médecine/sciences 1997 ; 13 : 276-7

Métabolisme

Hyperinsulinisme du nourrisson : le rôle-clé des canaux K^+

L'hyperinsulinisme du nourrisson est une maladie endocrinienne sévère qui se manifeste dès les premières heures ou les premiers jours de la vie par une hypersécrétion inadéquate d'insuline par les cellules β pancréatiques. Sur le plan histologique, on évoque le terme de nésidioblastose (du grec *nesidion*, îlot, et *blastos*, bourgeon) pour caractériser la présence diffuse d'îlots cellulaires fonctionnels au sein de la glande pancréatique. Cliniquement, cette affection est associée à des hypoglycémies hyperinsulinémiques persistantes (d'où le terme anglais *persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy*, PHHI). Ces épisodes d'hypoglycémies sévères peuvent entraîner un coma et des convulsions qui sont très fréquemment à l'origine de séquelles neurologiques (retard mental, déficit moteur, épilepsie). Une résection subtotale du pancréas (jusqu'à 95 %) est le plus souvent proposée comme traitement. De façon intéressante, on observe aussi bien des formes familiales que des formes sporadiques de la maladie.

Une classe particulière de canaux ioniques, les canaux potassium sensibles aux variations d'ATP intracellulaire (K_{ATP}), jouent un rôle fondamental dans la sécrétion d'insuline [1]. Ces canaux K_{ATP} sont inhibés par l'augmentation de la concentration d'ATP cytoplasmique provenant du métabolisme accru du glucose à l'intérieur de la cellule β pancréatique généralement induit par une élévation initiale de la glycémie. L'inhibition des canaux K_{ATP} bloque la sortie des ions K^+ et entraîne la dépolarisation de la cellule β qui est à l'origine de l'exocytose des molécules d'insuline [2]. Les canaux K_{ATP} de la cellule β sont des complexes protéiques composés d'au moins deux sous-unités *(m/s n° 2, vol. 12, p. 251)* : le récepteur des sulfonylurées (*sulfonylurea receptor*, SUR1) et Kir6.2 qui est un membre de la famille des canaux rectificateurs à flux entrant de K^+ (*inwardly rectifying K^+ channel*, Kir). Les sulfonylurées, ou sulfamides hypoglycémiants, sont utilisés depuis longtemps dans le diabète non insulinodépendant. Ils induisent la sécrétion d'insuline en inhibant les canaux K_{ATP} par l'intermédiaire de SUR1 qui est leur cible spécifique à la surface des cellules β. La molécule SUR1 est un membre de la superfamille des protéines transporteurs ABC *(ATP binding cassette)* qui comporte : le produit du gène responsable de la mucoviscidose *(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)*, les produits des gènes de résistance aux médicaments anticancéreux *(multidrug resistance*, MDR*)*, les transporteurs des peptides antigéniques aux molécules HLA de classe I (*transporter associated with antigen processing*, TAP1 et TAP2) et la protéine responsable de l'adrénoleucodystrophie (*adrenoleucodystrophy protein*, ALDP) [3]. La structure prédite de la protéine SUR1 comprend deux domaines intracellulaires de liaison des nucléotides : NBF-1 et NBF-2 (*nucleotide-binding folds*, NBF), codés respectivement par les exons 15-22 et 33-38. Il apparaît en fait que SUR1 joue le rôle de l'élément sensible aux variations d'ATP et règle l'activité de Kir6.2, alors que ce dernier constitue le véritable « pore » pour les ions K^+ *(figure 1)*.

Les formes familiales d'hyperinsulinisme du nourrisson, de transmission autosomique récessive, sont plus fréquemment observées chez les Juifs ashkénazes. Dans ces familles, le locus responsable a été initialement assigné sur le bras court du chromosome 11, en 11p15.1 [4]. L'année dernière, le gène *SUR1* a été localisé sur ce même chromosome 11p15.1 et son rôle étiologique dans l'hyperinsulinisme familial a pu logiquement être démontré par l'identification des deux premières mutations chez des sujets atteints [5]. Il s'agissait de transitions G → A, respectivement au niveau de l'intron 32 (*figure 1*, del1) et de l'extrémité 3' de l'exon 35 (3992-9G → A ; *figure 1*, del2), responsables d'anomalies de l'épissage et provoquant une délétion plus ou moins complète du domaine NBF-2. On conçoit aisément que ces mutations, en altérant la molécule SUR1, soient capables d'inhiber les canaux K_{ATP} et de provoquer l'hypersécrétion non réglée d'insuline. La fréquence réelle de ce mécanisme est aujourd'hui confirmée par les résultats de Nestorowicz *et al.* qui viennent d'établir que, toujours chez les Juifs ashkénazes, l'hyperinsulinisme familial est bien associé à deux mutations particulièrement fréquentes (retrouvées sur 88 % des haplotypes chez les patients étudiés) du gène *SUR1* : une nouvelle délétion de 3 nucléotides dans l'exon 34 (délétion du codon F1388 ; *figure 1*, del3) et la mutation d'épissage déjà décrite dans l'intron 2 [6]. Dans le même temps, une équipe américaine vient de rapporter un résultat beaucoup plus original : la détection d'une mutation ponctuelle homozygote (L147P) au niveau de Kir6.2 responsable d'un hyperinsulinémisme chez un nourrisson issu d'un mariage consanguin dans une famille d'origine iranienne [7]. L'insertion d'une proline dans un des deux domaines transmembranaires hydrophobes de la protéine Kir6.2 (M2) entraînerait ainsi son inactivation. Cette observation est remarquable mais n'est pas très sur-

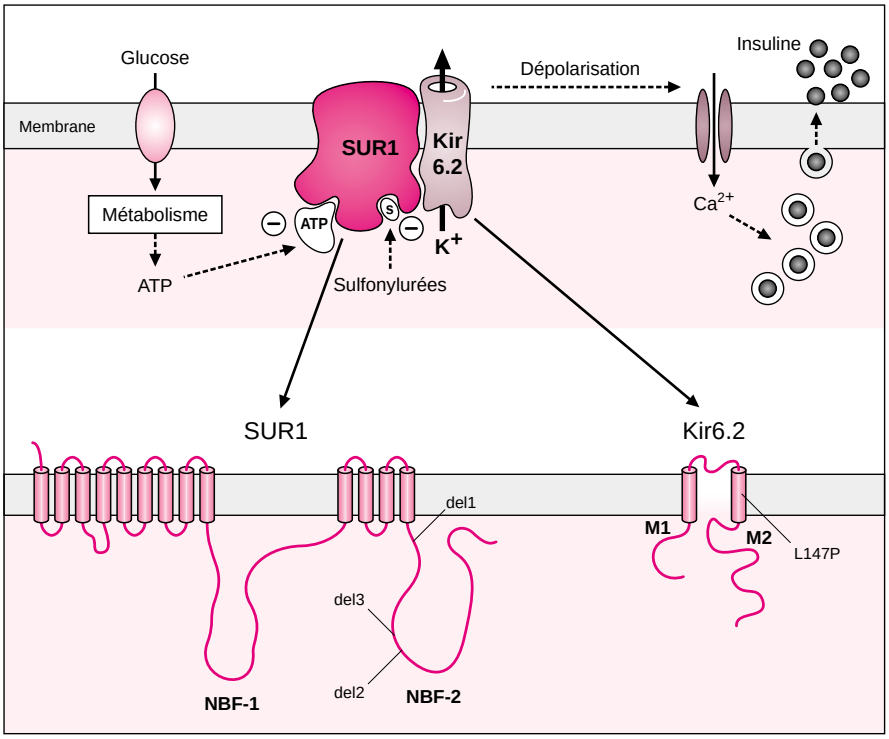

Figure 1. ***Représentation schématique de la topologie proposée et de l'activité des deux sous-unités protéiques SUR1 et Kir6.2 formant le canal K_{ATP} à la surface de la cellule β pancréatique.*** *(S, site de liaison des sulfonylurées ; ATP, site de liaison des nucléotides.) Au repos, les canaux K_{ATP} sont ouverts. L'augmentation du niveau intracellulaire d'ATP (ou l'action des sulfonylurées) entraîne la fermeture du canal K_{ATP} à l'origine de l'exocytose des granules de sécrétion contenant l'insuline* via *la dépolarisation de la membrane cytoplasmique et l'ouverture des canaux calciques dépendants du voltage. La partie inférieure de la figure décrit la structure de chaque sous-unité. La molécule SUR1 comprend deux domaines de liaison des nucléotides typiques des protéines ABC (NBF-1 et NBF-2) et deux domaines transmembranaires asymétriques comprenant respectivement 9 et 4 segments. La position des différentes mutations identifiées chez les Juifs ashkénazes sont indiquées (del 1-3). La molécule Kir6.2 comprend deux domaines transmembranaires (M1 et M2) qui bordent le pore hydrophobe. L'hélice α de M 2 serait déstabilisée par la mutation homozygote L147P.*

prenante car non seulement Kir6.2 est un élément indispensable au fonctionnement des canaux K_{ATP} de la cellule β pancréatique, mais son locus se situe aussi dans la région chromosomique 11p15.1 déjà impliquée dans l'hyperinsulinisme familial, à moins de 5 kb en aval de *SUR1*. Ces données montrent donc l'hétérogénéité génétique de l'hyperinsulinisme familial avec l'existence de mutations dans les différentes sous-unités SUR1 et Kir6.2 des canaux K_{ATP}. Il ne semble pas exister de différences dans la présentation clinique des patients, qu'ils soient porteurs d'une mutation au niveau de SUR1 ou de Kir6.2. Par ailleurs, ces résultats renforcent Kir6.2 dans le rôle d'une nouvelle cible pharmacologique susceptible de contrôler la sécrétion d'insuline.

Dans les pays occidentaux, l'hyperinsulinisme du nourrisson est surtout représenté par les formes sporadiques dont le mécanisme étiologique reste encore controversé. Les données génétiques obtenues à partir des formes familiales évoquées plus haut suggèrent, bien évidemment, que des anomalies moléculaires au niveau des canaux K_{ATP} pourraient également expliquer ce type d'hyperinsulinisme isolé. C'est ce que viennent pratiquement de démontrer Kane *et al.* dans un article récent de *Nature Medicine* en mettant en évidence une perte de l'activité des canaux K_{ATP} des cellules β prélevées chez cinq nourrissons atteints par cette forme de la maladie et qui avaient subi une pancréatectomie partielle [8]. Toutefois, aucune des mutations décrites précédemment n'a été identifiée chez ces sujets. Il faudra donc attendre le résultat de l'analyse complète systématique des gènes *SUR1* et *Kir6.2* chez de tels sujets pour confirmer (ce qui paraît très probable) ou éliminer le rôle des canaux K_{ATP} dans cette seconde forme d'hyperinsulinisme du nourrisson.

M.N.

1. Lazdunski M. Les canaux potassiques sensibles à l'ATP ou les suites imprévues de l'étude des sulfamides hypoglycémiants. *Med Sci* 1990 ; 6 : 279-85.
2. Henquin J, Gilon P. Le contrôle de la sécrétion d'insuline par le glucose : signaux déclenchants et amplificateurs. *Med Sci* 1995 ; 11 : 1235-42.
3. Mosser J, Sarde CO, Mandel JL, Douar AM, Aubourg P. Le gène de l'adrénoleucodystrophie pourrait coder pour un transporteur ABC. *Med Sci* 1993 ; 9 : 319-21.
4. Glaser B, Chiu KC, Liu L, Anker R, Nestorowicz A, Cox NJ, Landau H, Kaiser N, Thornton PS, Stanley CA, Cerasi E, Baker L, Donis-Keller, Permutt MA. Recombinant mapping of the familial hyperinsulinism gene to an 0.8 cM region on chromosome 11p15.1 and demonstration of a founder effect in Ashkenazi Jews. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 879-86.
5. Thomas PM, Cote GJ, Wohlik N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, Aguilar-Bryan L, Gagel RF, Bryan J. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995 ; 268 : 426-9.
6. Nestorowicz A, Wilson BA, Schoor KP, Inoue H, Glaser B, Landau H, Stanley CA, Thornton PS, Clement IV JP, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Permutt MA. Mutations in the sulfonylurea receptor gene are associated with familial hyperinsulinism in Ashkenazi Jews. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1813-22.
7. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1809-12.
8. Kane C, Shepherd RM, Squires PE, Johnson PRV, James RFL, Milla PJ, Aynsley-Green A, Lindley KJ, Dunne MJ. Loss of functional K_{ATP} channels in pancreatic β-cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Nature Med* 1996 ; 12 : 1344-7.