

# Diabète monogénique: pionnier dans la prise en charge par la médecine de précision

Dre FANNY IAFRATE-LUTERBACHER<sup>a</sup>, Dre MIRJAM DIRLEWANGER<sup>a</sup>, Dr MICHAEL HAUSCHILD<sup>b</sup>,  
Pre VALÉRIE M. SCHWITZGEBEL<sup>a,c,\*</sup> et Dre KANETEE BUSIAH<sup>b,\*</sup>

Rev Med Suisse 2023; 19: 362-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.815.362

Le diabète sucré de l'enfant est subdivisé en plusieurs catégories en fonction du mécanisme pathologique sous-jacent: de type 1 par destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, de type 2 par perte progressive d'une sécrétion adéquate ou de sensibilité à l'insuline et monogénique par anomalie génétique perturbant la sécrétion d'insuline. Dans ce dernier, les anomalies génétiques entraînent des défauts du développement du pancréas ou de la cellule bêta (anomalie de fonction ou destruction), menant à un diabète néonatal ou un diabète MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) en fonction de l'âge d'apparition. L'identification du diabète monogénique est primordiale puisqu'elle permet l'instauration d'un traitement ciblé et personnalisé.

## Monogenic diabetes: a pioneer in precision medicine management

*Diabetes mellitus in children is subdivided into several categories depending on the underlying pathological mechanism. Type 1 diabetes is due to the autoimmune destruction of pancreatic beta-cells, type 2 diabetes to progressive impairment in insulin secretion or insulin sensitivity, and monogenic diabetes due to genetic abnormalities, impairing insulin secretion. In monogenic diabetes, genetic defects result in pancreatic or beta-cell defects (abnormal function or destruction), resulting in neonatal or MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) diabetes, depending on the age of onset. The identification of monogenic diabetes is crucial as it allows the initiation of targeted and personalized treatment.*

## INTRODUCTION

Le diabète sucré est défini par une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/l ou une glycémie postprandiale  $\geq 11,1$  mmol/l ainsi que par une HbA1c (hémoglobine glyquée)  $\geq 6,5\%$  (tableau 1). Il est subdivisé en plusieurs catégories: type 1 (DT1), type 2 (DT2), monogéniques (DM), les atteintes du pancréas exocrines, les diabètes induits par des traitements ou encore gestationnels (tableau 2).<sup>1</sup> Le DT1 reste la cause la plus fréquente de diabète

et concerne plus de 90% des cas en âge pédiatrique. Les DM dus au défaut d'un seul gène représentent moins de 5% des cas. Classiquement, ils ont été subdivisés en sous-types selon l'âge d'apparition du diabète: néonatal (DN) et MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). Plusieurs gènes peuvent être responsables d'une forme précoce et tardive, d'où l'impossibilité de conclure à un diagnostic sans analyse génétique.<sup>2</sup> Le diabète peut également être la manifestation sentinelle de formes syndromiques. Mieux comprendre et identifier chacun des mécanismes menant à la disparition ou la dysfonction des cellules bêta reste essentiel afin d'optimiser les approches thérapeutiques ciblées et personnalisées de la médecine de précision.

TABLEAU 1	Critères diagnostiques de diabète sucré en dehors de l'âge néonatal
-----------	---

- Glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/l. Le jeûne est défini par une absence de prise calorique d'au moins 8 heures
- ou
- Glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l lors d'un test de tolérance au glucose, 2 heures après l'ingestion de 1,75 g/kg (max 75 g) de glucose
- ou
- Hémoglobine glyquée  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol)
- ou
- Glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l prise de façon aléatoire, accompagnée de symptômes classiques d'hyperglycémie

TABLEAU 2	Différentes catégories de diabète sucré
-----------	---

GAD65: Glutamic Acid Decarboxylase 65; IA-2: Islet Antigen 2; IAA: Insulin Autoantibodies; ZnT8: Zinc Transporter 8.

### I – Diabète de type 1

- Destruction auto-immune de la cellule bêta, menant habituellement à un déficit absolu en insuline, incluant les diabètes auto-immuns latents de l'adulte
- Autoanticorps spécifiques GAD65, IA-2, IAA, ZnT8

### II – Diabète de type 2

- Perte progressive de la sécrétion adéquate d'insuline par les cellules bêta, fréquemment dans le cadre de résistance à l'insuline

### III – Diabète spécifique dû à d'autres causes

- Diabète monogénique
- Atteinte du pancréas exocrine (pancréatite, mucoviscidose, etc.)
- Diabète induit par des traitements/médicaments (glucocorticoïdes, traitement contre le VIH, chimiothérapie, etc.)

### IV – Diabète gestationnel

- Diabète non manifeste avant la grossesse, diagnostiqué au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse

(Adapté selon réf. 1).

<sup>a</sup> Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Service de développement et croissance, Département de pédiatrie, gynécologie et obstétriques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, <sup>b</sup> Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatriques, Centre hospitalier universitaire vaudois, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>c</sup> Centre facultaire du diabète, Université de Genève, 1211 Genève 4  
fanny.luterbacher@hcuge.ch | mirjam.dirlewanger@hcuge.ch | michael.hauschild@chuv.ch  
valerie.schwitzgebel@unige.ch | kanetee.busiah@chuv.ch

\* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

## DIABÈTE NÉONATAL (tableau 3)

### Description clinique

Le DN est une maladie génétique rare (1 sur 90000 naissances). Il apparaît dans la majorité des cas avant l'âge de 6 mois et parfois entre 6 mois et 1 an.<sup>3</sup> Il existe deux formes cliniques: transitoire (DNT) et permanente (DNP).<sup>4</sup>

Dans le DNT, le traitement peut être arrêté entre les premières semaines de vie et l'âge de 5 ans. La moitié des patients, dont le pancréas est détectable par échographie, ont une rémission du diabète à un âge moyen de 4 mois. Pour le DNP, un traitement à vie est nécessaire.

Selon la cause génétique, on retrouve des formes isolées de

**TABLEAU 3** Causes génétiques du diabète néonatal monogénique

Ces causes sont basées sur des mécanismes physiopathologiques (à l'exclusion des anomalies du locus 6q24).

DEND: Developmental Delay Epilepsy and Neonatal Diabetes; iDEND: Intermediate DEND = DEND without epilepsy; MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young; ND: Neonatal Diabetes; PND: Permanent Neonatal Diabetes; TND: Transient Neonatal Diabetes.

Gènes/protéines	Fonction	Transmission	Types de diabète	%
<b>Anomalie de la fonction de la cellule bêta</b>				
<i>ABCC8/SUR1</i>	Canal KATP/sécrétion d'insuline	Dominante	PND/TND/iDEND/DEND	18%
<i>KCNJ11/Kir6.2</i>	Canal KATP/sécrétion d'insuline	Dominante	PND/TND/iDEND/DEND	28%
<i>INS/Insuline</i>	Hormone	Récessive	TND/PND isolé	13%
<i>GCK/Glucokinase</i>	Métabolisme du glucose	Récessive/dominante	• Hétérozygote: MODY2 • Homozygote: PND	3,5%
<i>SLC2A2/GLUT2</i>	Récepteur membranaire	Récessive	• PND/TND • Syndrome Fanconi-Bickel: – Tubulopathie proximale – Petite taille – Rachitisme • Anomalie du métabolisme du glucose et du galactose	0,7%
<i>SLC19A2</i>	Transporteur de la thiamine	Récessive	Syndrome de Rogers: • Anémie mégaloblastique sensible à la thiamine • Diabète • Surdité de perception • ± PND	0,8%
<b>Anomalie du développement du pancréas endocrine</b>				
<i>GATA6/GATA6</i>	Facteur de transcription	Dominante	PND par agénésie/hypoplasie du pancréas, cardiopathie congénitale, anomalie des canaux biliaires	3,3%
<i>GATA4/GATA4</i>	Facteur de transcription	Dominante	PND par agénésie/hypoplasie du pancréas, cardiopathie congénitale	0,4%
<i>GLIS3/Zinc finger protein, GLIS3</i>	Facteur de transcription	Récessive	PND, hypothyroïdie congénitale ± fibrose hépatique progressive ± dysplasie rénale kystique ± glaucome congénital	1%
<i>HNF1B/HNF1B</i>	Facteur de transcription	Dominante	MODY5 ou TND, hypoplasie pancréatique, kyste rénal	0,1%
<i>NEUROD1/BETA2</i>	Facteur de transcription	Récessive/dominante	• Hétérozygote: MODY6 • Homozygote: PND, hypoplasie cérébelleuse, déficit visuel, surdité de perception	0,3%
<i>NEUROG3/Neurogenin3</i>	Facteur de transcription	Récessive	• Homozygote: malabsorption congénitale diarrhée, diabète à début tardif (8 ans) ou • PND, diarrhée congénitale de malabsorption	0,2%
<i>PAX6/aniridia type II protein, Pax6</i>	Facteur de transcription	Récessive	PND, microphthalmie, malformation cérébrale	0,1%
<i>PDX1 (or IPF1)/Pancreas/duodenum homeobox protein 1</i>	Facteur de transcription	Récessive/dominante	• Hétérozygote: MODY4 • Homozygote: PND par agénésie/hypoplasie du pancréas	0,7%
<i>PTF1A/Pancreas Transcription Factor 1</i>	Facteur de transcription	Récessive	PND par agénésie du pancréas et cérébelleuse	2,6%
<i>RFX6/Rfx6</i>	Facteur de transcription	Récessive	Syndrome de Martinez-Frias: • Hypoplasie du pancréas • Atrésie intestinale avec diarrhée • Agénésie/hypoplasie de la vésicule biliaire	0,2%
<i>CNOT1</i>	Répresseur de transcription	De novo	Agénésie pancréatique, holoprosencéphalie	0,1%

**TABLEAU 3** Causes génétiques du diabète néonatal monogénique (suite)

Ces causes sont basées sur des mécanismes physiopathologiques (à l'exclusion des anomalies du locus 6q24).  
DEND: Developmental Delay Epilepsy and Neonatal Diabetes; iDEND: Intermediate DEND = DEND without epilepsy; MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young;  
ND: Neonatal Diabetes; PND: Permanent Neonatal Diabetes; TND: Transient Neonatal Diabetes.

Gènes/protéines	Fonction	Transmission	Types de diabète	%
<b>Destruction autoimmunitaire ou stress du réticulum endoplasmique avec diminution de la masse de cellules beta</b>				
<i>INS/Insuline</i>	Hormone	Dominante	PND	13%
<i>EIF2AK3/EIF2AK3</i>	Enzyme	Récessive	Syndrome de Wolcott-Rallison: • PND • Dysplasie épiphysaire	9%
<i>IER3IP1/immediate early response 3-interacting protein 1</i>	Protéine du réticulum endoplasmique	Récessive	PND, microcéphalie, lissencéphalie, épilepsie	0,1%
<i>FOXP3/Forkhead box Protein P3</i>	Facteur de transcription (Forkhead domain)	Récessive liée à l'X	Syndrome IPEX: • Immunodysrégulation • Polyendocrinopathie • Entéropathie liée à l'X: PND, augmentation des IgE	1,7%
<i>NKX2-2</i>	Facteur de transcription	Récessive	Diabète néonatal, obésité précoce, retard de développement	0,2%
<i>STAT3</i>	Facteur de transcription	Dominante	Maladie autoimmunitaire, PND	0,1%
<i>YIPF5</i>	Trafic du réticulum endoplasmique vers le Golgi	Récessive	Diabète néonatal, microcéphalie et épilepsie	0,1%
<i>WFS1/Wolframin</i>	Protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique	Récessive	Syndrome de Wolfram (DIDMOAD): • PND • Atrophie optique • ± diabète insipide • ± surdité	0,6%
<i>ZFP57</i>	Maintenance de l'empreinte génomique	Récessive	TND ± malformations cardiaques ou rénales	1,4%

diabète ou associées à d'autres signes cliniques. Dans le DN avec morphologie anormale du pancréas ou avec destruction des cellules bêta, les malformations associées dépendent des causes génétiques et sont regroupées en syndromes définis.

### Causes génétiques

Il existe plus de 20 gènes associés au DN. Les causes génétiques les plus fréquentes sont les anomalies du locus 6q24, les mutations des gènes *ABCC8* et *KCNJ11* formant le canal potassique ATP-dépendant (KATP) et les mutations du gène de l'insuline. La maladie s'explique par deux grands groupes de mécanismes: anomalie de fonctionnement de la cellule bêta ou malformation du pancréas.

#### Anomalies de fonction de la cellule bêta *6q24*

Les anomalies chromosomiques du locus 6q24 sont des anomalies de l'empreinte parentale. Dans le DN par anomalie du locus 6q24, il y a une surexpression des gènes soumis à empreinte (c'est-à-dire normalement réprimés) situés en 6q24. Le gène *ZFP57* est impliqué dans le maintien de la méthylation de l'ADN pendant les stades très précoces de l'embryogenèse. Les mutations homozygotes conduisent à une absence ou une non-fonctionnalité de la protéine et sont associées à une hypométhylation étendue de l'ADN, y compris du locus 6q24.

#### *Mutations des gènes ABCC8 et KCNJ11 codant pour le canal KATP*

Le canal KATP, par sa capacité d'ouverture ou de fermeture en réponse au glucose, joue un rôle central dans la stimulation de la sécrétion d'insuline par la cellule bêta. Ce canal est

un octamère formé de 2 types de sous-unités: celles Kir6.2 qui forment le canal à proprement parler et de 4 sous-unités régulatrices SUR1. Elles sont codées par les gènes *KCNJ11* et *ABCC8*, respectivement. Des mutations activatrices de l'un de ces deux gènes sont responsables d'un DN. Elles ont pour conséquence que le canal KATP reste ouvert en permanence ne permettant plus à la cellule bêta de sécréter l'insuline en réponse au glucose.

#### *Mutations du gène de l'insuline (INS)*

La troisième cause de DN, par sa fréquence, est due aux mutations du gène *INS*. La majorité d'entre elles sont des hétérozygotes affectant la structure du précurseur de l'insuline. Ce précurseur anormal est dégradé dans le réticulum endoplasmique (RE). Son excès entraîne un stress sévère du RE qui conduit à la mort des cellules bêta. Certaines mutations induisent un stress chronique du RE qui interfère avec la croissance et le développement des cellules bêta, sans apoptose.

#### Anomalies de la morphologie du pancréas

Plusieurs gènes sont liés au DN avec morphologie anormale du pancréas mais leur description dépasse le cadre de cet article.

### Prise en charge et traitement (figure 1)

Le traitement consiste en l'équilibre entre un apport calorique et glucidique nécessaire pour un poids normal (6 à 12 mg/kg/min de glucides), sans excès pour éviter tout risque de résistance future à l'insuline et un traitement insulinaire suffisant pour atteindre le bon équilibre métabolique. L'utilisation d'une pompe à insuline sans ou avec une dilution de l'insuline à 1/10 peut améliorer la gestion du diabète. Les

**FIG 1** Algorithme clinique du diabète néonatal**Diabète néonatal – décisions cliniques**

**Signes :** faible poids de naissance, polyurie, polydipsie, perte de poids/défaut de croissance, vomissements, irritabilité

**Symptômes aigus :** déshydratation sévère, convulsions et acidocétose

et/ou **Glycémie  $\geq 10$  mmol/l** et persistante  $> 7$  jours sans cause identifiée ou hyperglycémie extrême aiguë (glycémie  $> 50$  mmol/l)

**Laboratoire :** corps cétoniques, glucose, peptide C, insuline, autoanticorps liés au diabète, cétones urinaires

**Imagerie :** échographie pancréatique, dépistage d'autres malformations congénitales

**Test génétique urgent**

Réduction du taux de perfusion de glucose en gardant des apports minimums appropriés à la croissance (6 à 12 mg/kg/min chez le nouveau-né)

Perfusion d'insuline par voie intraveineuse (0,02-0,05 U/kg/heure)

Adaptation du traitement et du suivi en fonction du diagnostic génétique spécifique

capteurs de glucose en continu permettent un accès rapide à la glycémie interstitielle. Ils peuvent désormais être couplés à la pompe, ce qui permet d'activer le système la stoppant lors d'hypoglycémie ou avant qu'elle ne survienne.

Les patients ayant des mutations des gènes *ABCC8* ou *KCNJ11* sont traités avec succès par sulfonylurées qui agissent en se liant au canal KATP.<sup>5</sup> Elles permettent un meilleur équilibre métabolique tout en réduisant l'incidence des hypoglycémies. Elles améliorent aussi les troubles neurologiques, neuropsychologiques et visuomoteurs si elles sont introduites tôt dans la vie de l'enfant.<sup>6</sup> Enfin, elles peuvent parfois être utilisées avec succès pour remplacer l'insuline dans le DN associé à des anomalies du locus 6q24.<sup>7</sup> Une suspension appelée Amglicia a démontré son efficacité dans le DN et obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne.<sup>8</sup>

**DIABÈTE MODY****Généralités**

Le diabète de type MODY est caractérisé par un diabète apparaissant chez une personne jeune, avec classiquement une transmission autosomique dominante. Il est dû à des variants pathogéniques dans différents gènes impliqués dans le développement ou la fonction de la cellule bêta,<sup>9</sup> limitant la capacité du pancréas à produire de l'insuline. Son identification permet la mise en place d'un traitement adapté en plus d'un diagnostic précoce pour les membres asymptomatiques de la famille.<sup>10</sup>

**Principaux gènes impliqués**

L'ancienne nomenclature (MODY1, 2, 3, etc.) a été remplacée par le terme DM avec le nom du gène associé au trait.

**Diabète *HNF1A*; *MODY3***

Des hypoglycémies néonatales sur hyperinsulinisme peuvent être présentes, mais sont moins fréquentes qu'avec des mutations dans *HNF4A*. La mutation de *HNF1A* entraîne une sécrétion anormale et réduite d'insuline en plus d'un seuil rénal pour le glucose diminué. Initialement, les patients sont normoglycémiques ou présentent une glycosurie asymptomatique. Le diabète se manifeste dès l'adolescence par des symptômes classiques ou des hyperglycémies postprandiales asymptomatiques sans acidocétose. Les valeurs du peptide-C sont plus basses que chez les patients sains, mais plus élevées que pour le DT1. Les hyperglycémies entraînent un risque élevé de complications microvasculaires chroniques comparable aux patients atteints de DT1.

**Diabète *GCK*; *MODY2***

Les mutations du gène *GCK* (glucokinase) entraînent des hyperglycémies modérées le plus souvent asymptomatiques. Les risques de complications vasculaires restent faibles (voir Diagnostic prénatal non invasif du diabète monogénique).

**Diabète *HNF4A*; *MODY1***

*HNF4A* est exprimé dans les cellules bêta du pancréas et dans le foie. Sa mutation est associée à une sécrétion d'insuline réduite entraînant des hyperglycémies similairement aux mutations d'*HNF1A*. Comme discuté auparavant, des hypoglycémies néonatales sur hyperinsulinisme ainsi qu'une macrosomie à la naissance sont souvent retrouvées. Ces hypoglycémies transitoires sévères sont sensibles au diazoxide.<sup>11</sup>

**Diabète *HNF1B*; *MODY5***

Également nommé syndrome RCAD (Renal Cyst And Diabetes), *HNF1B* code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement embryonnaire de plusieurs organes. Sa mutation entraîne une dysfonction multiorganique (rein, appareil génital, foie, pancréas) ainsi qu'un diabète.

**Traitement**

Le traitement de choix des diabètes liés aux gènes *HNF1A* et *HNF4A* repose sur les sulfonylurées ou les glinides, qui augmentent la sécrétion d'insuline endogène, permettant à l'organisme de répondre spontanément aux variations glycémiques. Une amélioration de la fonction de la cellule bêta lors de tests de tolérance aux repas mixtes a également été démontrée.<sup>12</sup> Les mutations *HNF1B* sont associées à un manque d'insuline, mais aussi à une résistance à l'insuline, raison pour laquelle la metformine peut être introduite, bien qu'un traitement par insuline soit nécessaire au cours de la maladie. Aucun traitement n'est utile en dehors de la grossesse pour les mutations *GCK* (voir Diagnostic prénatal non invasif du diabète monogénique).

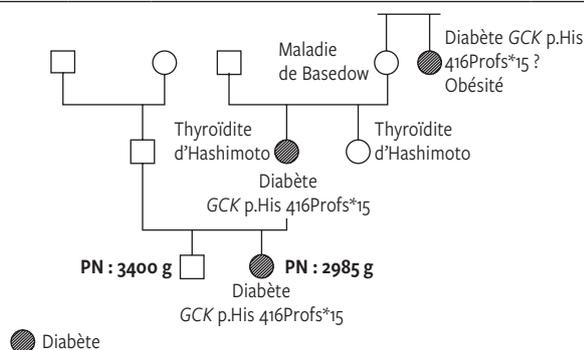
**Dépistage**

Le diabète MODY devrait être suspecté chez tout patient présentant un diabète atypique en raison de l'âge ( $< 25$  ans), de l'absence d'autoanticorps, de la présence d'hypoglycémies en période néonatale ou encore d'une anamnèse familiale positive pour une transmission autosomique dominante (figure 2).<sup>1</sup> Plusieurs scores de risque génétique pour le DT1 ont été développés qui permettent une aide supplémentaire

FIG 2

## Arbre généalogique d'une famille porteur d'un DM avec mutation GCK

DM: diabète monogénique.



dans la classification du diabète, notamment dans la distinction des DT1 et DM.

## Diagnostic

Le diabète MODY étant une maladie rare, une demande pour le remboursement d'analyse(s) génétique(s) figurant dans les positions «maladie génétique rare» de la liste des analyses de la Société suisse de génétique médicale ([www.smgm.ch](http://www.smgm.ch)) est nécessaire au préalable. Les tests de génétique moléculaire sont à la fois sensibles et spécifiques. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet une analyse simultanée de plusieurs gènes à un coût moindre et constitue un moyen efficace de réaliser des tests complets et ciblés sur les gènes identifiés comme pathogènes.<sup>13</sup> Il faut cependant faire preuve de prudence dans l'interprétation, notamment face aux mutations classifiées de «probablement pathogène» ou de «signification incertaine» pour lesquelles il est important de se référer à un centre expert.

## DIAGNOSTIC PRÉNATAL NON INVASIF DU DIABÈTE MONOGÉNIQUE

Le diabète causé par des mutations du gène de la glucokinase (GCK) est souvent diagnostiqué pendant la grossesse en raison de son phénotype léger. Il représente la cause du diabète gestationnel chez 1 à 2% des femmes affectées. Le diagnostic de ce sous-type de diabète est important, car les recommandations de traitement diffèrent des autres causes de diabète gestationnel et dépendent également du génotype GCK du fœtus. Un fœtus non affecté est enclin à une prise de poids excessive en raison de l'environnement maternel hyperglycémique et exposé au risque de macrosomie et de complications associées. À l'inverse, un fœtus affecté présentera une prise de poids normale, en raison de la nécessité d'un taux de glucose plus élevé pour susciter une sécrétion d'insuline adéquate. C'est pourquoi, l'insulinothérapie maternelle n'est recommandée que lorsque des signes fœtaux indirects de développement de la macrosomie sont observés. Il est donc important de déterminer le statut de porteur du fœtus afin de décider du traitement du diabète maternel pendant la gestation. Par exemple (figure 2), une famille dont la mutation GCK a été révélée après identification fortuite d'hyperglycémies

chez la fille de 10 ans d'une mère diabétique traitée par insuline depuis ses deux grossesses (diabète gestationnel). L'identification du diabète monogénique GCK chez la fille a permis de poser le diagnostic de sa mère permettant ainsi d'arrêter l'insulinothérapie maternelle, 13 ans après son initiation. De plus, le traitement par insuline durant la grossesse, alors que le fœtus est porteur d'une mutation GCK, a entraîné un poids de naissance plus faible. D'où l'importance du test de diagnostic prénatal non invasif monogénique (NIPD-M) pour déterminer le génotype du fœtus qui est depuis peu à disposition.<sup>14</sup> Ce test se fait dès 12 semaines de gestation à partir de l'ADN libre fœtal circulant dans le plasma maternel en utilisant le dosage relatif des haplotypes. Il peut ainsi être utilisé de manière diagnostique, afin d'introduire un traitement de précision du diabète maternel. La technique peut être appliquée pour diagnostiquer toute mutation ou délétion du gène GCK et adaptée pour d'autres gènes monogéniques.

## CONCLUSION

Le diabète monogénique est un modèle de maladie génétique humaine rare, important pour la compréhension du développement et de la fonction de la cellule bêta du pancréas ainsi que pour la compréhension de la physiopathologie du diabète adulte plus fréquent comme le DT2. Il devrait être dépisté de routine en consultation de diabétologie.<sup>15</sup> Les variants génétiques recherchés devraient être revus et adaptés annuellement.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

F. Iafrate-Luterbacher: <https://orcid.org/0000-0003-3507-0933>

K. Busiah: <https://orcid.org/0000-0002-1059-0791>

V. Schwitzgebel: <https://orcid.org/0000-0002-8015-950X>

M. Hauschild: <https://orcid.org/0000-0002-1940-8730>

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Dans le diabète néonatal, il existe les formes transitoires et permanentes. Les mutations génétiques impliquées provoquent une anomalie de fonctionnement de la cellule bêta ou une malformation du pancréas
- Le diabète MODY est une maladie rare qui doit être suspectée chez tous les patients présentant un diabète atypique
- Les mutations du gène GCK sont souvent diagnostiquées pendant la grossesse par le dépistage du diabète général. Le traitement de ce type de diabète dépend du génotype fœtal
- Bien que rare, l'identification des diabètes monogéniques est importante puisqu'elle permet la mise en place d'un traitement personnalisé et peut entraîner un arrêt des injections d'insuline et l'introduction d'un traitement oral

- 1 \*Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-38.
- 2 \*Stekelenburg CM, Schwitzgebel VM. Genetic Defects of the  $\beta$ -Cell That Cause Diabetes. *Endocr Dev*. 2016;31:179-202.
- 3 \*\*Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Nov 1;1(3):199-207.
- 4 Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, et al. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr* [Internet]. 2020. (Consulté le 11 novembre 2022). Disponible sur : [www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.540718/full](http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.540718/full)
- 5 Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating Mutations in the ABC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):456-66.
- 6 Shah RP, Spruyt K, Kragie BC, Greeley SAW, Msall ME. Visuomotor Performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be Improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):2086-8.
- 7 Garcin L, Kariyawasam D, Busiah K, et al. Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):663-9.
- 8 \*Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, et al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):246-54.
- 9 \*Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):47-63.
- 10 \*Bonnefond A, Semple RK. Achievements, prospects and challenges in precision care for monogenic insulin-deficient and insulin-resistant diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov 1;65(11):1782-95.
- 11 Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* (Internet). 2007 Apr;4(4). (Consulté le 21 novembre 2022). Disponible sur : [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1845156/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1845156/)
- 12 \*\*Stankute I, Verkauskiene R, Dobrovolskiene R, et al. Kinetics of C-peptide during mixed meal test and Its value for treatment optimization in monogenic diabetes patients. 2021. (Consulté le 11 novembre 2022). Disponible sur : [www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/111526](http://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/111526)
- 13 Kherra S, Blouin JL, Santoni F, Schwitzgebel VM. Precision medicine for monogenic diabetes: from a survey to the development of a next-generation diagnostic panel. *Swiss Medical Weekly* (Internet). 2017 Nov 8;147(45). (Consulté le 11 novembre 2022). Disponible sur : <https://smw.ch/article/doi/smw.2017.14535>
- 14 \*\*Nousspikel T, Blouin J, Puder JJ, Köhler Ballan B, Schwitzgebel VM. Precision medicine in diabetes: A non-invasive prenatal diagnostic test for the determination of fetal glucokinase mutations. *J Diabetes Investig*. 2022 Feb;13(2):256-61.
- 15 \*Zhang H, Kleinberger JW, Maloney KA, et al. Model for Integration of Monogenic Diabetes Diagnosis Into Routine Care: The Personalized Diabetes Medicine Program. *Diabetes Care*. 2022 Aug 1;45(8):1799-806.

\* à lire

\*\* à lire absolument