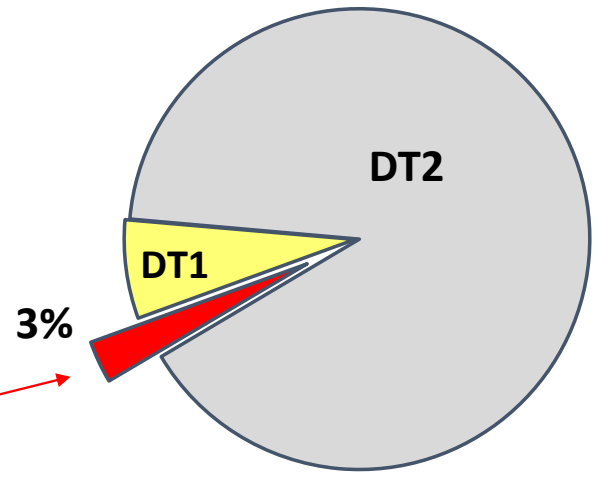
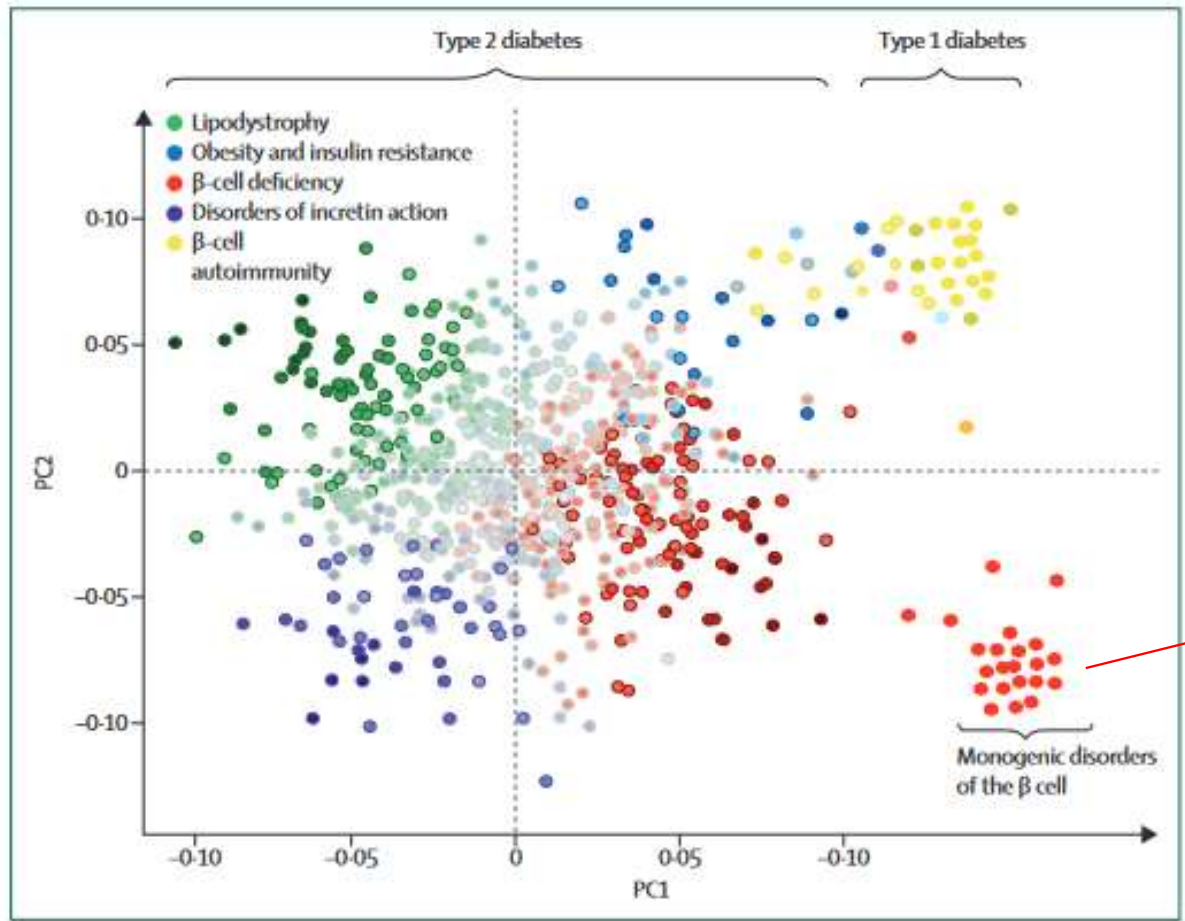


Apport de la génétique dans la compréhension et le traitement des diabètes monogéniques

Christine Bellanné-Chantelot
Christine.bellanne-chantelot@aphp.fr

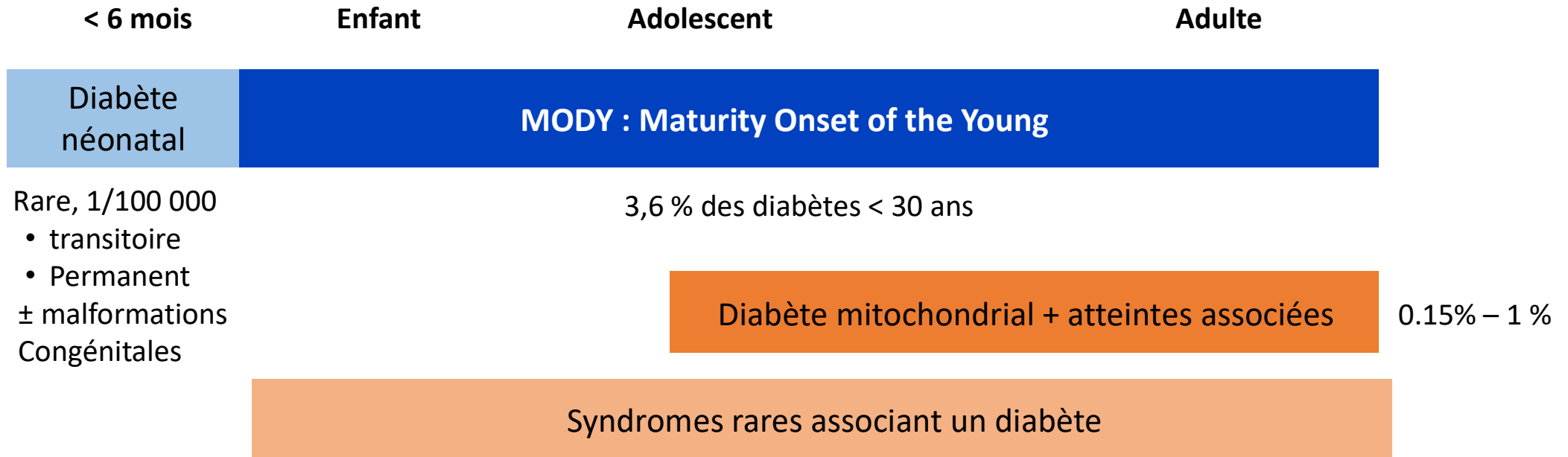
Département de Génétique Médicale
APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

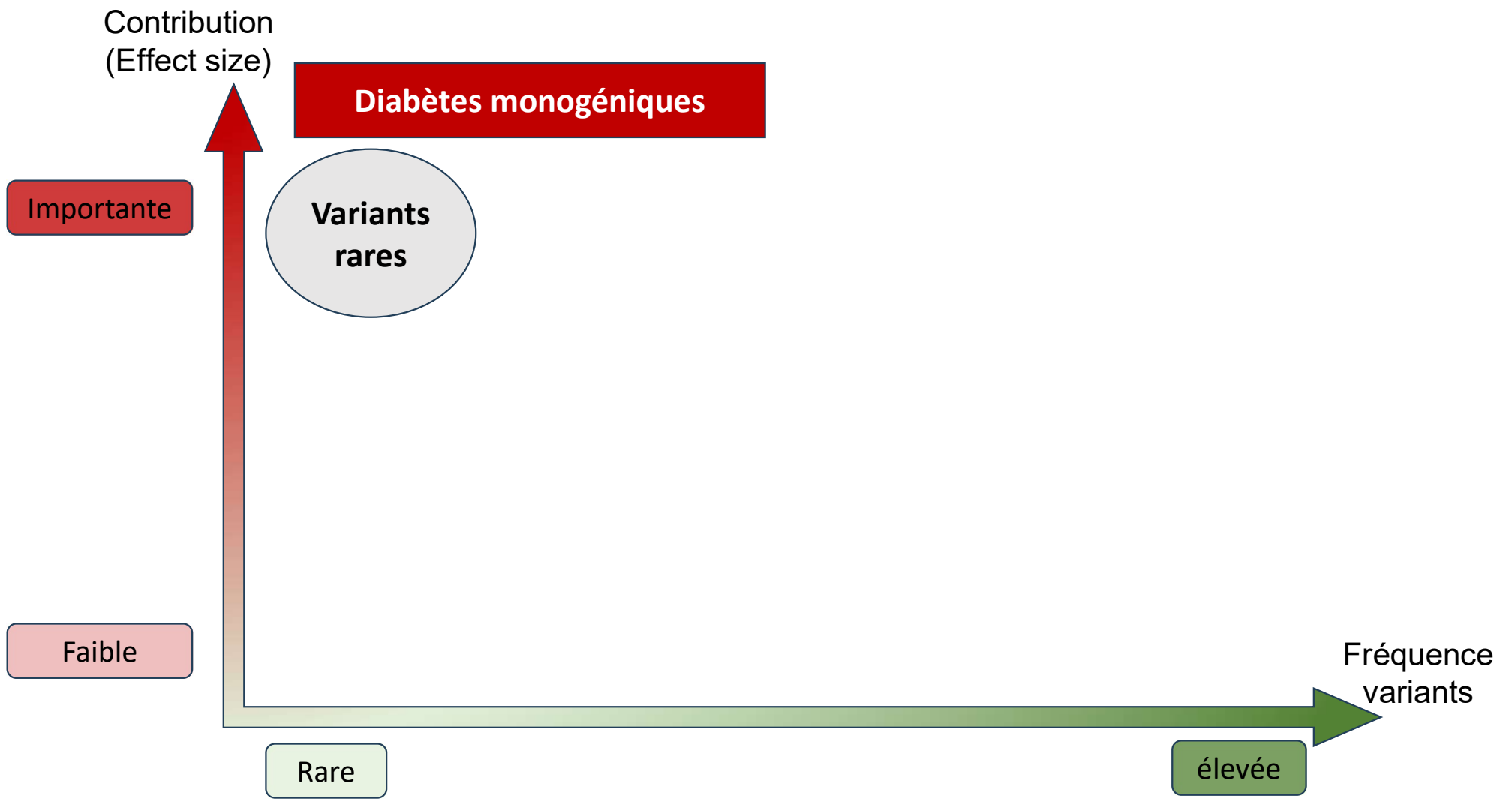


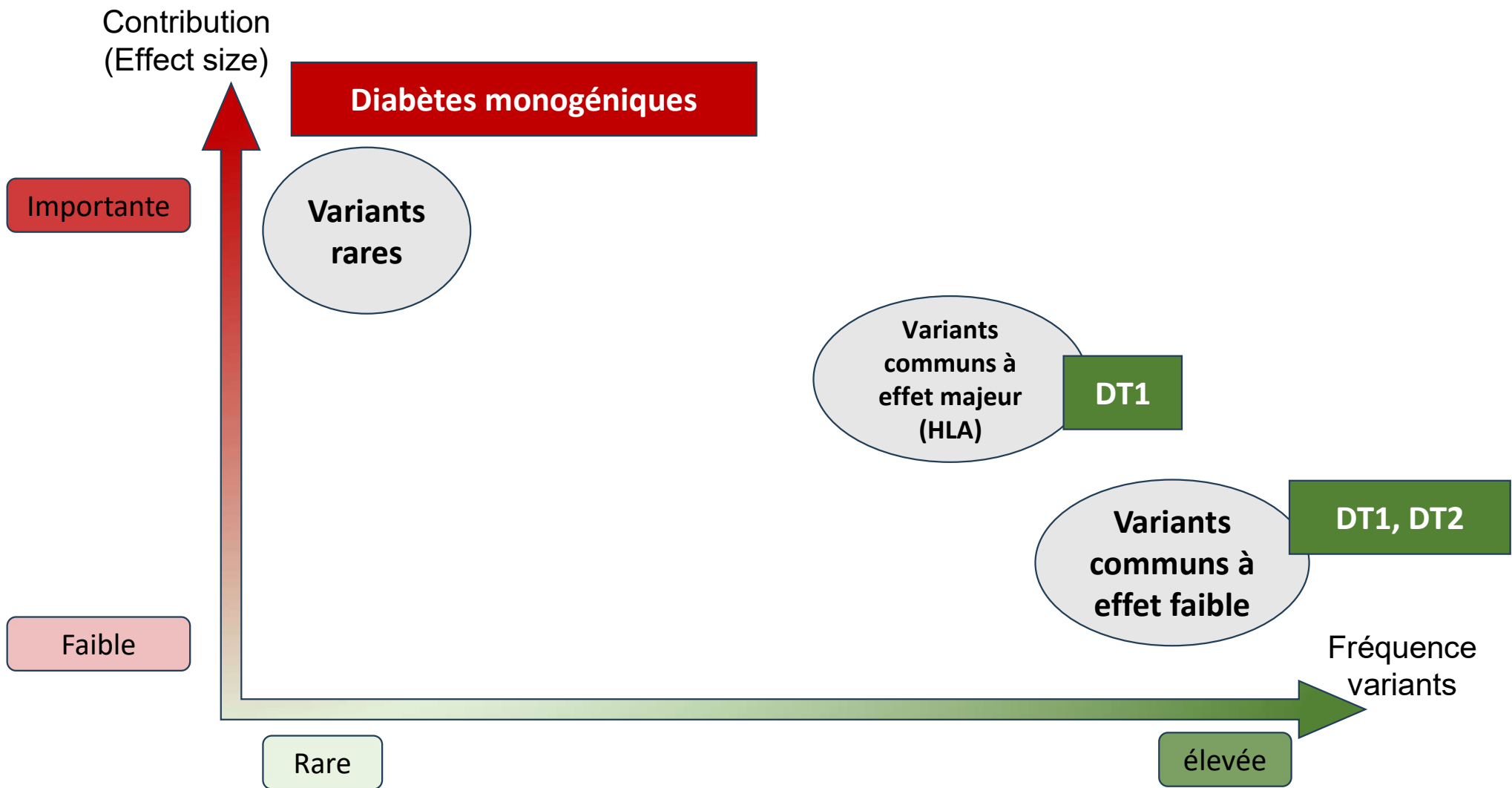


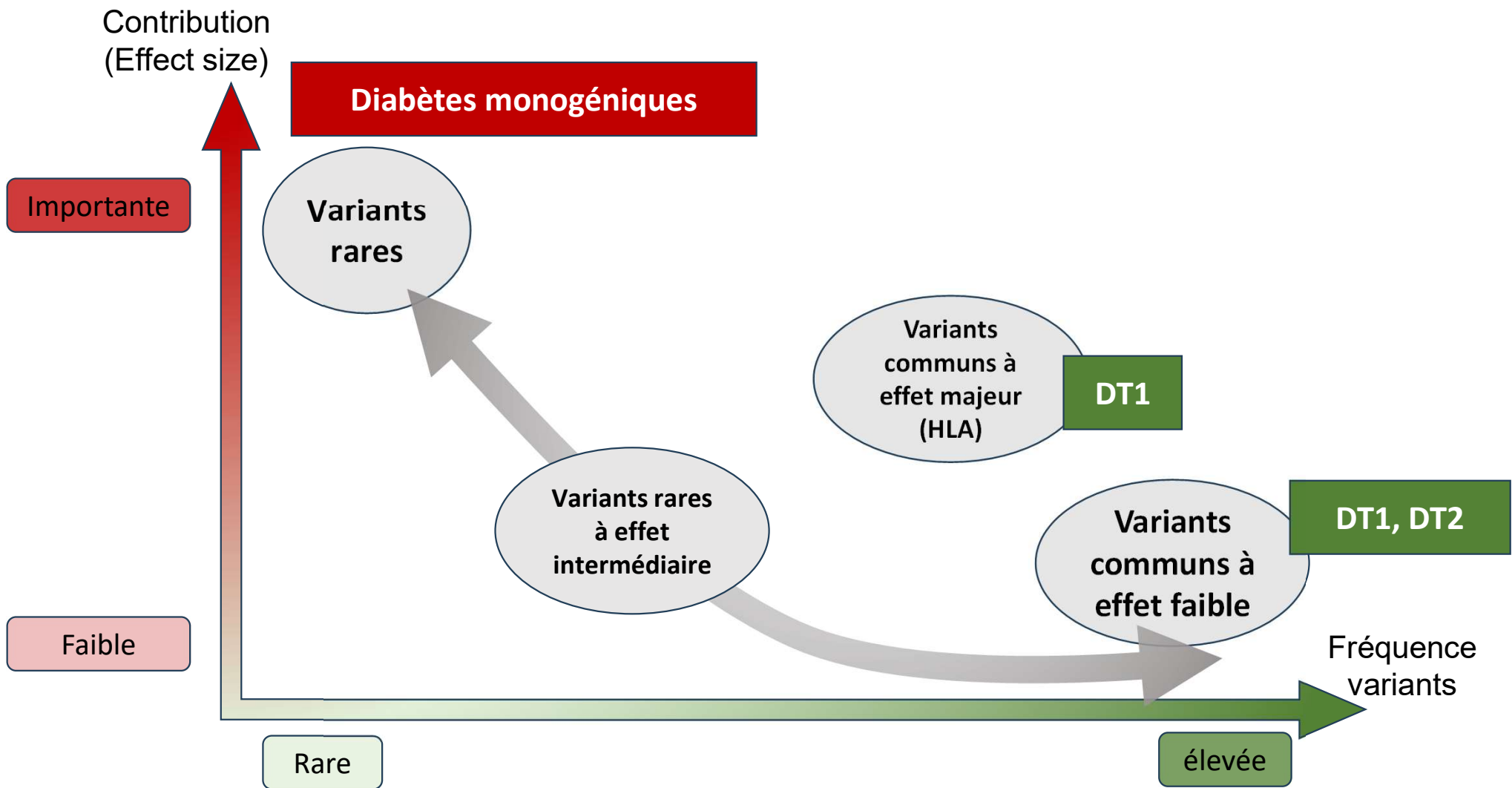
Leslie *et al*, Lancet Endocrinology, 2023

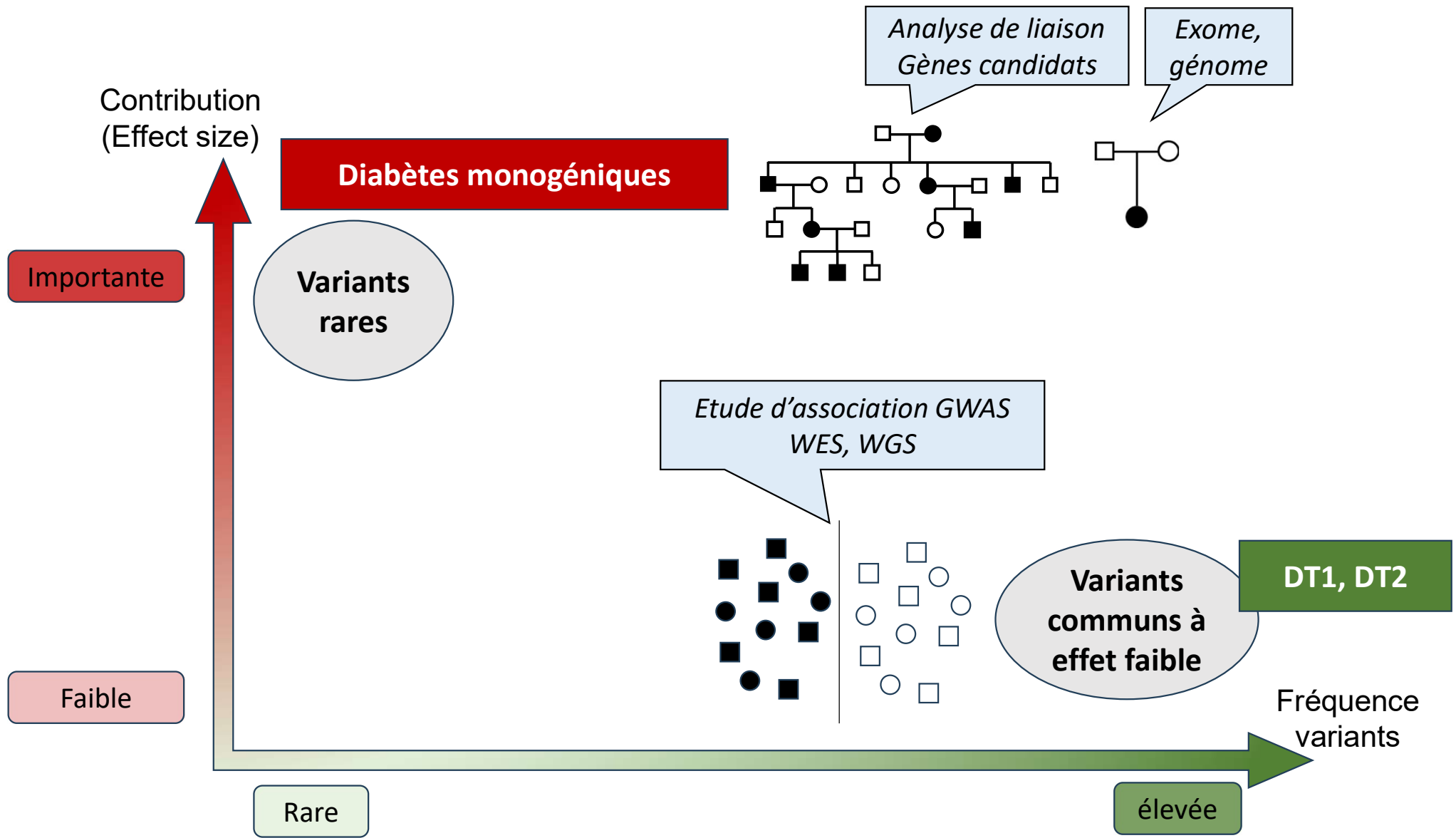
Diabètes monogéniques











Diabètes monogéniques

Variants rares

Analyse de liaison Gènes candidats

Exome, génome

Etude d'association GWAS WES, WGS

Variants communs à effet faible

DT1, DT2

Fréquence variants

Rare

élevée

Importante

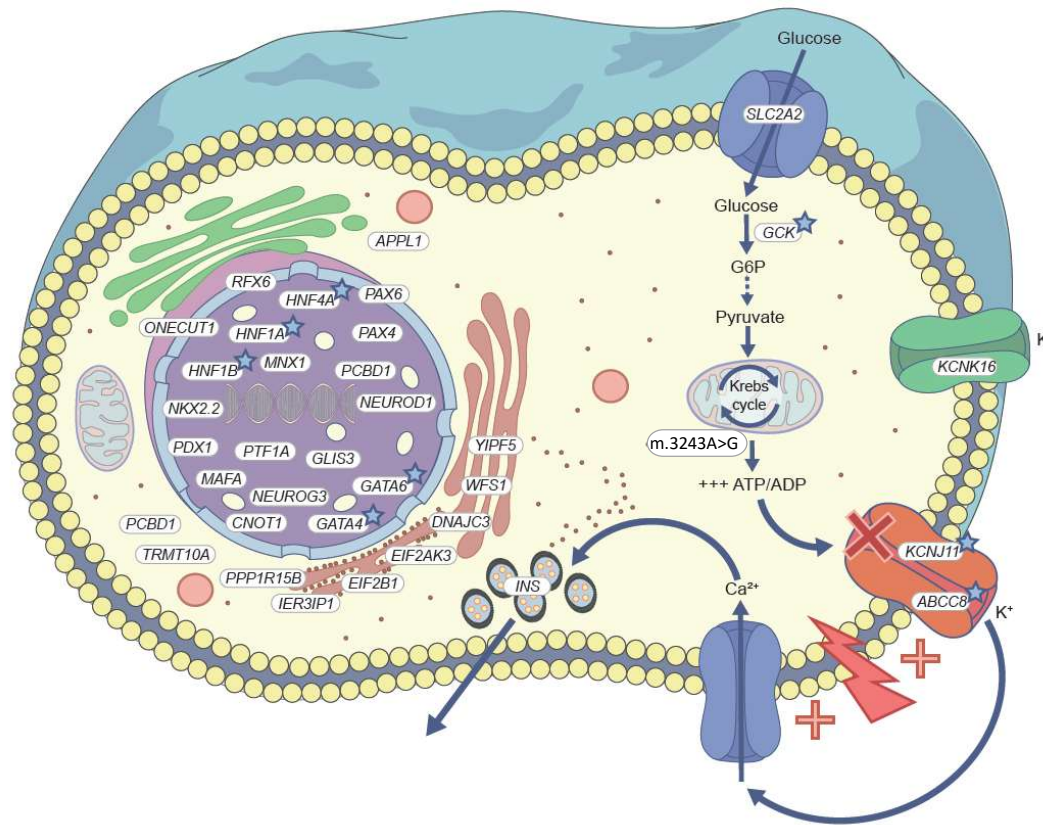
Faible

Diabètes monogéniques ➤ Défaut de la sécrétion d'insuline

1992 : glucokinase



2025: ~ 45 gènes

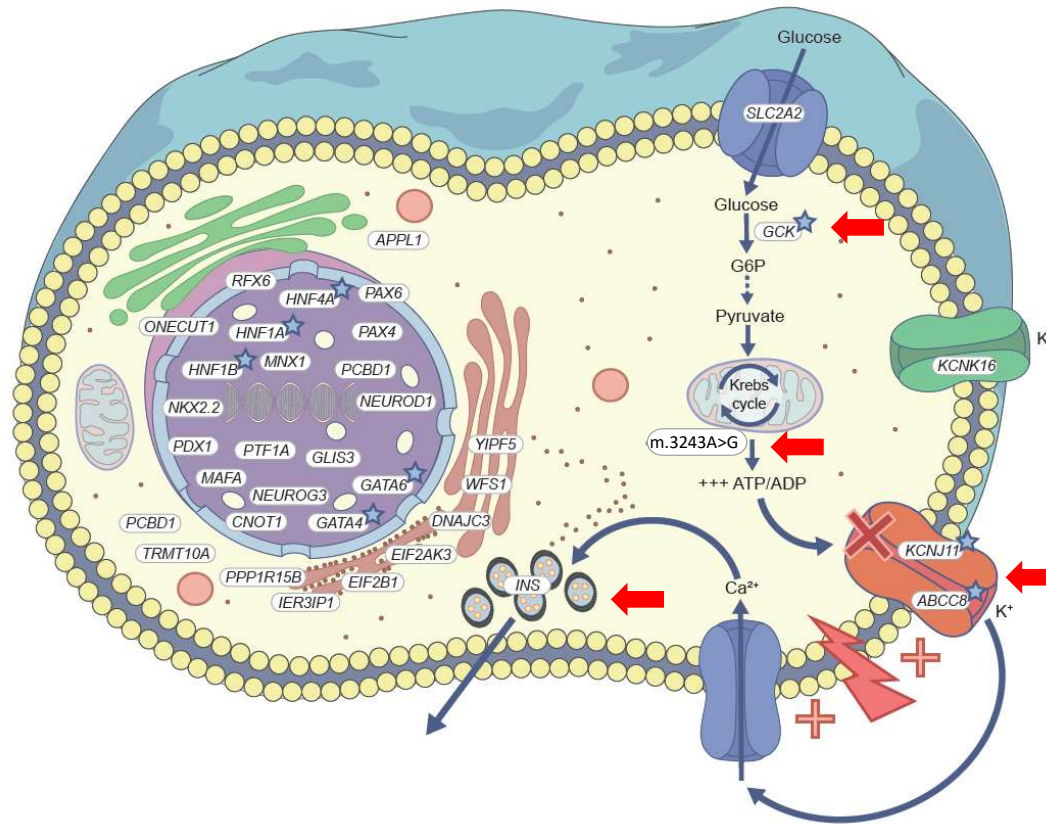


Diabètes monogéniques ➤ Défaut de la sécrétion d'insuline

1992 : glucokinase



2025: ~ 45 gènes



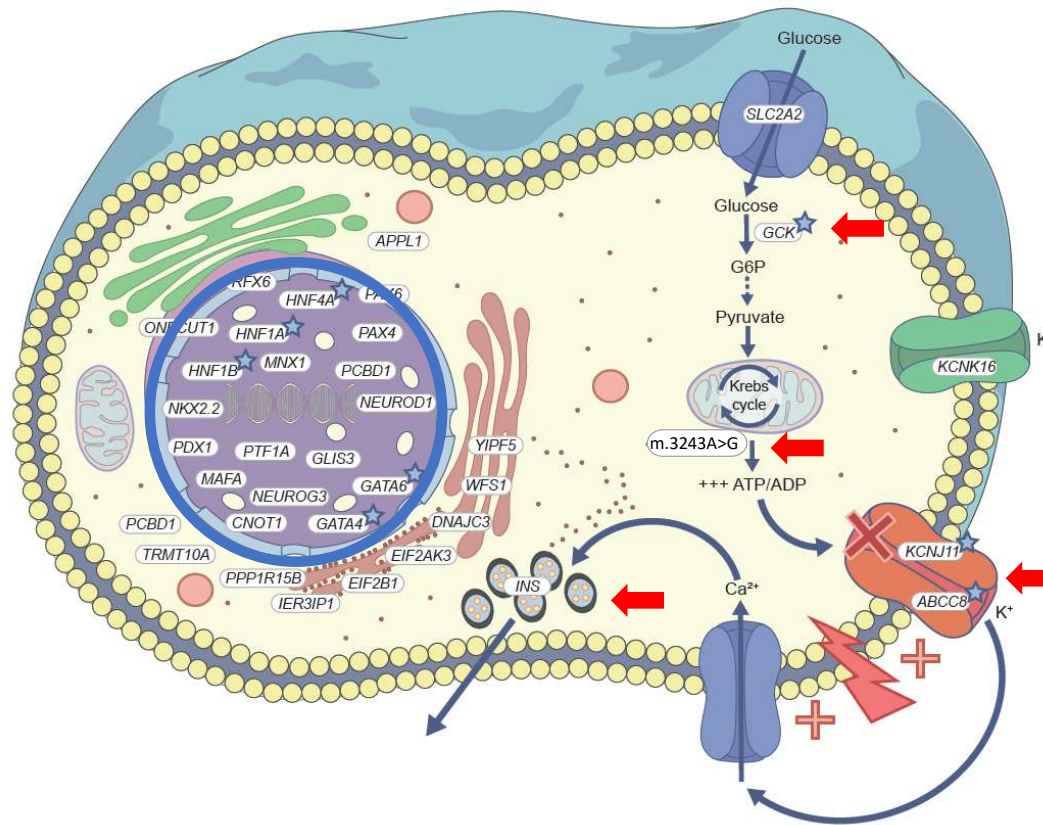
➤ **Fonction**

Diabètes monogéniques ➤ Défaut de la sécrétion d'insuline

1992 : glucokinase



2025: ~ 45 gènes



➤ **Fonction**

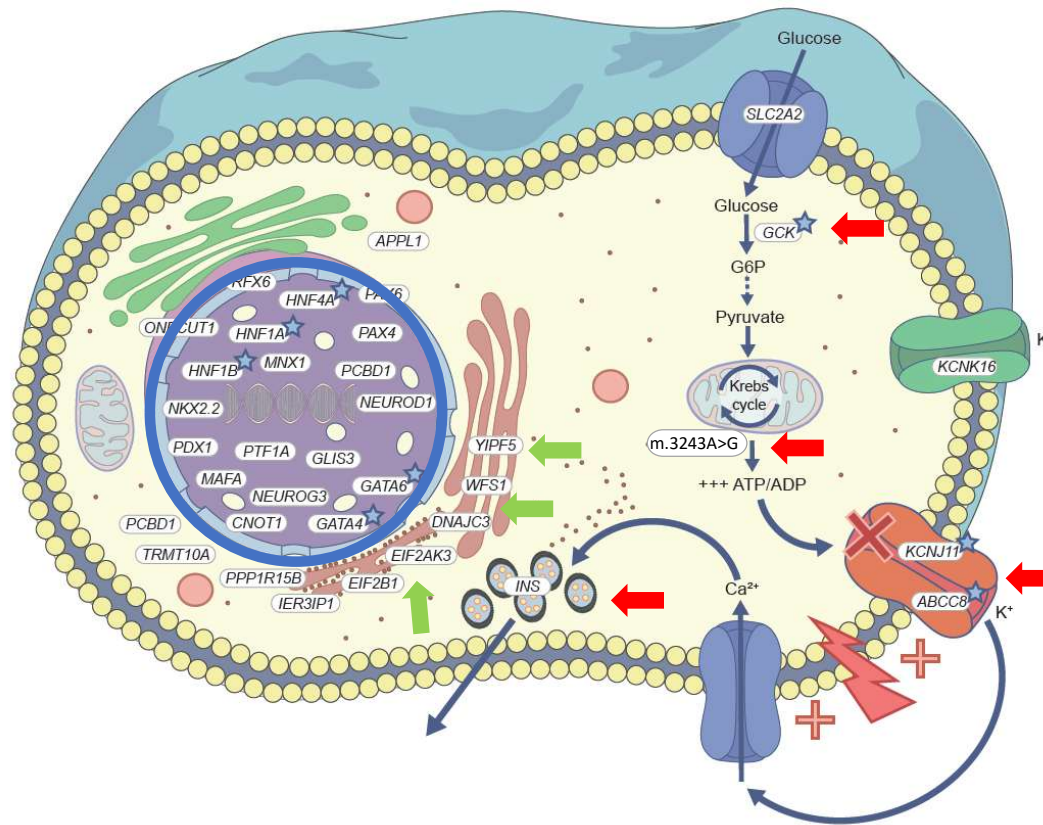
➤ **Développement**

Diabètes monogéniques ➤ Défaut de la sécrétion d'insuline

1992 : glucokinase

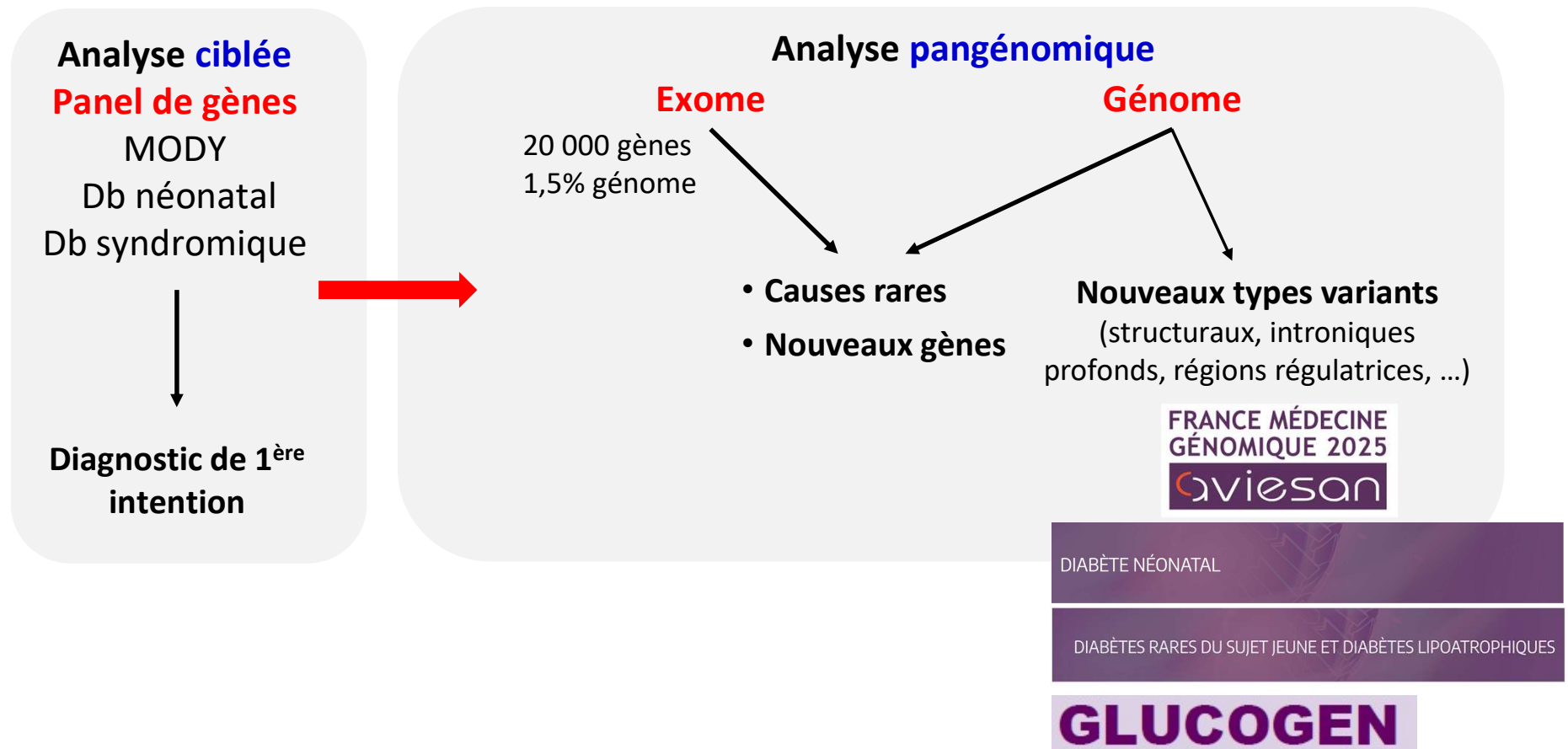


2025: ~ 45 gènes



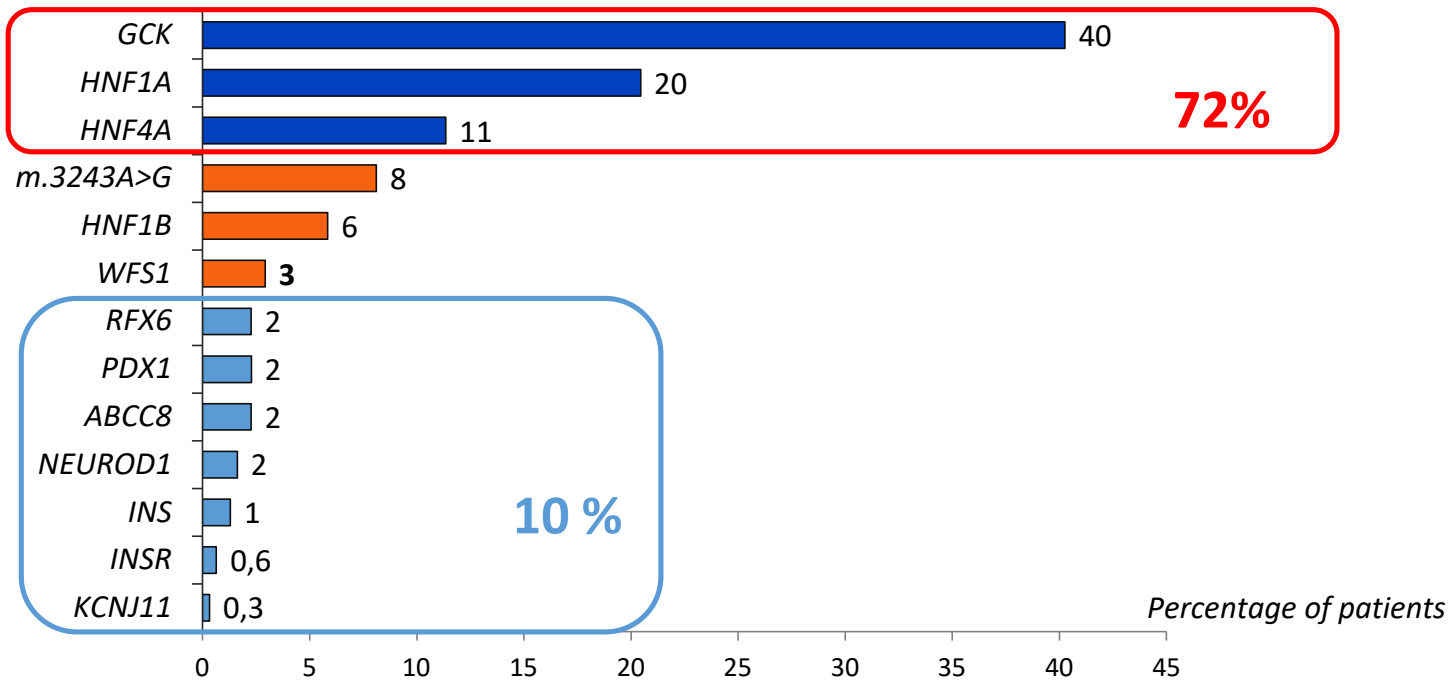
- **Fonction**
- **Développement**
- **Destruction cellules β**

Diagnostic moléculaire basé sur des approches de séquençage à haut débit



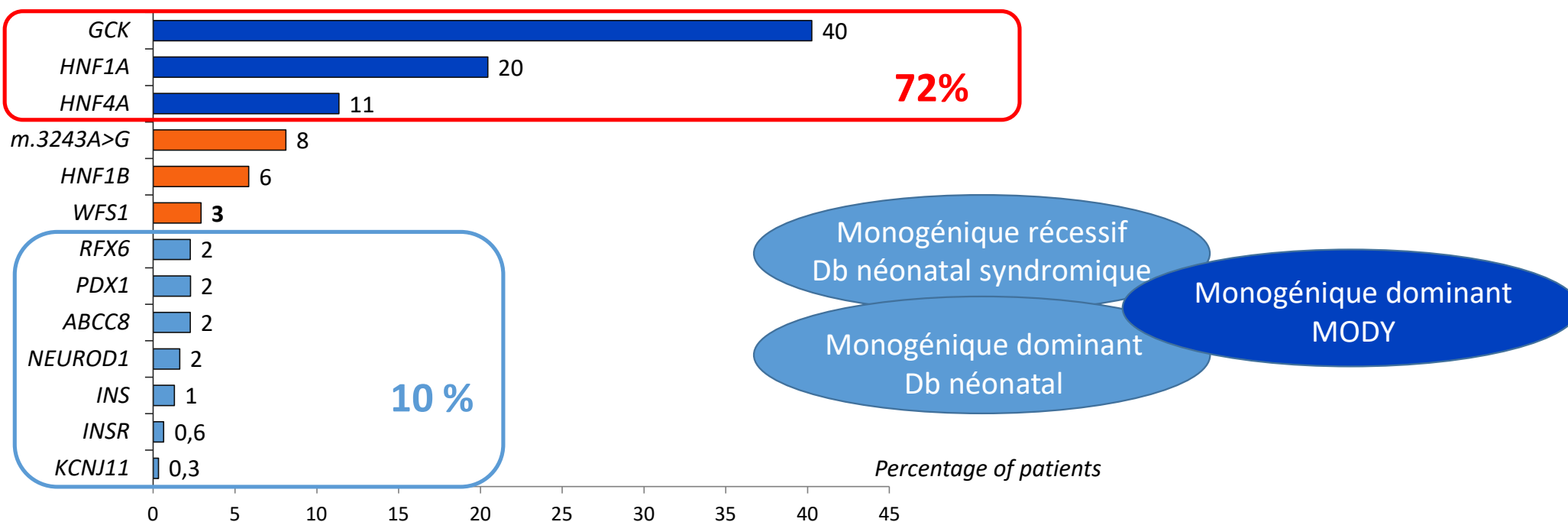
Spectre moléculaire des diabètes MODY (depuis NGS)

- 3 gènes majeurs *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A*
- Gènes rares (diabète néonatal)



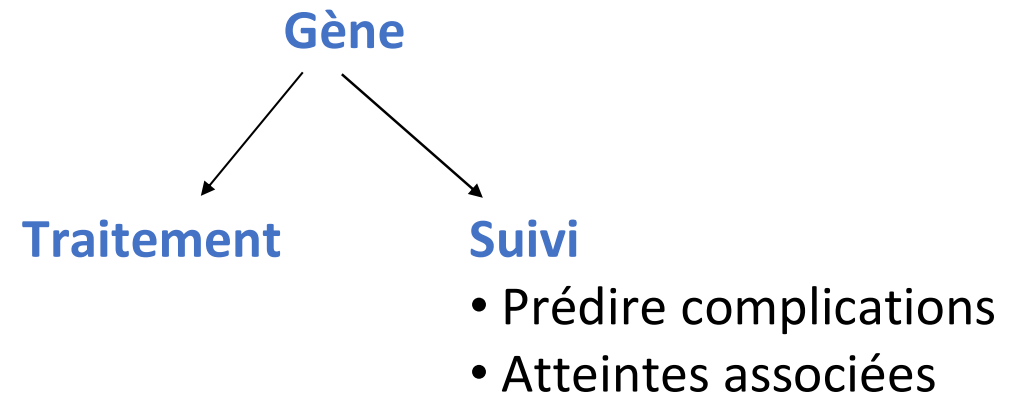
Spectre moléculaire des diabètes MODY (depuis NGS)

- 3 gènes majeurs *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A*
- Gènes rares (diabète néonatal)



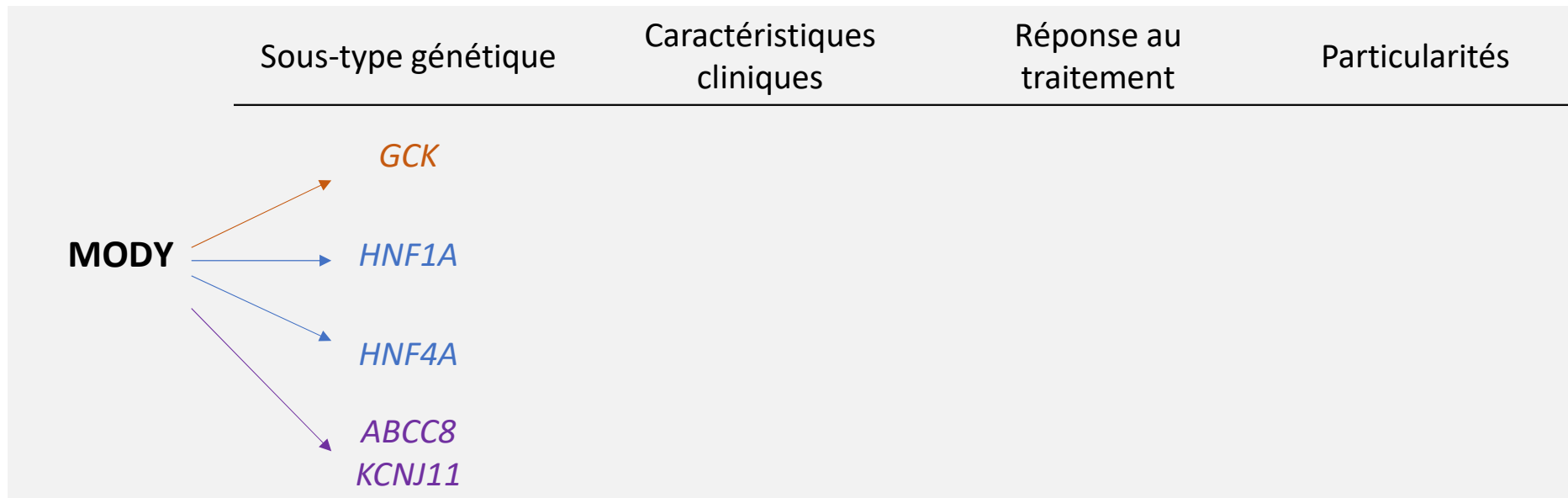
Etablir un diagnostic étiologique

➤ Médecine de précision



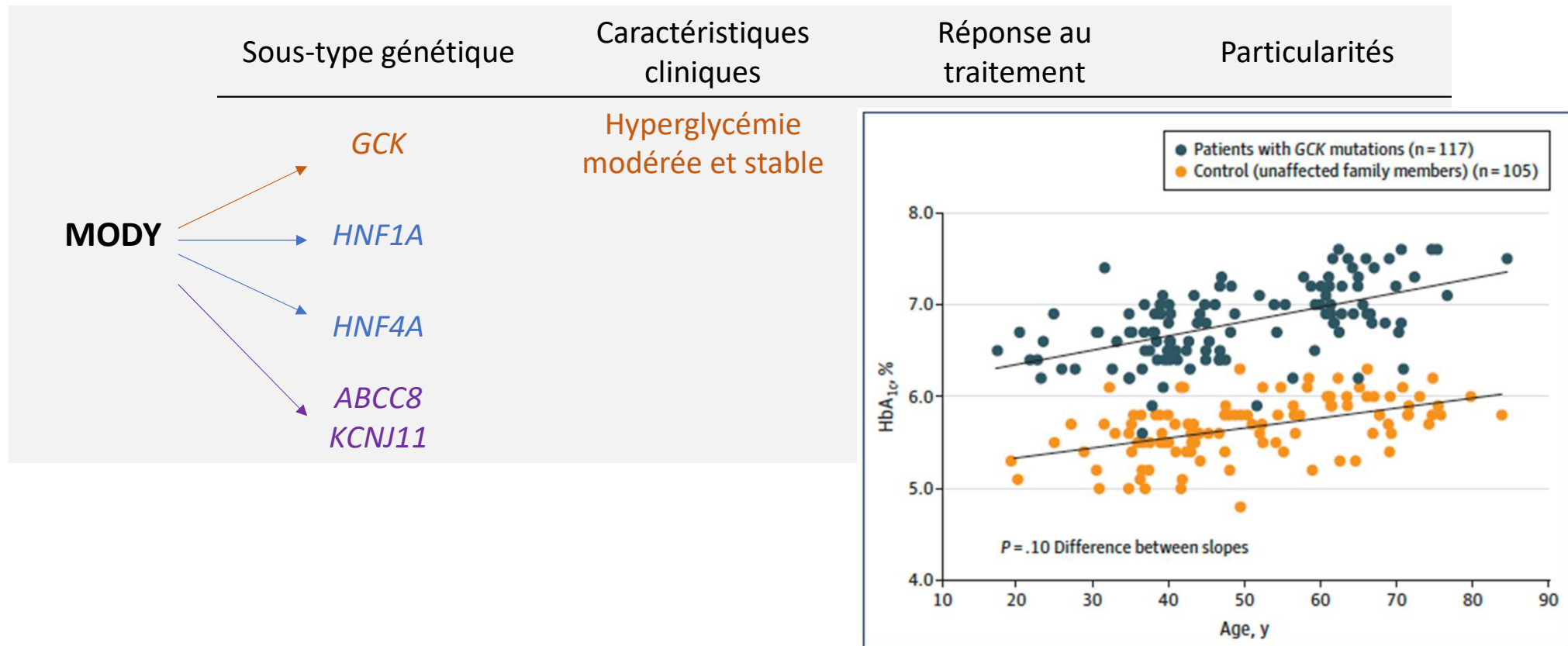
Intérêts du diagnostic étiologique

- sous-types distincts (présentation, évolution, réponse au Ttt)



Intérêts du diagnostic étiologique

➤ sous-types distincts (présentation, évolution, réponse au Ttt)



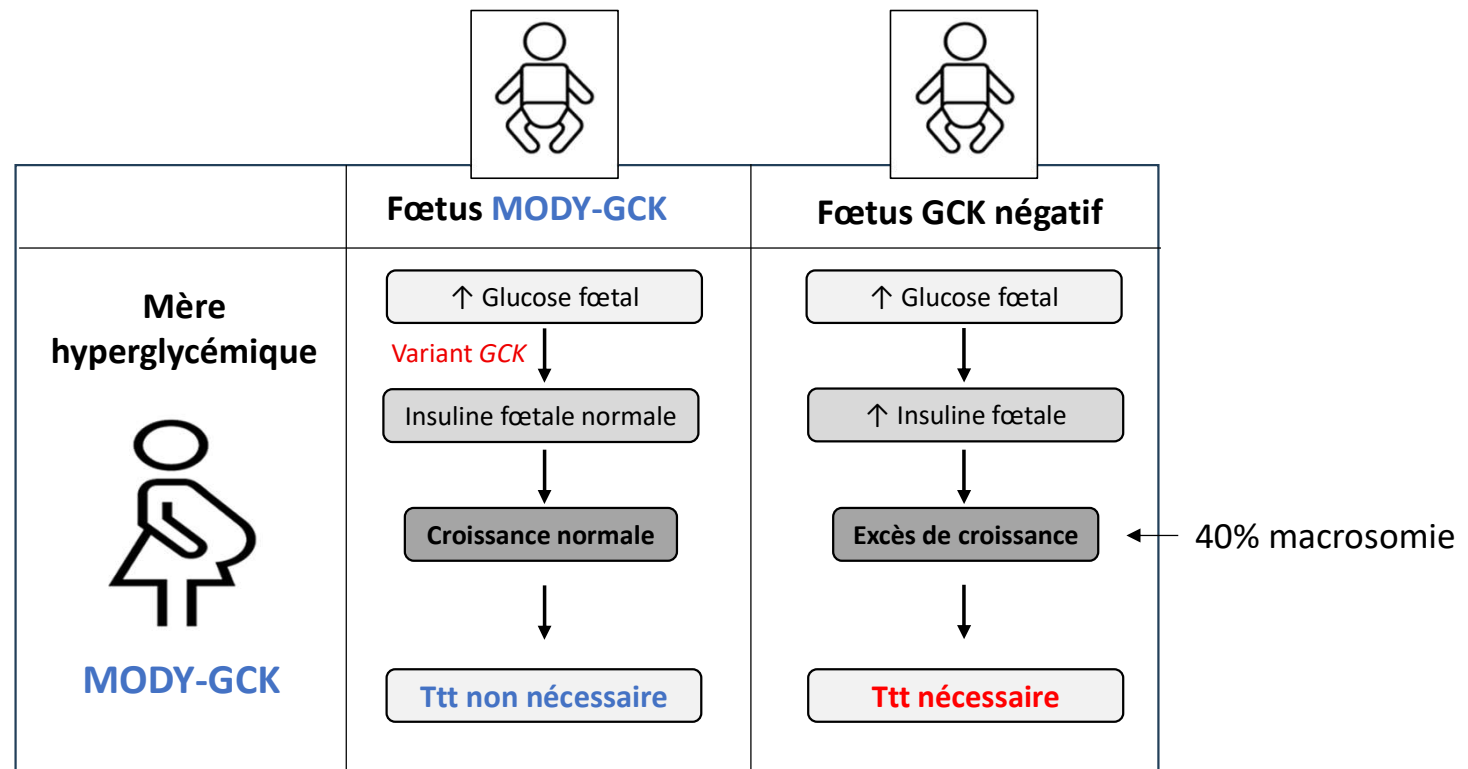
Intérêts du diagnostic étiologique

➤ sous-types distincts (présentation, évolution, réponse au Ttt)

	Sous-type génétique	Caractéristiques cliniques	Réponse au traitement	Particularités
MODY	<i>GCK</i>	Hyperglycémie modérée et stable	Aucun	Prise en charge grossesse
	<i>HNF1A</i>			
	<i>HNF4A</i>			
	<i>ABCC8</i>			
	<i>KCNJ11</i>			

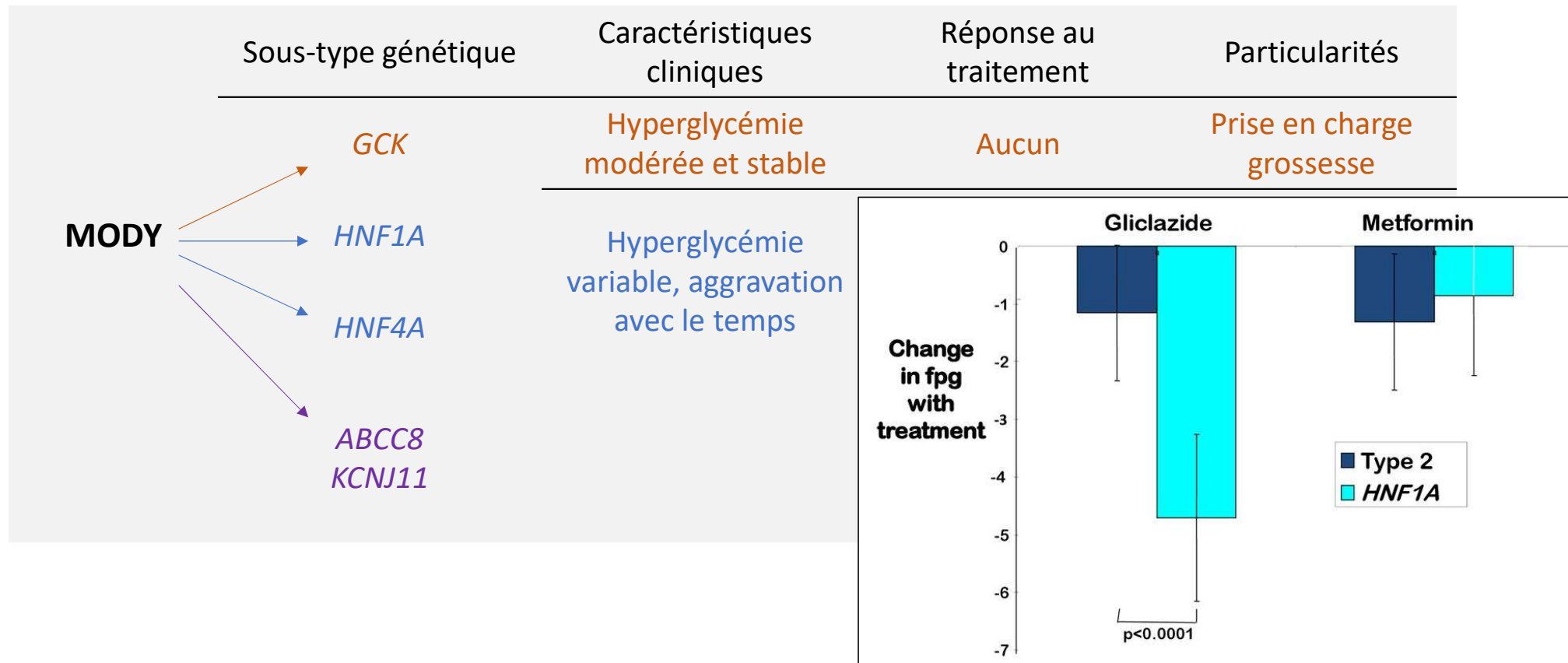
Le gène peut influencer la prise en charge de la grossesse et des Nnés

MODY-GCK (1% des DG) : Poids de naissance dépend du génotype GCK foetal



Intérêts du diagnostic étiologique

➤ sous-types distincts (présentation, évolution, réponse au Ttt)



Intérêts du diagnostic étiologique

➤ sous-types distincts (présentation, évolution, réponse au Ttt)

	Sous-type génétique	Caractéristiques cliniques	Réponse au traitement	Particularités
MODY	<i>GCK</i>	Hyperglycémie modérée et stable	Aucun	Prise en charge grossesse
	<i>HNF1A</i>	Hyperglycémie variable, aggravation avec le temps	Sulfamides hypoglycémiants, faible dose	Adénomatose hépatique (5%)
	<i>HNF4A</i>			Macrosomie (50%) Hyperinsulinisme
	<i>ABCC8</i> <i>KCNJ11</i>			

Intérêts du diagnostic étiologique

➤ sous-types distincts (présentation, évolution, réponse au Ttt)

Sous-type génétique	Caractéristiques cliniques	Réponse au traitement	Particularités
MODY → <i>GCK</i>	Hyperglycémie modérée et stable	Aucun	Prise en charge grossesse
MODY → <i>HNF1A</i>	Hyperglycémie variable, aggravation avec le temps	Sulfamides hypoglycémiants, faible dose	Adénomatose hépatique (5%)
MODY → <i>HNF4A</i>			Macrosomie (50%) Hyperinsulinisme
MODY → <i>ABCC8</i> <i>KCNJ11</i>	Hyperglycémie variable	Sulfamides hypoglycémiants, forte dose	Risque Db néonatal transitoire

50% des diabètes néonataux liés à un variant du canal K_{ATP}

Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes

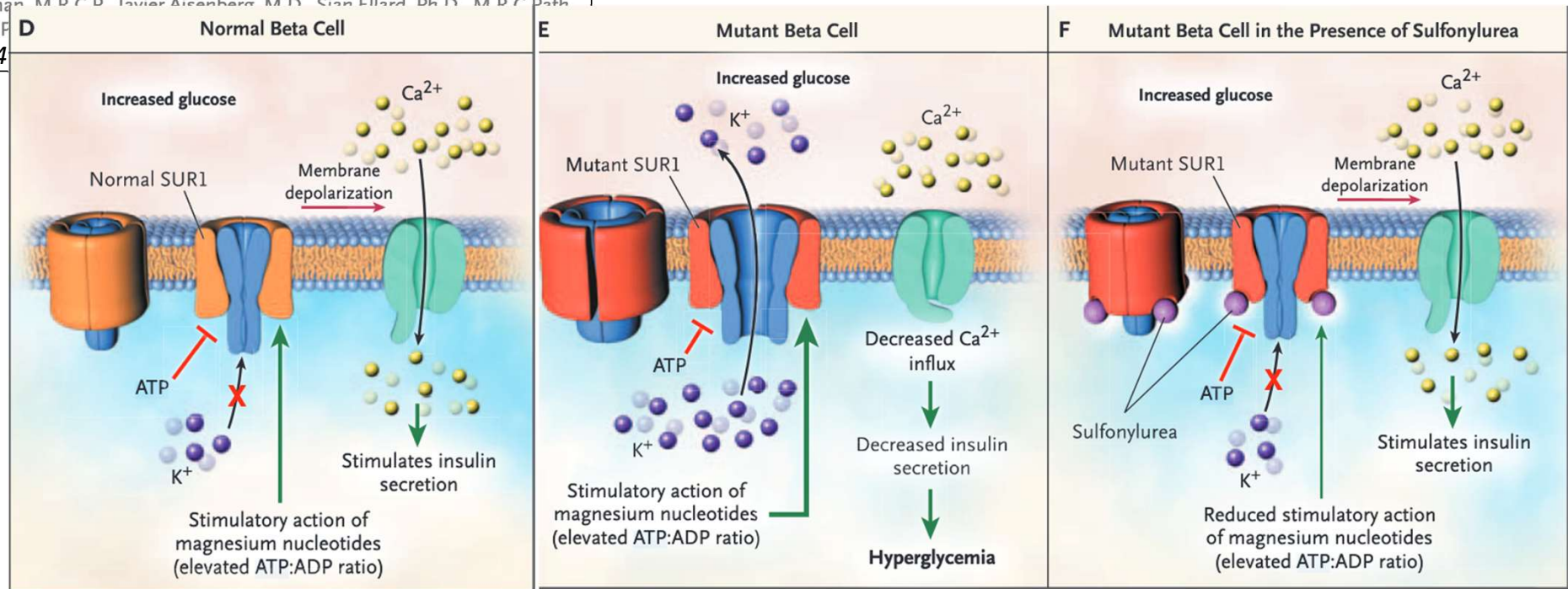
Anna L. Gloyn, D.Phil., Ewan R. Pearson, M.R.C.P., Jennifer F. Antcliff, B.Sc., Peter Proks, D.Phil., G. Jan Bruining, M.D., Annabelle S. Slingerland, M.D., Neville Howard, M.D., F.R.A.C.P., Shubha Srinivasan, M.B., B.S., M.R.C.P., José M.C.L. Silva, M.D., Janne Molnes, M.Sc., Emma L. Edghill, M.Sc., Timothy M. Frayling, Ph.D., I. Karen Temple, F.R.C.P., Deborah Mackay, Ph.D., Julian P.H. Shield, M.D., F.R.C.P.C.H., Zdenek Sumnik, M.D., Adrian van Rhijn, M.D., Jerry K.H. Wales, D.M., F.R.C.P.C.H., Penelope Clark, Ph.D., F.R.C.Path., Shaun Gorman, M.B.C.P., Javier Aizenberg, M.D., Siân Ellard, Ph.D., M.B.C.Path.

Activating Mutations in the *ABCC8* Gene in Neonatal Diabetes Mellitus

Andrey P. Babenko, M.D., Ph.D., Michel Polak, M.D., Ph.D., Hélène Cav  , D.Pharm., Ph.D., Kanetee Busiah, M.D., Paul Czernichow, M.D., Raphael Scharfmann, Ph.D., Joseph Bryan, Ph.D., Lydia Aguilar-Bryan, M.D., Ph.D., Martine Vaxillaire, D.Pharm., Ph.D., and Philippe Froguel, M.D., Ph.D.

NEJM 2006

NEJM 2004

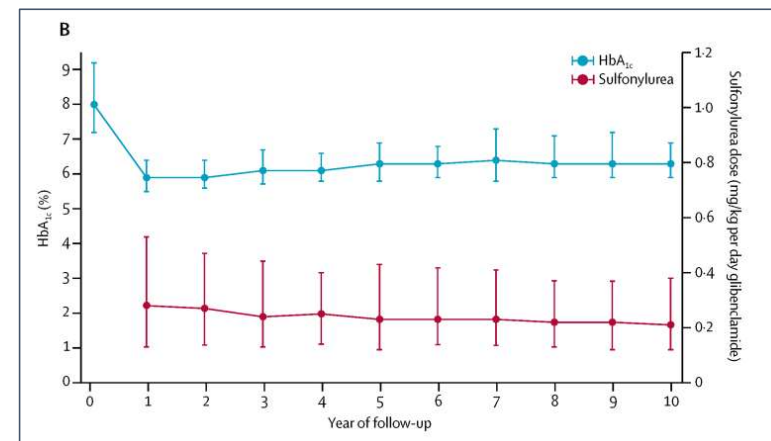
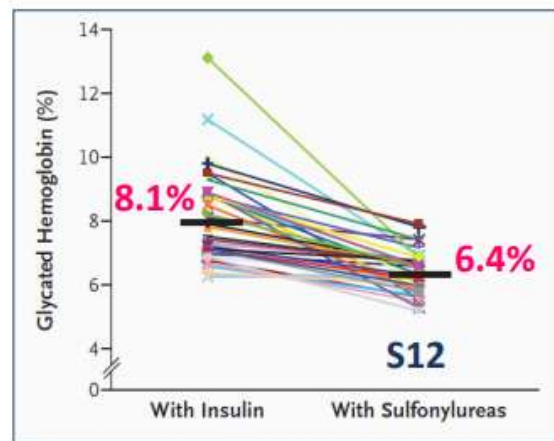


Sulfamides hypoglycémiants efficaces sur le long terme dans les diabètes avec des variants du canal potassique

Dans le Db néonatal

Impact majeur : 90% stoppent l'insuline

Effet bénéfique persistant



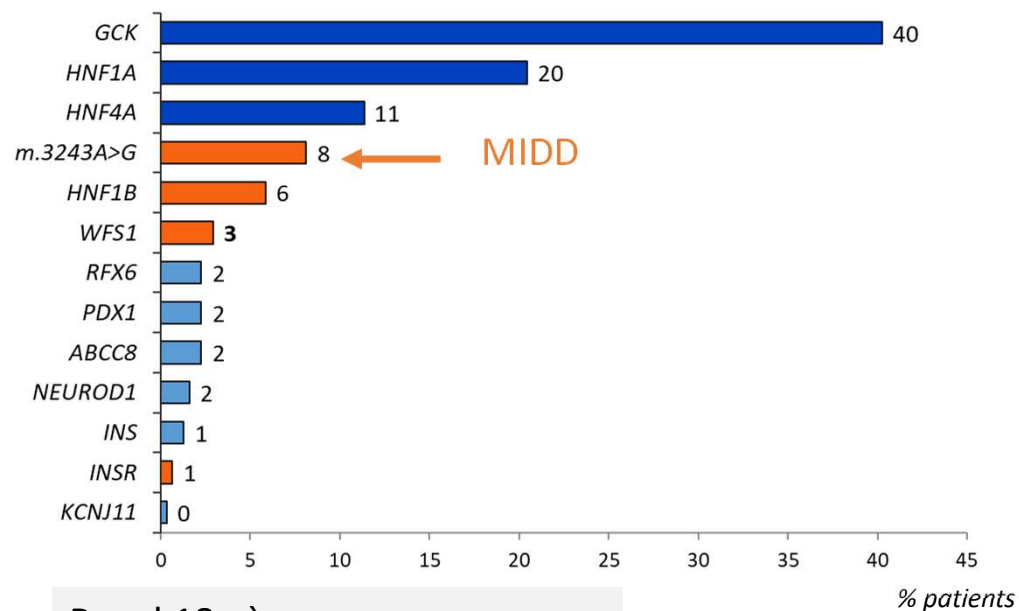
E. Pearson et al, NEJM, 2006; Bowman et al, *Lancet diabetes Endocrinology*, 2018

Bowman et al, *D. Care*, 2021

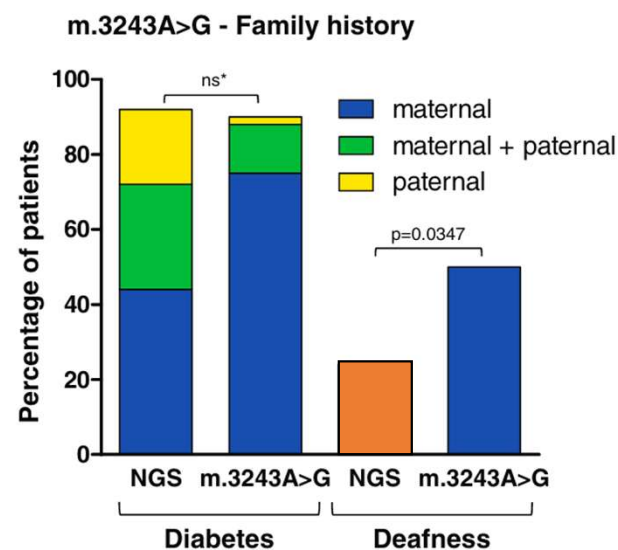
Gènes responsables de diabètes syndromiques

➤ MODY: ~ 20% des cas

1. Diabète mitochondrial avec surdité (MIDD) : 4^{ème} cause



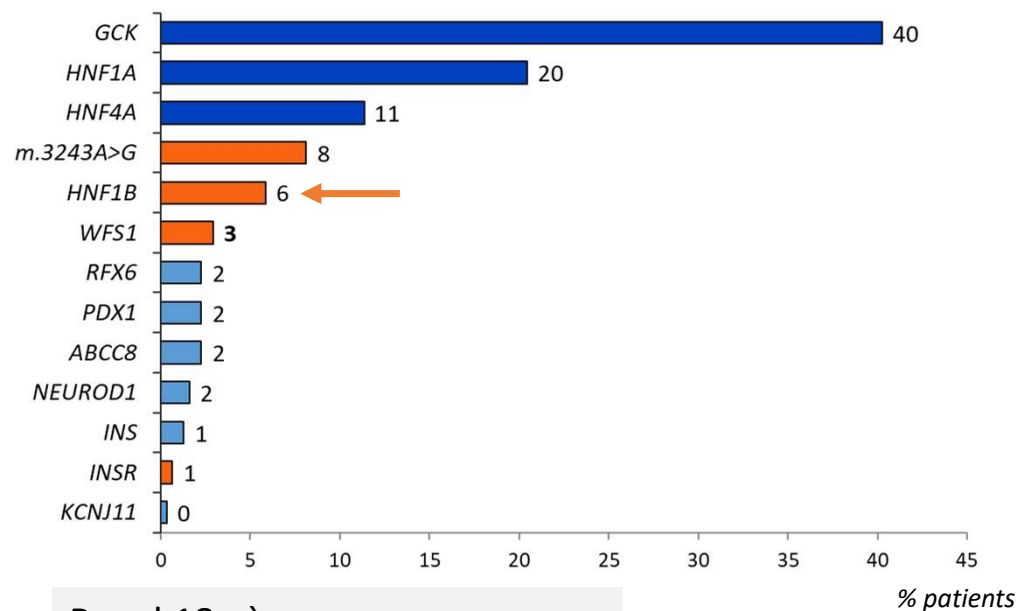
Panel 18 gènes
Pas de diagnostic *a priori*



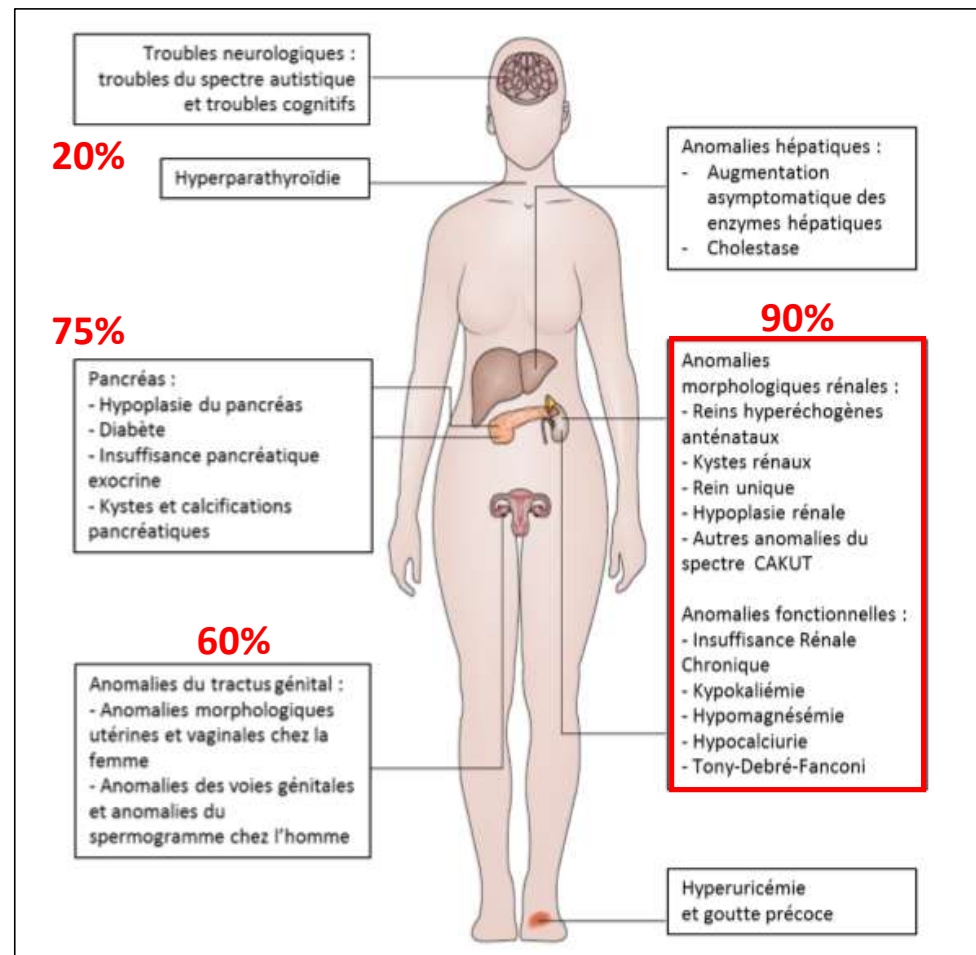
➤ Expressivité variable de la surdité dans MIDD

Les patients avec anomalies *HNF1B* associés à des présentations atypiques

2. Diabète MODY-HNF1B

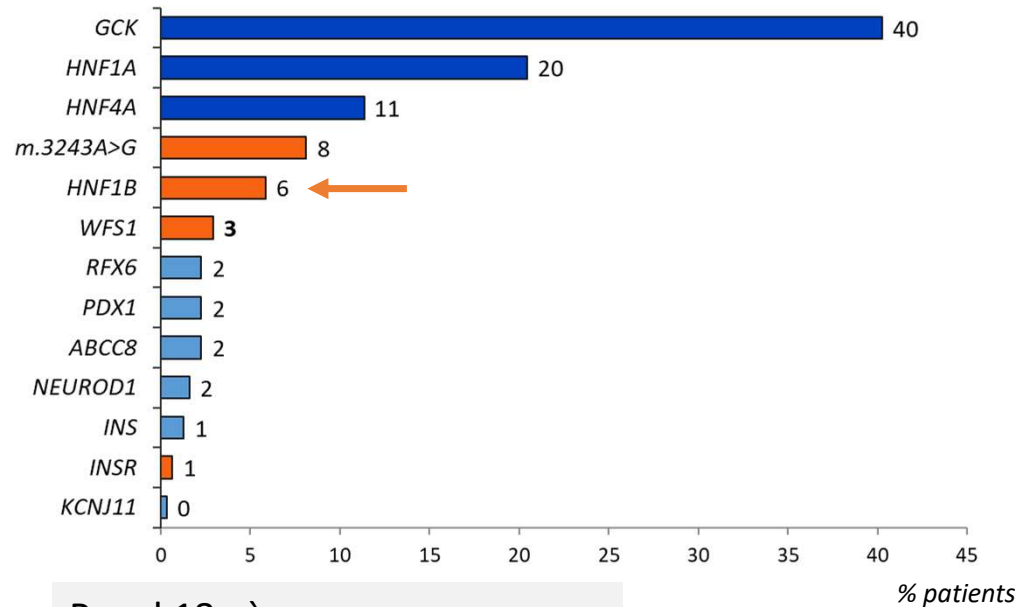


Panel 18 gènes
Pas de diagnostic *a priori*

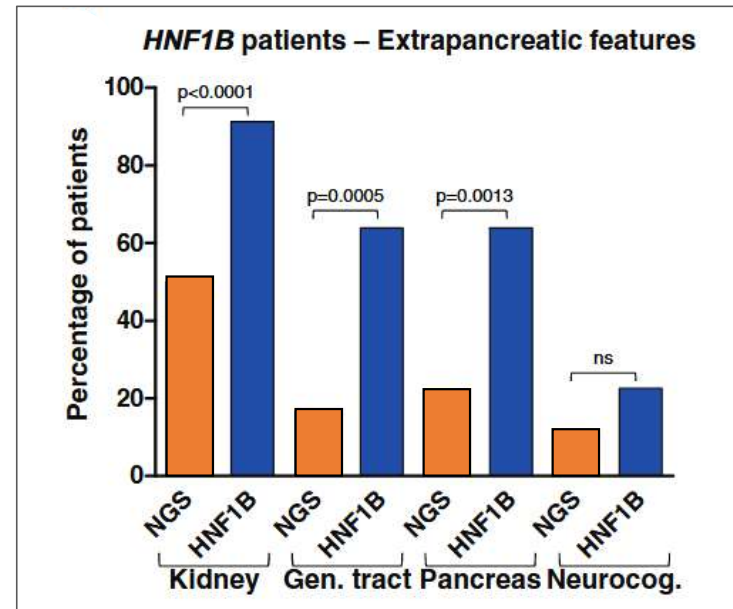


Les patients avec anomalies *HNF1B* associés à des présentations atypiques

2. Diabète MODY-HNF1B



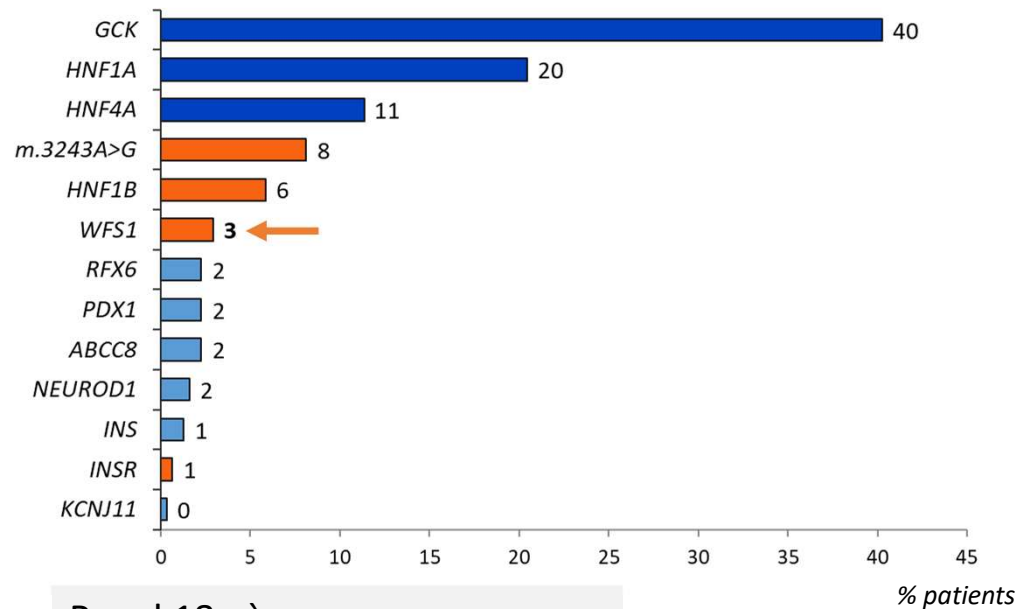
Panel 18 gènes
Pas de diagnostic *a priori*



➤ 60% cas de novo

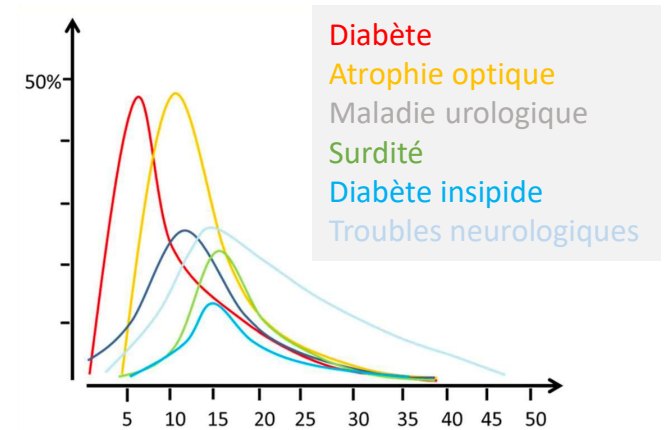
Diagnostic "fortuit" de formes partielles de Wolfram

3. Wolfram « partiels »



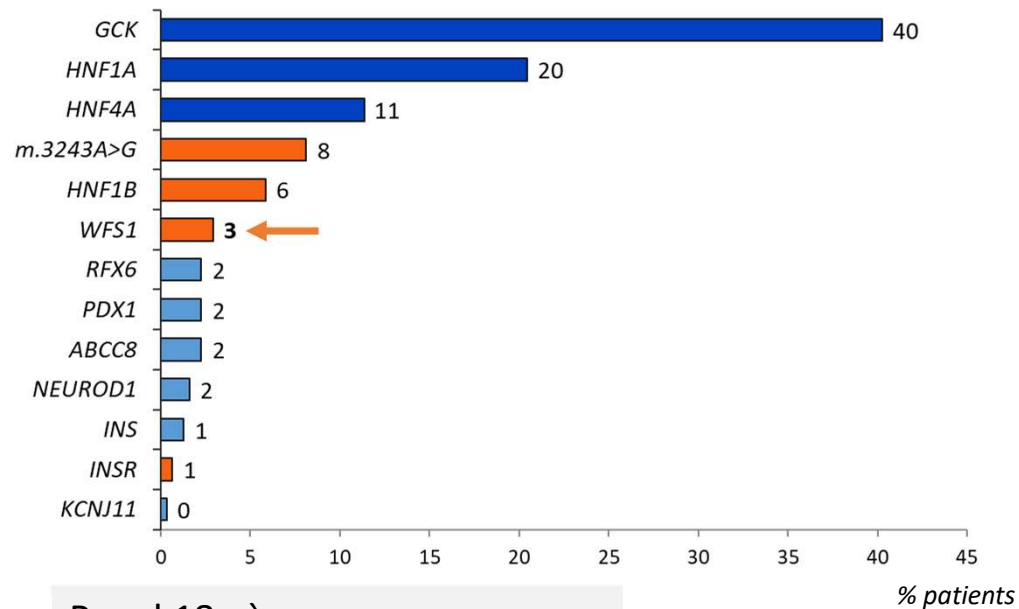
Panel 18 gènes

Pas de diagnostic *a priori*

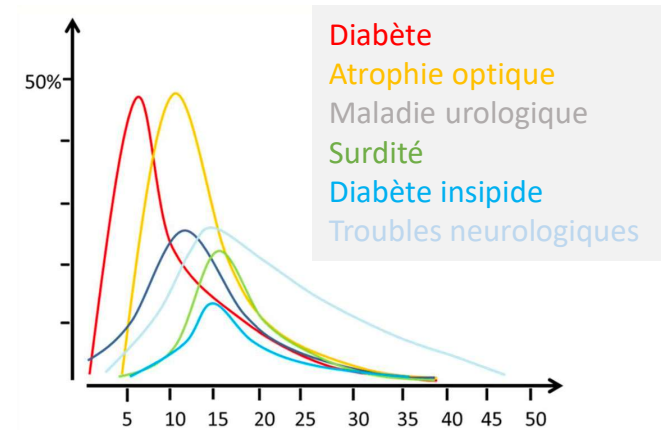


Diagnostic "fortuit" de formes partielles de Wolfram

3. Wolfram « partiels »



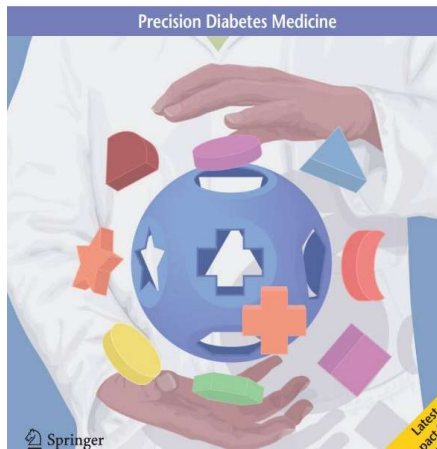
Panel 18 gènes
Pas de diagnostic *a priori*



29 cas (2017 – 2025)

Diabète isolé	45%
Diabète avec 1 atteinte	35%
Insulino-requérant	100%
Forme récessive	93%
Consanguinité	50%

Les gènes de formes syndromiques représentent
~20% des cas avec suspicion de diabète MODY



- Prise en charge pluridisciplinaire
- Conseil génétique adapté
 - Mitochondrial
 - Récessif
 - De novo

Diabètes MODY sont sous-diagnostiqués ou mal classés



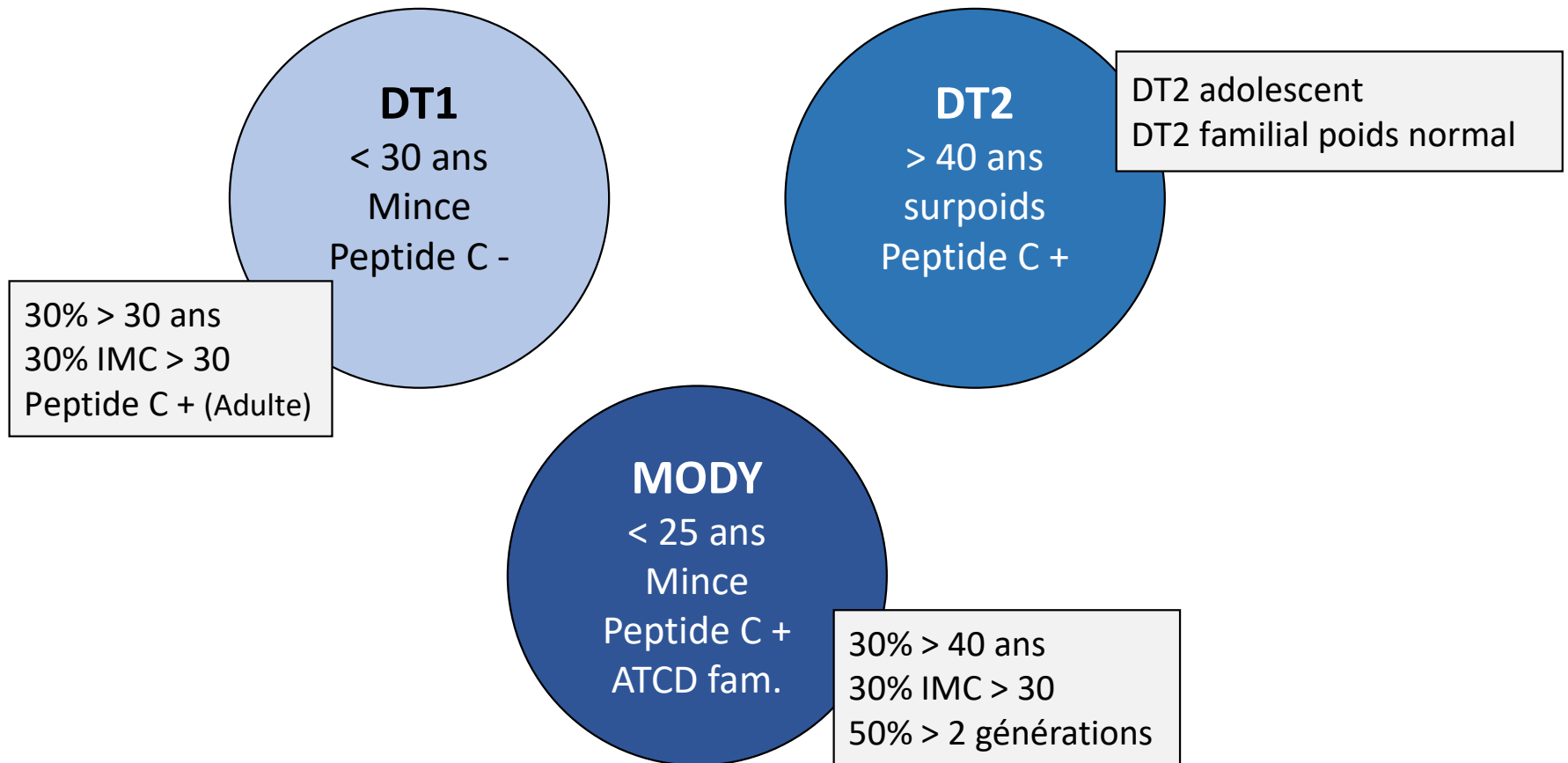
➤ **50% des cas pédiatriques**

Pihoker et al, JCEM, 2013
Shepherd et al, Diab. Care, 2016
Todd et al, Diabetes Care, 2021

➤ **80 % des cas adultes**

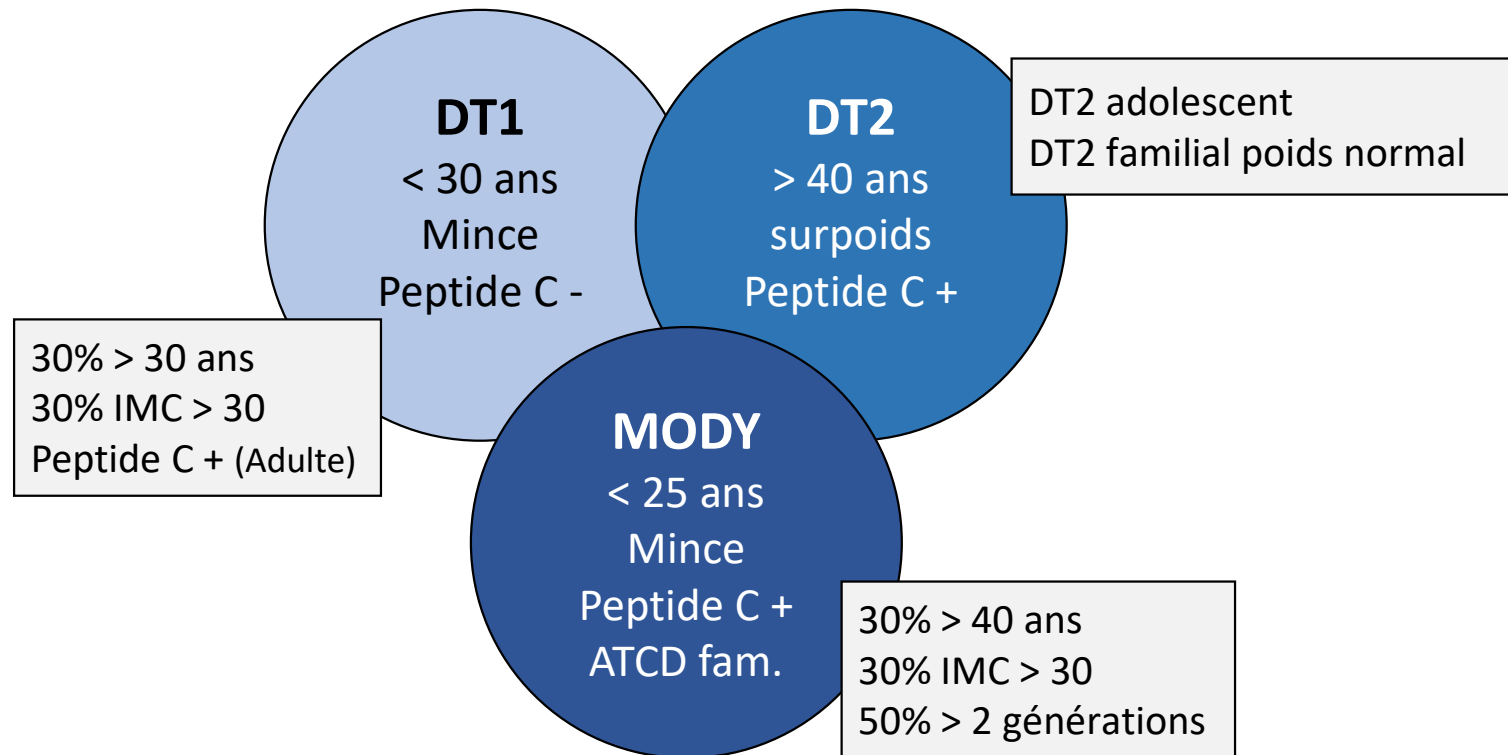
Pang et al Diabetes Care, 2022

Hétérogénéité de chaque type de diabète

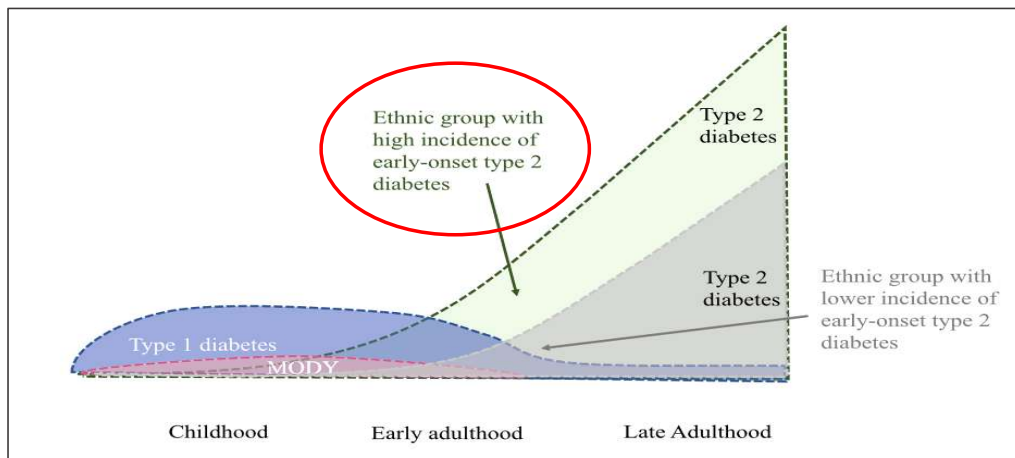


Hétérogénéité de chaque type de diabète

Recouvrement phénotypique des différents types de diabète



Critères diagnostiques sont non adaptés aux populations non-européennes



Geographical origin	Diagnosis rate	<i>P</i> vs. patients of EuroCaucasian origin
EuroCaucasian	→ 23.6% (270/1142)	-
MENA	4.2% (18/430)	< 10 ⁻⁴
Sub-Saharan African ancestry	11.8% (22/186)	0.001
South Asia and Indian Ocean	7.3% (8/109)	< 10 ⁻⁴
East Asia	4.1% (3/73)	< 10 ⁻⁴
Others	0.0% (0/22)	0.004

Misra et al, Diabetic Medicine, 2022

Mifsud et al, Diabetes Research and clinical Practice, 2022

À la recherche du biomarqueur spécifique du MODY

Owen *et al* Diabetes Care 2010

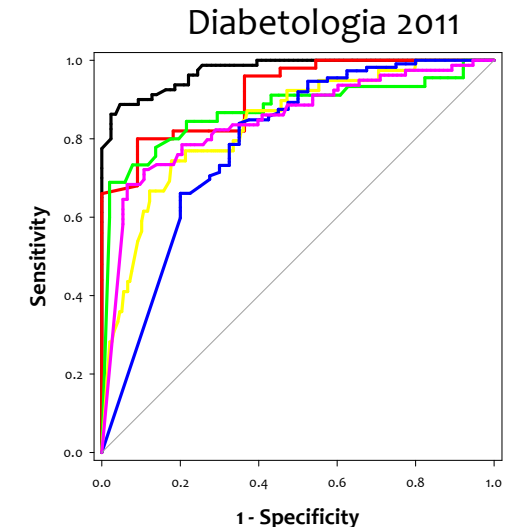
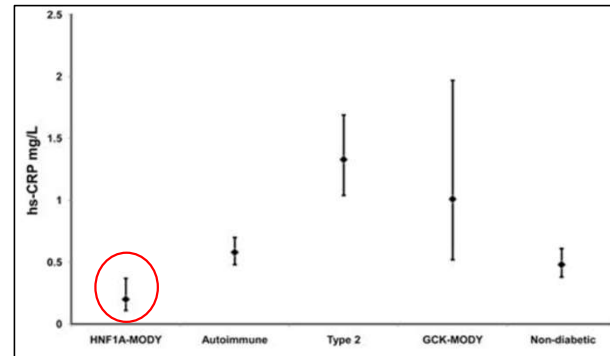
Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research
ORIGINAL ARTICLES

Assessment of High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels as Diagnostic Discriminator of Maturity-Onset Diabetes of the Young Due to *HNF1A* Mutations

KATHARINE R. OWEN, MD^{1,2}
GAYA THANABALASINGHAM, DM, MSc^{1,2}
TIMOTHY J. JAMES, PhD³
FREDRIK KARPE, MD^{1,2}

ANDREW J. FARMER, DM^{2,4}
MARK I. MCCARTHY, MD^{1,2,3}
ANNA L. GLOYN, MPhil^{1,2}

clinical value of an accurate molecular diagnosis, many individuals with *HNF1A*-MODY are never tested and are consequently misclassified as having type 1 or type 2 diabetes.

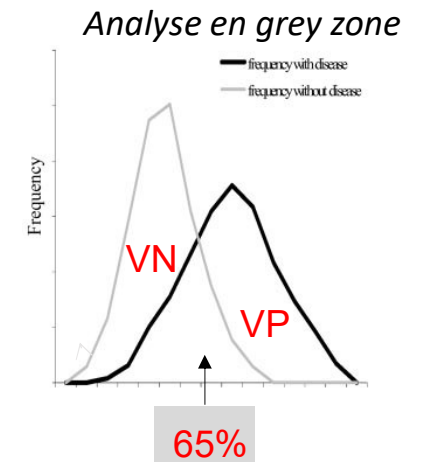
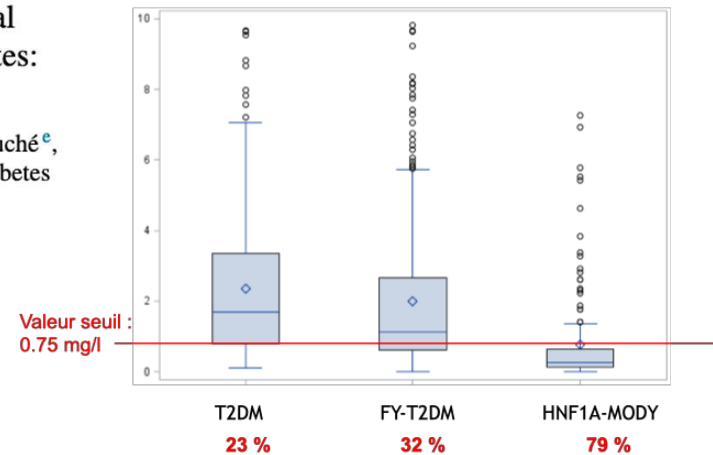


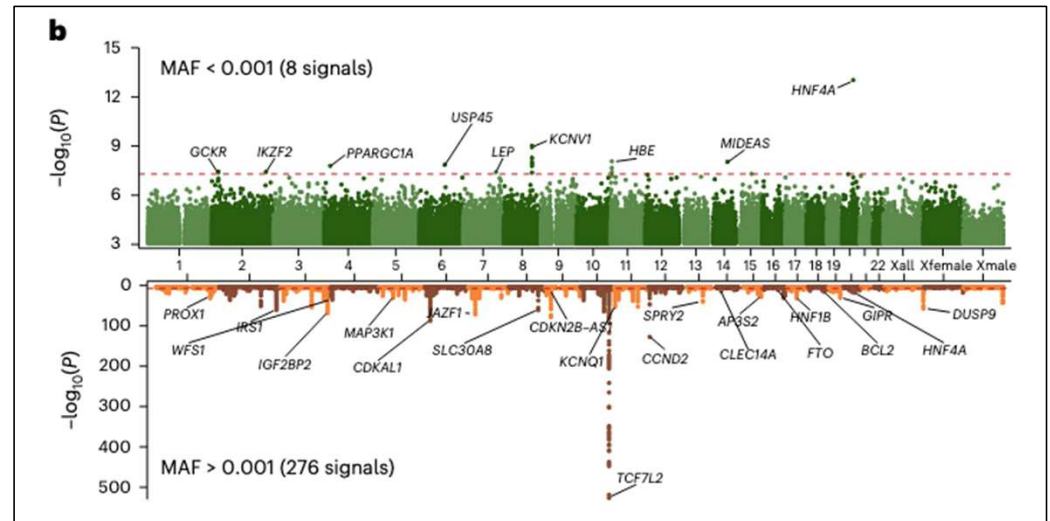
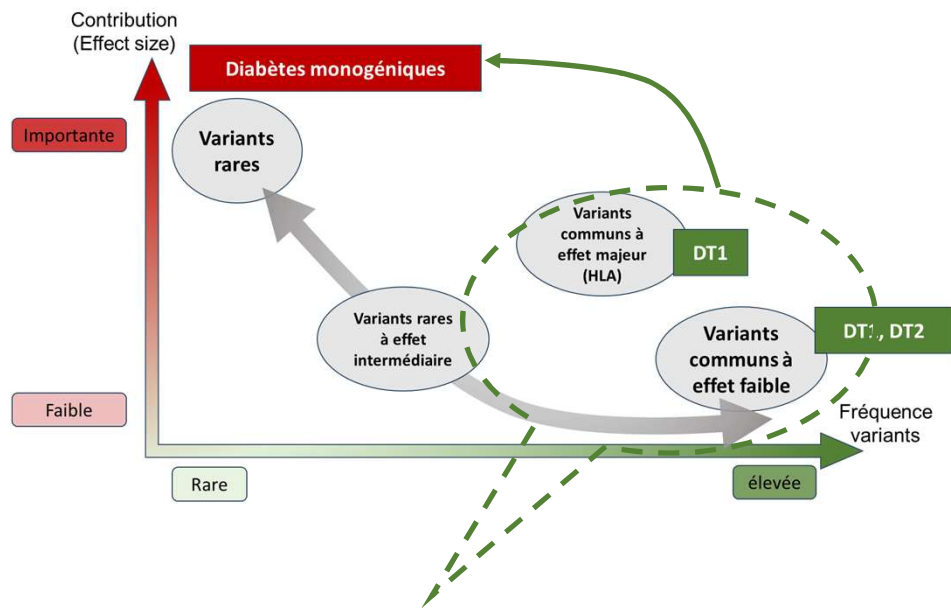
High-sensitivity C-reactive protein does not improve the differential diagnosis of *HNF1A*-MODY and familial young-onset type 2 diabetes:

A grey zone analysis

C. Bellané-Chantelot^{a,*}, J. Coste^b, C. Ciangura^c, M. Fonfrède^d, C. Saint-Martin^a, C. Bouché^e, E. Sonnet^f, R. Valéro^g, D.-J. Lévy^h, D. Dubois-Laforgue^h, J. Timsit^h, the Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète (SFD)¹

Diabetes & Metabolism 2016



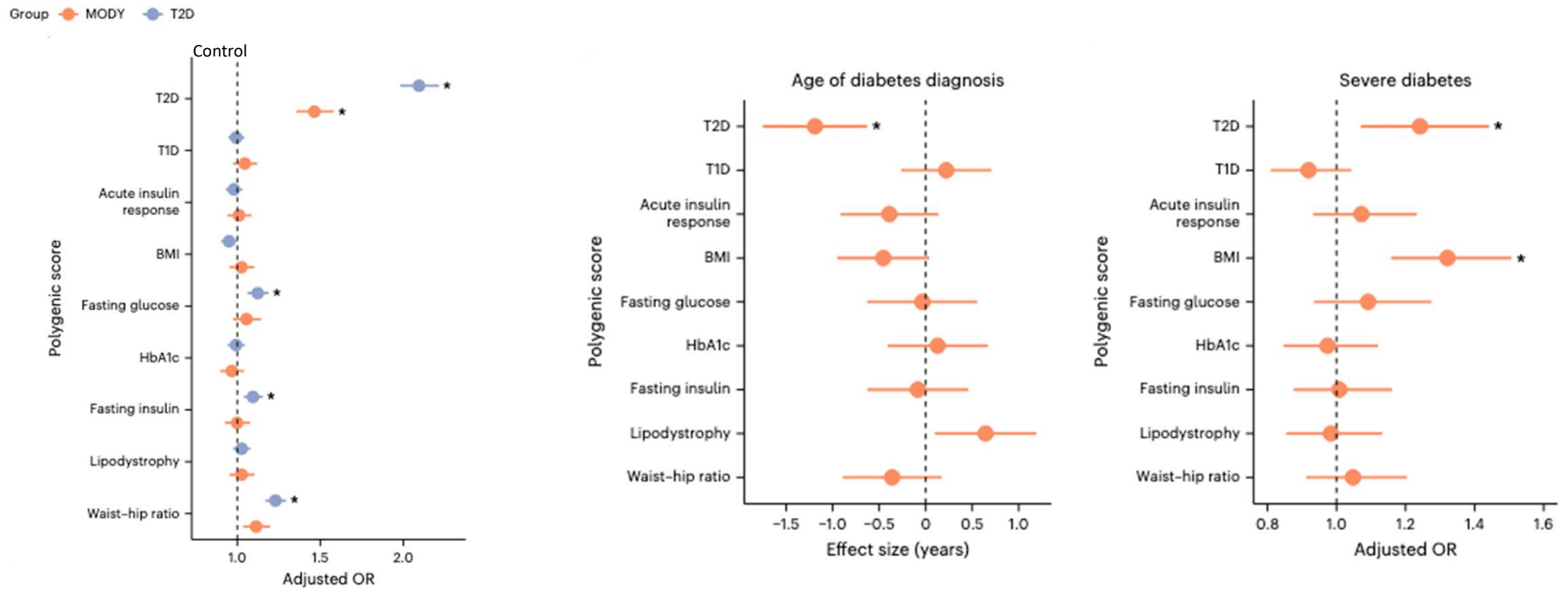


GWAS 2024 : 51,256 cas DT2 & 370,487 controls

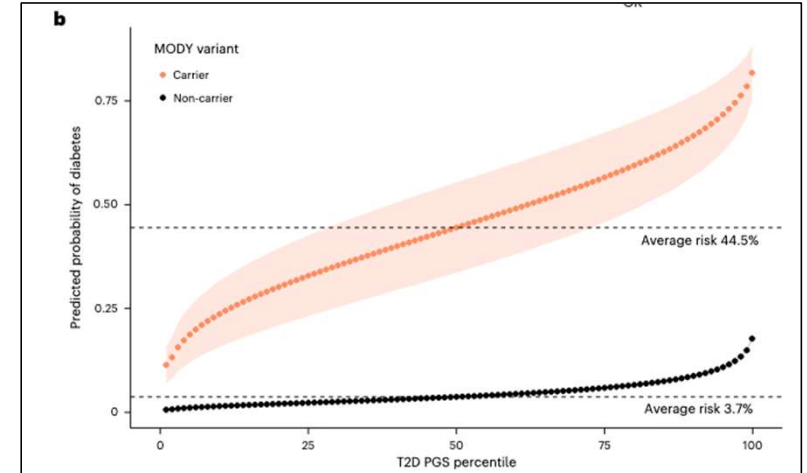
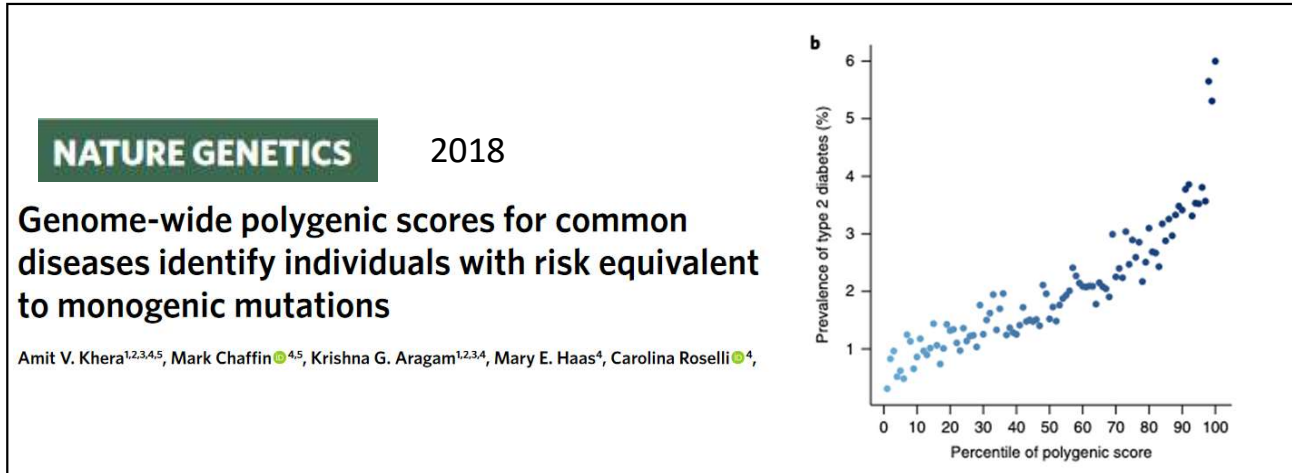
Est-ce que les variants à effets faibles identifiés dans le DT2 expliquent

- la variabilité phénotypique des diabètes MODY ?
- les cas suspectés « MODY » mais sans variant pathogène identifié ?

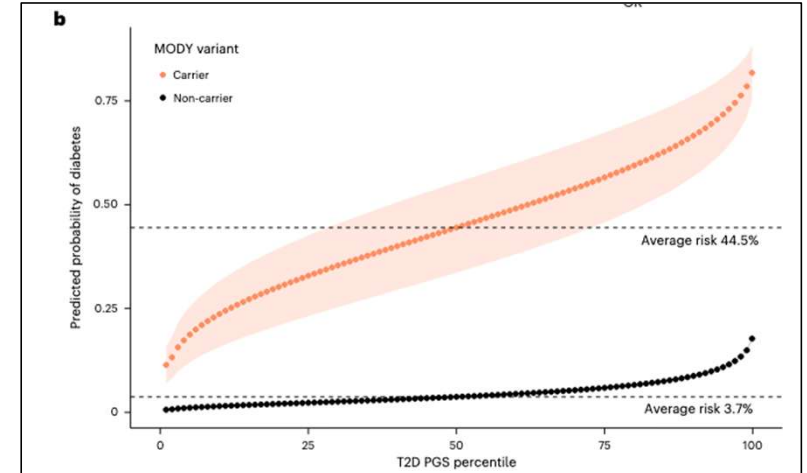
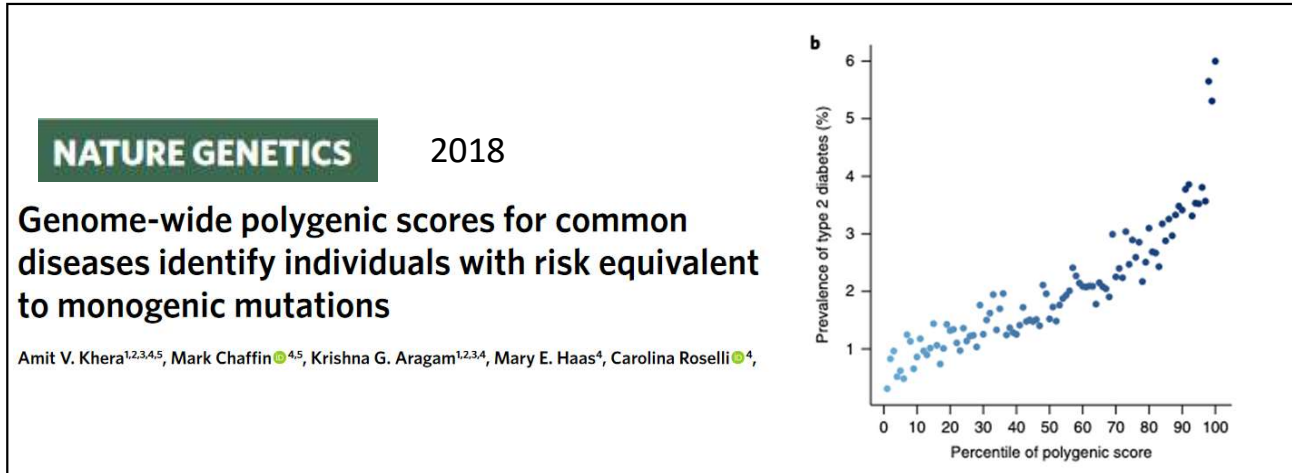
Score polygénique de DT2 associé à un âge plus précoce et à une sévérité plus grande des diabètes MODY-HNF



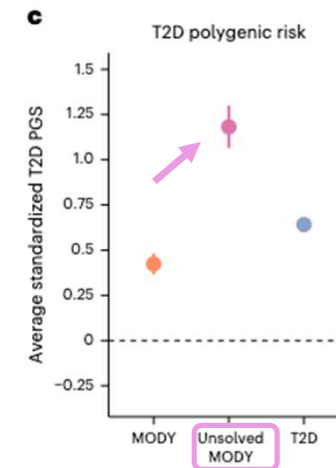
Peut-on avoir un “MODY” sans être porteur d’un variant rare pathogène ?

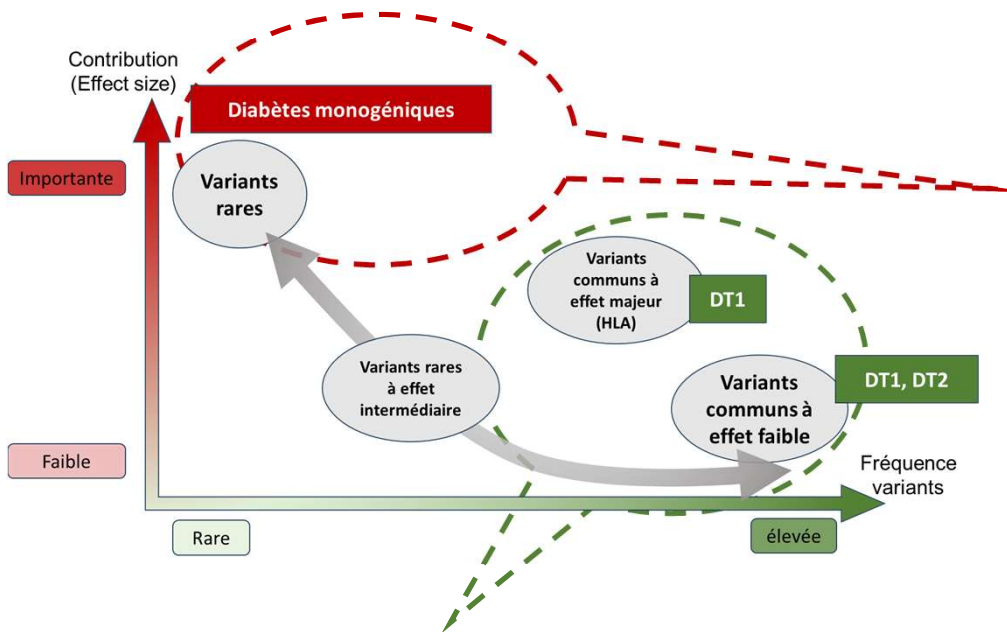


Peut-on avoir un “MODY” sans être porteur d’un variant rare pathogène ?



	MODY	« MODY » non résolus	DT2
Age au Diag.	22.2	21.7	62
BMI	25.2	25.1	31





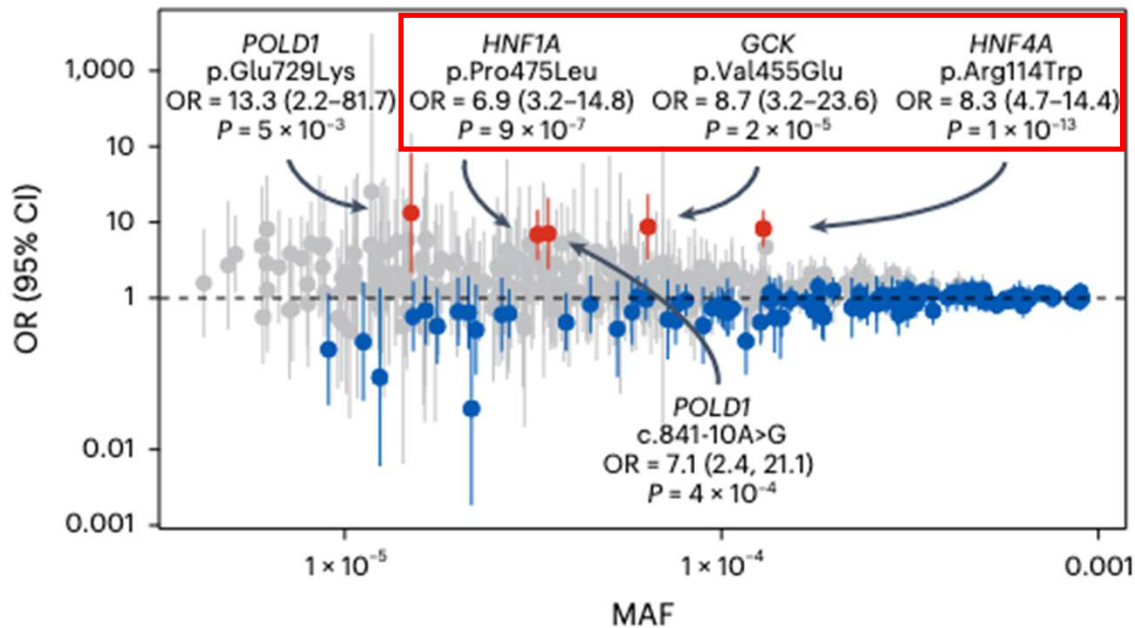
Est-ce que les variants pathogènes de db monogéniques à pénétrance faible sont présents dans le DT2 ?

Est-ce que les variants à effets faibles identifiés dans le DT2 expliquent

- la variabilité phénotypique des diabètes MODY ?
- les cas cliniquement « MODY » sans variant pathogène identifié ?

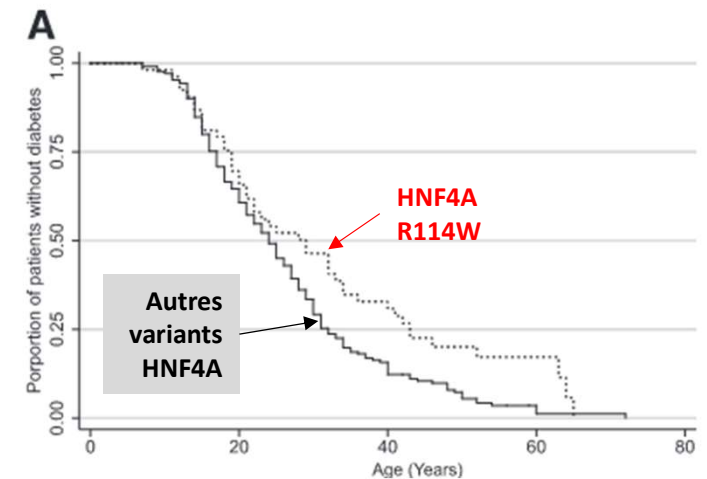
Des variants pathogènes à pénétrance réduite de gènes MODY sont associés à un risqué augmenté de DT2 ?

- T2D GWAS 2024 : 51,256 cas DT2 & 370,487 controls
- Évaluer impact de 1634 variants pathogènes de 22 gènes impliqués dans Db monogéniques

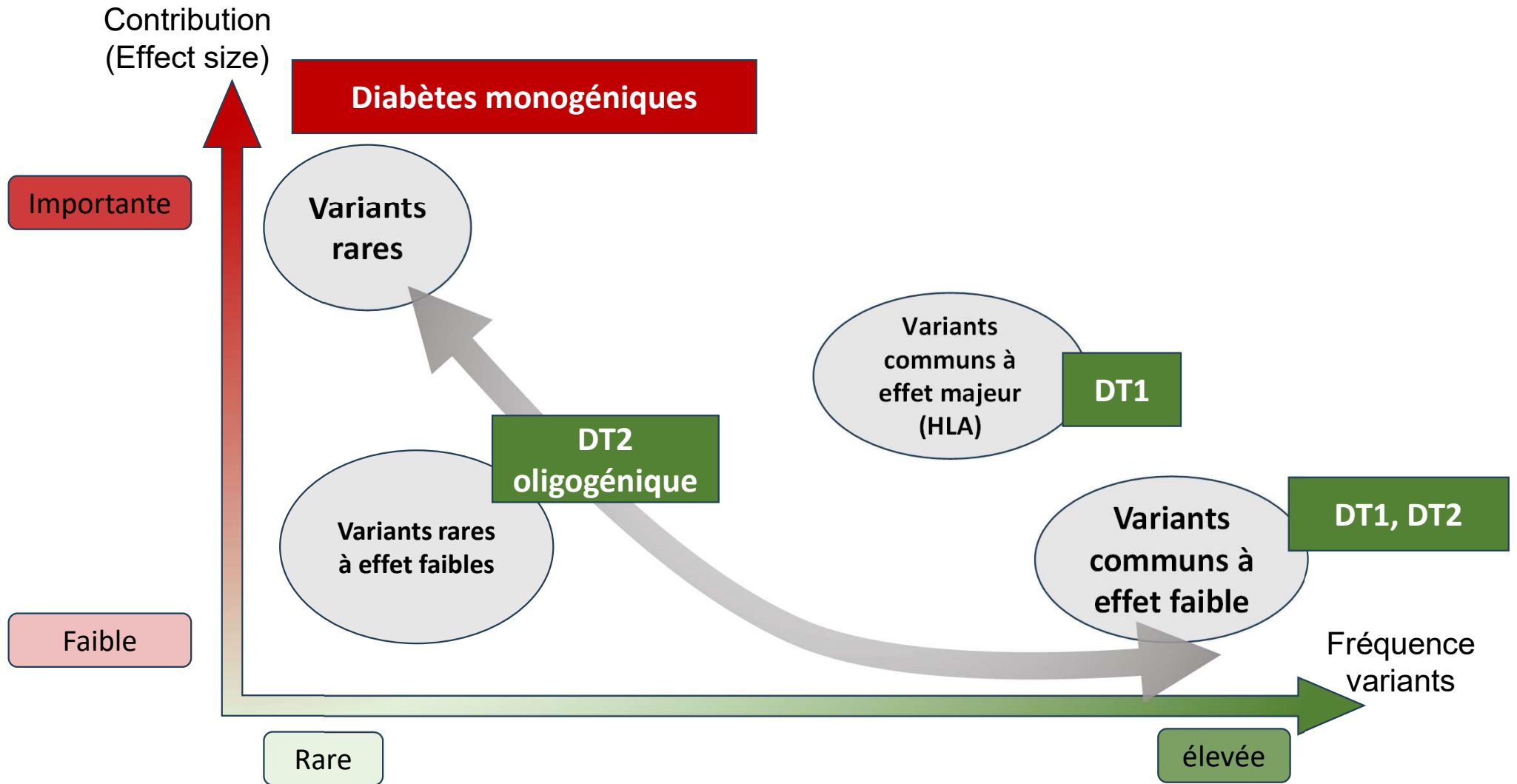


The Common p.R114W *HNF4A* Mutation Causes a Distinct Clinical Subtype of Monogenic Diabetes

Diabetes 2016;65:3212-3217 | DOI: 10.2337/db16-0628



Continuum entre différents types de diabètes



En conclusion

- Sous-type de MODY ➤ Modèle de médecine personnalisée
 - Traitement & suivi
 - Prise en charge précoce des atteintes associées
 - Dépistage familial : re-classification éventuelle du diabète (DT2)
- Implication significative de gènes responsable de formes syndromiques
 - Expressivité clinique variable des atteintes extra-pancréatiques
 - Conséquences sur le conseil génétique (de novo, formes récessives, mitochondriales)
- Continuum entre différents types de diabètes ➤ Intérêt du séquençage génome
 - Identifier variants rares
 - Score de risque polygénique

