémie limite basse (0,62 g/l)					
29	17	M	3a-11m-2j				Hypoglycémie à 0,49 g/l	✓				
30	18	M	2a-3m-29j					✓				
31			10m-4j				Hypoglycémie < 0,40g/l	✓				
32	19	F	2a-5m-23j				Glycémie limite basse (0,54 g/l)	✓				
33	20	F	4a-5m-21j				Glycémie limite basse (0,66 g/l)					
34	21	M	2m-30j				Glycémie limite basse (0,53 g/l)					
35			2a-6m-20j				Hypoglycémie (0,47 g/l)	✓				
36	22	F	17a-5m				Déficit de la $\beta$ -oxydation	Déficit VLCAD	Glycémie limite basse (0,50 g/l)	✓		
37	23	M	1a-1m-7j						Déficit SCAD	Glycémie limite basse (0,59 g/l)	✓	
38			4a-1m-29j							Hypoglycémie à 0,40 g/l	✓	
39	24	F	1a-3m-8j						Déficit HMG-CoA lyase		✓	
40	25	M	2a-2m-23j							✓		
41	26	M	7a-9m-18j	Glycogénose de type III		Thérapeutique						
42			9a-11m-28j				Glycémie limite basse (0,58 g/l) et Hyperglycémie (>2g/l, après petit-déjeuner)	✓				
43	27	M	3a-7m-14j	Cytopathie mitochondriale		Thérapeutique	Hypoglycémie (0,48 g/l) Hyperglycémie	✓	✓			
44	28	M	5a-3j	Hypoglycémie fonctionnelle			Glycémie limite basse (0,65 g/l)					
45	29	F	11a-5m-26j			Glycémie limite basse (0,67g/l)	✓					

1 : ans-mois-jours ; PB : problème technique ; MODIF : modification thérapeutique.

**Annexe 3 : Données de la littérature**

<b>Titres des articles</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Nombre de patients inclus</b>	<b>Conclusion</b>
« Continuous Glucose Monitoring in Newborn Babies at Risk of Hypoglycemia »	D. Harris, M. Battin, P. Weston and J. Harding.  (J Pediatr 2010;157:198-202)	102 bébés nés à 32 SA et plus à risque d'hypoglycémie	Les CGMS bien tolérés avec une bonne corrélation entre les concentrations interstitielles de glucose et les glycémies et avec une meilleur sensibilité.
« Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I »	E. HersHKovitz, A. Rachmel, H. Ben-Zaken and M. Phillip.  (J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 863-869)	4 glycogénoses type I-a.	Le CGMS permet de mettre en évidence des hypoglycémies asymptomatiques nocturnes et des hyperglycémies post-prandiales avec une bonne tolérance.
« Continuous Glucose Monitoring System for Congenital Hyperinsulinemia »	MD. Saif, A. Kapoor, IPS. Kochar, R. Jindal  (Indian Pediatr. 2013;50(4):421–2.)	Case report d'un nourrisson de 2 mois	Le CGMS était un bon outil de surveillance glycémique chez un nourrisson de 2 mois suivi pour hyperinsulinisme congénital résistant au traitement médicamenteux dans l'attente d'une pancréatectomie.

Titres des articles	Auteurs	Nombre de patients inclus	Conclusion
« Continuous glucose monitoring in condtions other than diabetes. »	A. Maran, C. Crepaldi, A. Avogaro, S. Catuogno, A. Burlina, A. Poscia, A.Tiengo  (Diabetes Metab Res Rev. 2004 Nov;20(S2):S50–S55)	6 Glycogénoses  (4 type I-a, 1 type I-b et 1 type 3)  2 hyperinsulinémie (insulinome)	Les CGMS dépistent les hypoglycémies asymptomatiques. C'est un outil de surveillance pour hyperinsulinismes et glycogénoses
« The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders »	FJ. White & SA. Jones  (J Inherit Metab Dis (2011) 34:631–642)	Glycogénoses :  6 type I-a, 2 type I-b, 7 type 3, 4 type 9, 2 type 0, 1 non typé et 1 déficit en GLUT2	Le CGMS est un outil de surveillance de toutes les glycogénoses. Il permet la comparaison du profil glycémique du week-end avec celui de la semaine.  Il fait parti du bilan annuel.
« Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I »	CS. Kasapkara, GC. Demir, A. Hasanoglu A, L. Tümer.  (Eur J Clin Nutr [Internet]. 2013 [cited 2014 Feb 7])	16 enfants âgés de 2 à 18 ans suivis pour glycogénoses.	Les valeurs des CGMS sont corrélées aux glycémies. Ils permettent le dépistage d'hypoglycémies asymptomatiques. C'est un outil de surveillance utile permettant les adaptations thérapeutiques aux hypoglycémies nocturnes.

**Annexe 4 : Proposition de fiche d'inclusion pour une étude prospective :**

<b>QUESTIONNAIRE CGMS</b>	
La première est à compléter à la pose du CGMS par l'IDE ou le médecin	
<b>Caractéristiques générales :</b>	
Médecin prescripteur : .....	
Nom du patient : .....	
Date de naissance :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _	
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Date de pose du CGMS :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _	
<b>Maladie héréditaire du métabolisme (MHM)<sup>1</sup> :</b>  _ _  Précisez : .....	
<b>Indication du CGMS :</b> Diagnostic <input type="checkbox"/> / Thérapeutique <input type="checkbox"/>	
<b>Le patient présente-t-il des symptômes d'hypoglycémies ?</b>	
Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si Oui, Précisez : .....	
<b>Traitement avant CGMS :</b>	
3. Médicamenteux <sup>2</sup> :	_  Posologie: .....
_	Posologie: .....
_	Posologie: .....
4. Diététique <sup>3</sup> :	_  Précisez : .....
_	Précisez : .....
_	Précisez : .....
<i><sup>1, 2, 3</sup> : Insérez le numéro de la MHM ou des traitements dans les cases correspondants à l'item</i>	
La seconde partie du questionnaire sera complétée après analyse du CGMS	
<b>Interprétation du CGMS :</b>	
1. Normal <input type="checkbox"/>	Remarque (Glycémies limites) : .....
2. Hypoglycémie <input type="checkbox"/>	Précisez (glycémies, horaires) : .....
3. Hyperglycémie <input type="checkbox"/>	Précisez (glycémies, horaires): .....
<b>Survenue d'un problème technique :</b> Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Précisez : .....	
<b>Modification thérapeutique après CGMS :</b>	
Oui <input type="checkbox"/> / Non <input type="checkbox"/> Si Oui, Précisez : .....	



**Aides pour remplir le questionnaire :****Les Maladies héréditaires du métabolisme :**

1. Hyperinsulinisme
2. Trouble de la glycogénolyse :
  - a. Déficit en glycogène synthase
  - b. Glycogénose (précisez le type)
3. Trouble de la néoglucogenèse
  - a. Déficit en Fructose-1,6-bisphosphatase
  - b. Déficit en PEPCK
  - c. Déficit en pyruvate carboxylase
  - d. Autre
4. Trouble de la  $\beta$ -oxydation :
  - a. Anomalie cycle carnitine (CPT-1 ou CPT-2)
  - b. Anomalie du cycle  $\beta$ -oxydation (VLCADD, MCADD ou SCADD)
  - c. Anomalie cétogénèse (HMGCoA lyase ou HMGCoA synthase)
  - d. Anomalie cétolyse (SCOT ou MAT)
  - e. Autre
5. Hypoglycémie fonctionnelle
6. Autre

**Traitements médicamenteux :**

1. Sandostatine Sous-cutanée
2. Sandostatine LP
3. Diazoxide
4. L-carnitine
5. 3-hydroxy-butyrat
6. bicarbonate de sodium
7. autre

**Traitements diététiques**

1. Farine de maïs
2. Nutrition entérale nocturne
3. Enrichissement de l'alimentation
4. Autre

**AUTEUR : Nom :** Bertrand-Tourteau

**Prénom :** Laëtitia

**Date de Soutenance :** 10 Septembre 2014

**Titre de la Thèse :** « Intérêt du système de mesure continue du glucose chez les enfants non diabétiques suivis pour maladies héréditaires du métabolisme pourvoyeuses d'hypoglycémies »

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement :** Médecine. Maladies Héréditaires du Métabolisme. Pédiatrie

**DES + spécialité :** Médecine. Pédiatrie

**Mots-clés :** système de mesure continue du glucose (CGMS), hypoglycémie, maladies héréditaires du métabolisme, pédiatrie.

**Contexte :** L'hypoglycémie (concentration plasmatique du glucose inférieure à 0,40 g/l avant 1 an et 0,50g/l après l'âge de 1 an) peut être responsable de séquelles neurologiques graves. La démarche diagnostique face à une hypoglycémie n'est pas aisée. L'objectif de l'étude est de déterminer l'intérêt diagnostique ou thérapeutique des systèmes de mesure continue du glucose (CGMS) chez les patients suivis pour des hypoglycémies secondaires à une maladie héréditaire du métabolisme (MHM).

**Méthode :** L'étude, rétrospective et monocentrique, a été réalisée au CHRU de Lille incluant tous les enfants suivis dans l'hôpital pour une MHM à risque d'hypoglycémies et ayant bénéficiés d'un CGMS entre février 2010 et novembre 2013.

**Résultats :** L'échantillon regroupait 29 enfants, âgés de 3 mois à 17,4 ans (médiane de 3,6 ans), ayant bénéficié de 45 CGMS. Ces enfants souffraient majoritairement d'hyperinsulinisme (72,4%), de troubles de la  $\beta$ -oxydation (13,8%), de glycoséses, de cytopathies mitochondriales et d'hypoglycémies fonctionnelles. Les indications des CGMS étaient essentiellement thérapeutiques (97,8%). Les enregistrements permettaient de mettre en évidence une hypoglycémie dans 28,9% des cas et une hyperglycémie dans 15,6% des cas. Une modification thérapeutique (médicamenteuse et diététique) était notée immédiatement au décours pour 17,8% des cas.

**Conclusion :** Au vu de nos résultats, l'utilisation plus large du CGMS à toutes les MHM pourvoyeuses d'hypoglycémies pourrait être d'une grande aide dans le suivi et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur LECLERC Francis

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur MARTINOT Alain  
Madame le Professeur VANTYGHEN Marie-Christine

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Docteur DOBBELAERE Dries