



QUAND ET COMMENT DEMANDER UN GENOTYPAGE EN VRAIE VIE DEVANT UN DIABETE ATYPIQUE

Jean-François Gautier,

Service de Diabétologie et d'Endocrinologie, Hôpital Lariboisière,

Président de la SFD,

ImMeDiab Lab, UMRS 1151, INEM,

Institut du Diabète

Paris



Liens d'intérêt

Conférences ou activités de consultant :

AZ-BMS, Gilead, Lilly, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Pfizer

Financements de recherche:

Lilly, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis

Investigateur:

Bayer, Lilly, MSD, NovoNordisk, Urgo

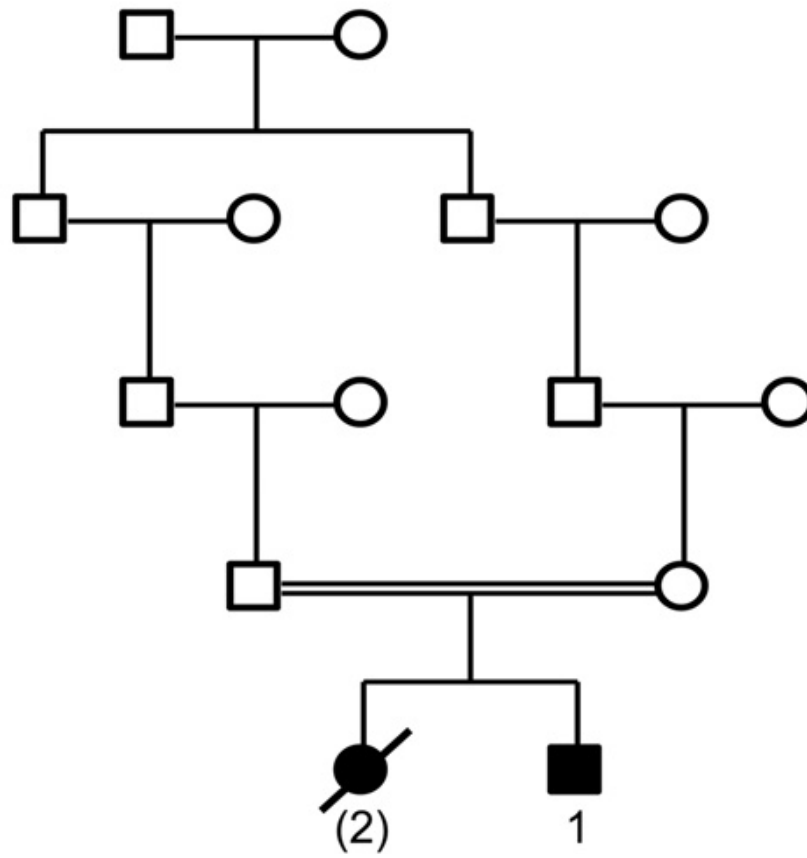
Devant un patient diabétique

3 questions majeures

1. S'agit-il d'une situation d'urgence ?
 - Hyperglycémie majeure
 - Présence de corps cétoniques...
2. Y a-t-il une étiologie curable à l'origine du diabète ?
 - Hypercorticisme
 - Acromégalie...
3. S'agit-il d'une forme particulière de diabète qui nécessite un traitement hypoglycémiant spécifique ?
 - Diabète monogénique (sulfamide à forte dose pour les mutations du canal potassique...)
 - Diabète de type 2 cétonurique. Sevrage de l'insuline possible...

Camille 28 year old

- From Burgundy, France
 - Consulted in March 2008 the Diabetes Center
 - Fatigue, polyuria and polydipsia, and 5-kg weight loss
 - W 66 kg; H 176cm
 - Blood glucose 28 mmol/l, HbA1c 12,8%
 - Capillary β OH butyrate 0.2 mmol/l
- ➡ Metformin + Gliclazide were started with excellent results during 4 yr and then OHA + insulin
- No diabetic complication at diagnosis
 - He had congenital macrocytosis ($118 \mu^3$) since the age of 6 yr with dyserythropoiesis, but without anemia except during two infectious episodes



- His sister was diagnosed with T1D at 5 yr
- She also had congenital macrocytosis
- She died at 11 yr from brain hemorrhage (severe thrombocytopenia)

What kind of diabetes is displaying Camille?

Table 1: Types of diabetes

Type of diabetes	Brief description	Change from previous classification
Type 1 diabetes	β -cell destruction (mostly immune-mediated) and absolute insulin deficiency; onset most common in childhood and early adulthood	Type 1 sub-classes removed
Type 2 diabetes	Most common type, various degrees of β -cell dysfunction and insulin	Type 2 sub-classes removed

Hybrid forms of diabetes		New type of diabetes
Slowly evolving, immune-mediated diabetes of adults	Similar to slowly evolving type 1 in adults but more often has features of the metabolic syndrome, a single GAD autoantibody and retains greater β -cell function	Nomenclature changed – previously referred to as latent autoimmune diabetes of adults (LADA)
Ketosis-prone type 2 diabetes	Presents with ketosis and insulin deficiency but later does not require insulin; common episodes of ketosis, not immune-mediated	No change

Table 1: Types of diabetes

Type of diabetes	Brief description	Change from previous classification
Type 1 diabetes	β -cell destruction (mostly immune-mediated) and absolute insulin deficiency; onset most common in childhood and early adulthood	Type 1 sub-classes removed
Type 2 diabetes	Most common type, various degrees of β -cell dysfunction and insulin	Type 2 sub-classes removed

Hybrid forms of diabetes		New type of diabetes
Slowly evolving, immune-mediated diabetes of adults	Similar to slowly evolving type 1 in adults but more often has features of the metabolic syndrome, a single GAD autoantibody and retains greater β -cell function	Nomenclature changed – previously referred to as latent autoimmune diabetes of adults (LADA)
Ketosis-prone type 2 diabetes	Presents with ketosis and insulin deficiency but later does not require	No change

Unclassified diabetes	Used to describe diabetes that does not clearly fit into other categories. This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis	New type of diabetes
------------------------------	---	----------------------

What kind of diabetes is displaying Camille?

- Type 1 diabetes ?:
 - No T1D associated autoimmunity
 - C-peptide detectable
- Non autoimmune ketosis diabetes ?:
 - No ketosis
 - From burgundy!
- Type 2 diabetes ?:
 - Young age at onset
 - Normal body weight
 - Rapid need of insulin injection
- Monogenic diabetes ?:
 - Haematology syndrome in the patient and sister
 - Diabetes in both of them
 - Consanguinity

What kind of diabetes is displaying Camille?

- Type 1 diabetes ?:
 - No T1D associated autoimmunity
 - C-peptide detectable
- Non autoimmune ketosis diabetes ?:
 - No ketosis
 - From burgundy!
- Type 2 diabetes ?:
 - Young age at onset
 - Normal body weight
 - Rapid need of insulin injection
- Monogenic diabetes ?:
 - Haematology syndrome in the patient and sister
 - Diabetes in both of them
 - Consanguinity

Génotypage
négatif

Reinaldo Sousa Dos Santos,¹ Mathilde Daures,² Anne Philippi,² Sophie Romero,² Lorella Marselli,³ Piero Marchetti,³ Valérie Senée,² Delphine Bacq,⁴ Céline Besse,⁴ Baz Baz,⁵ Laura Marroquí,¹ Sarah Ivanoff,⁶ Julien Masliah-Planchon,⁶ Marc Nicolino,⁷ Jean Soulier,⁶ Gérard Socié,⁸ Decio L. Eizirik,¹ Jean-François Gautier,⁵ and Cécile Julier²



dUTPase (*DUT*) Is Mutated in a Novel Monogenic Syndrome With Diabetes and Bone Marrow Failure



Reinaldo Sousa Dos Santos,¹ Mathilde Daures,² Anne Philippi,² Sophie Romero,²
Lorella Marselli,³ Piero Marchetti,³ Valérie Senée,² Delphine Bacq,⁴ Céline Besse,⁴
Baz Baz,⁵ Laura Marroquí,¹ Sarah Ivanoff,⁶ Julien Masliah-Planchon,⁶ Marc Nicolino,⁷
Jean Soulier,⁶ Gérard Socié,⁸ Decio L. Eizirik,¹ Jean-François Gautier,⁵ and
Cécile Julier²



- DUT is a key enzyme for maintaining DNA integrity by preventing misincorporation of uracil into DNA, which results in DNA toxicity and cell death
- Early and acute onset diabetes
- Pancreatic beta cell apoptosis
- Red cell macrocytosis-dysmyelopoiesis

Diabètes monogéniques

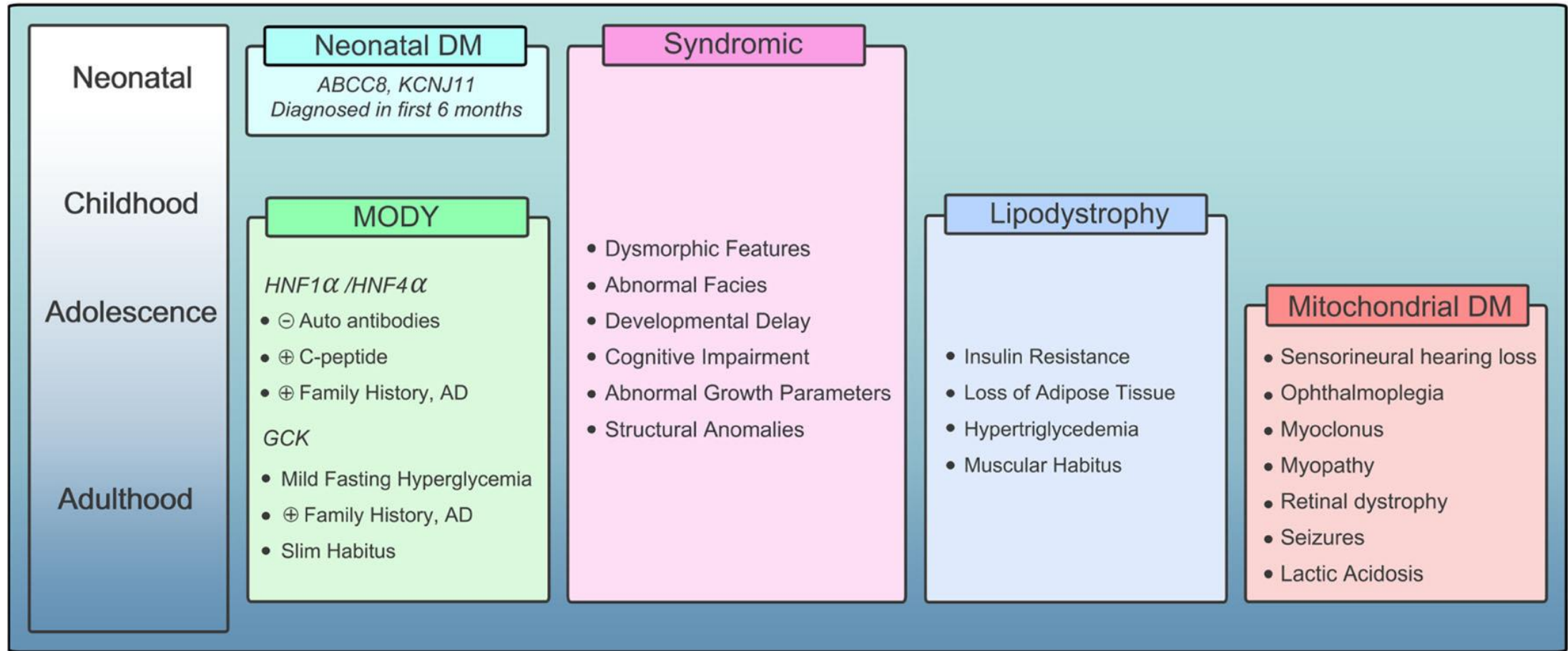


Fig. 1 Genetic forms of diabetes across the lifespan

Intérêt du diagnostique étiologique

Pour le traitement:

- DT1A: Insuline
- DT1B: Insuline
- Diabète fulminant: Insuline
- DT2 cétosique: Hypoglycémiants oraux (incrétino-mimétiques?)
- GCK-MODY2: pas de traitement sauf pendant la grossesse
- HNF1A-MODY3 (et MODY1): Sulfamides et analogues du GLP1
- Diabète néonatal (ABCC8 & KCNJ11): Fortes doses de sulfamides
- Diabète lipoatrophique: analogues de la leptine
-
- MODY-X: Treatment X

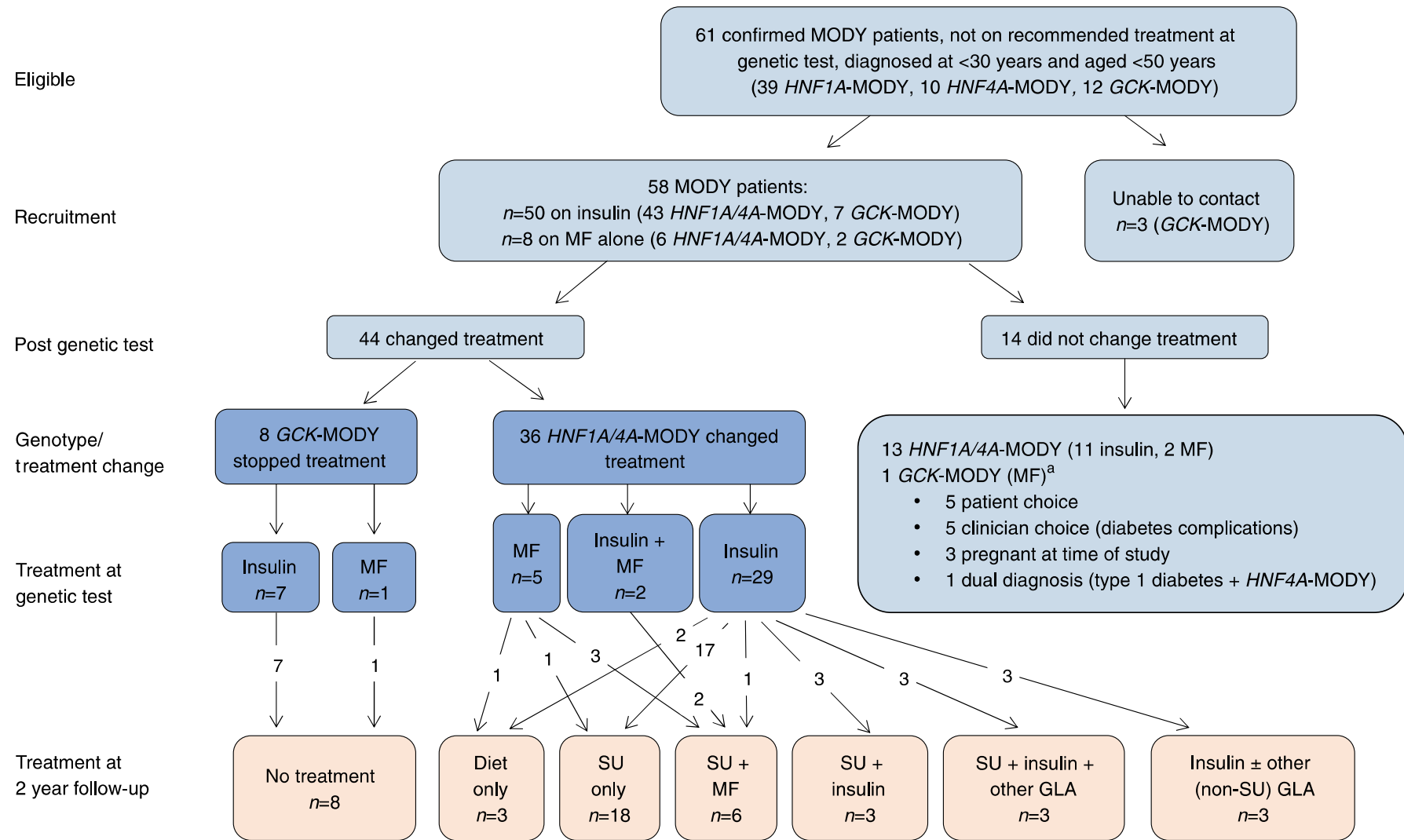


Fig. 1 Flow chart indicating recruitment, treatment at genetic diagnosis and treatment at 2 years after the genetic diagnosis. GLA, glucose-lowering agent; MF, metformin; SU, sulfonylurea. ^aThis individual with

GCK-MODY was initially treated with insulin and metformin but did not stop all treatment following the genetic test

Intérêt du diagnostique étiologique

Pour la surveillance:

- Aucun bilan : GCK-MODY2
- Echo Hépatique: HNF1A-MODY3; Diabète lipoatrophique
- Echo cœur: Diabète mitochondrial; Diabète lipoatrophique, GATA4 et GATA6
- Bilan Neuro-cognitif: Diabète mitochondrial; HNF1 β -MODY5, Diabète néonatal, Wolfram....
- ...

Question posée

- Les 2 formes les plus fréquentes du diabète : DT1 & DT2
- Les formes étiologiques bien définies du diabète :
 - DT1: Auto-anticorps
 - Diabètes monogéniques identifiés: Génotypage
 - Diabète pancréatique: Imagerie pancréatique
 - Diabète secondaire à une **endocrinopathie**: Dosages hormonaux
- Les formes de diabète mal identifiées par manque de marqueurs diagnostiques:
 - DT2
 - DT1B & et DT2 cétosique
 - **Diabètes monogéniques non identifiés (MODYx)**
(50 à 80% des diabètes monogéniques)
 - Diabètes révélés par des médicaments:
 - Immunothérapie et diabète fulminant
 - Neuroleptique et DT2 cétosique
 - Cortisone et DT2



Nécessité de stratification
pour une prise en charge
et un traitement adapté

Mme C. S

48 ans hospitalisée pour trouble trophique du pied gauche avec AOMI

- DT1 depuis 1982 insulinotraitée d'emblée
- Hba1c=15% à la découverte
- Pas de surpoids IMC: 17 kg/m²

Antécédents médicaux:

hypercholestérolémie

Troubles du comportement alimentaire

Hospitalisation en 2013 (38 ans) dans le service de diabétologie à Lariboisière pour déséquilibre du diabète

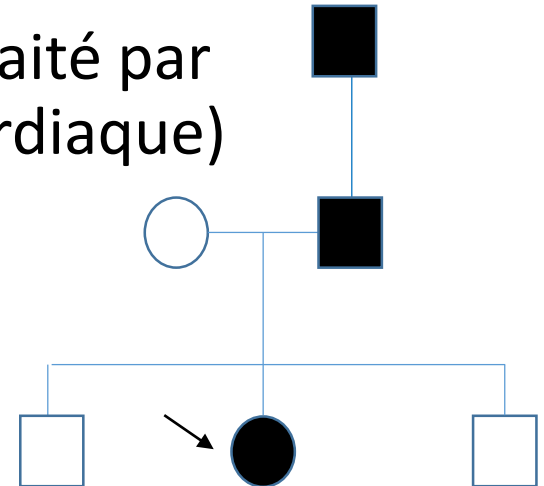
- IMC 19,5 kg/m²
- A1c 12% sous Lantus 28U et Humalog 8U avant chaque repas
- Le peptide C :0.38 nmol/L (N : 0.36-1.25)
- GAJ =1,8 g/l
- Les anticorps anti-GAD et anti-IA2 sont négatifs
- Pendant l'hospitalisation: hypoglycémies avec ce traitement

Mme C. S- Histoire diabétologique

- Mis sous insuline (basale/bolus) depuis la découverte en 1982.
- Patiente non observante (prend insuline rapide au coup par coup) 1984-1988
- Acidocétose diabétique en 1988: Remis sous basal/bolus mais toujours mal équilibré de 1988-2013.
- Vitrectomie + laser à l'âge de 21 ans

Antécédent familiaux:

- Diabète de type 1? chez son père découvert à l'âge de 20 ans traité par insuline, pas de surpoids, décédé à l'âge de 56 ans (infarctus cardiaque)
- Grand père paternelle DT2
- Fille : Diabète découverte à l'âge de 8 ans



Devant ces éléments:

- Antécédent familial au premier degré
- Le peptide C est dosable
- Anticorps négatifs
- Un sevrage total en insuline pendant 4 ans avant la survenue d'une acidocétose

On suspecte MODY-HNF1A (MODY3)

- Obtention rapide d'une normoglycémie sous glimépiride + basale, ce qui renforce la suspicion de MODY-HNF1A

- Juillet 2018: Hba1c=6,9%

AMAREL 6 mg/j

- Octobre 2019: Hba1c=12%

Amarel 3 mg matin et soir, NR 3 fois/jours

- Avril 2022: Hba1c=13,5%

Amarel suspendue, remis sous basale/bolus

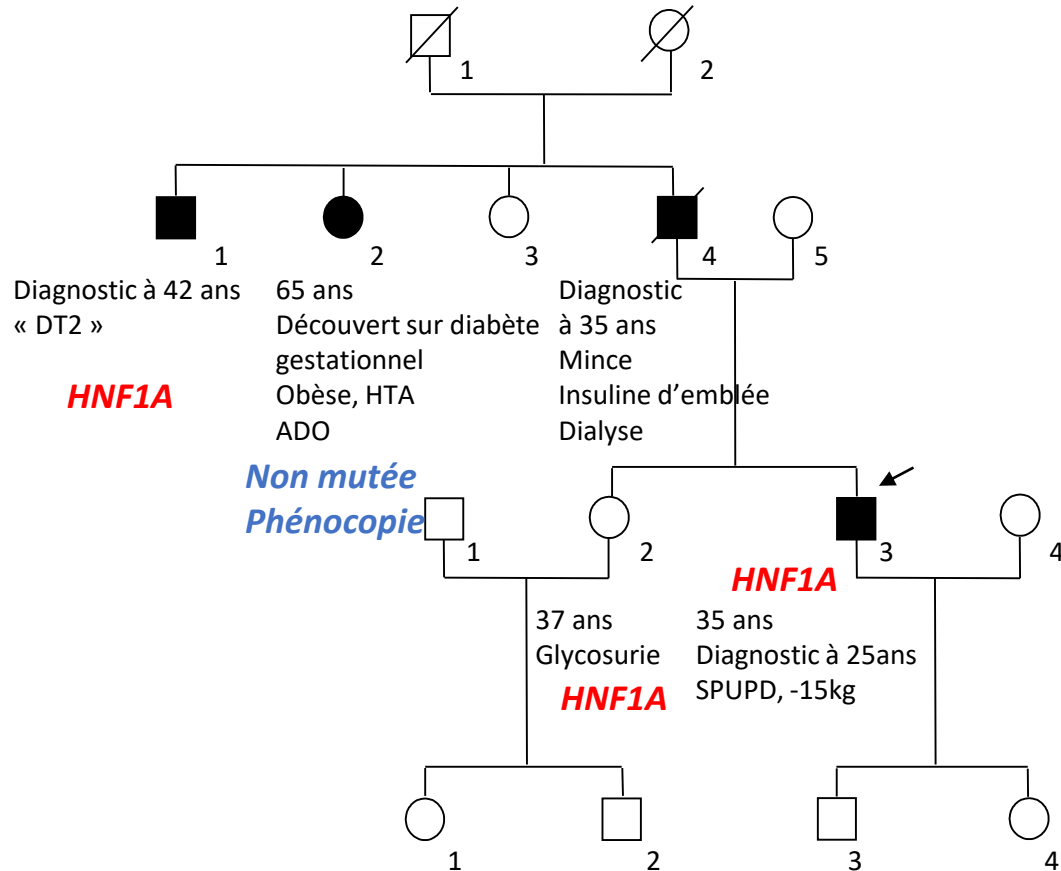
Persistance des TCA +++

Patients avec un MODY-HNF1A/HNF4A

« diabète type 1 et type 2 »

I

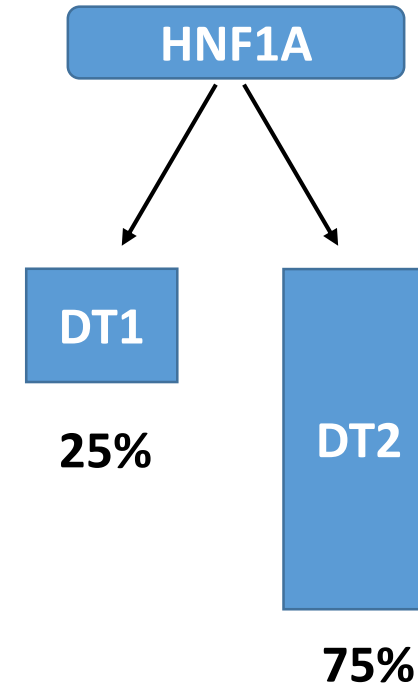
II



III

IV

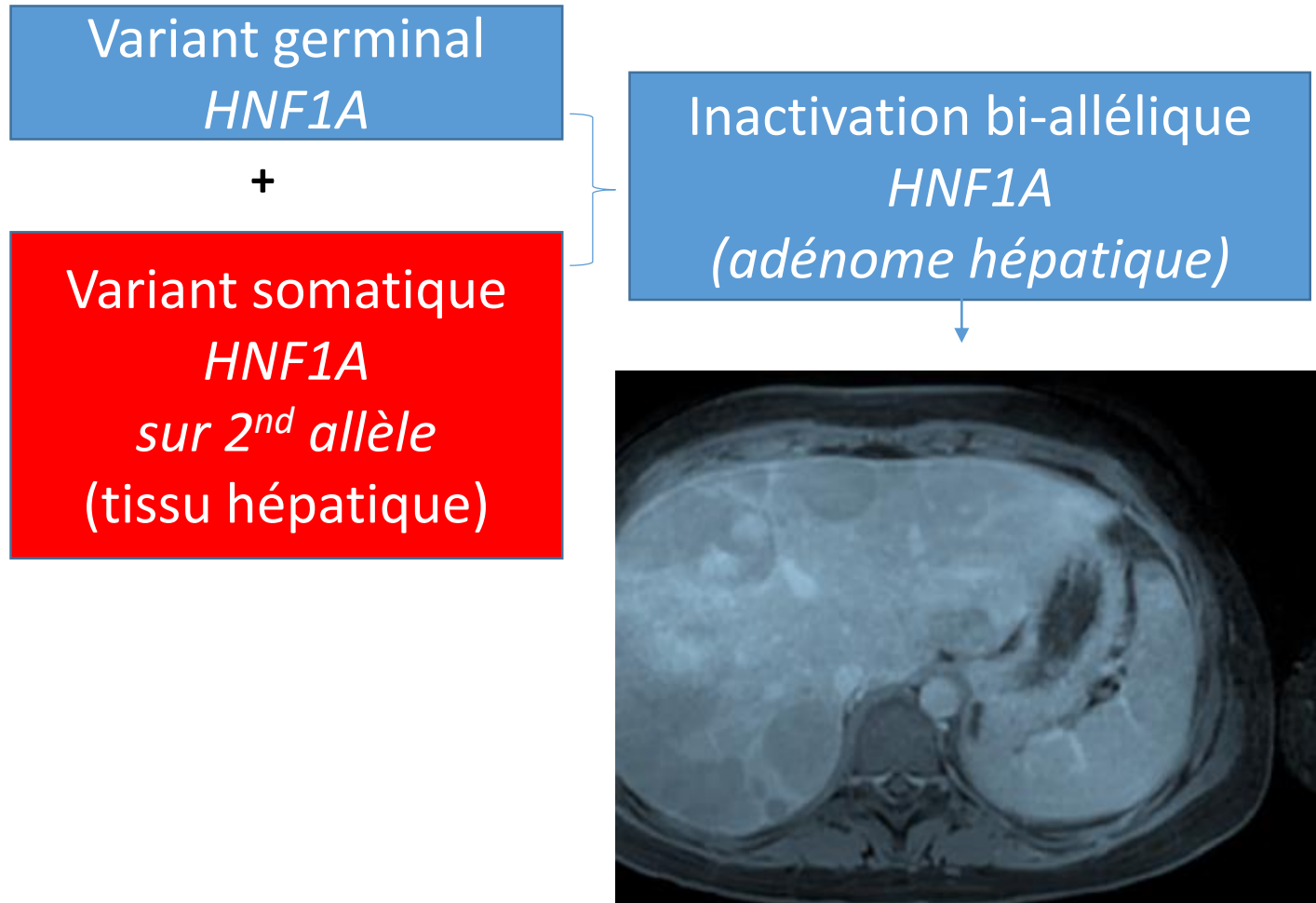
MODY-HNF1A : 30 – 70% MODY chez l'adulte



~90% MODY adultes étiquetés « DT1 ou DT2 »

~délai 12 ans entre Dg diabète et Dg génétique

Conséquence pratique du MODY-HNF1A : Dépistage d'une éventuelle adénomatose hépatique



137 patients HNF1A

74 cas index, 63 apparentés

107 diabétiques

➤ **Fréquence adénomatose: 6.5%**

- Adénomes stéatosiques
- Pas de corrélation avec le type de variant

➤ **Risques**

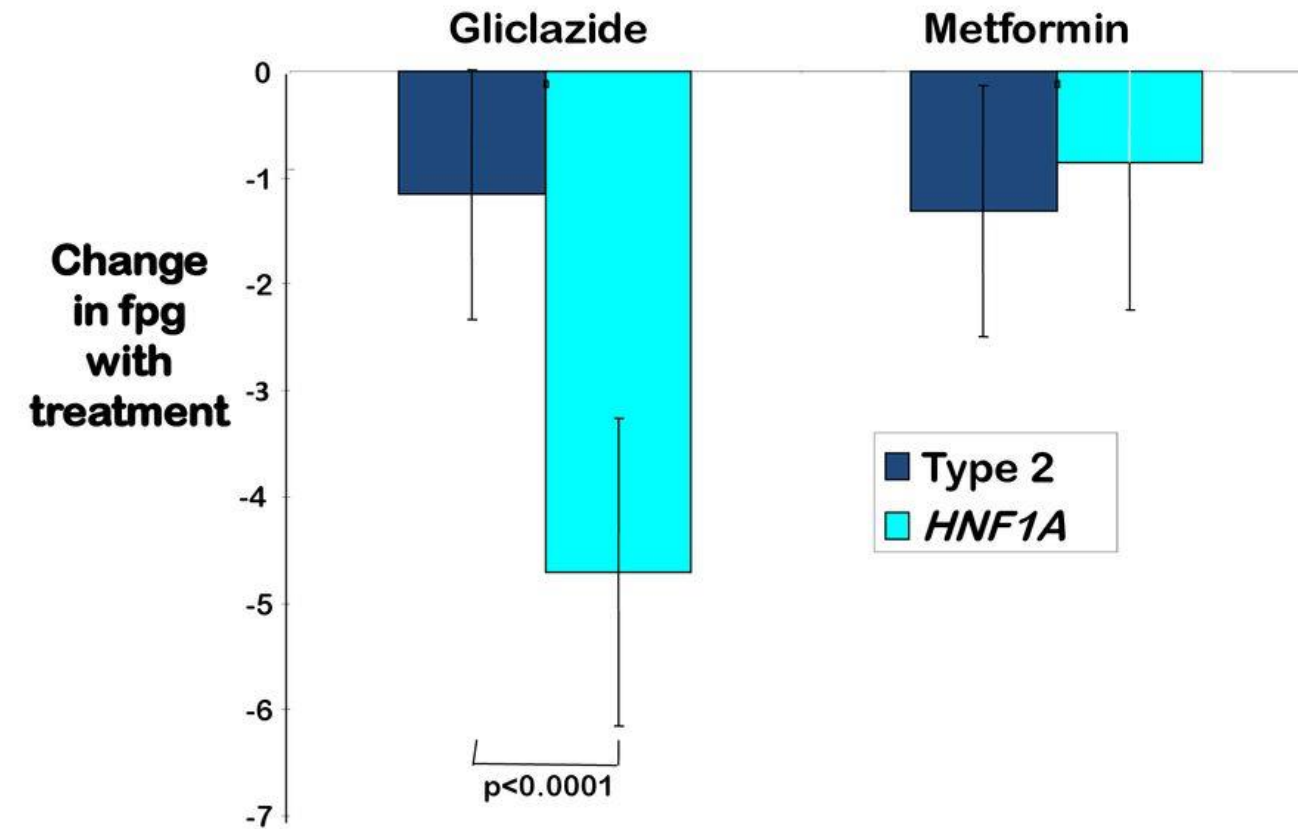
- Hémorragie intra-abdominale
- Transformation carcinomateuse

➤ **Dépistage échographique** (2- 4 ans)

➤ **CI: estrogènes**

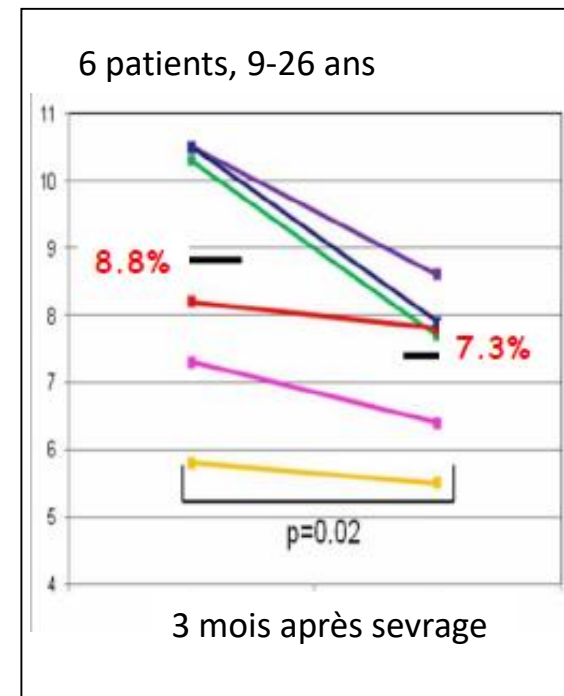
MODY-HNF1A/4A :

Sensibles aux sulfamides hypoglycémiants



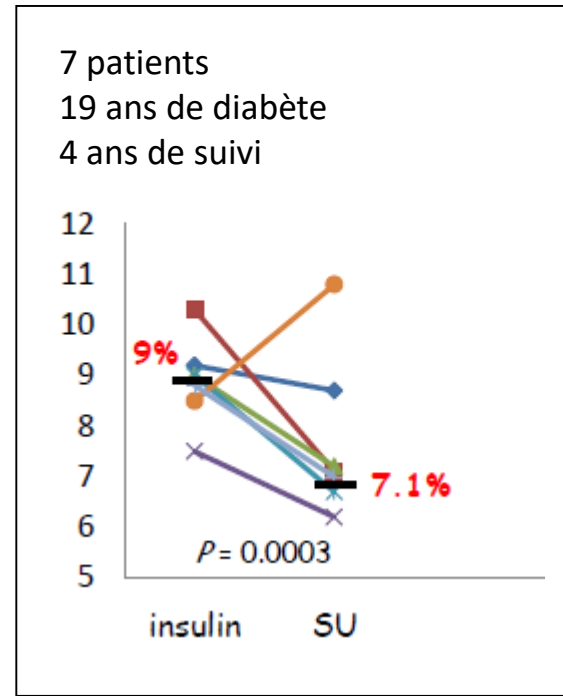
Pearson *et al*, *Lancet*, 2003

MODY-HNF1A



G. Thabalassingham 2012

MODY-HNF4A



H. Wuscher, 2016

M. H

- 32 ans, Hospitalisé sur mal perforant plantaire avec neuropathie périphérique douloureuse
- IMC : 20 kg/m²,
- Diabète connu sur HG symptomatique depuis 2 ans (Sd PUPD) sans perte de poids
- Pas de rétinopathie
- Fonction rénale normale, excrétion urinaire d'albumine normale
- Anticorps négatifs
- ATCD familiaux : 1 oncle paternel étiqueté DT2 insulino-traité, IMC normal
- Famille originaire d'Alger

M. H

- 32 ans, Hospitalisé sur mal perforant plantaire avec neuropathie périphérique douloureuse
- IMC : 20 kg/m²,
- Diabète connu sur HG symptomatique depuis 2 ans (Sd PUPD) sans perte de poids
- Pas de rétinopathie
- Fonction rénale normale, excrétion urinaire d'albumine normale
- Anticorps négatifs
- ATCD familiaux : 1 oncle paternel étiqueté DT2 insulino-traité, IMC normal
- Famille originaire d'Alger

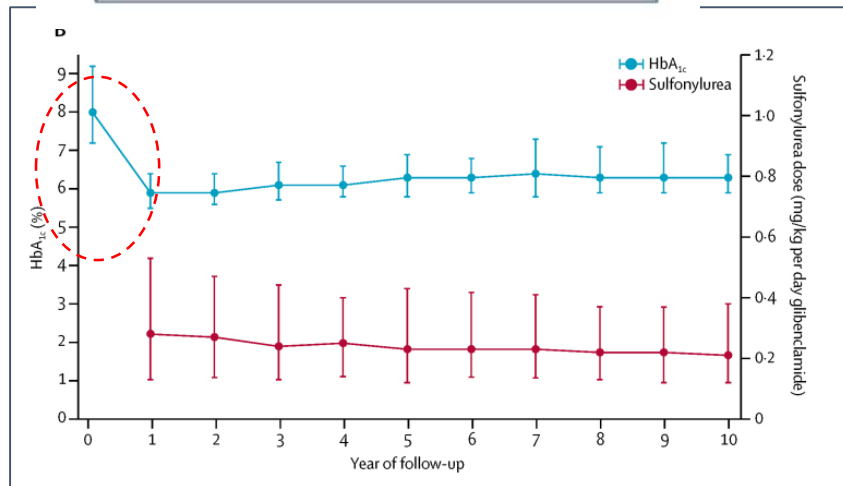
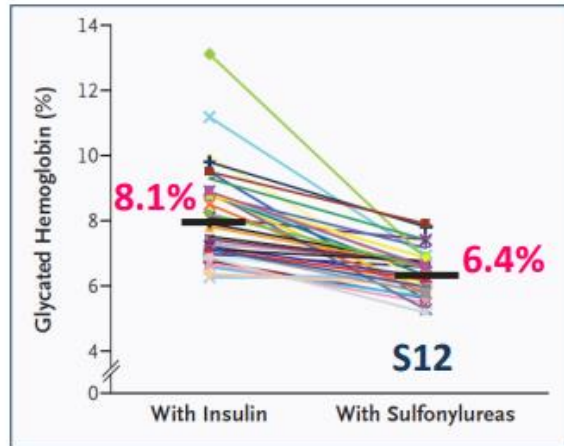
Panel NGS diabètes monogéniques : variant pathogène de *ABCC8* codant pour SUR1

M. H

- 32 ans, Hospitalisé sur mal perforant plantaire avec neuropathie périphérique douloureuse
 - IMC : 20 kg/m²,
 - Diabète connu sur HG symptomatique depuis 2 ans (Sd PUPD) sans perte de poids
 - Pas de rétinopathie
 - Fonction rénale normale, excrétion urinaire d'albumine Nle
 - ATCD familiaux : 1 oncle paternel étiqueté DT2 insulino-traité, IMC normal
 - Famille originaire d'Alger
-
- Panel NGS diabètes monogéniques : variant pathogène de *ABCC8* codant pour SUR1
 - Traité par insuline jusqu'à cicatrisation puis relai avec Amarel (18 mg/jour)

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

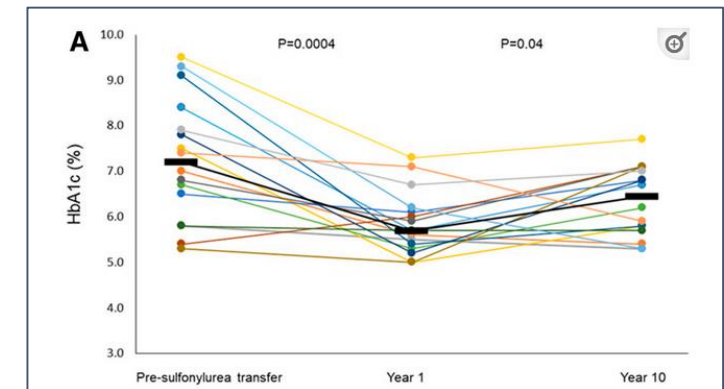
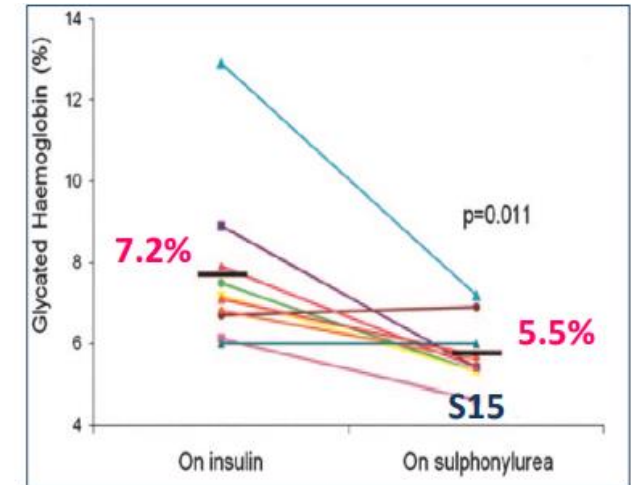
KCNJ11



Dans le Db néonatal

**Impact majeur :
90% stoppent l'insuline**

ABCC8



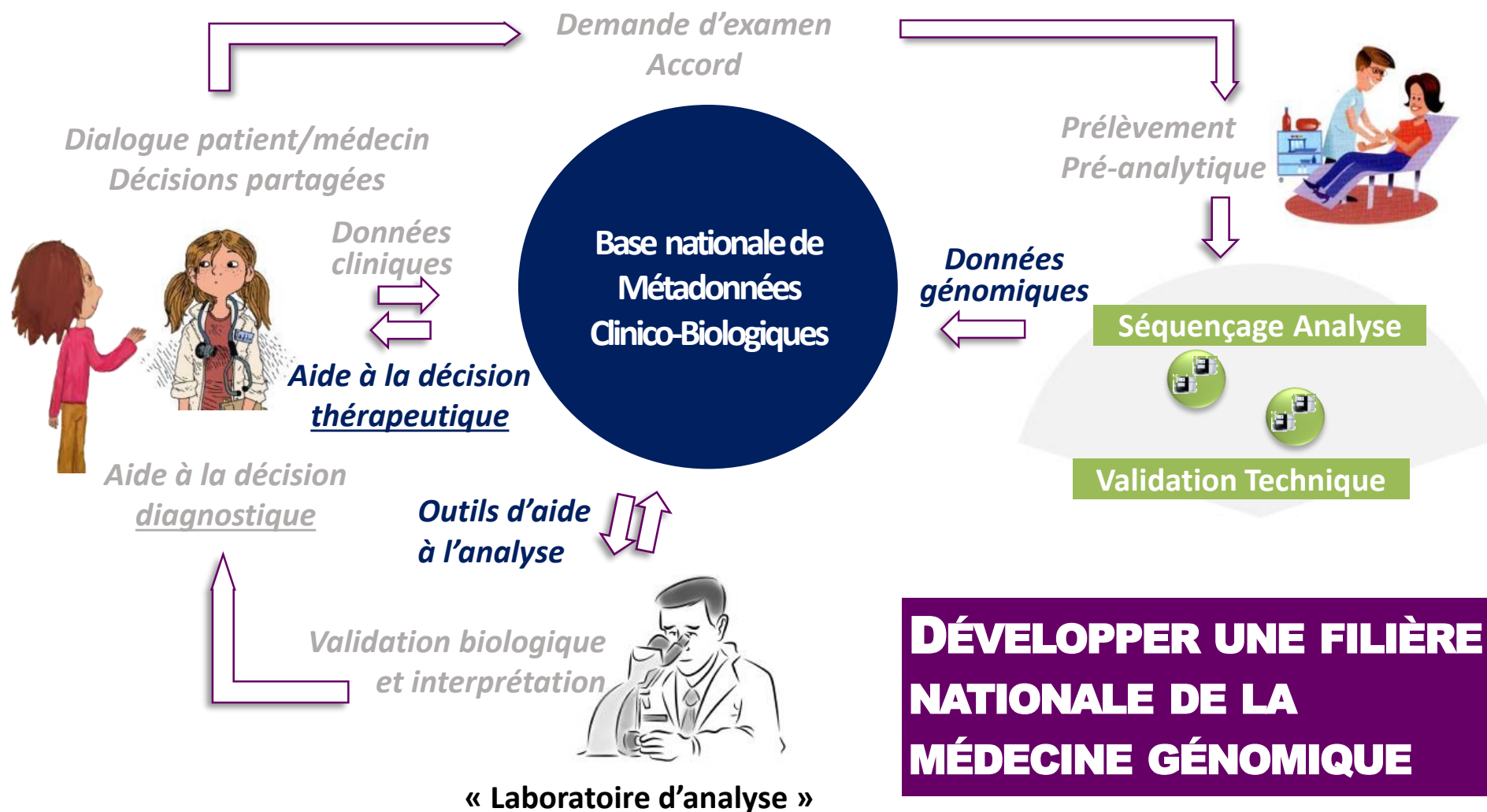
E. Pearson et al, NEJM, 2006;
Bowman et al, Lancet diabetes Endocrinology, 2018

Rafiq et al, D. Care, 2008 ; Bowman et al, D. Care, 2021

Comment demander un génotypage et chez quels patients?

AMBITION DU PLAN

INTÉGRER LE SÉQUENÇAGE DANS UN PARCOURS DE SOIN GÉNÉRIQUE



**DÉVELOPPER UNE FILIÈRE
NATIONALE DE LA
MÉDECINE GÉNOMIQUE**

Pourquoi le diabète a-t-il été choisi pour le Plan France Médecine Génomique 2025

- Le diabète est une maladie chronique très fréquente (7,5 % de la population française âgée de 20 à 79 ans)
- Le diabète est une maladie multigénique, multifactorielle et hétérogène (interaction gène-environnement)
- Les caractéristiques cliniques simples ne permettent pas/plus de distinguer les différentes formes de diabète (ex. poids, âge)
- La prévalence des formes atypiques de diabète augmentent

Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K.

Lewis Pang,¹ Kevin C. Colclough,¹
Maggie H. Shepherd,^{2,3} Joanne McLean,⁴
Ewan R. Pearson,⁴ Sian Ellard,¹
Andrew T. Hattersley,^{2,3} and
Beverley M. Shields^{2,3}

Diabetes Care 2022;45:642–649 | <https://doi.org/10.2337/dc21-2056>

1996
2009



2009
2019



Stratégie contrôle : ISA PANEL - DIABETOME

1

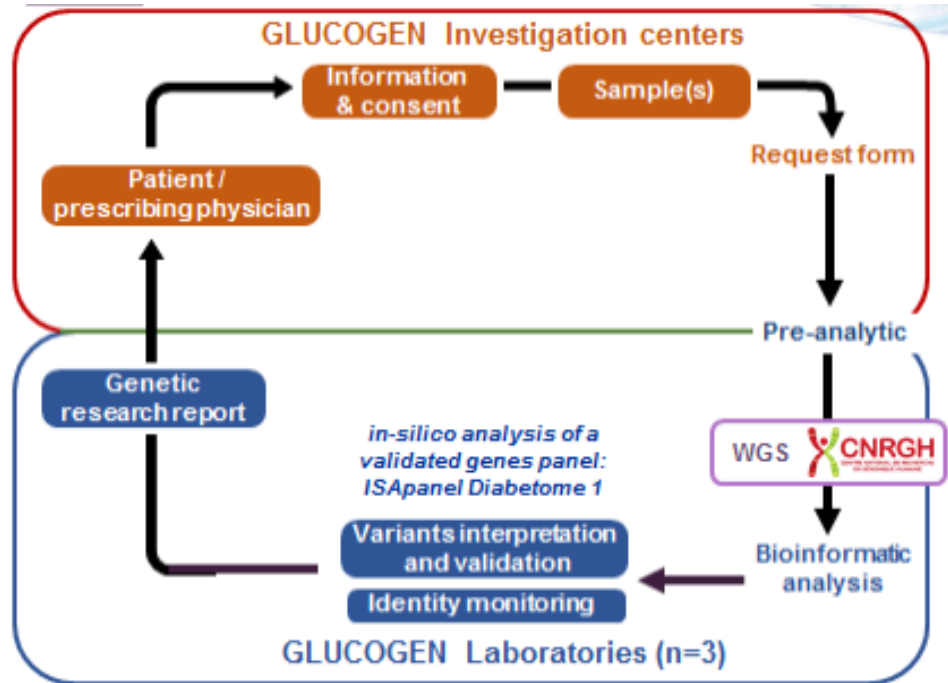


Figure: Overview of GLUCOGEN genomic circuit in period 1 (CNRGH: Centre National de Recherche en Génomique Humaine)

* 3 laboratoires de génétique référents :
Hospices Civils de Lyon
APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière
CHU de Toulouse

Gene name	Mode of inheritance	SNV analysis (Yes/No)		CNV analysis (Yes/No)
		Exons -50 bp + 20 bp	Promoter region	
<i>GCK</i>	AD	Y	Y	Y
<i>HNF1A</i>	AD	Y	Y	Y
<i>HNF4A</i>	AD	Y	Y	Y
<i>HNF1B</i>	AD	Y	N	Y
<i>ABCC8</i>	AD and very rarely, AR ¹	Y	N	Y
<i>KCNJ11</i>	AD	Y	N	Y
<i>INS</i>	AD	Y	Y	Y
<i>NEUROD1</i>	AD	Y	N	Y
<i>PDX1</i>	AD	Y	N	Y
<i>RFX6</i>	AD	Y ²	N	Y
<i>WFS1</i>	AR (AD)	Y	N	Y
<i>MT-TL1</i>	mitochondrial	m.3243A>G ³	N	N

¹ Autosomal recessive inheritance of *ABCC8* will not be considered in the analysis of diabetome-1

² Only truncating variants are considered

³ Detection of the mitochondrial variant with a minimal sensitivity of 5% of heteroplasmy

Stratégie d'intervention : ISA PANEL - DIABETOME 2 puis ANALYSE GLOBALE et découvertes secondaires

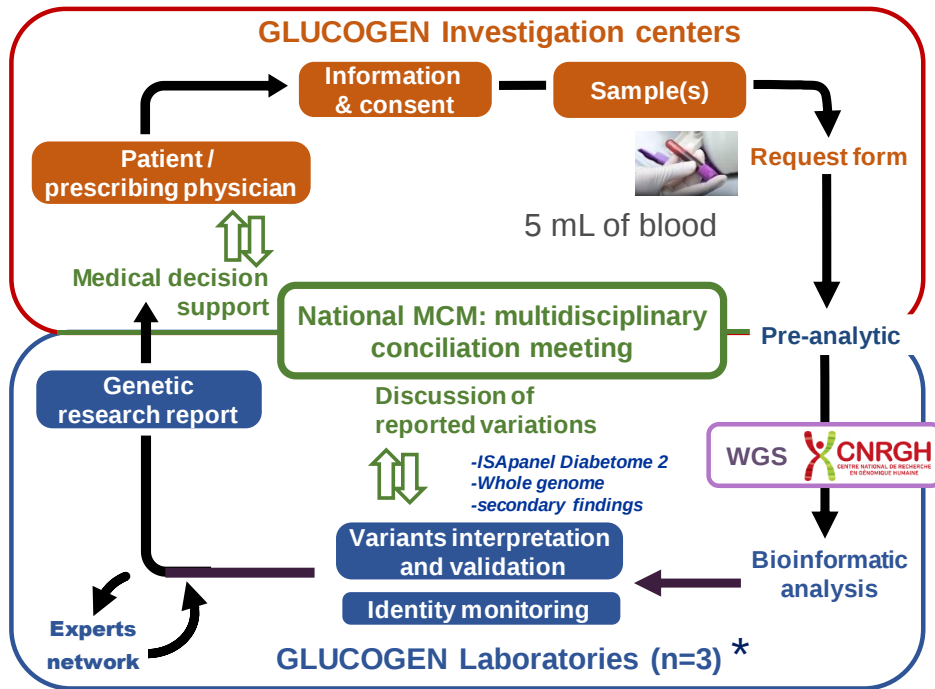
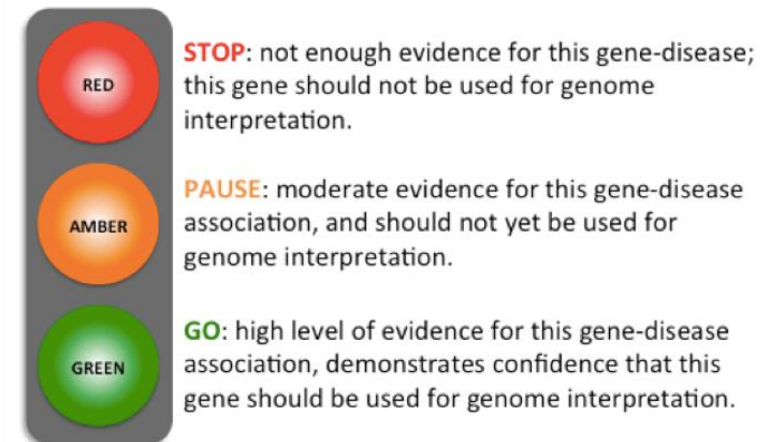


Figure: Overview of GLUCOGEN genomic circuit in period 2 (CNRGH: Centre National de Recherche en Génétique Humaine)

Monogenic Diabetes 77 genes Panel, 55 green, 9 amber, 13 red

Victorian Clinical Genetics Services, Royal Melbourne Hospital

Contains genes present in several panels : monogenic diabetes, neonatal diabetes, syndromic diabetes, lipodystrophic diabetes, insulin resistance, hypoglycemia, and auto-immunity





Target population:

Adults with atypical diabetes and for whom it is possible to obtain a blood sample

■ Inclusion criteria

- Subjects ≥ 18 years with confirmed diabetes mellitus according to WHO criteria (World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.)
- Age ≤ 45 years at diabetes diagnosis
- Body mass index ≤ 35 kg/m² at diabetes diagnosis
- Negative results of specific antibodies determination (GAD65, IA2, ZnT8) until the inclusion visit



■ Inclusion criteria

- Presenting atypical diabetes defined by at least one of the following:
 - Exocrine pancreatic disease
 - Familial history: diabetes diagnosed in first degree relatives from at least 2 generations
 - Notion of familial consanguinity
 - Syndromic clinical features (dysmorphism, developmental delay, mental retardation...) or unusual abnormalities/features that are not part of diabetic complications or co-morbidities;
 - Early occurrence of microvascular complications (≤ 5 years after diabetes diagnosis)
 - Major insulinopenia at diagnosis (C peptide < 0.2 nmol/L and/or documented ketosis)
 - Patient who conserved endogenous insulin secretion (positive C peptide value) but a need for insulin therapy initiation during the first year following diagnosis due to therapeutic failure of well conducted therapeutic intensification

Conclusions

- Le diabète monogénique doit être inclus dans la stratégie étiologique du diabète atypique pour une prise en charge adaptée
- L'accès aux plateformes se fluidifie
- Nécessité collaboration étroite généticien / clinicien
- Il faut démontrer l'intérêt en terme de coût-bénéfice (Glucogen)
- Vers une médecine personnalisée ...