

Diabète monogéniques

José Timsit

Service de Diabétologie, AP-HP, Hôpital Cochin Port-Royal, 123 Boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, Université Paris Descartes, DHU Authors, Centre de Référence des Maladies Rares PRISIS.

Mots clés : diabète monogéniques

Des anomalies moléculaires de plus de 40 gènes ont été associées à la survenue d'un diabète monogénique (DMg) [1]. Des DMg autoimmuns ont été décrits mais dans l'immense majorité des cas, ce sont des formes non autoimmunes. Dans ce cadre, on peut distinguer des DMg syndromiques, par exemple ceux liés aux anomalies du génome mitochondrial, dont le plus fréquent est le MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) lié à la mutation A>G3243mt, et le syndrome de Wolfram (lié à des mutations récessives de WFS1). Ces formes ne seront pas envisagées ici.

Les DMg ont été initialement décrits, sous le terme de MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), comme une forme de diabète non cétosique, non insulino-dépendant, survenant chez des sujets jeunes et de transmission autosomique dominante suggérant l'anomalie moléculaire d'un gène unique. Il est rapidement apparu que les MODYs constituent un groupe hétérogène d'affections résultant d'anomalies moléculaires de gènes impliqués, de près ou de loin, dans la différenciation du pancréas ou des cellules B, ou dans la sécrétion d'insuline. Des corrélations ont été rapportées entre le phénotype des patients et le gène impliqué, permettant d'évoquer un diagnostic génétique sur des critères cliniques [2]. Elles ont été en partie remises en question du fait de la grande hétérogénéité des phénotypes observés chez des patients porteurs d'anomalies moléculaires du même gène, voire la même mutation (y compris au sein d'une famille). De plus, les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS), permettant aujourd'hui de cribler en routine de nombreux gènes simultanément, conduisent à des diagnostics génétiques non prédits par les phénotypes. Désormais, pour le clinicien la principale difficulté est donc d'identifier

parmi les patients diabétiques ceux chez qui un génotypage est justifié.

Epidémiologie

Chez l'enfant et l'adulte, les DMg représentent 1 à 2 % de l'ensemble des diabètes [3, 4]. Les anomalies de 6 gènes rendent compte de la majorité des cas : glucokinase (GCK, GCK-MODY, MODY2) ; facteurs de transcription HNF (hepatocyte nuclear factor) : HNF1A-MODY (MODY3), HNF4A-MODY (MODY1), HNF1B-MODY (MODY5) ; ABCC8 et KCNJ11, codant les sous-unités SUR1 et Kir6.2, du canal potassique ATP-dépendant des cellules B pancréatiques.

Spectre clinique des formes les plus communes

GCK-MODY

GCK-MODY est le plus fréquent des DMg [5]. Il est dû à des mutations perte de fonction de GCK. Plus de 600 mutations ont été décrites, pour la plupart privées, c'est-à-dire présentes dans une famille ou chez un petit nombre de cas-index. La glucokinase est le sensor du glucose dans la cellule B, l'hépatocyte et le système nerveux central, ce qui explique les anomalies métaboliques du GCK-MODY : déclenchement de la sécrétion d'insuline à un seuil glycémique plus élevé, augmentation de la production hépatique de glucose, déclenchement de la contre-régulation hormonale pour des glycémies plus élevées. Le phénotype du GCK-MODY est très homogène : hyperglycémie à jeun modérée, de l'ordre de 7 mmol/L et HbA1c de 6,5 % (pratiquement jamais supérieure à 8 %). Ces anomalies sont présentes dès la naissance, sont très stables dans le temps et sont observées chez

tous les sujets porteurs du variant pathogène. Le diagnostic de GCK-MODY peut donc être évoqué à tout âge chez des sujets asymptomatiques, habituellement de poids normal, mais l'histoire familiale peut manquer du fait du caractère très modéré de l'hyperglycémie. Le pronostic de GCK-MODY est habituellement très bon, sans risque de complication vasculaire significative, bien qu'une rétinopathie minime puisse être observée à long terme. Aucun traitement pharmacologique n'est habituellement nécessaire [6]. La grossesse est une situation habituelle de diagnostic du GCK-MODY. Elle pose aussi la question du traitement de l'hyperglycémie maternelle : si le fœtus a hérité de la mutation, son insulinosécrétion est réglée au même niveau d'hyperglycémie que sa mère, donc sans risque de croissance excessive. En revanche si l'enfant n'a pas hérité de la mutation maternelle, le risque de macrosomie existe, justifiant de traiter la mère. En attendant la mise au point d'un diagnostic antenatal non invasif, il a été proposé de guider la décision thérapeutique par une surveillance fréquente de la croissance fœtale [5].

HNF1A-MODY

HNF1A-MODY [7] est la forme la plus fréquemment diagnostiquée chez l'adulte. Plus de 400 mutations ont été rapportées, dont une (p.Gly292fs) rend compte de 10 % à 15 % des cas. La sécrétion d'insuline en réponse au glucose est sévèrement altérée et se détériore avec le temps. La réponse aux sulfamides hypoglycémisants (SH) reste cependant longtemps préservée. L'expression clinique du HNF1A-MODY est très variable en fonction du type de mutation (tronquante vs faux-sens), d'un éventuel excès de poids, de l'exposition à l'hyperglycémie maternelle in utero. Le dia-

bète s'exprime classiquement à la puberté ou après (âge médian au moment du diagnostic de l'ordre de 20 ans) et l'expressivité augmente avec l'âge pour être pratiquement complète après 50 ans. Le phénotype initial peut évoquer un diabète de type 1 dans 25 % des cas mais l'acidocétose est rare et le diagnostic peut être évoqué sur l'absence d'autoanticorps associés au diabète et l'histoire familiale. Dans la majorité des cas, il évoque un diabète de type 2 (DT2) de survenue précoce, mais habituellement sans marqueur franc d'insulinorésistance. Comme dans les autres formes de diabète les complications de micro- et de macroangiopathie sont fonction du niveau d'hyperglycémie. Le diagnostic différentiel avec un diabète de type 2 est difficile du fait de la survenue de cas de DT2 chez des sujets jeunes, de la fréquence de l'excès pondéral dans la population générale et chez 30 % des patients HNF1A-MODY et de la survenue du diabète après 25 ans chez 40 % des HNF1A-MODY.

HNF4A-MODY

HNF4A-MODY est une forme plus rare (environ 5 à 10 %) de MODY [8]. Ses caractéristiques sont proches de celle du HNF1A-MODY. Cependant, 50 % des enfants porteurs d'une mutation d'HNF4A sont macrosomes et 15 % ont des hypoglycémies néonatales, quelquefois prolongées, sensibles au diazoxide. A long terme, l'hyperinsulinisme disparaît et ces enfants peuvent développer un diabète. Cette séquence, très évocatrice du diagnostic d'HNF4A-MODY, peut s'observer chez des enfants ayant hérité la mutation de leur père aussi bien que de leur mère [9]. Une histoire personnelle ou familiale d'hypoglycémies néonatales sévères est donc évocatrice de ce diagnostic.

HNF1B-MODY

HNF1B-MODY est également une forme rare de MODY (5 % des cas), initialement décrite comme l'association d'un diabète et d'une atteinte rénale, en particulier kystes rénaux (RCAD, *Renal Cysts And Diabetes*). Le spectre phénotypique du HNF1B-MODY peut être très large, comportant outre le diabète, des anomalies rénales mor-

phologiques et fonctionnelles, en particulier une atteinte tubulaire, peut-être d'origine mitochondriale, conduisant souvent à une insuffisance rénale terminale, une hypomagnésémie (qui peut être un signe d'orientation diagnostique), une hyperuricémie et/ou une goutte précoce, des anomalies du tractus génital, des anomalies morphologiques et fonctionnelles du pancréas exocrine, des anomalies du bilan hépatique, un déficit intellectuel ou des troubles du spectre autistique [10].

Plus de 50 % des cas sont dus à une microdélétion du chromosome 17 (17q12) emportant 15 à 20 gènes dont HNF1B. Dans 50 % des cas, les mutations ponctuelles ou la délétion d'HNF1B surviennent de novo, donc en l'absence d'histoire familiale.

En fait, la description du phénotype d'HNF1B-MODY dépend de biais de sélection : chez l'enfant et l'adulte, le phénotype rénal peut être au premier plan, sans diabète patent [11]. Chez les patients vus en raison d'un diabète, l'atteinte rénale est quasi-systématique mais les autres phénotypes sont extrêmement variables.

Diabètes liés aux mutations des gènes codant les sous-unités du canal potassique

Les mutations d'ABCC8 de KCNJ11 ont été associées à divers phénotypes. Les mutations gain de fonction de ces deux gènes peuvent être responsables de la survenue d'un diabète néonatal habituellement sévère permanent, ou transitoire évoluant vers la rémission puis rechutant dans l'enfance ou à l'adolescence [12]. Des apparentés porteurs de la même mutation peuvent être affectés de formes beaucoup plus modérées comme un diabète gestationnel, un diabète suggérant un DT2, voire une simple anomalie de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. Les mécanismes d'une telle variabilité phénotypique ne sont pas connus.

De nombreux bénéfices pour les patients et leurs familles

Le diagnostic de diabète monogénique a de nombreuses conséquences en termes de pronostic, d'indications thérapeutiques, de dépistage d'affections associées et pour le dépistage familial.

Les patients qui ont un GCK-MODY sont traités dans 20 % des cas par hypoglycémiant oraux ou même par insuline du fait d'un diagnostic erroné de DT2 voire, chez les enfants, de DT1. Chez ces patients, l'interruption de tout traitement n'entraîne en général aucune détérioration glycémique [6]. Ils peuvent être rassurés et leur surveillance peut être moins étroite que dans d'autres formes de diabète. Le dépistage familial est simple, fondé sur la constataction d'une hyperglycémie à jeun modeste. Il est utile pour diverses raisons : réassurance, aspects administratifs et pour la prise en charge des grossesses.

Le diagnostic de HNF1A- ou HNF4A-MODY peut conduire à remplacer une insulinothérapie, même au long cours, par un SH ou un glinide avec une bonne efficacité [13]. Une surveillance régulière reste nécessaire du fait de l'altération progressive de l'insulinosécrétion. Le dépistage familial est indispensable pour éviter de laisser évoluer une hyperglycémie méconnue, parce que peu symptomatique et non recherchée chez un sujet jeune, avec un risque réel de développement de complications vasculaires à bas bruit, ou de grossesse non programmée dans des conditions métaboliques à risque.

Les apparentés asymptomatiques de patients porteurs de mutations d'HNF4A ou d'ABCC8/KCNJ11 doivent être dépistés, en particulier du fait des risques de survenue d'un hyperinsulinisme ou d'un diabète néonatal, même si l'anomalie moléculaire est présente dans la branche paternelle. Par ailleurs, les patients ayant un diabète (y compris de révélation néonatale) lié aux anomalies moléculaires d'ABCC8/KCNJ11 sont dans la grande majorité des cas très sensibles aux SH et ce même après une insulinothérapie très prolongée [14].

Les patients HNF1B-MODY doivent être explorés à la recherche d'anomalies syndromiques, en particulier rénales ou du pancréas exocrine qui peuvent être modestes au diagnostic du diabète mais se détériorer avec le temps.

Certains patients porteurs d'anomalie moléculaires de facteurs HNF sont ex-

Tableau. Exemples de situations cliniques évocatrices de diabète monogénique.

Hyperglycémie à jeun modérée, stable dans le long terme, à forte pénétrance familiale
Diabète gestationnel en l'absence de facteurs de risque classiques
Phénotype suggérant un diabète de type 1 mais sans cétose et sans autoanticorps (GAD, IA-2, ZnT8)
Phénotype suggérant un diabète de type 1 inhabituellement stable et facile à contrôler à long terme
Diabète non insulino-dépendant sans excès pondéral ni marqueur d'insulinorésistance
Diabète inhabituellement sensible à de faibles doses de sulfamide hypoglycémiant ou de glinide
Forte histoire familiale de diabète de révélation précoce chez des sujets de poids normal
Présence de symptômes extra-pancréatiques (rein, foie, tractus génital ... etc) ; diabète syndromique
Histoire familiale de diabète ou d'hyperinsulinisme de révélation néonatale ou dans la petite enfance

posés à un risque de tumeurs. Les patients HNF1A-MODY ont un risque de 5 à 10% d'adénomatose hépatique, du fait d'une mutation somatique du second allèle d'HNF1A s'ajoutant à la mutation germinale, ce qui justifie un dépistage systématique par échographie et contre-indique les contraceptifs contenant des oestrogènes [15]. Chez des patients HNF1B-MODY, une inactivation bi-allélique d'HNF1B a été rapportée dans des carcinomes chromophobes rénaux et HNF1B apparaît également comme un gène suppresseur de certains cancers ovariens [16]. La fréquence de ces tumeurs n'est pas connue mais justifie une surveillance spécifique.

Diagnostic moléculaire des diabètes monogéniques

L'analyse génétique doit être faite en premier lieu chez un sujet symptomatique (le « cas index ») après accord signé d'un consentement éclairé, également signé par le médecin prescripteur. Le diagnostic repose sur le séquençage par NGS, permettant de cribler un nombre élevés de gènes dans le même test. Les approches de séquençage du génome entier ne sont pas encore utilisées en routine. La base de données Orphanet (<http://www.orpha.net/>) recense les laboratoires réalisant ces examens.

Un génotypage de tous les patients ayant un diabète n'est pas encore envisageable, posant la question de l'identification de ceux

chez qui il est justifié. Chez des patients sélectionnés sur l'absence de marqueurs d'autoimmunité anti-cellule B (négativité des anticorps anti-GAD, IA-2 et ZnT8) et des critères cliniques évocateurs de DMg, les techniques NGS utilisant des panels d'une vingtaine de gènes ont permis d'augmenter la fréquence des diagnostics, qui est au mieux de 20 à 30% dans ce contexte. L'étape du recueil des données cliniques et de l'histoire familiale est donc cruciale pour améliorer la rentabilité diagnostique de ces techniques. Des exemples de phénotypes pouvant suggérer un diabète monogénique sont donnés dans le tableau ci-dessus.

Une autre difficulté est d'affirmer un lien de causalité entre un variant moléculaire identifié par NGS et le phénotype du patient. Cette étape repose sur une série d'arguments comme la nature du variant (tronquant vs faux-sens), la fréquence d'un variant faux-sens dans la population générale de référence, l'utilisation de plusieurs outils informatiques de prédiction de pathogénicité, la coségrégation du phénotype et du variant dans une famille, l'analyse de la littérature à la recherche de rapports antérieurs sur ce variant. Il est donc plus difficile d'affirmer la pathogénicité des variants de gènes rarement impliqués dans les DMg. Seuls les variants considérés comme pathogènes peuvent être utilisés pour des études familiales de prédiction.

J. Timsit
jose.timsit@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:394-406.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:200-213.
- Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2017; 60:625-35.
- Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med* 2017; 15:213.
- Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care* 2015; 38:1383-92.
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57:54-56.
- Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, et al. Clinical characteristics and diagnosis of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1346-E1351.
- Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48:878-85.
- Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLOS MED* 2007; 4:e118.
- Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, et al. Diabetes, associated clinical spectrum and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with hepatocyte nuclear factor 1B molecular defects: a long-term study. *Diabetes Care* 2017; 40:1436-43.
- Clissold RL, Hamilton AJ, et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015; b11:102-112.
- Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56:1930-37.
- Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabetic Med* 2009; 26:437-41.
- Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:637-46.
- Reznik Y, Dao T, Coutant R, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: Cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young MODY.3 families. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89:1476-80.
- Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C, et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Human Molec Genet* 2005; 14:603-14.