

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html> le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pediatrie", en minuscules et sans accents.

Colloque de pédiatrie Lausanne Genève du mardi 2 juin 2015

Deuxième heure :

Quand les gènes dictent le traitement personnalisé du diabète

Oratrice: Prof. V. Schwitzgebel (HUG, Genève)

Définition du diabète :

Intolérance au glucose : glycémie à jeun entre 5.6 et 6.9, ou glycémie postprandiale entre 7.8 et 11.

Diabète : glycémie à jeun supérieure ou égale à 7 mmol/l ou glycémie postprandiale supérieure ou égale à 11.

Le diabète touche 387 millions de personnes sur la terre, avec une incidence >12 % dans certains pays comme le Mexique, le Qatar, l'Arabie Saoudite (en Suisse 5 à 7 %).

La classification du diabète compte actuellement quatre types :

Diabète de type 1 (destruction des cellules bêta du pancréas)

Diabète de type 2 (déficit progressif et développement d'une résistance à l'insuline)

Diabète de type 3 (autres origines mono géniques, par exemple diabète néonatal ou MODY et diabète lié à une maladie du pancréas comme la mucoviscidose et diabète lié à une cytotoxicité médicamenteuse).

Diabète de type 4 (diabète gestationnel)

Il existe un spectre génétique, le diabète de type 2 est extrêmement polygénique, le diabète de type 1 est polygénique, le diabète néonatal monogénique.

Chez l'enfant, le diabète de type 2 représente environ 5 % des cas, le diabète de type 1 environ 90 %, les diabètes monogéniques environ 5 %.

Des facteurs environnementaux sont impliqués dans le diabète de type 2 (obésité, sédentarité). Actuellement, de très gros progrès thérapeutiques ont été effectués.

Exemple numéro 1 : nouveau-né à terme avait présenté des hyperglycémies transitoires à 12.4 %, nettement élevée, qui se sont normalisés par la suite. À l'âge de cinq ans et demi, la glycémie à jeun était élevée à 5.66 et 5.86. À cinq ans et demi, le BMI était normal, avec une hémoglobine glyquée élevée à 6.3 % (norme de 4.6 à 5.5 à pour cent) et une glycémie à jeun à 6.73 et en post prandiale à 8.8 mmol/l.

L'enfant est hospitalisé pour suspicion de diabète de type 1 débutant. Mais il s'agit d'un cas particulier les des anticorps auto-immuns (anticorps anti îlot, anticorps anti glutamates décarboxylase, anticorps anti IA2 et anticorps anti insuline) sont revenues négatives (retrouvée habituellement positive dans 95 % des diabètes de type 1).

L'anamnèse familiale retrouvait du côté paternel de nombreux cas de diabète.

Le diabète de type 1 est habituellement polygénique, avec un début à l'âge scolaire, représente 90 % des diabètes de l'enfant, les anticorps sont retrouvés positifs que dans environ 95 % des cas, l'anamnèse familiale est positive dans 2 à 4 % des cas.

Le diabète de type 2 est extrêmement polygénique, survient en général après la puberté, représente un peu moins de 10 % des diabètes de l'enfant, est souvent progressif ; une obésité est fréquente, l'anamnèse familiale est positive dans 80 % des cas.

Le diabète monogénique est typiquement le diabète néonatal, ou d'autres formes après la puberté. Cela représente 2 à 5 % des diabètes. Les anticorps sont normalement négatives, la cétose est rare, de même que l'obésité ; l'hérédité est forte.

Dans le cas présenté, l'analyse du gène de la glucokinase est anormale. Cette enzyme intervient dans l'introduction du glucose dans la cellule et dans la régulation de la sécrétion d'insuline. Lors de mutations, il y a une hyperglycémie à jeun légère, l'hémoglobine glyquée est modérément élevée, les complications sont rares à long terme. Il n'y a pas de traitement spécifique, mais il est important d'avoir un style de vie sain (en particulier éviter la surcharge pondérale). Une étude de suivi à long terme a été conduite (Steele JAMA 2014) : l'hémoglobine glyquée augmente au cours des années, mais dans une proportion similaire à une population normale vieillissante. Il n'y a pas de différence au niveau rénal, les atteintes rétinienne sont légèrement augmentées par rapport à la population normale mais sans conséquence, il n'y a pas de neuropathie.

Dans ce type de diabète, il n'y a pas de traitement (l'insulinothérapie n'est pas nécessaire), le déficit en glucokinase permet d'avoir une qualité de vie normale.

Cas numéro 2: un nouveau-né avec poids de naissance de 3 kg 150 g présente un diabète à neuf semaines de vie, diagnostiqué lors d'une stagnation pondérale et acidocétose marquée. Une insulinothérapie est débutée, on note une hypotonie musculaire et retard de développement psychomoteur attribué aux hypoglycémies. Une analyse génétique portant sur le gène du canal KATP montre une mutation KCNJ11. Le traitement de ce type de diabète se fait oralement, par sulfonylurée.

D'autres mutations sont connues : R20, V59M, N596, Q52R, étant associée au diabète mais aussi à des atteintes neurologiques (retard du développement moteur, épilepsie). La mutation de ces gènes n'implique donc pas que le diabète. (K Busiah, Lancet 2013).

Il y a plus de garçons atteints, un déficit attention est retrouvé dans 100 % des cas.

Auparavant, le traitement était l'insuline ; actuellement, ce sont les sulfonylurées (même si pas recommandé chez l'enfant). Ce traitement donne un bon contrôle métabolique, à une action sur le canal muté, et stimule l'insuline endogène.

Un diagnostic précoce est utile, car le petit enfant a besoin d'une dose moindre de sulfonylurée ; avec l'âge, le traitement peut ne pas fonctionner (épuisement des cellules bêta du pancréas).

Cas numéro 3: une adolescente de 16 ans, dans la mère avait présenté un diabète gestationnel, qui était née macrosome, présentes à 16 ans une hyperglycémie progressive. La glycémie a été mesurée en continu par GMS (capteur de glucose sous-cutané, avec système enzymatique dégradant le glucose et produisant des électrons ; le courant électrique généré sert de signal). Cette adolescente a une hémoglobine glyquée à 7.4 %. Une mutation HNF1A est évoquée et recherchée. Ce

type de diabète réagit aux sulfonylurées et glibides. La réponse est une baisse de l'hémoglobine glyquée, l'insulinothérapie n'est pas nécessaire. Ce type de diabète (STEEL Diabetic Medicine 2010) expose à des complications cardiaques, notamment la mortalité est augmentée liée aux accidents vasculaires cérébraux. Une prévention est nécessaire.

Ceci est important pour la patiente et pour une future grossesse ; lors d'une grossesse ultérieure, il y a risque d'avancement de l'âge de l'apparition du diabète.

Qu'en est-il de la Suisse ? Il n'existe pas de registre du diabète en Suisse. On estime à 350'000 le nombre de diabètes en Suisse, dont cinq à 10 % sont de type monogénique. Mais la cause est rarement recherchée. Aucune cause n'est trouvée dans 50 % des cas.

Une étude a été mise en place avec recherche systématique d'anomalie génétique lors de diabète monogénique. Une cohorte a été créée en 2015, incluant diabète néonatal, syndrome extra pancréatique, diabète de type 2 d'apparition précoce, certain diabète de type 1

Il y a eu analyse par séquençage haut débit (méthode permettant l'analyse de 300 gènes en même temps) pour 195 patients de différent âge. Pour l'instant, la moitié de la cohorte a pu être analysée, 44 % avaient test positif, dans 11 % il y avait un problème technique. L'atteinte de la glucokinase était retrouvée dans 29% des cas, de HNF1 dans 14 %, de GATA dans 4%, de KCNJ11 dans 5%, de HNF4a dans 3%, diabète de type1 11 %, de type 2 11%.

Il apparaît donc important de poser un bon diagnostic, car le traitement dépend de la cause du diabète.

Par ailleurs, cela influence le pronostique.

Il est possible de prévenir des complications et de donner des conseils.

Un conseil génétique approprié est également utile pour la famille.

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch