Hyperinsulinisme congénital : apports de la biologie, de la réponse thérapeutique, de la génétique et de l'imagerie

Vandendaele C (1), Kaschten S (1), Parent A-S (2), Fudvoye J (2)

Résumé : L'hyperinsulinisme congénital est la cause la plus fréquente d'hypoglycémies récidivantes chez le nouveau-né et l'enfant. Un diagnostic et une prise en charge précoces sont primordiaux pour éviter les conséquences potentielles sur le développement neurologique. Ces derniers reposent sur la conjonction d'éléments biologiques, génétiques et d'imagerie. Nous rapportons le cas d'un nouveau-né présentant des hypoglycémies récidivantes. La mise au point mettra en évidence un hyperinsulinisme congénital (CHI) lié à un variant non encore décrit au sein du gène ABCC8. L'imagerie par Fluorine 18-L-3,4 Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography/Computed Tomography-scanner (18F-DOPA PET/CT scan) a mis en évidence une forme focale de l'hyperinsulinisme justifiant une prise en charge chirurgicale amenant à une guérison complète et à l'arrêt de tout traitement médicamenteux.

Mots-clés : ***Hypoglycémie néonatale - Hyperinsulinisme congénital - Gène ABCC8 - 18F-DOPA-PET/CT***

Congenital hyperinsulinism : contributions of chemistry, therapeutic response, genetics and imaging

Summary : Congenital hyperinsulinism is the most common cause of recurrent hypoglycemia in newborns and children. Early diagnosis and rapid management are essential to avoid hypoglycaemic brain injury and later neurological complications. Management of those patients involves biological evaluation, molecular genetics, imaging techniques and surgical advances. We report the case of a newborn with recurrent hypoglycemia due to congenital hyperinsulinism (CHI) caused by a new variant in the ABCC8 gene. Fluorine 18-L-3,4 Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography (18F-DOPA PET/CT scan) reported a focal lesion at the isthmus of the pancreas which has been removed by laparoscopic surgery with a complete recovery for the patient.

Keywords : ***Neonatal hypoglycemia - Congenital hyperinsulinism - ABCC8 gene - 18F-DOPA-PET/CT***

Introduction

L'hyperinsulinisme congénital est une affection rare due à une sécrétion inappropriée d'insuline par les cellules bêta de Langerhans entraînant des hypoglycémies sévères et persistantes. L'hyperinsulinisme congénital apparaît le plus souvent pendant la période néonatale, mais peut également se présenter plus tard dans l'enfance (1).

Cas clinique illustratif

Nous rapportons le cas d'un garçon, né à 37 semaines 5/7 d'âge gestationnel par voie basse, avec un poids de naissance de 2,160 kg (- 2,45 SD selon Niklasson), une taille de 44 cm (- 2,56 SD) et un périmètre crânien de 33 cm (- 0,74 SD). Ce retard de croissance intra-utérin (RCIU) s'inscrit dans le contexte d'une consommation maternelle de tabac et de cannabis. L'examen clinique à la naissance est normal. Il n'y a pas de dysmorphie.

On ne note pas d'antécédents familiaux particuliers ni de consanguinité.

Un suivi glycémique est instauré en raison du RCIU. À une heure de vie, l'enfant présente une hypoglycémie symptomatique sévère (glycémie mesurée à 18 mg/dl) nécessitant la réalisation d'un bolus de glucosé 10 % à 2 ml/kg suivi d'une perfusion de glucosé 10 % à 60 ml/kg/jour, qui peut être progressivement diminuée. L'évolution est initialement favorable avec une alimentation entérale discontinue.

À onze jours de vie, l'enfant présente un épisode de trémulations. La glycémie mesurée est à 38 mg/dl pour une insulinémie insuffisamment freinée à 3,4 mUI/L (N : 3-25 mUI/L). Les réponses en cortisol et en hormone de croissance sont satisfaisantes (22,1 µg/dL et 5,4 µg/L, respectivement). La cétonurie est négative. Lors d'un autre épisode d'hypoglycémie, la glycémie est mesurée à 34 mg/dl, avec une insulinémie mesurable à 5 mUI/L. Le test au glucagon montre une ascension de la glycémie de 40 mg/dl après 40 minutes. Le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme est posé.

La prise en charge consiste à majorer les apports quotidiens en glucides (perfusion d'une solution glucosée à 10 % en parallèle à une alimentation continue par sonde nasogastrique) pour atteindre un total de 14 g/kg/j. Etant donné la récidive d'hypoglycémies lors de la diminution des apports en glucides (sevrage de la perfusion et passage à une alimentation discontinue), un traitement par diazoxide *per os* (10 mg/kg/j) est instauré. En raison du risque d'hypertension artérielle pulmonaire associé au traitement par diazoxide, un contrôle régulier de l'échographie cardiaque est réalisé et s'avère normal. Vu la persistance des hypoglycémies malgré le traitement par diazoxide, un traitement par

(1) Master complémentaire en Pédiatrie, ULiège, Belgique.
(2) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

octréotide en sous-cutané est instauré, d'abord en discontinu puis en continu via une pompe à insuline. La dose initiale de 7,5 µg/kg/j est majorée jusqu'à 24 µg/kg/j. En parallèle à du lait artificiel à la demande (160 cc/kg/j), le patient reçoit des apports glucidiques sous forme de dextrine maltose associée à de l'eau en continu via une sonde nasogastrique (7 cc/h). Une surveillance régulière par échographie abdominale est réalisée en raison du risque de cholestase associé au traitement par octréotide. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et l'électro-encéphalogramme réalisés en raison des hypoglycémies répétées ne démontrent pas d'anomalies.

L'analyse génétique du panel de gènes associés à l'hyperinsulinisme congénital met en évidence un variant c.2696T>A p.(Ile899Asn) au sein du gène ABCC8, à l'état hétérozygote, probablement pathogénique (classe IV). L'analyse génétique de la mère ne met pas en évidence de mutation et l'ADN du père n'est pas disponible. Le caractère focal ou diffus de la lésion pancréatique ne pouvant être défini, un 18F-DOPA PET scan est réalisé et met en évidence une lésion focale (présence d'un foyer nodulaire hyperfixant au niveau de la jonction corps/queue pancréatique). Dans ce contexte, une pancréatectomie partielle avec ablation de la queue du pancréas est réalisée et il s'ensuit la guérison du patient avec arrêt des traitements médicamenteux par octréotide et diazoxide. L'analyse anatomopathologique confirme une lésion focale typique, de résection complète, avec un pancréas normal autour de celle-ci.

Discussion

L'hyperinsulinisme congénital est à distinguer des hyperinsulinismes transitoires secondaires à certains facteurs de risque comme un RCIU, un diabète maternel, un stress périnatal, une prématurité tardive (2-4).

Ces formes transitoires s'amendent généralement après quelques jours, raison pour laquelle le diagnostic d'hyperinsulinisme congénital sera évoqué devant des hypoglycémies néonatales persistantes ou devant d'autres signes évocateurs tels que des antécédents familiaux d'hyperinsulinisme congénital, un syndrome qui est associé à un hyperinsulinisme congénital (syndromes de Beckwith-Wiedemann, syndrome de Kabuki, …) ou encore des hypoglycémies récidivantes nécessitant des apports glucidiques majeurs pour être corrigées (2, 5, 6).

Il importe de poser rapidement le diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat dans les plus brefs délais afin d'éviter les séquelles neurologiques potentielles à long terme (1). Les lésions cérébrales survenant dans les suites d'hypoglycémies récidivantes peuvent être à l'origine d'un retard psychomoteur, de troubles d'apprentissage, de convulsions/d'épilepsie et de divers troubles neurologiques (7). Par ailleurs, on peut parfois observer un retard de développement sans qu'il n'y ait de lésions cérébrales mises en évidence à l'IRM. Il n'y a cependant pas de claire corrélation entre la sévérité des hypoglycémies et le risque de séquelles neurologiques, ce qui justifie une prise en charge intensive et précoce de ces enfants tout comme leur suivi à long terme. Les lésions cérébrales sévères sont plus fréquemment associées à un délai allongé de diagnostic et/ou de traitement (4).

Diagnostic

Le diagnostic d'hyperinsulinisme hypoglycémique repose sur la mise en évidence d'une insulinémie insuffisamment freinée lors d'une hypoglycémie accompagnée d'une augmentation du taux de C-peptide (7).

En d'autres termes, il repose sur la mise en évidence d'une hypoglycémie (< 45 mg/dl dans les premières 48 heures de vie, < 60 mg/dl ensuite) avec une insulinémie normale ou haute (> 2-3 mUI/L) - en tout cas inadaptée à la valeur basse de la glycémie - ou une élévation du C-peptide (> 0,2-0,5 ng/ml). Les acides gras libres et les corps cétoniques (β-hydroxybutyrate) sont bas puisque l'insuline inhibe la lipolyse et la cétogenèse (2, 5, 8). Une réponse positive au test au glucagon (augmentation de la glycémie de > 30 mg/dl dans les 30 minutes après l'injection de glucagon (IM/IV)) confirme le diagnostic d'hypoglycémie par hyperinsulinisme. Des apports glucidiques majeurs (8-10 mg/kg/min) nécessaires pour maintenir une normoglycémie constituent un autre élément en faveur du diagnostic d'hyperinsulinisme (3, 8, 9).

Prise en charge thérapeutique

Traitement médicamenteux

Le traitement administré a pour but de prévenir les lésions cérébrales dues à l'hypoglycémie, de permettre un développement psychomoteur normal, d'établir une alimentation adéquate et d'assurer une bonne tolérance au jeûne sans développer d'hypoglycémie (10).

La prise en charge consiste, dans un premier temps, à corriger l'hypoglycémie.

Habituellement, chez les nouveau-nés, la première étape est une alimentation entérale continue de lait enrichi en dextrine maltose. Cependant, la sévérité des hypoglycémies peut nécessiter d'emblée une perfusion intraveineuse de glucose.

Si les hypoglycémies persistent, une perfusion continue de glucagon peut s'avérer nécessaire. Le glucagon est une hormone hyperglycémiante qui mobilise le glucose stocké à partir du glycogène hépatique (11).

Le diazoxide est le traitement médical de premier choix, une fois le diagnostic d'hyperinsulinisme posé. Le diazoxide possède une activité hyperglycémiante : il est un ligand du canal KATP des cellules bêta pancréatiques, lequel va ainsi inhiber la sécrétion d'insuline en se liant à SUR1 (Figure 1) (10). Ses effets secondaires principaux sont une rétention hydro-sodée, une hypertension artérielle pulmonaire, une hypertrichose et des vomissements (2, 3, 5, 12). Une échographie cardiaque doit donc être réalisée avant son instauration pour exclure une hypertension artérielle pulmonaire. Une réponse complète au diazoxide est définie par l'absence d'hypoglycémie avec des apports alimentaires normaux pour l'âge et un jeûne toléré de 6 heures pour le nouveau-né et 12 heures pour le nourrisson (5).

L'octréotide est débuté en seconde intention en cas de résistance au diazoxide; c'est un analogue de la somatostatine qui a de multiples actions au sein des cellules β pancréatiques dont l'inhibition de la libération d'insuline (10, 13). Il est administré en sous-cutané en discontinu ou en continu. Ses effets secondaires sont essentiellement digestifs (vomissements, diarrhée, augmentation des enzymes hépatiques, entérocolite nécrosante, lithiase vésiculaire…), justifiant une surveillance clinique, biologique et échographique (2, 3, 5, 12).

Les analogues de la somatostatine à longue durée d'action (lanréotide, octréotide à longue durée d'action) pourraient permettre un contrôle glycémique plus stable que l'octréotide, avec une injection tous les 28 jours, ce qui améliore grandement la qualité de vie des patients (2, 5, 12).

Support nutritionnel

Le traitement diététique est un adjuvant aux traitements médicamenteux. Il a pour objectif de normaliser les glycémies, de préserver l'oralité, d'éviter une surcharge calorique et des carences alimentaires. En effet, il est à noter qu'environ un tiers des patients présentant un hyperinsulinisme congénital développent des difficultés d'alimentation telles que des difficultés de succion, de déglutition, de vomissement (14). Une nutrition entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie en continu ou en discontinu peut être nécessaire en complément d'une alimentation normale par voie orale. Les solutions purement glucidiques (type dextrine maltose ou glucides dilués dans de l'eau) ont l'avantage d'augmenter exclusivement les apports glucidiques en n'augmentant pas les apports en protéines et en lipides, contrairement aux formules «classiques» pour nourrissons. De plus, l'administration continue de ces solutions par sonde nasogastrique autorise une alimentation orale discontinue sans se soucier des hypoglycémies survenant durant les périodes de jeûne qui sont compensées par l'apport continu de dextrose via la sonde nasogastrique. Cette thérapie permettrait, par conséquent, de diminuer le risque d'aversion alimentaire (15).

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est réservé aux enfants qui ne répondent pas au traitement médical ou chez qui une forme focale (les cellules β pancréatiques anormales sont localisées dans une région spécifique du pancréas et le reste du parenchyme pancréatique est normal) a été identifiée (10). En cas de forme focale, la prise en charge chirurgicale consiste en une pancréatectomie partielle avec une voie d'abord généralement laparoscopique lorsque la lésion est facilement accessible, notamment dans le corps ou la queue du pancréas; par contre, une lésion au niveau de la tête du pancréas nécessite régulièrement une laparotomie. L'histologie peropératoire confirme définitivement la forme histologique et permet de définir si la résection a été complète en cas de forme focale (9). En cas de forme diffuse (toutes les cellules β pancréatiques sont affectées), une pancréatectomie partielle ou subtotale (> 95 % du pancréas) est parfois réalisée en cas d'échec du traitement conservateur. Néanmoins, la moitié des patients continue à présenter des épisodes d'hypoglycémie, et une insuffisance pancréatique endocrine (diabète) ou exocrine est fréquente (2, 3, 5, 12, 16).

Apports de la génétique et de l'imagerie dans le diagnostic de la forme focale ou diffuse

Comme décrit dans le paragraphe ci-dessus, la distinction entre les deux sous-types histologiques est importante puisque le traitement chirurgical peut s'avérer curatif chez les enfants atteints d'une forme focale. Cette der-

nière repose sur la conjonction des résultats des analyses génétiques et de l'imagerie par 18F-DOPA-PET/CT.

L'hyperinsulinisme congénital est dû à une mutation au sein de gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline; il existe plus d'une dizaine de gènes impliqués (1).

L'hyperinsulinisme résulte le plus souvent d'un dysfonctionnement du canal potassique ATP dépendant (canal KATP) des cellules β pancréatiques. En situation normale, le glucose pénètre dans la cellule bêta par le transporteur GLUT2, puis il est phosphorylé par la glucokinase. Le métabolisme du glucose augmente le rapport ATP/ADP. Lorsque l'ATP se lie au canal potassique (KATP), ce dernier se ferme, ce qui entraîne une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants, et secondairement, la sécrétion d'insuline (Figure 1) (9).

Ce canal KATP est formé de deux sous-unités : la sous-unité régulatrice du récepteur aux sulfonylurées (SUR1, codée par ABCC8) et la sous-unité impliquant le transport des ions de potassium (KIR6.2, codé par KCNJ11). Ce sont ces deux mutations, ABCC8 et KCNJ11, localisées sur le chromosome 11 (région 11p15) qui sont les causes principales de l'hyperinsulinisme congénital : leurs mutations entraînent ce que l'on appelle des canalopathies (9, 14). Les mutations entraînant un défaut du canal KATP représentent environ 90 % des mutations identifiées dans les hyperinsulinismes ne répondant pas au traitement par diazoxyde et 50 % sont des formes focales (17).

Apport de la génétique

Au niveau génétique, les mutations du canal KATP peuvent être classées en deux formes distinctes :

- *La forme focale* (amas hyperplasique de cellules β pancréatiques hyperactivées, le reste du pancréas est normal) qui est très homogène sur le plan génétique. Elle est due à l'association d'une mutation paternelle hétérozygote des gènes ABCC8 ou KCNJ11 avec une perte de l'allèle maternel de la région 11p15 compensée par une disomie uniparentale paternelle. Dans ce cas, la mutation des gènes ABCC8 ou KCNJ11 est toujours héritée du côté paternel tandis que la perte de l'allèle au niveau du chomosome 11 est toujours d'origine maternelle (mécanisme d'empreinte parentale). La perte de l'allèle maternel impliqué dans le contrôle normal de la croissance cellulaire entraîne une hyperplasie localisée du tissu endocrinien, tandis que la mutation récessive héritée du père

Figure 1. Schéma de la cellule bêta de Langerhans du pancréas

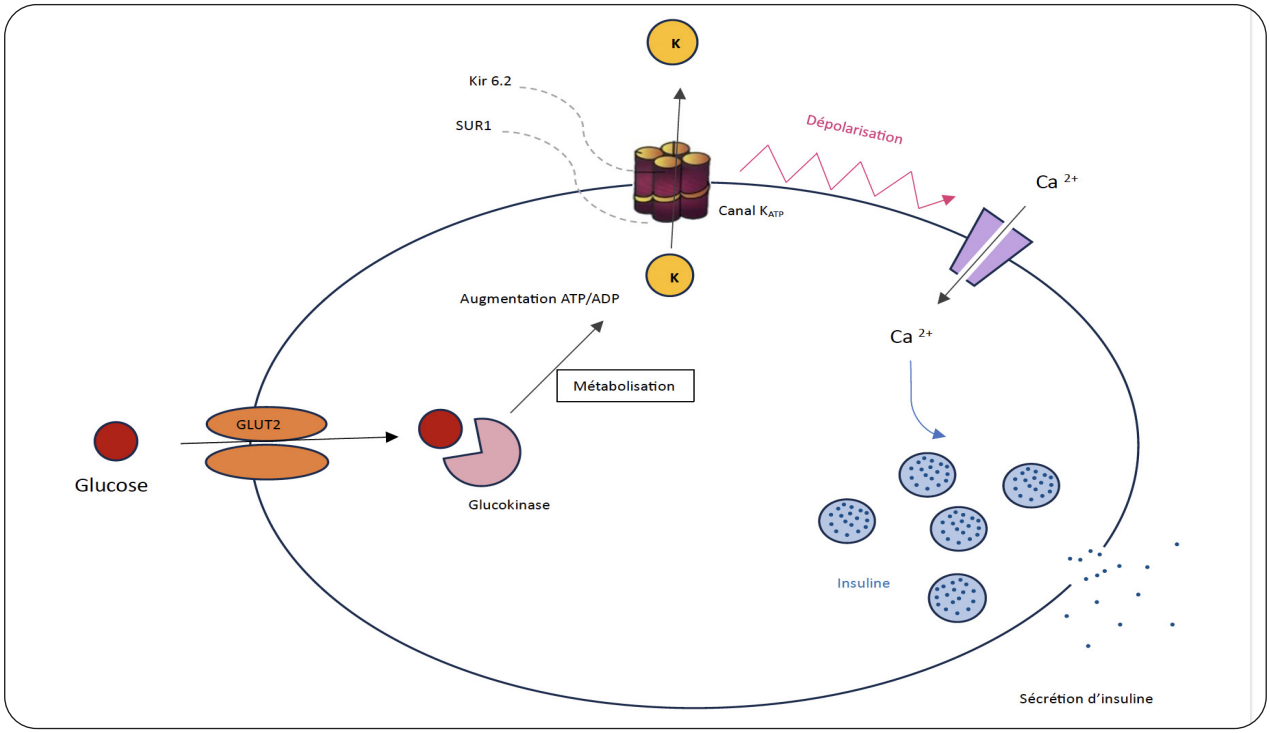
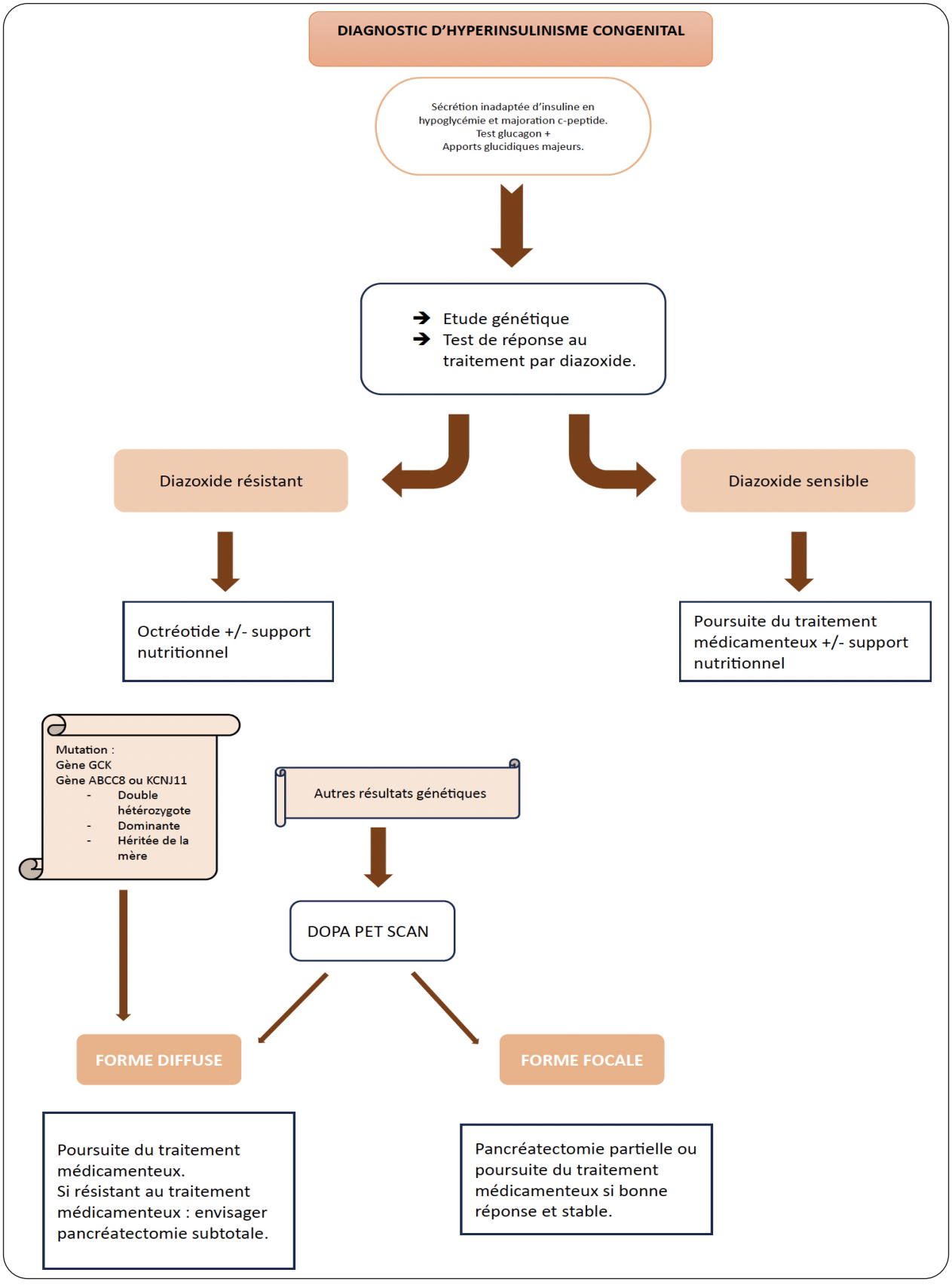


Figure 2. **Algorithme de prise en charge adapté du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) (20)**



au sein de la lésion entraîne une absence de réponse au diazoxyde.

- *La forme diffuse* (anomalie de toutes les celulles β pancréatiques) a, quant à elle, une grande hétérogénéité génétique et elle peut être acquise de manière récessive ou dominante (mutations monoalléliques dominantes ou bialléliques récessives dans ABCC8 ou KCNJ11).

Les mutations des gènes ABCC8 et KCNJ11 peuvent donc entraîner, au niveau histologique, une forme focale ou diffuse. Elles sont cliniquement impossibles à distinguer. Lorsque la génétique ne permet pas d'établir le diagnostic de forme focale ou diffuse, on a recours à l'imagerie. C'est le cas de notre patient qui présentait un nouveau variant au niveau du gène ABBC8 (9, 11, 14, 17, 18).

Apport de l'imagerie

L'imagerie par 18F-DOPA PET scan est la meilleure méthode d'investigation actuelle. Elle permet, en effet, de différencier la forme focale de la forme diffuse si la distinction n'a pu être faite sur base de la réponse au traitement et des résultats génétiques. Elle conditionne ainsi la prise en charge, notamment sur le plan chirurgical (1, 3). Cette imagerie est donc recommandée pour tous les hyperinsulinismes résistant au diazoxide et chez qui une forme focale est suspectée, notamment sur base des résultats génétiques. Dans les cas d'hyperinsulinisme de forme diffuse, la dopamine est visualisée dans tout le pancréas tandis que dans le cas d'une forme focale, la dopamine est visualisée dans une partie limitée du pancréas (11). Le 18F-DOPA PET-scan apparaît supérieur aux autres imageries sur le plan diagnostique, en particulier pour la localisation de l'hyperinsulinisme congénital de forme focale. La localisation précise en pré-opératoire est essentielle pour une prise en charge chirurgicale optimale et curative (19).

La Figure 2 illustre un algorithme de prise en charge sur base de la conjonction de la réponse thérapeutique, des résultats génétiques et des résultats d'imagerie (20).

Conclusion

Les hypoglycémies néonatales sont importantes à dépister et à prendre en charge rapidement. Il est, en effet, essentiel d'investiguer et de corriger rapidement les hypoglycémies récidivantes en période néonatale afin d'éviter les potentielles séquelles neurologiques qui y sont associées. Au-delà de la correction rapide de la glycémie pour éviter le risque de séquelles neurologiques, l'enjeu est de différencier les hypoglycémies néonatales transitoires de celles qui reflètent une pathologie sous-jacente sérieuse telle que l'hyperinsulinisme congénital. Il s'agit donc de répéter les bilans prélevés lors des hypoglycémies et de repérer, dans la présentation clinique, les facteurs qui doivent faire évoquer au médecin l'existence d'un hyperinsulinisme congénital.

En plus de l'adaptation des apports nutritionnels de ces enfants, les traitements médicamenteux instaurés sont à visée thérapeutique mais également à visée diagnostique. En effet, ils permettent, en parallèle à la génétique et à l'imagerie, de faire la distinction entre les formes focales et diffuses d'hyperinsulinisme, ce qui doit permettre de définir si une guérison complète de la pathologie peut avoir lieu grâce à une intervention chirurgicale. C'est la conjonction de toutes les données de chaque discipline qui permet de poser un diagnostic adéquat et d'offrir la meilleure prise en charge possible à ces patients.

En conclusion, l'hyperinsulinisme congénital est une maladie rare, dont le diagnostic requiert une mise au point clinique, biologique, et en cas de non-réponse au traitement médicamenteux, génétique et par PET scan. La distinction entre une forme focale et diffuse est possible dans certains cas sur base des résultats de la génétique ou de la réponse au traitement. Dans d'autres cas, comme par exemple dans le cadre de ce nouveau variant identifié au sein du gène ABCC8, c'est l'imagerie qui permettra de poser le diagnostic et ainsi de proposer un geste chirurgical curatif.

Bibliographie

1. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;**9**:69–87.
2. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;**21**:577-97.
3. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med* 2019;**36**:9-21.
4. Roeper M, Salimi Dafsari R, Hoermann H, et al. Risk factors for adverse neurodevelopment in transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:580642.
5. Maiorana A, Dionisi-Vici C. Hyperinsulinemic hypoglycemia: clinical, molecular and therapeutical novelties. *J Inherit Metab Dis* 2017;**40**:531-42.
6. Kostopoulou E, Dastamani A, Güemes M, et al. Syndromic forms of hyperinsulinaemic hypoglycaemia-a 15-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;**94**:399-412.
7. Menni F, DeLonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;**107**:476-9.

8. Ferrara C, Patel P, Becker S, et al. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. *J Pediatr* 2016;**168**:212-9.
9. Giurgea I, Ribeiro MJ, Boddaert N, et al. L'hyperinsulinisme congénital du nouveau-né et du nourrisson. *Arch Pediatr* 2005;**12**:1628-35.
10. Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinism in infancy: Understanding the pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;**35**:1312-7.
11. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev* 2010;**86**:287-94.
12. Worth C, Hall C, Wilson S, et al. Delayed resolution of feeding problems in patients with congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:143.
13. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:26-31.
14. De León-Crutchlow DD, Stanley CA. *Congenital hyperinsulinism : a practical guide to diagnosis and management*. 1st ed. Totowa:Humana Press;2019.
15. Vajravelu ME, Congdon M, Mitteer L, et al. Continuous intragastric dextrose: a therapeutic option for refractory hypoglycemia in congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2019;**91**:62-8
16. de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;**340**:1169-75.
17. Rosenfeld E, Ganguly A, De Leon D. Congenital hyperinsulinism disorders: genetic and clinical characteristics. *Am J Med Gen C Semin Med Genet* 2019;**181**:682-92.
18. Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Hormo Res* 2003;**59**(Suppl1):30-4.
19. Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, et al. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol* 2013;**15**:97-105.
20. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). *Hyperinsulinisme congénital*. Filières de Santé Maladies Rares G2M et Firendo. 2020. Disponible sur: http://tinyurl.com/3xw9jjx9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Fudvoye J, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

Email : jfudvoye@chuliege.be