



Les diabètes monogéniques

Claire Carette, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
claire.carette@apr.aphp.fr

Les diabètes monogéniques représentent un groupe d'affections génétiques en rapport avec différentes mutations entraînant soit un défaut d'insulino-sécrétion soit une anomalie de la réponse à l'insuline. Les diabètes monogéniques pourraient représenter 1 à 2% des diabètes mais le diagnostic différentiel avec un diabète de type 1 ou 2 n'est pas toujours fait.

La classification classique des MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) fait référence aux diabètes monogéniques impliquant un dysfonctionnement de la cellule beta de survenue précoce avec une transmission autosomique dominante. Le nombre de gènes impliqués dans les MODY s'est accru avec le temps et l'avancée de nos connaissances (Figure 1). Parmi ceux-ci, les mutations des gènes *GCK* et *HNF1A* respectivement responsables des MODY de type 2 et 3, sont de loin les plus fréquents représentant à eux deux environ 80% de ces diabètes (1, 2, 3).

Une hétérogénéité clinique en relation avec une hétérogénéité génétique

L'ensemble des diabètes monogéniques est hétérogène sur le plan clinique et génétique (4, 5, 6). Sur le plan clinique, ces diabètes monogéniques avec dysfonctionnement de la cellule sont extrêmement variables tant sur l'âge d'apparition que sur le mode de transmission avec par exemple des formes autosomiques dominantes (par définition dans les MODY 2 et 3) ou de transmission maternelle (diabète mitochondrial) ; au contraire, dans les MODY 5 en rapport avec des mutations de *HNF1B*, les mutations peuvent être transmises de façon autosomique dominante mais elles sont le plus souvent spontanées *de novo* et donc non transmises. Sur le plan génétique, les gènes impliqués dans les diabètes monogéniques avec défaut d'insulino-sécrétion sont nombreux, mais la plupart de ceux-ci codent pour des facteurs exprimés dans la cellule avec un rôle possible et parfois démontré dans la différenciation cellulaire et/ou dans la physiologie de l'insulino-sécrétion (Figure 2).

Les MODY 2 et 3 représentent 80 % de ces diabètes monogéniques

MODY 2

Dans le MODY 2 l'hyperglycémie est généralement modeste, asymptomatique et découverte lors d'un examen systématique. L'HbA1c est en général très modestement élevée, en moyenne de l'ordre de 6.5 %.

Le diabète gestationnel est une circonstance fréquente de découverte du MODY 2. Le diagnostic peut être fait pendant la grossesse ou après l'accouchement devant la persistance d'une hyperglycémie modérée à jeun. Le MODY 2 est en rapport avec des mutations du gène de la glucokinase (*GCK*) modifiant ainsi le "glucose sensor" de la cellule β pancréatique et donc le seuil à partir duquel se déclenche la sécrétion d'insuline. Un traitement est rarement nécessaire au cours du MODY 2 et il semble qu'il n'y ait pas de retentissement de cette hyperglycémie chronique notamment sur le plan microangiopathique. Au cours de la grossesse, le MODY 2 pose des problèmes thérapeutiques spécifiques : si le fœtus n'a pas hérité de l'allèle muté de sa mère, il est exposé à des niveaux d'hyperglycémie qui induiront une augmentation de la sécrétion d'insuline fœtale et une macrosomie. A l'inverse, si le fœtus a hérité de la mutation maternelle, son seuil de sécrétion d'insuline sera réglé au même niveau que celui de sa mère et l'enfant sera de poids normal.

MODY 3

Classiquement, le MODY 3 est évoqué chez un adolescent ou un adulte jeune chez lequel un diabète est découvert avec forte histoire familiale de diabète de diagnostic précoce et sans marqueur d'auto-immunité pouvant faire évoquer un diabète de type 1. Il s'agit du diabète monogénique **le plus fréquent chez l'adulte**. Le diagnostic est parfois difficile, du fait de la grande variabilité des phénotypes associés aux mutations du gène *HNF1A* et parce que le diagnostic différentiel avec un diabète de type 2 de survenue précoce se pose de plus en plus souvent. Contrairement au MODY 2, dans le MODY 3, le déficit d'insulino-sécrétion tend à s'aggraver avec le temps et les glycémies ainsi que l'HbA1c peuvent être très élevées.

Le risque de complications microangiopathiques est important, directement corrélé au niveau du contrôle glycémique comme dans les autres formes classiques de diabète de type 1 ou 2. Une sensibilité particulière aux sulfamides hypoglycémiant a été montrée et c'est donc le traitement de choix dans le MODY 3 permettant parfois d'arrêter une insulinothérapie introduite initialement par confusion diagnostique avec un diabète de type 1.

Importance du diagnostic génétique en pratique clinique

Cet ensemble des diabètes monogéniques est donc hétérogène au plan clinique et au plan génétique et certaines formes peuvent être confondues avec des diabètes de type 1 ou de type 2. Il est important d'identifier les patients présentant un diabète monogénique pour des raisons tenant à la fois au pronostic, à la prise en charge thérapeutique, à la présence d'anomalies associées au diabète et bien sûr à l'éventualité d'un dépistage familial.

L'exemple des diabètes néonataux permanents associés à des mutations des gènes *KCNJ11* ou *ABCC8* (Figure 1) est édifiant car il a été montré que les patients affectés pouvaient être traités par des sulfamides et que ce traitement était même plus efficace que l'insulinothérapie pour le contrôle du diabète. Il a donc été possible de remplacer des traitements par insulinothérapie (injections sous-cutanées pluriquotidiennes) par des traitements per os par des sulfamides hypoglycémiant avec une amélioration du contrôle glycémique chez ces patients dont la qualité de vie et le pronostic ont été transformés (7,8).

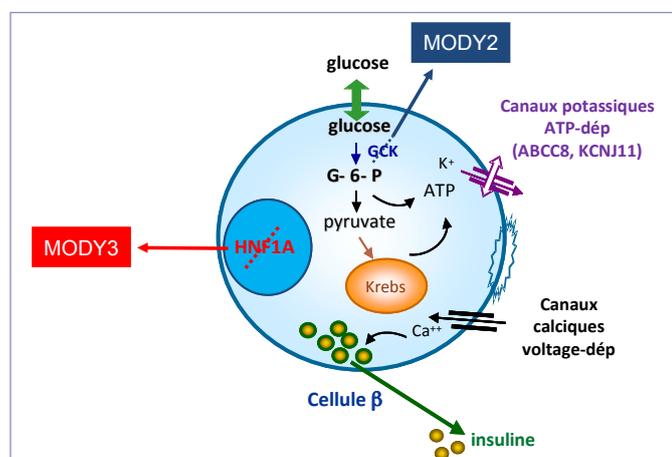


Figure 1 : Diabètes monogéniques MODY 2 et 3 : mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans le développement et le fonctionnement de la cellule.

Diabètes monogéniques : quelle relation avec la génétique du diabète de type 2 ?

Même si la prévalence de chacun des différents diabètes monogéniques est modeste, l'éclairage qu'ils peuvent apporter sur la physiopathologie de la cellule β est important et ce d'autant plus qu'ils affectent un grand nombre de facteurs impliqués dans la fonction et le développement de la cellule β (Figure 2).

Par opposition, le diabète de type 2 est une maladie très fréquente et multifactorielle même sur le plan génétique (polygénique). L'identification de variants génétiques associés au diabète de type 2 a connu une croissance exponentielle ces dernières années en raison de l'avènement des grandes études d'associations pangénomiques (GWAS ou Genome Wide Association Studies). Celles-ci ont été rendues possibles grâce au développement des puces à haute densité et par la connaissance de la séquence du génome humain depuis le début des années 2000 permettant de construire les cartes haplotypiques des variations génétiques fréquentes dans des populations de différentes origines géographiques (projet international Hap-Map <http://www.hapmap.org/>). Ainsi les GWAS ont permis d'identifier des loci de susceptibilité au diabète de type 2 par centaines. Le locus *TCF7L2* est le facteur génétique le plus répliqué de l'histoire de la génétique du diabète de type 2 (9); de nombreuses études fonctionnelles ont ensuite identifié un rôle possible pour TCF4 le produit protéique de *TCF7L2* dans le développement du pancréas et la sécrétion d'insuline.

Concernant les gènes dont les mutations sont responsables de diabètes monogéniques, ils avaient, pour certains déjà, été démontrés comme associés au diabète de type 2 par les anciennes approches « gènes candidats » car ils étaient des facteurs qu'il était logique de tester dans ces premiers travaux. Plus récemment, l'avènement des GWAS a permis de retrouver des associations pour de nombreux loci dont *HNF1A* (10).

En effet, le locus du gène *HNF1A* a été associé avec de multiples traits cliniques tels que le diabète de type 2 lui-même (avec un $p=2.10^{-8}$), le taux de protéine C-réactive (CRP), la maladie coronarienne et le taux de cholestérol LDL. En tant que facteur de transcription d'expression hépatique, *HNF1A* régule de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation et dans le métabolisme des lipides dans le foie.

Ces démonstrations d'association génétique sont un lien supplémentaire entre ces différents dysfonctionnements métaboliques déjà connus sur le plan épidémiologique. Très récemment, une analyse à très large échelle de l'exome humain dans une population de patients latino-américains a identifié un variant rare

de *HNF1A* comme étant associé au diabète de type 2 avec un OR très élevé (>5)⁽¹¹⁾. Ce variant rare c.1522G>A (p.E508K) semble spécifique à la population latino-américaine et il a un effet fonctionnel en diminuant l'activité de transactivation de *HNF1A*. Il reste à démontrer que les patients diabétiques de type 2 porteurs de ce variant bénéficient d'une réponse particulière aux sulfamides hypoglycémiantes comme dans le MODY 3 en rapport avec des mutations du gène *HNF1A*.

D'autres gènes identifiés comme associés aux diabètes de type 2 (comme *PPARG* et *KCNJ11*) sont déjà connus pour être des cibles des thérapeutiques utilisées dans le diabète de type 2 (thiazolidinediones et sulfamides hypoglycémiantes respectivement) ouvrant le champ de la pharmacogénomique qui devrait se développer dans les années à venir.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PRINCIPAUX DIABÈTES MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

MODY	Gène	Année	Caractéristiques cliniques
MODY1	<i>HNF4A</i>	1996	Rare Diabète familial de survenue précoce avec réponse aux sulfamides hypoglycémiantes proche du MODY3 Poids de naissance élevé et hypoglycémies néonatales
MODY2	<i>GCK</i>	1992	Fréquent (forme monogénique la plus fréquente chez l'enfant) Élévation stable et modérée de la glycémie présente dès la naissance et sans évolution avec le temps Faible élévation de la glycémie au cours de l'HGPO (<4,5mM à 2h) Pas de traitement habituellement (en dehors de la grossesse)
MODY3	<i>HNF1A</i>	1996	Fréquent (forme monogénique la plus fréquente chez l'adulte) Diabète familial de survenue précoce avec réponse aux sulfamides hypoglycémiantes ou diabète insulino-dépendant sans marqueurs d'autoimmunité Hyperglycémie évoluant avec le temps source de complications Élévation de la glycémie au cours de l'HGPO >4,5mM à 2h
MODY4	<i>PDX1</i>	1997	Très rare Insuffisance pancréatique exocrine et atrophie du pancréas
MODY5	<i>HNF1B</i>	1997	Diabète et/ou anomalies de développement des reins (kystes), du pancréas (atrophie et insuffisance pancréatique exocrine) et des voies uro-génitales Pectus excavatus
	<i>KCNJ11</i>	2005	Cause fréquente de diabète néonatal et très rare de diabète familial de survenue précoce
	<i>INS</i>	2008	Diabète néonatal (<6 mois) ou diabète insulino-dépendant sans marqueurs d'autoimmunité ou diabète familial de survenue précoce proche du MODY3
	<i>ABCC8</i>	2012	Cause fréquente de diabète néonatal et cause rare de diabète familial de survenue précoce (proche des MODY2 ou 3)

Figure 2

HNF4A, hepatocyte nuclear factor 4 α ; *GCK*, glucokinase ; *HNF1A*, hepatocyte nuclear factor 1 ; *PDX1*, pancreatic and duodenal homeobox 1 α ; *HNF1B*, hepatocyte nuclear factor 1 ; *KCNJ11*, potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 ; *INS*, insuline ; *ABCC8*, ATP-binding cassette transporter subfamily C member 8. HGPO : hyperglycémie par voie orale avec mesure de la glycémie au temps 0 puis 2h après ingestion orale de 75g de glucose. L'année indiquée correspond à l'année de la publication de la première identification du gène impliqué comme responsable d'un possible MODY.

RÉFÉRENCES

1. Velho G, Froguel P, Clement K, Pueyo ME, Rakotoambinina B, Zouali H, Passa P, Cohen D, Robert JJ. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992;340(8817):444-448.
2. Page R, Hattersley A, Turner R. Beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene. *Lancet* 1992;340(8828):1162-1163.
3. Yamagata K et al.
4. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanné-Chantelot C. Clinical utility gene card for: Maturity-onset diabetes of the young. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014;22(9). doi:10.1038/ejhg.2014.14.
5. 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(4):200-213.
6. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51(4):546-553.
7. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Lotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert J-J, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT, Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(5):467-477.
8. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(5):456-466.
9. Grant SFA et al
10. Garup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia* 2014;57(8):1528-1541.
11. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Estrada K et al. Association of a low-frequency variant in *HNF1A* with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2014;311(22):2305-2314.