



HAL
open science

Traitement par sulfamides hypoglycémiants dans le diabète néonatal : étude de l'efficacité thérapeutique selon le génotype puis utilisation dans le diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome 6

Laure Garcin

► To cite this version:

Laure Garcin. Traitement par sulfamides hypoglycémiants dans le diabète néonatal : étude de l'efficacité thérapeutique selon le génotype puis utilisation dans le diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome 6. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01814908

HAL Id: dumas-01814908

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01814908v1>

Submitted on 13 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 147

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Traitement par sulfamides hypoglycémifiants dans le diabète néonatal :
étude de l'efficacité thérapeutique selon le génotype puis utilisation
dans le diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome 6

Présentée et soutenue publiquement
le 25 septembre 2017

Par

Laure GARCIN

Née le 26 février 1989 à Victoria (Seychelles)

Dirigée par M. Le Docteur Jacques Beltrand, MCU-PH

Jury :

M Le Professeur Michel Polak, PU-PHPrésident

M. Le Professeur Jean-Claude Carel, PU-PH

M. Le Professeur Bertrand Chevallier, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michel POLAK,

Qui me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, et êtes à l'origine du sujet. Je vous adresse mes sincères remerciements pour m'avoir confié ce projet, pour votre disponibilité et pour m'avoir fait confiance sans que je n'aie eu ni l'honneur ni la chance de travailler dans votre équipe auparavant.

A Monsieur le Docteur Jacques BELTRAND,

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail. Merci de l'avoir accepté et de m'avoir guidée dans les différentes étapes de rédaction, de corrections et de publication.

A Monsieur le Professeur Bertrand CHEVALLIER,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, de me soutenir pour la suite des événements ; recevez mes sincères remerciements. En plus de l'apport scientifique de votre présence, celle-ci constituait pour moi un symbole important pour la continuité de ma vie professionnelle. J'ai hâte de rejoindre l'équipe que vous dirigez.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude CAREL,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver l'expression de mes remerciements. J'ai eu la chance de clôturer cette thèse en parallèle d'un quotidien passionnant dans votre service, qui m'a énormément enrichie.

A Monsieur le Docteur Grégoire BENOIST,

Tu sais donner goût à la pédiatrie à tous les internes qui ont la chance de te côtoyer, et j'en fais partie. Tu constitues l'une des rencontres fondatrices dans l'évolution des futurs médecins que nous sommes, notre Maître, et nous t'en serons éternellement reconnaissants. Merci pour tout ce que tu m'as apporté en clinique, en théorique, mais aussi en leçons de vie.

A Monsieur le Professeur Emmanuel GONZALES :

Pour ton aide, ton énergie, ton encadrement, tes corrections de mon mémoire de DES.

A Madame le Docteur Alice THEBAUT :

Tu m'as apporté de nombreuses connaissances médicales, des conseils avisés mais aussi une amitié précieuse.

A Kartik...

Quelques pages sont bien insuffisantes pour pouvoir remercier à leur juste valeur toutes les personnes de mon entourage qui m'ont permis de fournir ce travail...

Je commencerai bien entendu mes remerciements à mes proches par ceux adressés à ma Famille.

A mes parents sans qui rien n'aurait été possible: merci de m'avoir soutenue pendant ces années d'études et de m'avoir offert une enfance heureuse. Vous avez toujours su partager les bons moments comme les moins bons et je sais que cela ne se terminera pas là. Merci pour tout...

Maman : Que tu l'aies souhaité ou non, je te dois mon choix professionnel et c'est probablement l'une de mes plus belles décisions à ce jour.

A mon frère Thibaut : merci d'être qui tu es, de m'avoir appris que je viens d'une autre planète. Merci pour les moments à parler Excel et tableaux croisés dynamiques et statistiques; Tu m'as sauvé quelques heures de sommeil.

A ma sœur Laetitia : à la fois si loin mais si importante.

A ma filleule Élise et sa sœur Camille : pour leurs sourires, leur innocence et pour savoir recharger mes batteries quand elles faiblissent.

A ma marraine Emma : pour ton aide à la fois morale et géographique. Je mesure ce que tu m'as offert pendant toutes ces années... merci.

A mes grands-parents, mes cousins.

Je continuerai par des remerciements chaleureux à mes Amis, si précieux:

Les Hochois : Océane, Guillaume, Nicolas, Thibault, Thierry.

Mes amis de faculté : Cécilia la New-Yorkaise, Emir le Buffaloz, Laura ma co-stagiaire éternelle, Nono ma sous-colleuse de choc (Noguibry dédicace), Jérémy, Baba.

Patrick, mon Architecte d'Intérieur: tu as été une des charpentes parmi les plus solides sur lesquelles m'appuyer et me construire pendant ces années.

Mes amis : Kolia, Diane, Olivier, William, Marion S, Charles et Igor.

Tous mes co-internes : notamment Elsa, Guillaume, Lucie, Diane, Lucile, Solenn, Arthur, Juliette, mais aussi Alizée, Anaïs, Anne-Sophie, Julien, Laura R, Louis, Mélanie...

Mille mercis à mes chefs bienveillants: Alice, Andréa, Cécile, Caroline M, Caroline S, Coraline, Hélène, Jordi, Luc, Marlène, Martine, Mélodie, Myriam, Quitterie, Roberta, Sarah, Shushanik, Sylvie, Taymme, Xavier, Zied...

Et enfin je remercie mes Passions qui m'ont permis de tenir le rythme : la Montagne, son petit nid familial perché sur le Danay, la Nature, le parapente, le ski, le football, le tennis, les voyages, le piano et encore bien d'autres...

TABLE DES MATIERES

<u>REMERCIEMENTS</u>	3
CONFLITS D'INTERET	6
VALORISATION SCIENTIFIQUE	7
ACRONYMES	8
<u>INTRODUCTION</u>	9
1. <u>Première partie</u> : Efficacité du traitement du diabète néonatal par sulfamides hypoglycémiants : méta-analyse des données de la littérature in vivo et in vitro pour les mutations KCNJ11 et ABCC8	13
1.1. Matériel et méthodes :	13
1.1.1. Recherche bibliographique:	13
1.1.2. Critères d'éligibilité :	14
1.1.3. Extraction des données :	14
1.1.4. Analyse statistique :	15
1.2. Résultats :	15
1.2.1. Sélection des études :	15
1.2.2. Caractéristiques des études sélectionnées :	16
1.2.3. Critère de jugement principal :	16
1.2.3.1. Succès du traitement in vivo :	16
1.2.3.2. Sensibilité in vitro au traitement par sulfamides	19
1.2.3.3. Comparaison in vivo/in vitro :	21
1.2.4. Critère de jugement secondaire	21
1.2.5. Risques de biais :	22
1.3. Discussion	22
2. <u>Deuxième partie</u> : Particularité des anomalies du chromosome 6	26
2.1. Matériel et méthodes :	27
2.2. Résultats :	32
2.3. Discussion :	35
3. <u>Conclusion</u>	39
BIBLIOGRAPHIE	41
Annexe 1 : Caractéristiques, efficacité et sécurité du traitement du diabète néonatal monogénique par SU : revue de la littérature	44
Annexe 2 : Comparatif des taux de succès de traitement par SU in vivo et in vitro en fonction des mutations génétiques du gène KCNJ11 : revue de la littérature	48
Annexe 3 : Evolution sous traitement par SU de l'examen neurologique des patients atteints de diabète néonatal avec symptômes neurologiques	50
Annexe 4 : Efficacité sur l'examen neurologique du traitement par SU des patients atteints de diabète néonatal monogénique en fonction des mutations génétiques: données extraites d'une revue de la littérature	53

CONFLITS D'INTERET

Les auteurs de ce travail ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec le sujet traité.

VALORISATION SCIENTIFIQUE :

Un manuscrit concernant l'analyse in vivo et in vitro de l'efficacité du traitement par sulfamides dans le cadre des mutations KCNJ11 et ABCC8 ainsi que l'efficacité des sulfamides sur l'examen neurologique des patients présentant un déficit neurologique est en cours de préparation : «In vivo efficiency, in vitro sensitivity and impact on neurological exam of sulfonylurea treatment in neonatal diabetes due to KCNJ11 or ABCC8 mutation : a meta-analysis ».

D'autre part, un article concernant les particularités du traitement par sulfamides chez les patients porteurs d'anomalies du chromosome 6 a été soumis dans une revue scientifique : « Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities ».

ACRONYMES

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ADP : Adénosine DiPhosphates

ATP : Adénosine TriPhosphates

BSID II : Bayley Scales of Infant Development II

DEND : Development delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes

DN : Diabète néonatal

DNP: Diabète Néonatal Permanent

DNT: Diabète Néonatal Transitoire

ECUN : EntéroColite Ulcéro-Nécrosante

EEG : Electro-encéphalogramme

EMA : European Medicines Agency

EMG : Electromyogramme

iDEND : intermediate DEND

IDM : Index de Développement Mental

IDP : Index de Développement Psychomoteur

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MODY : Maturity Onset Diabete of the Young

NEC : Necrotizing enterocolitis

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

QI: Quotient Intellectuel

SU: Sulfamides hypoglycémiantes

TDAH: Trouble Déficit de l'Attention et Hyperactivité

VMI: VisuoMotor Integration

WISC-R: Wechsler Intelligence Scale for Children

WPPSI-R: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

INTRODUCTION

Le diabète néonatal est une pathologie monogénique définie par l'apparition d'hyperglycémies persistantes au cours des six premiers mois de vie. La prévalence du diabète néonatal est de 1/150 000 à 1/90 000 nouveau-nés. Il existe 2 catégories de diabète néonatal : le diabète néonatal transitoire (DNT) et le diabète néonatal permanent (DNP). Les enfants atteints présentent une hyperglycémie avec polyurie, glycosurie, stagnation pondérale, une déshydratation pouvant être majeure et parfois une acidocétose. Le DNT concerne environ 50% des cas de diabète néonatal et est caractérisé par un diagnostic fréquent dans les premières semaines de vie, une rémission dans l'enfance et une rechute plus tard dans la vie. (1)

La cause la plus fréquente de diabète néonatal permanent est la présence de mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 codant respectivement pour les protéines constituant les sous-unités Kir6.2 et SUR1 formant le canal potassique ATP-dépendant des cellules β du pancréas. Le canal potassique ATP-dépendant de la cellule β du pancréas est un hétéro-octomère constitué de 4 sous-unités Kir6.2 formant des pores et donc le canal potassique à proprement parler, et 4 sous-unités régulatrices SUR1 localisées en périphérie des sous-unités Kir6.2. (Figure1). La sous-unité Kir6.2 possède 2 domaines transmembranaires et une boucle interne qui contrôlent le flux potassique. La protéine forme aussi un domaine de fixation à l'ATP. Les sous-unités SUR1 sont constituées de 3 domaines transmembranaires et 2 domaines liant des nucléotides. (2)

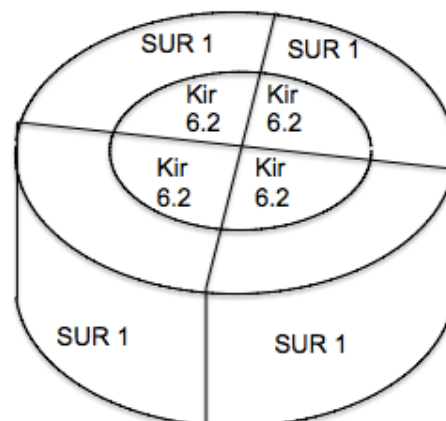


Figure 1 : canal potassique ATP-dépendant : octomère constitué de 4 sous-unités Kir6.2 et 4 sous-unités régulatrices SUR1

Il permet la dépolarisation membranaire de la cellule β du pancréas et par ce biais l'exocytose de l'insuline en réponse à l'hyperglycémie. En effet, l'augmentation de la glycémie augmente le rapport cytosolique ATP/ADP dans la cellule β entraînant la fermeture du canal potassique ATP-dépendant, ce qui

implique la dépolarisation de la membrane cellulaire, le maintien ouvert du canal calcique voltage dépendant, l'augmentation du calcium intracellulaire et ainsi l'exocytose de l'insuline.(3) (Figure 2a-2b)

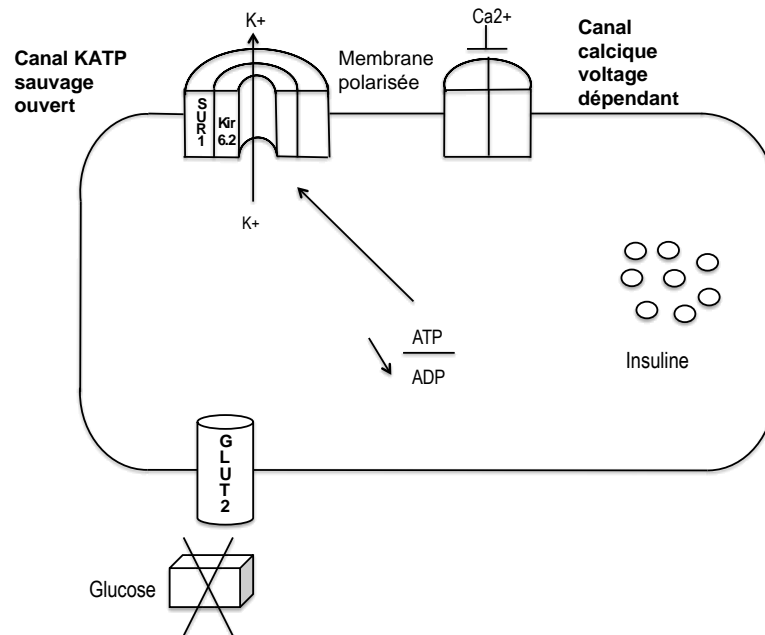


Figure 2a: Cellule β du pancréas en l'absence de glucose

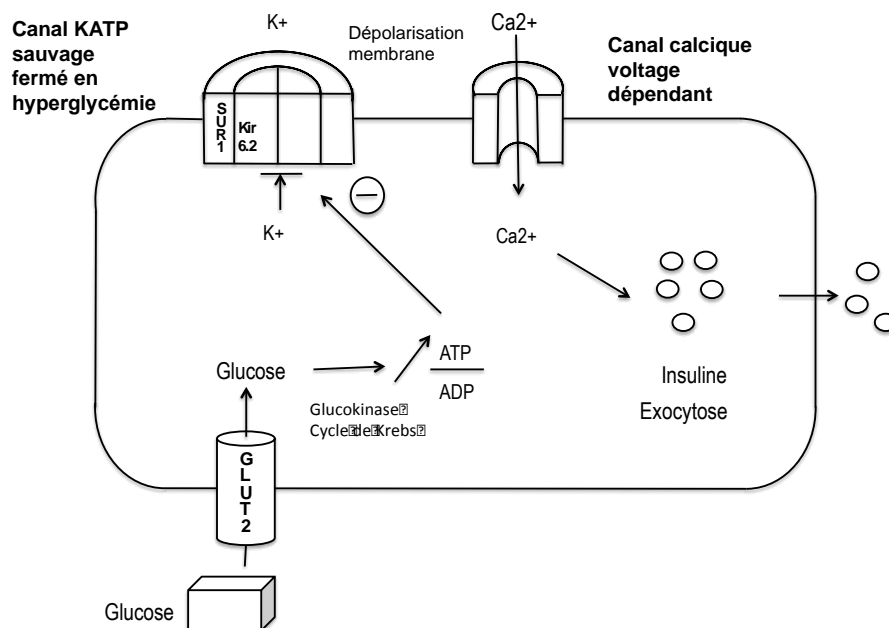


Figure 2b: Cellule β du pancréas en réponse aux apports de glucose

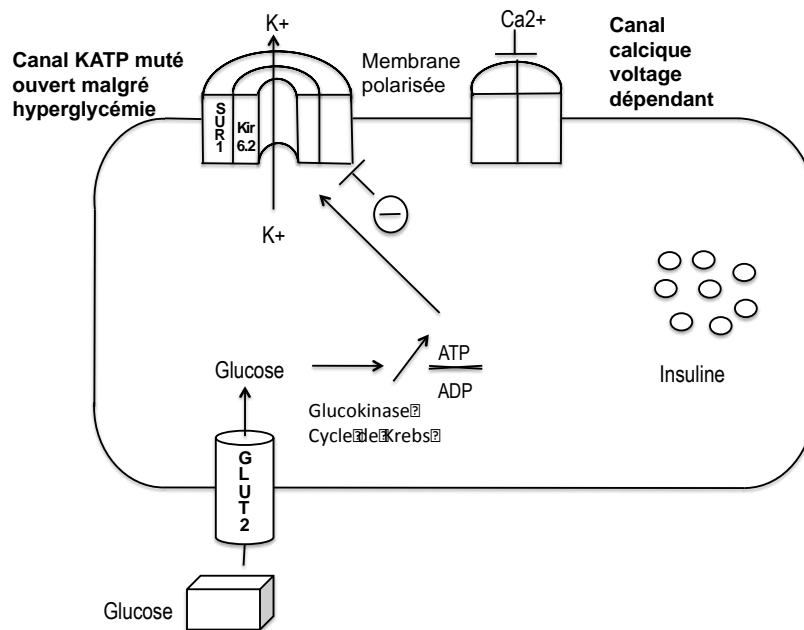


Figure 2c: Cellule β du pancréas avec canal KATP muté en réponse à l'augmentation de la glycémie

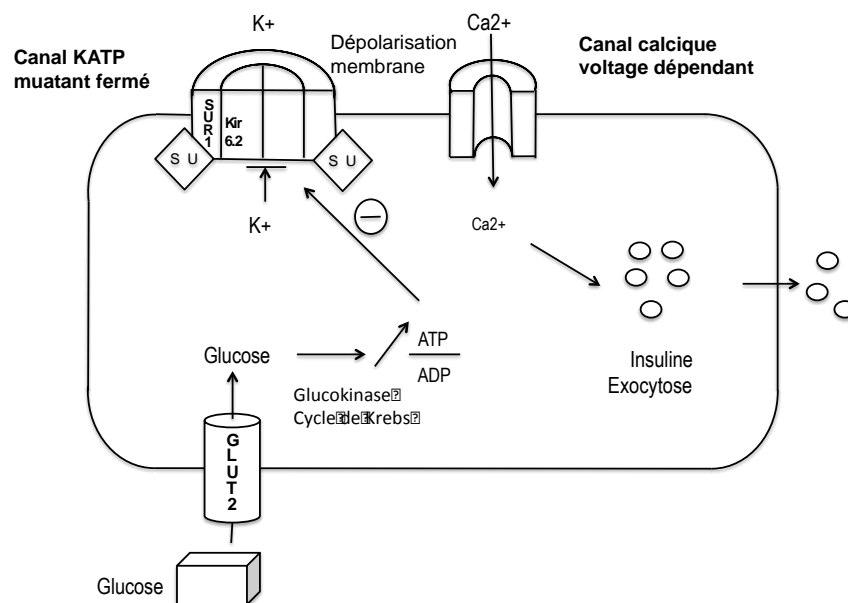


Figure 2d: Cellule β du pancréas avec canal KATP muté en présence de glucose et SU

Canal KATP: canal potassique ATP-dépendant
 GLUT2: canal transporteur de glucose
 SU: sulfamides hypoglycémiantes

Certaines mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 ne permettent pas la fermeture du canal potassique en réaction à l'augmentation de la glycémie et donc le relargage de l'insuline (3)

Les mutations de KCNJ11 à l'origine du diabète néonatal peuvent empêcher la fermeture du canal par modification du site de fixation de l'ATP sur les sous-unités Kir6.2 ou bien par mutations des parties protéiques formant le canal lui-même et lui imposant la conformation d'un canal toujours ouvert. Les mutations ABCC8 causant un diabète néonatal impliquent une modification de l'activité régulatrice des sous-unités SUR1 : elles peuvent contribuer à réduire la fixation de l'ATP à Kir6.2 par exemple.

Des mutations inhibitrices des gènes ABCC8 ou KCNJ11 à l'inverse peuvent être à l'origine d'un hyperinsulinisme.

Les sulfamides hypoglycémisants (SU) sont des antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (4). Ils permettent alors le maintien d'un bon équilibre glycémique en stimulant l'insulinosecrétion. Ils se fixent sur le site de fixation haute-affinité aux sulfamides de la sous-unité SUR1, suppriment l'effet activateur de l'ADP et l'effet inhibiteur de l'ATP sur Kir6.2 et induisent ainsi la stabilité du canal potassique en position fermée et donc à posteriori l'exocytose de l'insuline (2, Figure 2c-2d).

Leur utilisation en traitement du diabète monogénique est une piste thérapeutique rationnelle bien qu'hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), une fois la cause génétique mise en évidence. Ainsi, le traitement par sulfamides stimule la sécrétion d'insuline chez les patients ayant un canal potassique dont une mutation génétique inhibe la fermeture spontanée (3).

D'autres mutations génétiques sont à l'origine de diabète néonatal : les anomalies du chromosome 6, mutations du gène INS etc. et leur physiopathologie n'est pas encore complètement établie.

L'objectif de ce travail est de déterminer l'efficacité thérapeutique et la sécurité d'emploi des sulfamides hypoglycémisants dans la prise en charge du diabète néonatal par mutation des gènes ABCC8 et KCNJ11, de s'interroger sur l'efficacité du traitement par SU dans le diabète néonatal transitoire par anomalies du chromosome 6.

1. Première partie : Efficacité du traitement du diabète néonatal par sulfamides hypoglycémiants : méta-analyse des données de la littérature in vivo et in vitro pour les mutations KCNJ11 et ABCC8

Dans environ 30% des cas, Le diabète néonatal est secondaire à une mutation du gène KCNJ11 et dans environ 30% des cas, il est dû à une mutation du gène ABCC8 (1,5). Ces mutations empêchent la fermeture du canal potassique en réaction à l'hyperglycémie et donc le relargage de l'insuline.

En se fixant sur la sous-unité SUR1 des canaux potassiques ATP-dépendants, les sulfamides hypoglycémiants ferment les canaux potassiques et stimulent ainsi l'exocytose des granules d'insuline. Ils peuvent être utilisés hors AMM en traitement du diabète néonatal monogénique dû à des mutations KCNJ11 et ABCC8, en remplacement de l'insuline, et de nombreux succès thérapeutiques ont été rapportés (6).

Il n'existe pas à ce jour d'étude recensant les réponses au traitement par sulfamides hypoglycémiants en fonction des mutations génétiques. L'objectif de cette thèse est de fournir aux cliniciens un catalogue « génotype-phénotype thérapeutique » des patients atteints de diabète néonatal par mutations du gène ABCC8 ou KCNJ11. Pour ce faire, nous avons conduit une revue de la littérature recensant les différents cas de patients atteints de diabète néonatal dû à une mutation des gènes KCNJ11, ABCC8 ou anomalies du chromosome 6 (développés au cours de la partie 2) ayant été traités par sulfamides hypoglycémiants, ainsi qu'une revue des différentes études de sensibilité in vitro aux sulfamides des canaux potassiques ATP-dépendants mutants, afin d'évaluer l'efficacité du traitement du diabète néonatal monogénique par sulfamides en fonction des mutations génétiques.

1.1. Matériel et méthodes :

1.1.1. Recherche bibliographique:

Notre revue de littérature a été menée en accord avec les critères de contrôle de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (7). Les interfaces utilisées ont été le site internet PubMed et la base de donnée de la Cochrane Library afin de sélectionner les articles pertinents pour le sujet ainsi que leurs références.

La recherche a été réalisée en deux étapes. La première étape a permis de recenser les articles décrivant un ou plusieurs patients ayant été traités par sulfamides à un moment de l'évolution de leur diabète néonatal et chez qui une mutation des gènes ABCC8, KCNJ11 ou une anomalie du chromosome 6 a été diagnostiquée. Les mots-clés utilisés rassemblaient les différentes combinaisons de « sulfonyleurea », « neonatal diabetes », « children », « ABCC8 », « chromosome 6 », « KCNJ11 ».

La seconde partie avait pour but de colliger les articles rapportant les études de sensibilité in vitro aux sulfamides des canaux potassiques secondaires à une mutation du gène KCNJ11 à partir des mots-clés suivant : « sulfonylurea sensitivity », « in vitro », « KCNJ11 », « diabetes », « tolbutamide ».

1.1.2. Critères d'éligibilité :

Nous avons recensé les cas cliniques, revues de cas et méta-analyses publiées en anglais, allemand ou français avant mai 2017.

Nous avons exclu les doublons de cas décrits dans plusieurs études, les articles décrivant des patients dont les mutations génétiques n'étaient pas identifiées ou ceux dans lesquels aucune information sur le déroulement du traitement n'était rapportée.

1.1.3. Extraction des données :

Nous avons extrait pour chaque article sélectionné les données publiées concernant :

- Les données générales (année de publication, premier auteur),
- Les caractéristiques des patients (nombre, âge et symptômes au diagnostic, statut neurologique),
- Les caractéristiques du traitement (durée et dose éventuelles d'insuline avant switch, âge au switch, délai d'arrêt de l'insuline à partir du début de traitement par sulfamides, dose de sulfamide utilisée),
- Les taux de succès et causes présumées d'échec du switch,
- Les caractéristiques des mutations génétiques,
- Les HbA1c avant et après switch,
- Les effets indésirables.

Le succès du switch a été défini comme l'obtention d'un équilibre glycémique minimal de 5 ans sans traitement par insuline. Le traitement adjuvant par autre antidiabétique oral n'était pas un critère d'échec.

La sensibilité in vitro aux sulfamides des canaux potassiques mutés était définie par un pourcentage de bloc du courant des canaux potassiques ATP-dépendants supérieur à 75% dans les oocytes de xenopus (8,9) ; la sensibilité intermédiaire a été définie entre 65 et 74% de bloc. Les autres méthodes permettant de quantifier la sensibilité des canaux potassiques aux sulfamides consistaient en : l'identification de la concentration d'ATP nécessaire en présence d'une quantité de tolbutamide donnée pour une inhibition de 50% du canal potassique (10), ou la quantification de l'inhibition de l'efflux de rubidium (reflétant l'activité du canal potassique) en présence de sulfamide.

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la sensibilité in vivo et in vitro des canaux potassique ATP-dépendant en fonction des caractéristiques de la mutation génétique. Le critère de jugement secondaire est la tolérance du traitement.

Toutes les données ont été vérifiées à 4 reprises.

1.1.4. Analyse statistique :

Le taux de succès de traitement par sulfamides in vivo des patients atteints de diabète néonatal dû à une mutation connue ainsi que le taux de sensibilité in vitro des canaux potassiques ont été calculés de manière globale pour tous les patients ainsi que pour chaque mutation génétique recensée.

1.2. Résultats :

1.2.1. Sélection des études :

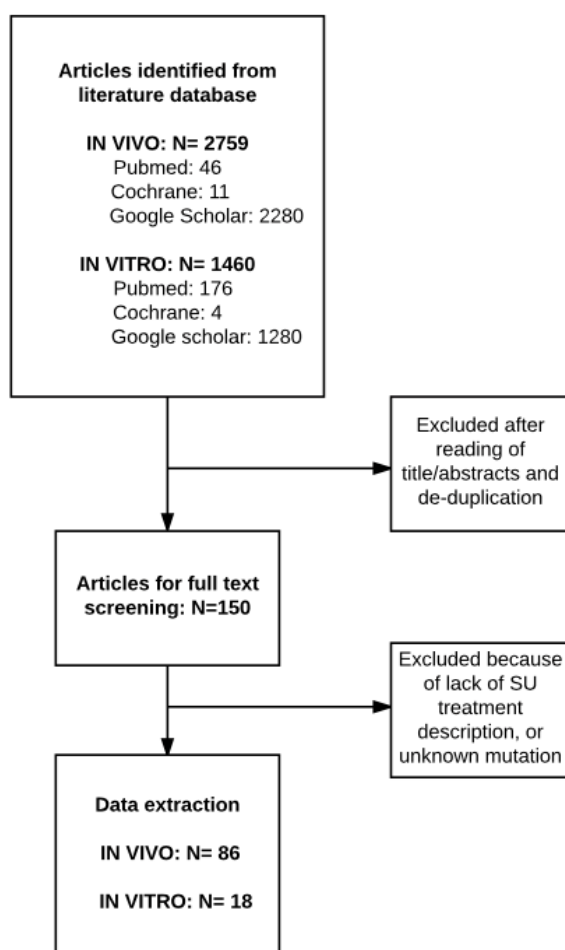


Figure 3 : Arbre décisionnel de la sélection des articles concernant les études in vivo et in vitro du traitement du diabète néonatal monogénique par sulfamides hypoglycémiant

La recherche initiale sur les bases de données a mis en évidence 2759 articles pour la partie « in vivo » et 1460 pour la partie « in vitro ». 150 études ont été conservées après lecture préliminaire des titres et abstracts et exclusion des doublons. Après applications des critères d'exclusion, 104 articles ont été colligés. (Figure 3)

1.2.2. Caractéristiques des études sélectionnées :

Concernant la première partie évaluant le traitement in vivo du diabète néonatal par sulfamides, 86 articles publiés entre novembre 2004 et août 2016 décrivant 473 patients ont été conservés. Les références des articles ainsi que les caractéristiques de chacun sont présentés en annexe 1.

L'âge médian au diagnostic du diabète était de 60 jours (0 à 7300 jours). Lorsqu'un traitement par insuline était instauré avant le switch aux sulfamides, la dose médiane d'insuline était de 0,7UI/kg/j (0,2-1 UI/kg/j). L'âge médian du début du traitement par sulfamide était de 48 mois (0 à 756 mois) et 32 patients ont été switchés uniquement à l'âge adulte. La dose médiane de sulfamides nécessaire pour maintenir un bon équilibre glycémique était de 0,47mg/kg/j (0 à 2,8mg/kg/j). La durée médiane d'arrêt d'insuline après l'introduction de sulfamides en cas de succès de ce traitement était de 9,45 jours (0 à 397 jours).

Concernant l'évaluation in vitro de la sensibilité aux sulfamides des canaux potassiques ATP-dépendants, 18 articles ont été sélectionnés, publiés entre 2005 et 2016, évaluant 103 canaux mutés issus de 52 mutations KCNJ11 différentes (Tableau 2).

1.2.3. Critère de jugement principal :

1.2.3.1. Succès du traitement in vivo :

409 patients ont été traités par sulfamides avec succès parmi les 473 atteints de diabète néonatal dû à une mutation connue des gènes ABCC8, KCNJ11, anomalie du chromosome 6 ou autre gène: 329/373 porteurs de mutations KCNJ11, 64/76 porteurs de mutation ABCC8 (Tableau 1) et 16/24 patients porteurs d'une mutation d'un autre gène pathogène pour le diabète néonatal (chromosome 6, INS, GCK).

Les HbA1c des patients avaient pour valeur médiane 8,2% avant traitement par SU versus 6,2% après début du traitement, témoignant d'une efficacité du traitement sur le contrôle glycémique.

Tableau 1 : Taux de succès du traitement par sulfamides hypoglycémisants de patients décrits dans la littérature atteints de diabète néonatal dû à une mutation des gènes KCNJ11 ou ABCC8.

KCNJ11	SU success	Nb treated
A161T	100,00%	1
A174G	100,00%	1
C166Y	0,00%	3
C42R	100,00%	2
E179A	100,00%	3
E227K	100,00%	12
E229K	83,33%	6
E322A/D352H	100,00%	1
E322K	100,00%	5
E51A	100,00%	1
F333I	100,00%	1
F333L	100,00%	1
F35V	100,00%	1
F60Y	100,00%	1
G324R	100,00%	1
G334C	33,33%	3
G334D	0,00%	1
G334V	0,00%	1
G53D	100,00%	12
G53N	100,00%	1
G53R	60,00%	5
G53S	66,67%	3
H186D	100,00%	3
H46L	80,00%	5
H46Y	100,00%	6
I167F	100,00%	1
I167L	100,00%	1
I296L	0,00%	2
I82T	100,00%	1
K170N	100,00%	5
K170R	100,00%	2
K170T	100,00%	2
K179R	100,00%	1
K185Q	100,00%	1
K185T	100,00%	1
K39R	100,00%	1
L164P	0,00%	5
L233F	100,00%	2
N48D	100,00%	1
P333L	100,00%	1
Q52L	0,00%	1
Q52R	25,00%	4
R201C	85,42%	48
R201G	100,00%	1
R201H	94,35%	124
R201L	100,00%	5
R201S	100,00%	1
R50P	100,00%	6
R50Q	100,00%	8
S225T+pro226_pro232del	100,00%	1
S3C	100,00%	1
T293N	50,00%	2
V252L	100,00%	1
V252M	100,00%	3
V59A	33,33%	3
V59M	92,16%	51

KCNJ11	SU success	Nb treated
W68G	100,00%	1
W86G	100,00%	1
Y330C	100,00%	2
Y330S	100,00%	2

ABCC8	SU success	Nb treated
A1263V/I196N	100,00%	1
A1537P	100,00%	1
C435R	100,00%	1
D209E	100,00%	5
D209N	100,00%	1
D212I	100,00%	3
D212Y	100,00%	1
E1507G	100,00%	1
E280K/Y623D	100,00%	1
E382K	50,00%	2
F132L	33,33%	3
F132V	0,00%	2
G832C	100,00%	1
G832D	100,00%	1
H1023R	100,00%	1
H1024Y	100,00%	1
I1425V	100,00%	1
I49F	100,00%	3
I544T/R1215W	100,00%	1
L213P	100,00%	2
L213R	100,00%	1
L225P	100,00%	2
Locus 11p15.1	0,00%	1
N23H/R826W	100,00%	1
N72S	0,00%	2
P1198L	100,00%	2
P1199L	100,00%	2
P45L/G1401R	100,00%	2
Q211K	100,00%	2
R1182W	0,00%	1
R1183W	100,00%	3
R118W	100,00%	1
R1380C	100,00%	1
R1380H	100,00%	1
R1380L	100,00%	2
R825W	0,00%	1
R826W	50,00%	2
T229I/V1523L	100,00%	1
T229I/T229I	100,00%	1
T229N	100,00%	1
T488L	50,00%	2
V1523M	100,00%	1
V2151I/V607M	100,00%	1
V324M	100,00%	1
V324M/R1394L	100,00%	1
V587G	100,00%	1
V86A	100,00%	5
V86G	100,00%	1

Tableau 1

43 mutations de KCNJ11 et 39 mutations de ABCC8 sont à l'origine de canaux potassiques ATP-dépendants étant toujours sensibles aux sulfamides tandis que les patients porteurs canaux potassiques dérivant de 6 mutations KCNJ11 (C166Y, G334D, G334V, I296L, L164P, Q52L) et 4 mutations ABCC8 (F132V, N72S, R1182W, R825W) n'ont jamais été traités avec succès par sulfamides. Le détail des taux de succès de traitement du diabète monogénique par mutation ABCC8 et KCNJ11 en fonction des mutations génétiques est rapporté en Tableau 1. L'analyse des taux de succès concernant les anomalies du chromosome 6 sera développée dans la seconde partie.

Dans notre étude la dose médiane nécessaire à une bonne homéostasie du glucose était de 0,5mg/kg/j toutes mutations confondues (allant de 0,017 à 2,6mg/kg/j).

Si on considère uniquement les données disponibles sur la posologie nécessaire pour chaque génotype, la dose médiane de SU nécessaire au traitement du diabète néonatal est de 0,48mg/kg/j (0,017-2,6mg/kg/j), réparties en un premier quartile avec des doses nécessaires faibles inférieures à 0,2mg/kg/j et un quartile de doses élevées supérieures à 0,785mg/kg/j. Les doses nécessaires ont été parfois très élevées (pouvant atteindre 2,6mg/kg/j) sans que le traitement ne soit pour autant un échec. Avant d'affirmer l'échec du traitement par SU, il faut donc justifier d'un essai de traitement à doses élevées pendant plusieurs semaines.

Le tableau 2 propose une classification de mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 en fonction des posologies de sulfamides hypoglycémisants nécessaires pour traiter les patients atteints de diabète néonatal publiés dans la littérature.

Tableau 2 : Classification des mutations génétiques en fonction des posologies nécessaires à un bon équilibre glycémique :

Posologies nécessaires	KCNJ11	ABCC8
Faible <0,2mg/kg/j	E229K	G832C
	R201G	P1199L
	S225T del226-232	R1183W
	V252L	T488L
		V324M
Moyenne	E227K	E382K
	G53D	H1023R
	G53R	I49F
	H186D	L213P
	H46L	L225P
	H46Y	P1198L
	K170R	V324M/R1394L
	K185Q	V587G
	P333L	
	R201C	
	R201H	
	R201L	
	R50Q	
	V59M	
	Elevée >0,785mg/kg/j	K170N
Q52R		Q211K
R50P		T229N
T293N		V86A
V59A		
W68G		

1.2.3.2. Sensibilité in vitro au traitement par sulfamides

18 publications ont étudié la sensibilité in vitro des canaux potassiques mutants aux sulfamides. Elles concernent 52 différentes mutations du gène KCNJ11 et utilisaient 3 types de tests différents : détermination du pourcentage de canaux potassiques ATP-dépendant bloqués par le tolbutamide à une concentration donnée, identification de la concentration d'ATP à laquelle l'inhibition des canaux en présence de tolbutamide était de 50% ou la quantification de l'inhibition de l'efflux de rubidium (reflet de l'activité du canal potassique).

	Sensitive	Inter- mediate	Not sensitive	Studies Nb	Global sensitivity
A161T	1			1	SENSITIVE
C166Y			1	1	NOT SENSITIVE
C42R	1			1	SENSITIVE
E227K	3			3	SENSITIVE
E229K	3			3	SENSITIVE
E292G	1			1	SENSITIVE
E322K	2			2	SENSITIVE
E51A		1		1	INTERMEDIATE
F333I	1			1	SENSITIVE
F35L	1			1	SENSITIVE
F35V	2			2	SENSITIVE
F60Y	1			1	SENSITIVE
G324R	1			1	SENSITIVE
G334C	1			1	SENSITIVE
G334D			2	2	NOT SENSITIVE
G53D	2			2	SENSITIVE
G53N	1			1	SENSITIVE
G53R	4			4	SENSITIVE
G53S	3			3	SENSITIVE
H1023Y	1			1	SENSITIVE
H46L	2			2	SENSITIVE
H46Y	4			4	SENSITIVE
I1424V	1			1	SENSITIVE
I167L	2			2	SENSITIVE
I182V	2			2	SENSITIVE
I296L			6	6	NOT SENSITIVE
K170N	1			1	SENSITIVE
K170R	1			1	SENSITIVE
K170T	3			3	SENSITIVE
K185Q	1			1	SENSITIVE
K185T	1			1	SENSITIVE
L164P			3	3	NOT SENSITIVE
L225P	1			1	SENSITIVE
L233F	1			1	SENSITIVE
N48D	2			2	SENSITIVE
Q52R			5	5	NOT SENSITIVE
R201C	4			4	SENSITIVE
R201H	4			4	SENSITIVE
R201L		2		2	INTERMEDIATE
R201S	1			1	SENSITIVE
R333I	1			1	SENSITIVE
R50P	2			2	SENSITIVE
R50Q	3			3	SENSITIVE
S225T			1	1	NOT SENSITIVE
S3C	1			1	SENSITIVE
T293N			2	2	NOT SENSITIVE
V252A	2			2	SENSITIVE
V252M	1			1	SENSITIVE
V59G			1	1	NOT SENSITIVE
V59M	3	1	1	5	INTERMEDIATE
W68G	1			1	SENSITIVE
W86G	1			1	SENSITIVE
Y330C	1			1	SENSITIVE
Y330S	1			1	SENSITIVE

Tableau 3 : Etudes in vitro de la sensibilité aux sulfamides hypoglycémisants des canaux potassiques ATP-dépendant mutés par mutation KCNJ11.

43 mutations différentes sont à l'origine de canaux potassiques sensibles in vitro aux sulfamides, 3 concernent des canaux ayant une sensibilité intermédiaire au tolbutamide tandis que l'évaluation in vitro des canaux mutés par 8 mutations a montré une absence de sensibilité : C166Y, G334D, I296L, L164P, Q52R, S225T, T293N, V59G. (Tableau 3)

1.2.3.3. Comparaison in vivo/in vitro :

Prenant en compte à la fois les résultats de sensibilité in vivo et in vitro des canaux potassiques modifiés par mutation des gènes KCNJ11 et ABCC8 (Annexe 2), certaines mutations paraissent plus sensibles que d'autres à un traitement par sulfamides.

Les canaux mutants issus de 28 mutations différentes sont toujours sensibles à un traitement par sulfamides, que ce soit dans les études in vivo ou in vitro : A161T, C42R, E227K, E322K, F333I, F35V, F60Y, G324R, G53D, G53N, H46Y, I167L, K170N, K170R, K170T, K185Q, K185T, L233F, N48D, R201S, R50P, R50Q, S3C, V252M, W68G, W86G, Y330C, Y330S.

A l'inverse, les canaux issus de 4 mutations de KCNJ11 paraissent n'être jamais sensibles in vivo ni in vitro: C166Y, G334D, I296L, L164P (Annexe 2).

En revanche, il existe des cas de discordance entre la l'efficacité in vivo du traitement et la sensibilité in vitro aux sulfamides pour certaines mutations. Par exemple, seulement 1/3 des patients porteurs de la mutation KCNJ11 G334C ont pu être traités par sulfamides hypoglycémisants pour leur diabète alors que les canaux mutés sont sensibles in vitro aux sulfamides. Cette différence peut être due aux autres facteurs influençant l'efficacité du switch in vivo (équilibre glycémique avant switch, âge du switch, compliance au traitement). Idem pour la mutation G53R, seulement 60% des patients porteurs ont pu être sevrés d'insuline alors que la mutation est sensible aux sulfamides à 100% in vitro. Toutefois, lorsque les canaux mutés ont une faible sensibilité in vitro au tolbutamide, le taux d'échec du switch in vivo est plus important. En revanche, lorsque la sensibilité in vitro est élevée, le switch in vivo est en général efficace.

1.2.4. Critère de jugement secondaire

17 articles parmi les 86 recensés ont décrit des effets secondaires au traitement. L'hypoglycémie est un effet secondaire attendu du traitement par sulfamides puisque la baisse des glycémies est aussi l'objectif du traitement. 3 des 86 publications sélectionnées décrivent des hypoglycémies qui restent cependant toujours modérées ou asymptomatiques. Une adaptation des posologies du traitement a permis de résoudre cette problématique.

Un autre effet secondaire connu des sulfamides est la présence de troubles digestifs (diarrhée) survenant les premiers jours suivant l'introduction du traitement ou des nausées. Cet effet a été décrit dans 13 publications. Aucune

déshydratation n'a été répertoriée et le traitement n'a jamais dû être interrompu pour l'une de ces raisons.

Un effet secondaire sévère décrit au sein des 86 études a été rapporté par Marshal et al. (12) en 2015. Un patient anciennement prématuré a développé à l'âge d'1 mois soit 10 jours après l'introduction du glycazide une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Cependant, l'ECUN est une complication connue de la prématurité, indépendamment de toute administration de traitement. Néanmoins, l'implication des sulfamides dans cette évolution ne peut être exclue.

Peu d'effets secondaires ont donc été décrits consécutifs à l'usage des sulfamides en traitement du diabète néonatal monogénique. Notamment, parmi les autres effets indésirables auparavant décrits pour ce traitement dans d'autres indications, aucun cas n'a été rapporté d'éruption cutanée, photosensibilisation, hypersensibilité, atteinte hépatique, hyperéosinophilie, cytopénie, hyponatrémie, troubles visuels. De plus, pas de trouble cardiovasculaire n'a été décrit parmi les cas publiés de diabète néonatal traités par sulfamides.

En revanche, les sulfamides permettent une franche amélioration de la qualité de vie des patients qui peuvent arrêter leur traitement par injection d'insuline pluriquotidienne. Ils permettent aussi une amélioration des performances neurocognitives des patients ayant un retard de développement secondaire au diabète néonatal (11, annexe 3 et 4) .

1.2.5. Risques de biais :

Le risque de biais principal de cette étude est le biais de publication. En effet, les succès thérapeutiques sont plus fréquemment publiés que les échecs, que ce soit concernant les switchs in vivo ou les études in vitro. De plus, certaines mutations sont déjà établies comme étant sensibles aux sulfamides (par exemple R201C du gène KCNJ11) ce qui ne favorise pas la publication des nouveaux succès ou échecs de traitement de ces patients. Pour d'autres, la sensibilité aux sulfamides est encore inconnue ; les succès et échecs thérapeutiques les concernant seront plus systématiquement publiés.

Il faut aussi prendre en compte le biais d'évaluation de cette étude : en effet, certains facteurs extérieurs à la caractéristique de la mutation génétique peuvent influencer la sensibilité in vivo aux sulfamides de certains patients, tels que l'âge avancé du switch, la compliance au traitement ou le mauvais équilibre glycémique avant le début du traitement.

1.3. Discussion

Le traitement par sulfamides hypoglycémisants du diabète néonatal par mutation KCNJ11 et ABCC8 est efficace sur le contrôle glycémique de nombreux patients. Il n'engendre pas non plus d'effets secondaires notables. Il est efficace chez 88% des patients atteints de PND par mutation de KCNJ11 et 84% des porteurs de mutation ABCC8. Cette étude est à notre connaissance la seule revue

de la littérature ayant pour objectif d'identifier la sensibilité aux sulfamides des canaux potassiques mutants *in vivo* et *in vitro*. 28 mutations du gène KCNJ11 semblent être toujours sensibles à la fois *in vivo* et *in vitro* tandis que 5 mutations n'ont jamais été montrées comme sensibles aux sulfamides hypoglycémisants que ce soit *in vivo* ou *in vitro*.

Lorsqu'on met en parallèle les résultats des traitements *in vivo* et les analyses *in vitro* (annexe 2), on peut remarquer que dès lors que le traitement par sulfamides a été efficace *in vivo*, une sensibilité *in vitro* est toujours retrouvée. Lorsque le canal mutant ne présente pas de sensibilité *in vitro* aux sulfamides, alors le switch *in vivo* est souvent un échec. Cependant, le traitement par sulfamides est parfois inefficace alors que le canal mutant est sensible *in vitro*. Cela est dû à l'existence d'autres facteurs influençant l'efficacité du traitement (âge du switch et équilibre du diabète à l'introduction du traitement). En effet, comme décrit par Thruher et al., le traitement par sulfamides du diabète néonatal monogénique est d'autant plus efficace qu'il est débuté jeune (19). Cela est probablement dû à la destruction progressive des cellules β du pancréas au cours de l'évolution du diabète limitant la possibilité de stimulation de l'exocytose de l'insuline par les cellules β en réponse à l'hyperglycémie. Un phénomène de glucotoxicité est induit par l'hyperglycémie chronique à laquelle sont exposés les patients diabétiques. Celui-ci explique le déficit en insulinosécrétion et la destruction des cellules β du pancréas par stimulation d'un processus pro-apoptotique. Divers mécanismes complexes sont induits par l'hyperglycémie chronique incluant: l'apoptose des cellules β (20), le stress oxydatif (21), la glycation protéique.

L'étude du traitement au sein de familles permet d'appuyer cette théorie : Pearson et al. (9) ont décrit le traitement de 49 patients parmi lesquels 2 mères pour qui le traitement par sulfamides a été un échec contrairement à leurs enfants porteurs de la même mutation qui ont pu être sevrés d'insuline rapidement après l'instauration du traitement par sulfamides.

D'autre part, l'échec du traitement par sulfamides peut être favorisé par un mauvais équilibre glycémique précédant le début du traitement (22). Enfin, le succès du traitement est largement conditionné par la bonne compliance du patient au traitement ainsi qu'aux règles hygiéno-diététiques.

Sur le plan moléculaire, les mutations génétiques affectant certains acides aminés de la protéine semblent à la fois très pathogènes et déterminants pour la sensibilité au traitement par sulfamides : c'est ainsi que les mutations affectant les résidus H46, R50, G53, W86, K170, K185, R201, V252, F333 et Y330 du gène KCNJ11 sont particulièrement sensibles au glibenclamide et tolbutamide. La protéine Kir6.2 forme par une structure en tétramère les pores du canal potassique ATP-dépendant. Chaque protéine Kir6.2 possède une poche de fixation aux molécules d'ATP, ainsi que des hélices permettant la formation du canal. Les mutations des résidus R50, K185, R201, Y330, F333, G334, R201 affectent directement la conformation spatiale de la poche de liaison à l'ATP et donc la sensibilité de la molécule à l'ATP. Les sulfamides permettent donc une

fermeture du canal malgré absence d'efficacité de l'augmentation de l'ATP intracellulaire sur le canal potassique. (23–26). A l'inverse, les mutations affectant les résidus G334 et C166Y semblent relativement peu sensibles aux sulfamides, quel que soit l'acide aminé remplaçant. Les perspectives de traitement oral de ces enfants sont donc plus incertaines. Trapp et al. ont montré que les mutations au résidu 166 remplaçant la cystéine, un acide aminé hydrophobe, par un acide aminé plus gros et moins hydrophobe augmente la probabilité d'ouverture du canal (27). La cinétique intrinsèque altérée du canal pourrait expliquer la non-réponse aux sulfamides hypoglycémisants.

Les doses de sulfamides nécessaires à l'obtention d'un bon contrôle glycémique sont plus importantes que celles utilisées chez l'adulte. En effet, pour un adulte de 60kg atteint de diabète de type 2, la posologie de glibenclamide administrée est d'environ 0,25mg/kg/j pour atteindre un bon équilibre glycémique versus 0,5mg/kg/j toutes mutations confondues dans notre étude.

Rafiq et al (11) avaient démontré que les doses de SU utilisées pour le traitement du diabète néonatal étaient plus faibles chez les patients atteints de mutations du gène ABCC8 codant pour les sous-unités SUR 1 que pour les mutations de KCNJ11 codant pour Kir6.2 : respectivement 0,26mg/kg/j (0,07-0,63) versus 0,45mg/kg/j (0,05-1,5). Dans notre revue de la littérature, cette différence n'est pas significative. En effet, la dose médiane nécessaire pour un bon équilibre glycémique chez les patients porteurs de mutations ABCC8 était de 0,4mg/kg/j (0,03-1,8mg/kg/j) versus 0,49mg/kg/j (0,017-2,6) pour les mutations de KCNJ11. Nous proposons dans ce travail une classification des mutations génétiques KCNJ11 et ABCC8 connues selon les posologies nécessaires à un succès du traitement par sulfamides pour les mutations sensibles.

Des tendances de mutations plus ou moins sensibles aux sulfamides semblent donc se dégager de cette méta-analyse. Cependant, ces résultats sont à pondérer à la vue de certaines limites de l'étude. D'une part, les taux de succès de traitement que ce soit in vitro ou in vivo ont été calculés à partir de très faibles effectifs par mutation ayant pu être retrouvés dans la littérature. La puissance statistique de ces taux de succès est donc relative.

D'autre part, cette méta-analyse est exposée aux biais de publications importants inhérents à ce type d'étude : les cas concernant des mutations encore peu connues sont plus facilement publiés que ceux concernant des mutations plus étudiées.

Cette étude confirme la sécurité d'utilisation des sulfamides chez l'enfant. Le principal effet secondaire recensé est la présence d'hypoglycémies qui sont un corollaire attendu puisque la diminution de la glycémie veineuse est l'effet espéré lors de la mise en place du traitement.

Au contraire, les sulfamides permettent aux patients ayant des troubles neurologiques de faire des progrès neurologiques. En effet, environ 25 % des patients atteints de diabète néonatal, présentent des atteintes neurologiques variables : syndrome DEND (roubles du développement, épilepsie, diabète

néonatal) ou DEND intermédiaire (iDEND), sans manifestation épileptique. Parmi les patients publiés dans la littérature, 40/55 des patients présentant des troubles neurologiques ont présenté des progrès de leur déficit après initiation du traitement par sulfamides : au niveau de la motricité globale, la motricité fine, le langage, le comportement, l'attention, les interactions sociales, le tonus musculaire, la praxie, la mémoire, ou sur la fréquence des crises convulsives avec parfois une disparition totale de l'épilepsie, même résistantes aux traitements antiépileptiques habituels (14–17, annexe 3). Shah et al. ont démontré que plus le traitement par sulfamides est introduit précocement chez des patients ayant une mutation V59M ou V59A, plus la symptomatologie neurologique des patients est modérée à un âge donné (18). Cependant, si leur existence est prouvée par de nombreuses études, les progrès neurologiques décrits sont variables de par la nature et l'intensité de ceux-ci (Annexe 3 et 4).

Les sulfamides sont actuellement utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement du diabète néonatal. La seule galénique disponible est un traitement en comprimés peu adapté aux nouveau-nés et enfants. Les résultats de cette étude mènent à encourager le développement d'une forme galénique adaptée de sulfamides hypoglycémifiants pour les plus petits.

Les sulfamides hypoglycémifiants tels que le glibenclamide sont donc un traitement efficace du diabète monogénique dû à des mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8, à la fois à la phase diagnostique et lors de phases plus tardives de l'évolution du diabète. Le traitement est plus ou moins efficace selon les mutations génétiques retrouvées. L'efficacité du traitement est favorisée par un switch précoce après un bon équilibre glycémique.

2. Deuxième partie : Particularité des anomalies du chromosome 6

Les anomalies du chromosome 6 sont l'étiologie la plus fréquente de diabète néonatal transitoire (DNT). Les patients atteints de DNT sont souvent diagnostiqués au cours des 4 premiers mois de vie, entrent en rémission avant l'âge de 18 mois et rechutent plus tard au cours de la vie. La faible sécrétion d'insuline, principale hormone somatotrope durant la vie fœtale entraîne souvent un retard de croissance intra-utérin lors du 3^e trimestre de grossesse ainsi qu'une hypotrophie à la naissance (5,28). Les premières hypoglycémies surviennent généralement durant la première semaine de vie. Les patients sont souvent déshydratés mais présentent rarement une acidocétose. En comparaison aux patients atteints de diabète néonatal permanent (DNP), les patients ayant un DNT développent plus de malformations congénitales, notamment cardiaques, rénales ou du tractus urinaire (5).

La majorité des diabètes néonataux transitoires sont dus à des anomalies du chromosome 6 qui peuvent être de différents mécanismes : isodisomie uniparentale du chromosome 6 d'origine paternelle, duplication du locus 6q24 sur l'allèle paternel ou un défaut de méthylation du locus 6q24 de l'allèle maternel (28,29). Contrairement aux mutations des gènes *KCNJ11* et *ABCC8* où les mutations influent directement sur la structure des canaux potassiques ATP-dépendants, la physiopathologie du diabète dû aux anomalies du chromosome 6 demeure incomprise. Un modèle de souris transgéniques montre que la masse de cellules β du pancréas est conservée et que les structures positives à l'insuline au sein des cellules β sont présentes chez les patients atteints de DNT. L'histoire naturelle de la maladie (diabète, rémission, rechute) prouve que le pool de granules d'insuline est conservé et que le déficit provient d'un défaut d'insulinosécrétion (30). En effet, si le mécanisme principal du défaut de régulation glycémique chez les enfants ayant un diabète néonatal était la destruction des cellules β ou l'absence de production ou de stockage d'insuline, la rémission du diabète serait impossible du fait du déficit en insuline. Seule l'existence d'un pool d'insuline au sein des îlots de Langerhans peut expliquer la rémission. La rechute est due au fait que les mécanismes de compensation stimulant l'insulinosécrétion chez les patients atteints de diabète néonatal transitoire pendant la rémission sont dépassés et ne permettent plus une régulation glucidique satisfaisante. Les sulfamides hypoglycémiantes étant un traitement stimulant l'insulinosécrétion des cellules β du pancréas (3), constituent une piste thérapeutique intéressante pour le traitement du DNT.

L'objectif de cette étude est de déterminer si le traitement par sulfamides hypoglycémiantes est efficace pour traiter le diabète néonatal dû aux anomalies du chromosome 6. Pour y répondre, nous avons rapporté 3 cas cliniques puis effectué une revue de la littérature des cas de DNT par anomalie du chromosome 6 traités par SU.

2.1. Matériel et méthodes :

2.1.1. Cas cliniques

Nous rapportons 3 cas cliniques de patients ayant un diabète néonatal par anomalie du chromosome 6 ayant été traités par sulfamides

	patient 1	patient 2	patient 3
familial history of diabetes	mother	Father, mother	UK
IUGR (centile)	<3rd	<3rd	<3rd
age at diagnosis (day of life)	1st	1st	1st
needs of insulin (UI/kg/d)	0,36	0,72	UK
age at SU introduction (day of life)	43	8	4380
time of insulin discontinuation (days)	3	failed	0
dose of daonil (mg/kg/d)	0,15	4*	0,11
genetic abnormality	UPD	Duplication of paternal allele	UPD

IUGR : intrauterine growth restriction

UK= Unknown

UPD= Uniparental Disomy

SU= Sulfonamide

*= maximal dosage reached

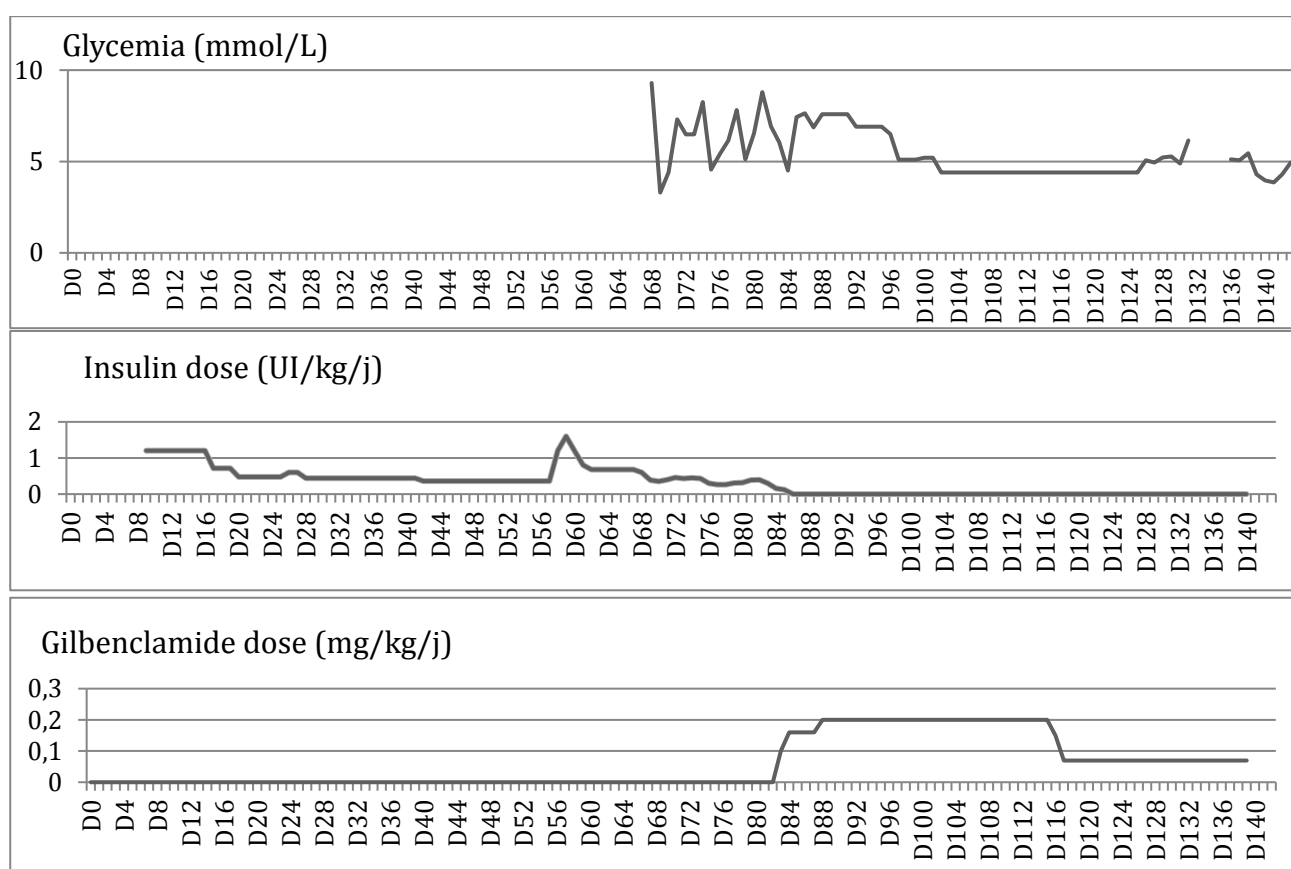
Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients

2.1.1.1. Patient 1

Le patient n°1 était le quatrième enfant d'un couple d'origine malienne. Sa mère était traitée par metformine et glicazide pour un diabète survenu après 2 épisodes de diabète gestationnel lors des 2^e et 3^e grossesses. Elle a été traitée par insuline au cours de la 4^e grossesse. Un retard de croissance intra-utérin a été diagnostiqué au 3^e trimestre de grossesse. Le patient n°1 est né à 33 semaines d'aménorrhée et 2 jours par césarienne pour anomalie du rythme cardiaque fœtal. Son poids de naissance était de 1370g (<3^e percentile), sa taille de 38cm (<3^e percentile) et son périmètre crânien de 29cm (5^e percentile).

Une hyperglycémie a été diagnostiquée dès J1 de vie et traitée par insuline intraveineuse. Les glycémies variaient de 25mmol/L à de profondes hypoglycémies mais les arrêts d'insuline ont toujours été soldés par une récurrence d'hyperglycémie. Les besoins en insuline ont diminué de 0,05UI/kg/h (1,8UI/j) à J9 à 0,01-0,03 UI/kg/h entre J9 et J16. Un traitement par pompe à insuline a été débuté à J43 avec un débit basal de 0,015UI/kg/h soit 1,5UI/j (Figure 4).

Figure 4 : Evolution de la glycémie, des doses d'insuline et de glibenclamide administrées en fonction de l'âge chez le patient 1.



La recherche d'anticorps associés au diabète était négative (comprenant anti-insuline, anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8, anti-endomysium, and anti-HKTPAse) permettant d'éliminer un diabète d'origine auto-immune. Le peptide C sanguin au diagnostic était de 0,043pmol/L et l'insulinémie de 13pmol/L. Les faibles taux de peptide C sanguin (permettant d'évaluer la sécrétion résiduelle d'insuline) et d'insulinémie appuyaient un diagnostic de diabète par défaut d'insulinosécrétion. Le scanner abdominal retrouva un pancréas de morphologie normale. Les analyses génétiques n'ont pas retrouvé de mutation KCNJ11 ou ABCC8 mais une isodisomie uniparentale (UPD) d'origine paternelle au locus 6q24.

A 85 jours de vie, un traitement par glibenclamide a été débuté à 0,1mg/kg/j. L'insuline a pu être progressivement diminuée avant d'être définitivement arrêtée 3 jours après l'introduction du glibenclamide, alors que la posologie était de 0,15mg/kg/j soit 0,4mg/j répartis en 2 prises. (Figure 4). L'enfant n'a présenté aucune diarrhée ni hypoglycémie sévère à l'initiation du traitement. L'HbA1c à 1 mois du début de traitement par sulfamides était de 4,8%. A l'âge de 4,5 mois, il commença à présenter des hypoglycémies signant l'entrée en rémission du diabète et le traitement a été arrêté. Le contrôle glycémique est resté stable en l'absence de traitement. Il avait 2 ans lors de la dernière visite, ne présentait plus aucune hyperglycémie et était sevré de tout traitement.

2.1.1.2. Patient 2

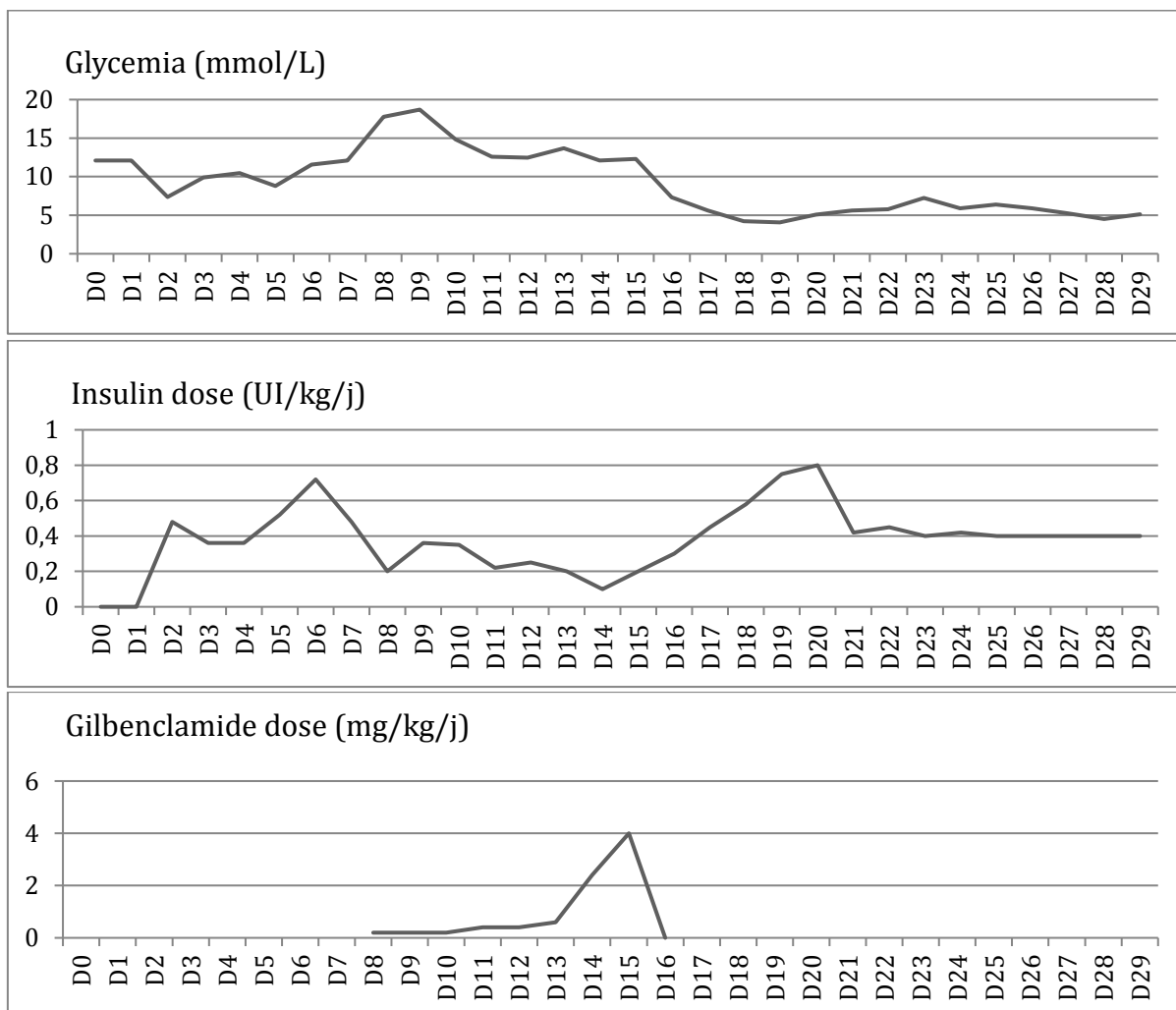
La patiente n°2 est née à 30+5 semaines d'aménorrhée suite à une rupture prématurée des membranes. Elle était hypotrophe (<3^e percentile). Ses parents étaient consanguins au 2^e degré et tous les deux traités pour un diabète de type 2. Les examens réalisés dans le cadre de l'hypotrophie ont révélé dès J2 une hyperglycémie supérieure à 12mmol/L malgré des apports restreints en sucre (0,3g/kg/j à J2). Une insulinothérapie intraveineuse a été débutée à J2, initialement en continu avec un débit basal de 0.015-0.03 UI/kg/h puis par schéma discontinu (Figure 5).

Devant le diagnostic de diabète néonatal, un traitement par glibenclamide a été introduit à J8 à 0,2mg/kg/j répartis en 2 doses équivalentes. La posologie quotidienne a ensuite été augmentée progressivement jusqu'à 4mg/kg/j en 4 prises. Malgré de fortes doses, les hyperglycémies ont persisté nécessitant la reprise d'une insulinothérapie. Le glibenclamide a été arrêté à J15 et une insulinothérapie à la pompe a été débutée avec un débit basal de 0,06UI/kg/j. (Figure 5)

La recherche d'auto-anticorps spécifiques du diabète était négative. Le peptide C sanguin était faible à 0,694ng/mL, l'insulinémie basse à 2,7mUI/mL, en faveur d'un trouble de l'insulinosécrétion. L'échographie pancréatique était normale. Les dosages de glibenclamidémie étaient dans les doses thérapeutiques immédiatement après et 5h après la prise du traitement, témoignant d'une bonne absorption digestive.

Les tests génétiques ont identifié une duplication partielle de l'allèle paternel du chromosome 6 incluant les gènes PLAGL1 et HYMAI. Aucun effet secondaire du traitement n'a été répertorié.

Figure 5 : Evolution de la glycémie, des doses d'insuline et de glibenclamide administrées en fonction de l'âge chez le patient 2.



2.1.1.3. Patient 3

La patiente n°3 est née à 36 semaines d'aménorrhée. La grossesse a été marquée par un retard de croissance intra-utérin sévère. Les poids et taille de naissance étaient inférieurs au 1^{er} percentile. La glycémie à J1 a été dosée à 50mmol/L avec glycosurie sans acidose.

Les recherches étiologiques n'ont pas retrouvé d'auto-anticorps spécifiques du diabète et l'échographie pancréatique était normale. Les recherches génétiques du diabète monogénique ont retrouvé une isodisomie uniparentale d'origine paternelle du locus 6q24.

Une insulinothérapie a été administrée du 2^e au 245^e jour de vie lorsque la rémission du diabète débuta. Un suivi régulier était réalisé par hyperglycémie orale provoquée annuelle. A l'âge de 12 ans, le diabète rechuta et un traitement

par sulfamides a été introduit à 15mg/j, ce qui permit un bon équilibre glycémique initial.

Un traitement transitoire par pompe à insuline adjuvant au glibenclamide a été nécessaire de 13 à 18 ans pour atteindre un bon contrôle glycémique puis a pu être arrêté du fait d'hypoglycémies.

La patiente n°3 avait 23 ans à la dernière consultation de suivi et était traitée avec succès par glibenclamide 5mg/j soit 0,1mg/kg/j.

2.1.2. Protocole d'introduction du traitement par sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides ont été introduits en milieu hospitalier selon un protocole préétabli. Des surveillances glycémiques pluriquotidiennes étaient réalisées en préprandial, au coucher ou si symptomatologie évocatrice.

Le glibenclamide était introduit à une dose initiale de 0,1mg/kg/12h à J1 avec diminution concomitante des bolus d'insuline de 50% et conservation du débit de base habituel. A J2, la dose de glibenclamide administrée était de 0,2mg/kg/12h, les bolus d'insuline étaient arrêtés et le débit basal progressivement diminué.

La posologie de sulfamides était adaptée régulièrement aux glycémies mesurées. Lorsque le glibenclamide était inefficace en 2 prises, le traitement était réparti en 3 voire 4 prises jusqu'à une dose maximale de 4mg/kg/j.

2.1.3. Analyses génétiques

Les parents ont été informés de la réalisation de tests génétiques et un consentement éclairé a été systématiquement obtenu. L'ADN était extrait d'un prélèvement de sang veineux sur tube EDTA en utilisant la méthode standard et conservé à -20°C jusqu'à analyse.

Nous avons recherché une isodisomie uniparentale d'origine paternelle du chromosome 6 et une duplication du locus 6q24 par étude d'un panel de marqueurs microsatellites polymorphes couvrant la région 6q24 (D6S279, D6S1704, 340H11(AT), 340H11(CA), D6S355, 197LI(CTTT), D6S1003, D6S1010). Les microsatellites ont été amplifiés par PCR (Polymerase Chain Reaction) à l'aide d'amorces 5' antisens marquées par un fluorophore et analysés sur un analyseur de séquence ADN ABI 3730XL (Applied Biosystems). Les tailles et aires sous les pics obtenus ont été déterminés en utilisant le logiciel Genemapper (ThermoFisher Scientific). Pour les aires sous les pics, un ratio de l'allèle A1 sur l'allèle A2 était calculé pour les patients et comparés à des contrôles. L'étude des marqueurs microsatellites était poursuivie par un dosage de gènes par PCR en temps réel quand nécessaire.

Les défauts de méthylation ont été testés par l'étude des patterns de méthylation du promoteur du gène PLAGL1. Les ADN des patients ont été digérés

par une enzyme de restriction méthyl-spécifique (HpaII) puis amplifiés par PCR avec 2 couples d'amorces.

Les produits de PCR étaient analysés par électrophorèse sur gel d'agarose et comparés avec des contrôles normaux et positifs.

Les recherches de mutation des gènes ABCC8 et KCNJ11 ont consisté en l'amplification par PCR de la séquence codante du gène entier et des régions flanquantes intron/exon suivie par un séquençage bidirectionnel Sanger.

Le séquençage était réalisé sur ABI 3730XL et les données ont été analysés par le logiciel SeqScape software (ThermoFisher Scientific).

2.1.4. Revue de la littérature

Notre revue de la littérature a été réalisée en respectant les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Nous avons effectué notre recherche sur Pubmed pour sélectionner tous les articles pertinents publiés avant avril 2017 ainsi que leurs références. Les mots-clés utilisés dans la banque de données étaient les combinaisons de "neonatal diabetes", "sulfonylurea" et "chromosome 6" ou "6q24 locus".

Nous avons sélectionné tous les articles décrivant un ou plusieurs patients traités par sulfamides au diagnostic ou après rechute d'un diabète néonatal dû à une anomalie du chromosome 6.

2.2. Résultats :

2.2.1. Revues de cas

Deux patients ont été traités par sulfamides avant la rémission de leur DNT tandis que le patient n°3 a été traité par sulfamides après rechute. Le switch du patient n°1 a été un succès et a permis l'arrêt de l'insulinothérapie à J3 du traitement par sulfamides (posologie de sulfamides à 0,15mg/kg/j). Le traitement par sulfamides du patient n°3 était aussi un succès contrairement au patient n°2, et ce malgré des doses élevées de glibenclamide (4mg/kg/j). Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Même lorsque le traitement par sulfamides a été un échec, il n'a pas été délétère pour l'évolution du diabète.

2.2.2. Revue de la littérature

La revue de la littérature a permis d'identifier 5 publications (figure 6) avec un total de 11 patients ayant reçu des sulfamides en traitement d'un DNT par anomalie du locus 6q24, avant rémission (n=4) ou après la rechute du diabète (n=7)

Le tableau 5 rapporte leurs principales caractéristiques.

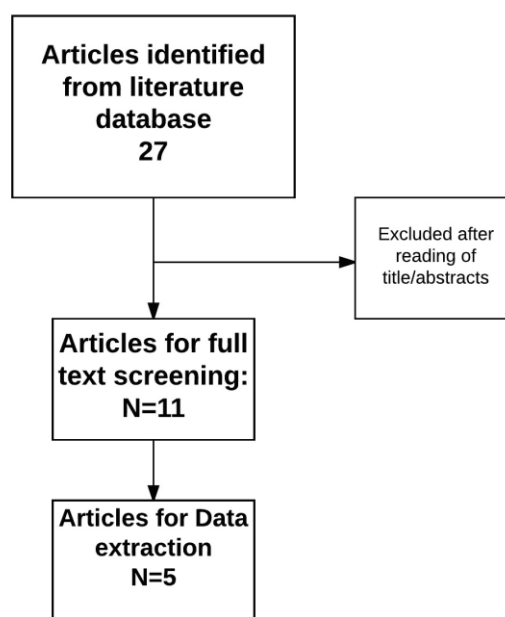


Figure 6 : Flowchart de la revue de la littérature concernant les patients atteints de diabète néonatal par anomalie du chromosome 6 traités par sulfamides hypoglycémisants.

Parmi les 11 patients, 7 ont obtenu un bon contrôle glycémique par monothérapie aux sulfamides bien que l'un ait nécessité une insulinothérapie adjuvante 11 ans plus tard.

Les 4 autres patients ont obtenu leur contrôle glycémique grâce à une polythérapie comprenant un sulfamide ainsi qu'un ou 2 autres antidiabétiques oraux ; aucun n'a nécessité d'insulinothérapie (18–22). Le premier cas de succès de traitement par sulfamide d'un patient atteint de DNT par anomalie du chromosome 6 a été publié en 2009 (31).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients traités par sulfamides hypoglycémisants pour un diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome 6

	Number of patients	Type of mutation	Age at diagnosis (days)	Age at SU treatment	Age at remission (months)	Age at relapse (years)	Time of relapse to SU trial (years)	Time of insulin discontinuation after SU introduction (days)	Sulfonylurea dose (mg/kg/d)	Monotherapy success	Polytherapy success without insulin	Side effect
<u>SU Treatment before remission</u>												
Patient 1	1	UPD	1	43d	4,5			3	0,15	Yes		mild hypoglycemia
Patient 2	1	duplication	1	8d	UK			failed	4	No	No tried	No
Carmody 2014	3		1	15d	3,1			1		yes		
			14	20d	1,3			14		Yes		mild hypoglycemia
			4	5d	1			11		Yes		
Zhang 2015	1	hypomethylation	24					5	0,02	Yes		No
<u>SU Treatment after relapse</u>												
Patient 3	1	UPD6	1	12y	8	12	0		0,1	Yes		
Schimmel 2009	1	UPD6	few	15y	7	15	0		0,04	Yes		
Sovik 2012	2	duplication	1	43y	3	adult	0			No	Yes : MG	
		duplication	few	1,25y	12,5	1,25	0		500mg/dL		Yes (11 years)	
Carmody 2015	4	UPD6	1	20y	4	13	7	few	0,59	No	Yes : MGS	
		UPD6	1	23y	7	12	11	few	0,53	No	Yes : MGS	
		UPD6	1	29y	6	27	2	few	0,13	Yes		
		UPD6	1	28y	3	12	16	few	0,23	No	Yes, MG	

SU : Sulfonylurea, UPD6 : uniparental disomy of chromosome 6, d : days, m : months, y : years, UK : unknown, M : metformin, G : Glyburide, S : Sitagliptin

Lorsqu'il est introduit lors de la phase initiale du diabète, comme ce fut le cas pour 4 patients, le traitement par sulfamides hypoglycémiant est efficace dans tous les cas publiés, avec un délai d'arrêt de l'insulinothérapie après introduction du traitement variable (temps médian de 8 jours, extrêmes 1-14 jours) (32,33). Pour ces 4 patients, le traitement par sulfamides était introduit au cours des premières semaines postnatales, avant même le résultat des tests génétiques, soit en traitement de première ligne ou après une période d'insulinothérapie. L'âge médian de la rémission du diabète était de 39 jours (26 à 94 jours) (Tableau 5).

Les sept autres patients publiés traités par sulfamides hypoglycémiant pour un DNT dû à une anomalie de 6q24 ont reçu des sulfamides après la rechute du diabète (17,20,21, Tableau 5). Les sept patients ont présenté un bon équilibre glycémique sous traitement, bien que quatre d'entre eux aient eu besoin d'un traitement adjuvant par metformine seule ou avec sitagliptine. Søvik et al. (35) ont décrit une patiente norvégienne atteinte de DNT par duplication du locus 6q24 à qui des sulfamides ont été administrés après qu'un test au tolbutamide ait montré une bonne sensibilité aux sulfamides. Elle a été traitée avec succès par sulfamides de l'âge de 15 mois à 11 ans puis a nécessité une insulinothérapie pour une raison non renseignée.

En comparant les histoires naturelles des patients qui ont reçu des sulfamides à la phase initiale du diabète avec ceux qui ont été traités après rechute, il semble y avoir une tendance vers une rémission plus précoce en cas de traitement initial par sulfamides plutôt que par insuline : âge médian de la rémission de 2,2 mois (1-4,5 mois) pour les patients traités avant rémission versus âge médian de 6 mois (3-12,5 mois) pour les patients traités par insuline.

2.3. Discussion :

Nous rapportons 3 patients traités par sulfamides hypoglycémiant pour un diabète néonatal dû aux anomalies du chromosome 6 : 2 patients ont été traités avec succès.

La revue de la littérature a permis d'identifier 11 patients traités par sulfamides pour un DNT par anomalie du chromosome 6. Dans les 11 cas, l'insuline a pu être arrêtée après l'introduction des sulfamides hypoglycémiant. Notre étude suggère que le traitement par sulfamides hypoglycémiant est une thérapie efficace et sécuritaire pour le traitement des DNT liés au locus 6q24, à la fois pendant la période initiale de diabète et après rechute, puisque parmi 14 patients, 13 ont bien répondu et aucun n'a présenté d'effet secondaire notable.

Le DNT par anomalie du chromosome 6 peut être dû à 3 différentes anomalies génétiques : isodisomie uniparentale d'origine paternelle, duplication du locus 6q24 de l'allèle paternel ou un défaut de méthylation du locus 6q24 de l'allèle maternel (28,29). Aucun gène situé au locus 6q24 n'est connu pour encoder une protéine constituante ou interagissant avec les canaux SUR1 et Kir6.2. Une étude de microsatellite a montré que la plus petite région dupliquée chez les patients ayant un DNT par duplication d'une région du chromosome 6 était située au locus 6q23-6q24 et est limitée par les marqueurs D6S308 et D6S1010 (36). Cette région contient donc probablement le ou les gènes d'intérêts. Ma et al. ont développé un modèle de souris transgéniques surexprimant deux gènes humains soumis à empreinte localisés au locus 6q24 : *ZAC/PLAGL1* (qui encode une protéine en doigt de zinc qui régule l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire) et *HYMAI* (hydatidiform mole-associated and imprinted transcript) (30). La surexpression de *ZAC/PLAGL1* semble affecter l'homéostasie du glucose par plusieurs mécanismes incluant un défaut de relargage de l'insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie. Les souris transgéniques présentent des hyperglycémies néonatales suivies d'une rémission puis d'une rechute, similaires à l'histoire naturelle du DNT par anomalie du chromosome 6. De ce fait, *ZAC/PLAGL1* et *HYMAI* sont de bons gènes candidats pour l'explication du DNT lié aux anomalies du locus 6q24 et d'autres publications confirment cette hypothèse (37).

Le modèle de souris transgéniques pour le diabète néonatal transitoire par anomalie de 6q24 a montré qu'elles conservent une masse de cellules β normale ainsi qu'une morphologie et un diamètre des îlots de Langerhans normaux contrastant avec une densité des structures positives à l'insuline diminuée en période néonatale mais normale chez les jeunes souris et les adultes. Cela conduit à un rationnel au traitement des patients atteints de cette maladie par sulfamides hypoglycémiantes puisque ceux-ci stimulent le relargage de l'insuline.

Chez les patients atteints de DNT, les cellules β du pancréas demeurent fonctionnelles mais présentent une diminution de la sensibilité au glucose comme déclencheur de la sécrétion d'insuline. Les nouveau-nés atteints conservent une capacité à augmenter leur sécrétion d'insuline en réponse au glucose grâce à la persistance d'un pool d'insuline intracellulaire. Cette capacité est insuffisante au maintien d'un bon contrôle glycémique au moment du diagnostic de la maladie mais établit l'intérêt du traitement de ces patients par antidiabétiques oraux insulinosécrétagogues qui stimulent l'exocytose de l'insuline stockée en réponse à l'élévation de la glycémie.

Une autre question d'intérêt est de savoir si l'efficacité du traitement par sulfamides hypoglycémiantes varie selon le type d'anomalie du chromosome 6 i.e. isodisomie uniparentale d'origine paternelle, duplication du locus 6q24 paternel ou défaut de méthylation de l'allèle maternel de 6q24. Le nombre de patients

ayant un DNT avec une anomalie du locus 6q24 est trop faible pour déterminer si l'efficacité du traitement varie selon le génotype. Mais des cas porteurs de chacun des 3 types d'anomalies du locus 6q24 ont répondu à la thérapie par sulfamides. (31, 33,35). Une cohorte plus large est nécessaire pour répondre à cette question.

D'autre part, nos résultats montrent que la rémission du diabète néonatal des patients traités par sulfamides hypoglycémiantes avant rémission est plus précoce que celle des patients traités par insuline (2,2 mois versus 6 mois).

Peu d'effets secondaires des sulfamides hypoglycémiantes ont été rapportés. Le plus fréquent est l'hypoglycémie et peut être évité par ajustement des posologies (32). Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été décrit. Le deuxième plus fréquent effet secondaire est la présence de diarrhée durant les premiers jours suivant l'introduction du traitement. Aucun autre effet secondaire patent n'a été décrit pour l'instant.

De plus, les posologies nécessaires au traitement des patients atteints de diabète néonatal par anomalie du chromosome 6 sont bien moindres que les doses nécessaires pour les patients ayant une mutation du canal potassique ATP-dépendant. Le patient n°2 n'a développé aucun effet secondaire malgré de fortes doses de sulfamides. Aucune complication du diabète n'a été rapportée chez les patients ayant un DNT traité par sulfamides hypoglycémiant. Enfin, le traitement oral par sulfamides hypoglycémiantes permet une nette amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison aux schémas d'insuline multi-injections.

Des biais de publications ont probablement affecté nos résultats. En effet, les succès de traitement sont plus facilement publiés que les échecs, ce qui implique une surestimation de l'efficacité du traitement. De plus, les DNT les moins sévères et les plus transitoires sont probablement sous-diagnostiqués, sous-traités et donc peu publiés dans la phase initiale du diabète du fait d'une symptomatologie frustrée.

La confirmation de l'efficacité et la sécurité du traitement par sulfamides dans le DNT par anomalie du locus 6q24 attestée par cette étude et l'affirmation de cette même efficacité dans le traitement des autres formes de diabète néonatal mène à favoriser l'approbation par les agences du médicament de ce traitement pour le diabète néonatal. L'existence d'une galénique adaptée à la forme pédiatrique serait en effet profitable.

Cette étude confirme l'efficacité et la sécurité du traitement par sulfamides hypoglycémisants dans le cadre du diabète néonatal par anomalie du chromosome 6, que ce soit à la période initiale du diabète ou après rechute. L'utilisation en première ligne des sulfamides plutôt que de l'insuline contribue à améliorer la qualité de vie des patients.

De nouvelles études impliquant un plus large nombre de patients sont justifiées pour affirmer ces résultats.

3. Conclusion

Notre étude prouve par une méta-analyse l'efficacité du traitement par sulfamides hypoglycémiants chez des patients atteints de diabète néonatal . Ils permettent en effet un contrôle glycémique satisfaisant chez 86% des patients traités pour un diabète néonatal par mutation des gènes des canaux potassiques, et cela concerne les patients porteurs de la plupart des mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 publiées. Cependant, les canaux potassiques mutés provenant des différents génotypes présentent des sensibilités aux sulfamides variables. Notre revue de la littérature permet maintenant aux cliniciens d'avoir une classification des mutations génétiques des gènes codant pour les canaux potassiques ATP-dépendants selon leur sensibilité au traitement et apporte une indication sur les posologies nécessaire au contrôle glycémique des patients atteints en fonction de leurs mutations génétiques.

Les premières données de suivi à 10 ans dans une cohorte européenne de traitement montrent que l'effet thérapeutique est conservé à long terme à l'inverse de ce qui est rapporté dans la diabète de type 2. Cet effet se maintient sans effets indésirables notables. Cette étude rapporte aussi l'absence de développement de complications liées au diabète sous sulfamides hypoglycémiants.

Les principaux effets secondaires rapportés sont des troubles digestifs à l'instauration du traitement et des hypoglycémies. Ils sont rarement décrits et toujours modérés.

A contrario, un traitement per os en remplacement des injections pluriquotidiennes d'insuline sous-cutanées entraîne une franche amélioration de la qualité de vie des patients. De plus, de nombreuses études ont montré que les sulfamides hypoglycémiants ont un effet bénéfique sur l'examen neurologique des patients présentant un diabète néonatal avec atteinte neurologique (syndromes DEND ou iDEND) (18,38–41). Une revue de la littérature synthétisée en annexe 3 a permis de montrer que 40/55 patients publiés ont présenté une amélioration de leur examen neurologique après instauration du traitement par sulfamides, parmi lesquels 36/49 étaient porteurs d'une mutation KCNJ11 et 4/6 patients étaient porteurs d'une mutation ABCC8.

Comme montré pour l'efficacité thérapeutique des sulfamides sur le diabète, il existe une variabilité de l'efficacité du traitement par sulfamides sur les manifestations neurologiques des canaux potassiques mutés selon le génotype

(Annexe 4). Plus le traitement est introduit précocement dans l'enfance (avant 1 an), plus les effets des sulfamides sur l'examen neurologique des patients sont probants concernant le développement psychomoteur ou les crises convulsives (18).

Les sulfamides hypoglycémisants constituent un traitement efficace dans le diabète néonatal lié aux mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 mais il est aussi efficace dans le traitement du diabète néonatal lié à d'autres mutations telles que les anomalies du chromosome 6.

13/14 patients ont été traités par sulfamides hypoglycémisants avec succès pour un diabète néonatal dû aux anomalies du chromosome 6. Il peut être efficace quel que soit le mécanisme de l'anomalie du chromosome 6 et que le traitement soit initié avant rémission ou après rechute du DNT. Les explorations génétiques de patients atteints de diabète diagnostiqué avant l'âge de 6 mois ou de découverte de diabète pouvant correspondre à une rechute de diabète néonatal dont les manifestations avant rémission ont pu passer inaperçues doivent être précoces afin de permettre l'initiation d'un traitement le plus tôt possible. Les résultats de ces analyses génétiques ne doivent pas être attendus avant instauration du traitement par sulfamides.

Chez les patients atteints de diabète MODY3 (maturity onset diabetes of the young) par mutation du gène HNF1A, il existe une diminution importante de la réponse insulinosécrétoire au glucose. Cependant, l'insulinosécrétion en réponse aux sulfamides est préservée. Ils constituent donc un traitement de choix pour le diabète MODY 3.

D'autres diabètes monogéniques sont insensibles au traitement par sulfamides. C'est le cas notamment du diabète par mutation du gène INS affectant la biosynthèse de l'insuline. Chez ces patients, l'insuline fonctionnelle est produite en très faible quantité mais l'insulinosécrétion n'est pas affectée. Les traitements insulinosécrétagogues comme les sulfamides ne sont donc pas efficaces.

Si le glibenclamide a récemment reçu la désignation de médicament orphelin pour le traitement du diabète néonatal par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), aucune forme galénique adaptée aux nourrissons et enfants n'est actuellement sur le marché. L'existence d'une galénique adaptée à la population pédiatrique est en cours de production. Un essai thérapeutique concernant une suspension buvable du traitement est actuellement en cours et montre des résultats prometteurs d'efficacité et de facilité d'usage du traitement. Les résultats de cette étude pourraient permettre l'Autorisation européenne de Mise sur le Marché du premier anti diabétique oral spécifiquement destiné au traitement du diabète néonatal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Mar 9;2:12.
2. Shimomura K, Maejima Y. KATP Channel Mutations and Neonatal Diabetes. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2017 Aug 21;
3. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest.* 2005 Aug 1;115(8):2047–58.
4. Overbeek JA, Heintjes EM, Prieto-Alhambra D, Blin P, Lassalle R, Hall GC, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Patterns Across Europe: A Population-based Multi-database Study. *Clin Ther.* 2017 Apr;39(4):759–70.
5. Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, Bonnefond A, Simon A, Flechtner I, et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study [corrected]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):199–207.
6. Babiker T, Vedovato N, Patel K, Thomas N, Finn R, Männikkö R, et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia.* 2016 Jun;59(6):1162–6.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2700.
8. Girard CAJ, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castano L, Perez de Nanclares G, et al. Functional analysis of six Kir6.2 (KCNJ11) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch.* 2006 Dec;453(3):323–32.
9. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):467–77.
10. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet.* 2005 Apr 1;14(7):925–34.
11. Rafiq M, Flanagan SE, Patch A-M, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care.* 2008 Feb;31(2):204–9.
12. Marshall BA, Green RP, Wambach J, White NH, Remedi MS, Nichols CG. Remission of severe neonatal diabetes with very early sulfonylurea treatment. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):e38-39.
13. Beltrand J, Elie C, Busiah K, Fournier E, Boddaert N, Bahi-Buisson N, et al. Sulfonylurea Therapy Benefits Neurological and Psychomotor Functions in Patients With Neonatal Diabetes Owing to Potassium Channel Mutations. *Diabetes Care.* 2015 Nov;38(11):2033–41.
14. Bahi-Buisson N, Eisermann M, Nivot S, Bellanné-Chantelot C, Dulac O, Bach N, et al. Infantile spasms as an epileptic feature of DEND syndrome associated with an activating mutation in the potassium adenosine triphosphate (ATP) channel, Kir6.2. *J Child Neurol.* 2007 Sep;22(9):1147–50.

15. Singh P, Rao SC, Parikh R. Neonatal diabetes with intractable epilepsy: DEND syndrome. *Indian J Pediatr.* 2014 Dec;81(12):1387–8.
16. Peña-Almazan S. Successful transition to sulfonylurea in neonatal diabetes, developmental delay, and seizures (DEND syndrome) due to R50P KCNJ11 mutation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Apr;108(1):e18-20.
17. Shimomura K, Hörster F, de Wet H, Flanagan SE, Ellard S, Hattersley AT, et al. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain. *Neurology.* 2007 Sep 25;69(13):1342–9.
18. 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.
19. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, Pastore AN, Dickens JT, Wroblewski KE, et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia.* 2015 Jul;58(7):1430–5.
20. Pick A, Clark J, Kubstrup C, Levisetti M, Pugh W, Bonner-Weir S, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes.* 1998 Mar;47(3):358–64.
21. Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, Rebelato ELO, Procopio J, Morgan D, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol.* 2007 Aug 15;583(Pt 1):9–24.
22. Lau E, Correia C, Freitas P, Nogueira C, Costa M, Saavedra A, et al. Permanent neonatal diabetes by a new mutation in KCNJ11: unsuccessful switch to sulfonylurea. *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Dec;59(6):559–61.
23. Koster JC, Remedi MS, Dao C, Nichols CG. ATP and sulfonylurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes.* 2005 Sep;54(9):2645–54.
24. Antcliff JF, Haider S, Proks P, Sansom MSP, Ashcroft FM. Functional analysis of a structural model of the ATP-binding site of the KATP channel Kir6.2 subunit. *EMBO J.* 2005 Jan 26;24(2):229–39.
25. Li N, Wu J-X, Ding D, Cheng J, Gao N, Chen L. Structure of a Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel. *Cell.* 2017 Jan 12;168(1–2):101–110.e10.
26. Martin GM, Yoshioka C, Rex EA, Fay JF, Xie Q, Whorton MR, et al. Cryo-EM structure of the ATP-sensitive potassium channel illuminates mechanisms of assembly and gating. *eLife* [Internet]. 2017 Jan 16 [cited 2017 Aug 31];6. Available from: <http://elifesciences.org/lookup/doi/10.7554/eLife.24149>
27. Trapp S, Proks P, Tucker SJ, Ashcroft FM. Molecular analysis of ATP-sensitive K channel gating and implications for channel inhibition by ATP. *J Gen Physiol.* 1998 Sep;112(3):333–49.
28. Temple IK, Shield JPH. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010 Sep;11(3):199–204.
29. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes.* 2000 Aug;49(8):1359–66.
30. Ma D, Shield JPH, Dean W, Leclerc I, Knauf C, Burcelin R R éMy, et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human

transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. *J Clin Invest*. 2004 Aug;114(3):339–48.

31. Schimmel U. Long-standing sulfonylurea therapy after pubertal relapse of neonatal diabetes in a case of uniparental paternal isodisomy of chromosome 6. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):e9.

32. Carmody D, Bell CD, Hwang JL, Dickens JT, Sima DI, Felipe DL, et al. Sulfonylurea treatment before genetic testing in neonatal diabetes: pros and cons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):E2709-2714.

33. Zhang M, Chen X, Shen S, Li T, Chen L, Hu M, et al. Sulfonylurea in the treatment of neonatal diabetes mellitus children with heterogeneous genetic backgrounds. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2015 Jul;28(7–8):877–84.

34. Carmody D, Beca FA, Bell CD, Hwang JL, Dickens JT, Devine NA, et al. Role of noninsulin therapies alone or in combination in chromosome 6q24-related transient neonatal diabetes: sulfonylurea improves but does not always normalize insulin secretion. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):e86-87.

35. Søvik O, Aгенаes O, Eide SÅ, Mackay D, Temple IK, Molven A, et al. Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications in chromosome 6q24: treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up. *Pediatr Diabetes*. 2012 Mar;13(2):155–62.

36. Cavé H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the 6q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes. *Diabetes*. 2000 Jan;49(1):108–13.

37. Docherty LE, Poole RL, Mattocks CJ, Lehmann A, Temple IK, Mackay DJG. Further refinement of the critical minimal genetic region for the imprinting disorder 6q24 transient neonatal diabetes. *Diabetologia*. 2010 Nov;53(11):2347–51.

38. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2559–63.

39. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E, et al. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. *Diabetologia*. 2006 Sep;49(9):2210–3.

40. Masia R, De Leon DD, MacMullen C, McKnight H, Stanley CA, Nichols CG. A mutation in the TMD0-L0 region of sulfonylurea receptor-1 (L225P) causes permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM). *Diabetes*. 2007 May;56(5):1357–62.

41. Hashimoto Y, Dateki S, Hirose M, Satomura K, Sawada H, Mizuno H, et al. Molecular and clinical features of KATP -channel neonatal diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes*. 2016 Sep 29;

Annexe 1 : Caractéristiques, efficacité et sécurité du traitement du diabète néonatal monogénique par SU : revue de la littérature

First author	Publication date	Median age of diagnosis (d)	Symptoms at diagnosis	Neurologic symptom	Median insuline dose before switch (UI/kg/d)	Age of switch				glibenclamid dose (mg/kg/d)			Median delay of insulin arrest after SU (d)	success rate								Side effect	
						<18 years	median (months)	extremes (months)	>18 years	Start	maximal dose	median regular dose		total: X/Y	KCNJ11 X/Y		ABCC8 X/Y		6q24				
Hashimoto	Aug-16	42		Y		16	12	2,4	168	1		2,2	0,7		14	17	10	12	4	5	0	0	
Taberner	Jul-16		4KA,HCF	Y		5		8	164	0	0,2	2			4	5	3	4	1	1	0	0	DD
Vedovato	Jul-16	77		N	2,1	1	5				0,2			8	1	1	1	1	0	0	0	0	
Babiker	Mar-16			N							0,2	>0,8			112	127	110	125	0	0	0	0	
Rabbone	Feb-16		KA	N	0,74	2	2,8	1,1	3,4	0	0,07	0,36	0,36	8	2	2	2	2	0	0	0	0	
Cao	Dec-15	74,4	68% KA	Y		6		3	12						3	6	3	5	0	1	0	0	DD
Nyangabyaki	Dec-15	42	KA	N								1,6	0,9		1	1	1	1	0	0	0	0	
Beltrand	Nov-15			Y			63,6	1,2	222				0,2										
Globa	Nov-15			Y		10	20	1	336	1	0,05	1,1	0,32		11	11	8	8	3	3	0	0	
O'Connell	Oct-15	6		N		1	0,66				0,2	2	1,6		1	1	1	1	0	0	0	0	DD
Thurber	Jul-15	62		N			31	0	403						48	58	48	58					
Zhang	Jul-15	61	HCF, 9KA	N	0,63						0,1			11	15	16	5	5	5	5	1	1	
Carmody	Jun-15	1		N	0,66		adults			4	0,2				4	4	0	0	0	0	4	4	
Demirbilek	Jun-15	14		N								1,5			2	8	2	2	0	0	0	0	
Lau	May-15	90	HCF	N	0,75	0	240			1	0,1	1,6		5	0	1	0	1	0	0	0	0	H
Takeda	Mar-15	90	KA	Y	0,7	1	36			0	0,2	1	0,6	5	1	1	0	0	1	1	0	0	
Marshall	Mar-15	3	HCF	N	0	2	0,4	0,1	0,7	0	0,4		0,045	5	1	2	0	0	1	2	0	0	NEC
Peña-Almazan	Jan-15	91	KA	Y	0,7	1	34			0	0,2	1,9	1,2	183	1	1	1	1	0	0	0	0	DD
Carmody	Dec-14	1		N		9	0,17	0,03	0,94	0		>1		4	8	8	4	4	1	1	3	3	
Ahn	Oct-14	60	KA	N	0,44	1	58			0	0,1	0,4	0,3	7	1	1	1	1	0	0	0	0	
Singh	Jun-14	152,5	KA	Y							0,2	2	2		0	1	0	1	0	0	0	0	

d : Day, DD : digestive disorder, H : hypoglycemia, HCF : hyperglycemia cetose-free, KA : ketoacidosis, NEC : Necrotizing enterocolitis, SS : systematic screening

First author	Publication date	Median age of diagnosis (d)	Symptoms at diagnosis	Neurologic symptom	Median insuline dose before switch (UI/kg/d)	Age of switch				gilbenclamid dose (mg/kg/d)			Médian delay of insulin arrest after SU (d)	success rate						Side effect			
						<18 years	median (months)	extremes (months)	>18 years	Start	maximal dose	median regular dose		total: X/Y	KCNJ11 X/Y	ABCC8 X/Y	6q24						
Verstappen	Apr-14	42	KA	N		1				0,1	0,3			0	1	0	0	0	1	0	0	H	
Chang	Apr-14	120	S	Y		1	2		0	0,05	0,09			1	1	1	1	0	0	0	0		
Abraham	Mar-14	60	KA	N	0,47	1			0	0,1	0,89			1	1	0	0	1	1	0	0		
Hicks	Jan-14	60	HCF	N	1,25	2	4			0,77		0,055		2	2	2	2	0	0	0	0		
Philla	Dec-13	90	KA	N	0,4	1	13		0	0,2	1	0,4	6	1	1	1	1	0	0	0	0		
Takagi	May-13	196	KA	N	1,1	1	144		0	0,2		0,17		1	1	0	0	1	1	0	0		
Jahnavi	May-13	82	KA	Y						0,2	0,8			5	5	3	3	2	2	0	0		
Ilkhanipoor	Mar-13	120	KA	Y		1	6		0	0,1	0,6			1	1	1	1	0	0	0	0		
Heo	Feb-13	21	HCF	N	1,6	0	216	216	216	1	0,2	2,2	failed	0	1	0	1	0	0	0	0		
Itoh	Jan-13	9		Y	1,6	1	78			0,2	2			0	1	0	1	0	0	0	0		
Battaglia	Dec-12	1260		Y	0,92	1	130		0		0,37	0,09	13	1	1	1	1	0	0	0	0		
Khurana	Aug-12	2	HCF	N		1	150	0,2	300	1	0,45		0,02	2	2	2	2	0	0	0	0		
Aydin	Jun-12	112	S	N	0,95	2	155,5	129	182	0	0,1	1,6	0,5	60	1	2	0	0	1	2	0	0	
Abbasi	Apr-12	730		N										3	3	3	3	0	0	0	0		
Fanciullo	Apr-12	40	KA	Y	0,74	2	150	108	432	1	0,07		0,6	30	3	3	1	1	2	2	0	0	
Mak	Mar-12	120	HCF	N	0,46	1	36			0,08	0,65	0,65	13	1	1	0	0	1	1	0	0		
Oztekin	Mar-12	30	KA	N	0,9	1	2			0,2	0,4	0,2	7	1	1	0	0	1	1	0	0		
Søvik	Mar-12	1	HCF	N	0,5	1	15						0	1	1						1	1	
Dupont	Jan-12	8,5	HCF/KA	Y		1	270	144	396	1	0,2	0,9	0,9	21	1	2	1	2					
Russo	Nov-11	2		N	0,55	1	270	102	438	1	0,2	5	0,7	7	1	2	1	2	0	0	0	0	
Joshi	Nov-11	3	KA	N	1,3	1				0,1	0,4			1	1	1	1	0	0	0	0		

d : Day, DD : digestive disorder, H : hypoglycemia, HCF : hyperglycemia cetose-free, KA : ketoacidosis, NEC : Nectrotizing enterocolitis, SS : systematic screening

First author	Publication date	Median age of diagnosis (d)	Symptoms at diagnosis	Neurologic symptom	Median insuline dose before switch (UI/kg/d)	Age of switch				gilbenclamid dose (mg/kg/d)			Median delay of insulin arrest after SU (d)	success rate							Side effect		
						<18 years	median (months)	extremes (months)	>18 years	Start	maximal dose	median regular dose		total: X/Y	KCNJ11 X/Y	ABCC8 X/Y	6q24						
Siklar	Nov-11	3	KA	N	0,2	1	3			0,2			0	1	1	1	1	0	0	0	0		
Wambach	Jun-11	42	SS	N	1,24	2	72	0,2	288	1	0,2	1,24	3	3	3	3	3	0	0	0	0		
Sang	Jun-11	76	KA	Y	1,2						0,05	0,4		1	1	1	1	0	0	0	0		
Kong	Apr-11	7	HCF	N		1	14							1	1	0	0	1	1	0	0		
Ješić	Jan-11	4	HCF	N	2	1				0,12	0,3	0,2	28	1	1	1	1	0	0	0	0		
Vendramini	Nov-10			N		0	26			1	0,8		28	1	1	1	1	0	0	0	0		
Zwaveling	Nov-10	49	KA	Y						0,2	1,6		60	1	1	0	0	1	1	0	0		
Klupa	May-10			Y	0,59	7	228	60	408	4	0,76	0,47		11	11	11	11	0	0	0	0		
Kochar	Apr-10	120	KA	N	0,2								180	1	1	1	1	0	0	0	0		
Al-Mahdi	Mar-10	1095	HCF	N		1	36			0,1	0,8	0,8	8	1	1	1	1	0	0	0	0		
Shimomura	Feb-10	70	KA	N	0,7	1	45			0,5	0,6	0,37	7	1	1	1	1						
Batra	Nov-09	60	S, KA	Y	0,4	1	2			0,5	0,8	0,03	3	1	1	0	0	1	1	0	0		
Klupa	Sep-09	90		N	0,51	3	234	192	684	1		1,5	0,47	2	4	0	0	2	4	0	0		
Xiao	Jul-09	42	KA	Y	0,9	1	37			0,15	0,2	0,2	7	1	1	1	1	0	0	0	0		
Martin-Frias	May-09	70		N		1	78			0,05	0,08			1	1	1	1	0	0	0	0		
Hartemann-Heurtier	Apr-09	5840		N	0,5			444	756	2				2	2	0	0	2	2	0	0		
Schimmel	Jan-09	7		N	0	1	180			0,04				1	1	0	0	0	0	1	1		
Della Manna	Nov-08	150	HCF	Y	0,2	1	48			1	1,5	1,5	failed	0	1	0	1	0	0	0	0		
Turkkahraman	Jul-08	60		N	0,9	1	48			0,1	0,85		failed	0	1	0	0	0	0	0	0		
Bremer	Jun-08	140	KA	N	0,55	1	18					0,375	14	1	1	1	1	0	0	0	0		
Rafiq	Feb-08	42		Y	0,5		93,6	2,4	558		0,2	0,6	0,28		23	27	0	0	23	27	0	0	DD

d : Day, DD : digestive disorder, H : hypoglycemia, HCF : hyperglycemia cetose-free, KA : ketoacidosis, NEC : Nectrotizing enterocolitis, SS : systematic screening

First author	Publication date	Median age of diagnosis (d)	Symptoms at diagnosis	Neurologic symptom	Median insulin dose before switch (U/kg/d)	Age of switch				gilbenclamid dose (mg/kg/d)			Median delay of insulin arrest after SU (d)	success rate								Side effect	
						<18 years	median (months)	extremes (months)	>18 years	start	maximal dose	median regular dose		total: X/Y	KCNJ11 X/Y		ABCC8 X/Y		6q24				
Shield	Jan-08	30	KA	N						0,1	1		15	0	1		0	0	1	0	0		
Koster	Dec-07	36	HCF	Y	0,65	0	324		1			0,49	20	1	1	1	1	0	0	0	0		
Mlynarski	Nov-07	84	KA	Y	1,3	1	72			0,1	0,81	0,62	30	1	1	1	1	0	0	0	0	DD	
Gurgel	Nov-07	90		Y			312		1		0,8	0,68	28	1	1	1	1	0	0	0	0		
Slingerland	Oct-07	2	HCF	Y		1	141		0	0,125	1,22	0,75		1	1	1	1	0	0	0	0		
Däublin	Oct-07	3		N		1	2,5			0,15	0,2	0,15		1	1	1	1	0	0	0	0		
Shimomura	Sep-07	0	HCF, S	Y		1	36		0	0,2	2,3		150	1	1	1	1	0	0	0	0	DD	
Kim	Aug-07	42	KA	Y	0,65	2	61,8	46	78	0	0,2	0,9	0,85	5	2	2	2	2	0	0	0	0	
Flanagan	Jul-07			N										5	6	4	5	1	1	0	0		
Vaxillaire	Jun-07	112	KA	Y	1	1	114		0			0,1		1	1	0	0	1	1	0	0		
Masia	May-07	42	KA	N	1	1	96		0			0,6		1	1	0	0	1	1	0	0		
Landau	May-07	<10j		N	1,1	4	144	72	1			0,3		5	5	5	5	0	0	0	0		
Codner	May-07	150		N	0,6	2	36	16	38	0	0,45		0,6	3	3	2	2	1	1	0	0	DD, H	
Stanik	May-07	70	HCF	N	0,66	3	144	60	300	2	0,2	0,8	0,2	4	4	3	3	1	1	0	0	DD	
Chan	Feb-07	62	KA	N	0,5	1	5			0,14	0,95	0,6	28	1	1	1	1	0	0	0	0	DD	
Masia	Feb-07	2	HCF	Y							>0,8			0	1	0	1	0	0	0	0		
Malecki	Jan-07	75		N	0,88	0	336	240	600	4	0,885		0,9	4	4	4	4	0	0	0	0	DD	
Pearson	Aug-06	45	33% KA	Y	0,7	47	84	3	516	2	0,2	>0,8	0,5	44	49	44	49	0	0	0	0	DD	
Babenko	Aug-06	33	KA/HCF	N	0,67	4	190	57	198	0	0,2		0,25	4	4	0	0	4	4	0	0		
Tonini	Jul-06			Y	0,65	10	25,5	6	120	0	0,69		0,38	10	10	10	10	0	0	0	0	DD	
Colombo	Oct-05	37	KA	N	0,8	1	97		0			0,35	11	1	1	1	1	0	0	0	0		
Slingerland	Mar-05	84		N		3								4	4	4	4	0	0	0	0		
Zung	Nov-04	68	KA	N	0,75	1	9,5		0	0,1	0,8	0,8	3	1	1	1	1	0	0	0	0		
TOTAL		60		32	0,7	184	48	0	756	32	0,2	0,85	0,47	9	409	473	329	373	64	76	10	10	

d : Day, DD : digestive disorder, H : hypoglycemia, HCF : hyperglycemia cetose-free, KA : ketoacidosis, NEC : Nectrotizing enterocolitis, SS : systematic screening

Annexe 2 : Comparatif des taux de succès de traitement par SU in vivo et in vitro en fonction des mutations génétiques du gène KCNJ11 : revue de la littérature

	IN VIVO			IN VITRO				IN VIVO + IN VITRO			
	Nombre succès	Total switch	Taux de succès	Nombre succès	Nombre Intermédiaire	Total	Taux de succès	Nombre succès	Nombre Intermédiaire	Total	Taux de succès
A161T	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
A174G	1	1	100,0%					1		1	100,0%
C166Y	0	3	0,0%			1	0,0%	0		4	0,0%
C42R	2	2	100,0%	1		1	100,0%	3		3	100,0%
E179A	3	3	100,0%					3		3	100,0%
E227K	12	12	100,0%	3		3	100,0%	15		15	100,0%
E229K	5	6	83,3%	3		3	100,0%	8		9	88,9%
E292G				1		1	100,0%	1		1	100,0%
E322A/D352H	1	1	100,0%					1		1	100,0%
E322K	5	5	100,0%	2		2	100,0%	7		7	100,0%
E51A	1	1	100,0%		1	1	0,0%	1	1	2	50,0%
F333I	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
F333L	1	1	100,0%					1		1	100,0%
F35L				1		1	100,0%	1		1	100,0%
F35V	1	1	100,0%	2		2	100,0%	3		3	100,0%
F60Y	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
G324R	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
G334C	1	3	33,3%	1		1	100,0%	2		4	50,0%
G334D	0	1	0,0%			2	0,0%	0		3	0,0%
G334V	0	1	0,0%					0		1	0,0%
G53D	12	12	100,0%	2		2	100,0%	14		14	100,0%
G53N	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
G53R	3	5	60,0%	4		4	100,0%	7		9	77,8%
G53S	2	3	66,7%	3		3	100,0%	5		6	83,3%
H1023Y				1		1	100,0%	1		1	100,0%
H186D	3	3	100,0%					3		3	100,0%
H46L	4	5	80,0%	2		2	100,0%	6		7	85,7%
H46Y	6	6	100,0%	4		4	100,0%	10		10	100,0%
I1424V				1		1	100,0%	1		1	100,0%
I167F	1	1	100,0%					1		1	100,0%
I167L	1	1	100,0%	2		2	100,0%	3		3	100,0%
I182V				2		2	100,0%	2		2	100,0%
I296L	0	2	0,0%			6	0,0%	0		8	0,0%
I82T	1	1	100,0%					1		1	100,0%
K170N	5	5	100,0%	1		1	100,0%	6		6	100,0%
K170R	2	2	100,0%	1		1	100,0%	3		3	100,0%
K170T	2	2	100,0%	3		3	100,0%	5		5	100,0%
K179R	1	1	100,0%					1		1	100,0%
K185Q	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
K185T	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
K39R	1	1	100,0%					1		1	100,0%
L164P	0	5	0,0%			3	0,0%	0		8	0,0%
L225P				1		1	100,0%	1		1	100,0%
L233F	2	2	100,0%	1		1	100,0%	3		3	100,0%
N48D	1	1	100,0%	2		2	100,0%	3		3	100,0%
P333L	1	1	100,0%					1		1	100,0%
Q52L	0	1	0,0%					0		1	0,0%
Q52R	1	4	25,0%			5	0,0%	1		9	11,1%
R201C	41	48	85,4%	4		4	100,0%	45		52	86,5%
R201G	1	1	100,0%					1		1	100,0%
R201H	117	124	94,4%	4		4	100,0%	121		128	94,5%
R201L	5	5	100,0%		2	2	0,0%	5	2	7	71,4%
R201S	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
R333I				1		1	100,0%	1		1	100,0%
R50P	6	6	100,0%	2		2	100,0%	8		8	100,0%

	IN VIVO			IN VITRO				IN VIVO + IN VITRO			
	Nombre succès	Total switch	Taux de succès	Nombre succès	Nombre Intermédiaire	Total	Taux de succès	Nombre succès	Nombre Intermédiaire	Total	Taux de succès
R50Q	8	8	100,0%	3		3	100,0%	11		11	100,0%
S225T						1	0,0%			1	0,0%
S225T+pro226_pro232del	1	1	100,0%					1		1	100,0%
S3C	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
T293N	1	2	50,0%			2	0,0%	1		4	25,0%
V252A				2		2	100,0%	2		2	100,0%
V252L	1	1	100,0%					1		1	100,0%
V252M	3	3	100,0%	1		1	100,0%	4		4	100,0%
V59A	1	3	33,3%					1		3	33,3%
V59G						1	0,0%			1	0,0%
V59M	47	51	92,2%	3	1	5	60,0%	50	1	56	89,3%
W68G	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
W86G	1	1	100,0%	1		1	100,0%	2		2	100,0%
Y330C	2	2	100,0%	1		1	100,0%	3		3	100,0%
Y330S	2	2	100,0%	1		1	100,0%	3		3	100,0%
Total	329	373	88,2%	77	4	103	74,8%	406	4	476	85,3%

Annexe 3 : Evolution sous traitement par SU de l'examen neurologique des patients atteints de diabète néonatal avec symptômes neurologiques : revue de la littérature

Premier auteur de l'article	Date de publication	Patients avec symptômes neurologiques	DEND/iDEND	Test utilisé	examen après traitement Mx (Mois x)	nb succès	nb total	mutation	gène	âge du traitement (mois)	dose de SU (mg/kg/j)
Slingerland	nov.-06	1	iDEND	clinique, BSID II	progrès psychomoteurs, tonus	1	1	V59M	KCNJ11	23	0,41
Tonini	sept.-06	1	DEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	V59M	KCNJ11	108	0,18
Masia	mai-07	1	DEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	G334D	KCNJ11	168	1,14
Sumnik	oct.-07	2	DEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	Q52R	KCNJ11	48	0,8
			DEND	EEG	pas d'efficacité	0	1	I296L	KCNJ11	240	2
Bahi-Buisson	sept.-07	1	DEND	clinique	diminution fréquences des crises convulsives progrès psychomoteurs, langage	1	1	C166F	KCNJ11	5	0,75
Shimomura	sept.-07	1	DEND	EEG	diminution fréquences des crises convulsives progrès motricité globale, interactions sociales, tonus	1	1	I167L	KCNJ11	36	2,3
Gurgel	nov.-07	1	iDEND	Clinique, tests neuropsychy	progrès langage, mémoire	1	1	G53D	KCNJ11	300	0,68
Mlynarski	nov.-07	1	iDEND	clinique, DSMIV pour TDAH WPPSI-R test	progrès psychomoteurs, tonus, diminution nombre de critères TDAH, passage QI 57 à 71	1	1	H46L	KCNJ11	72	0,62
Slingerland	mars-08	1	iDEND	clinique BSID	progrès langage, interactions sociales, autonomie, motricité globale et fine BSID de 29 mois avant à 39 mois à M6 du traitement	1	1	V59M	KCNJ11	143	1,22
Koster	mars-08	1	iDEND	clinique	progrès motricité globale, posture, coordination, marche, tonus (cf vidéos supplementary data)	1	1	G53D	KCNJ11	324	0,58
Della Manna	nov.-08	1	DEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	C166Y	KCNJ11	48	1,5
Mohamadi	mai-10	1	iDEND	clinique stanford Binet-V Test of intelligence, preschool language scale-II etc.	progrès comportemental, attention, langage, autonomie dans activités quotidiennes	1	1	V59M	KCNJ11	183	1,45
Zwaveling	févr.-11	1	DEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	I49F	ABCC8	5,5	1,6

Premier auteur de l'article	Date de publication	Patients avec symptômes neurologiques	DEND/iDEND	Test utilisé	examen après traitement Mx (Mois x)	nb sucès	nb total	mutation	gène	âge du traitement (mois)	dose de SU (mg/kg/j)
Fanciullo	avr.-12	1	iDEND	clinique WISC-R	progrès tonus, coordination motrice, praxie, langage, attention	1	1	L213P	ABCC8	150	1,2
Dupont	juin-12	1	iDEND	clinique	pas d'efficacité	1	1	R201C	KCNJ11	144	0,8
Shah	oct.-12	8	iDEND	Beery-Buktenica	score > 70 si traitement introduit avant 12 mois	1	1	V59M	KCNJ11	4	NC
			iDEND	developmental test of Visual-Motor Integration	score <50 soit >-3DS de la moyenne si introduit après 15 mois	1	1	V59M	KCNJ11	9	NC
			iDEND			1	1	V59M	KCNJ11	2	NC
			iDEND			0	1	V59M	KCNJ11	15	NC
			iDEND			0	1	V59M	KCNJ11	22	NC
			iDEND			0	1	V59M	KCNJ11	33	NC
			iDEND			0	1	V59M	KCNJ11	178	NC
Battaglia	déc.-12	1	DEND	WISC-R, VMI	progrès PIQ, VMI, tests de coordination	1	1	S225T	KCNJ11	154	NC
Itoh	janv.-13	1	iDEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	V59A	KCNJ11	2,5	2
Oka	juin-14	1	iDEND	clinique	progrès tonus, marche	1	1	V59M	KCNJ11	17	0,3
				quotient de développement du Enjoji scale	quotient de développement: avant traitement 67 à 21 mois versus 91 à 34 mois après traitement						
Singh	déc.-14	1	DEND	clinique	arrêt des crises convulsives,	1	1	Q52R	KCNJ11		2

Premier auteur de l'article	Date de publication	Patients avec symptômes neurologiques	DEND/iDEND	Test utilisé	examen après traitement Mx (Mois x)	nb succès	nb total	mutation	gène	âge du traitement (mois)	dose de SU (mg/kg/j)
Peña-Almazan	avr.-15	1	DEND	clinique	arrêt des crises convulsives, progrès motricité globale	1	1	R50P	KCNJ11	78	1,9
Takeda	oct.-15	1	iDEND	clinique	progrès de tonus, coordination, langage	1	1	V857G	ABCC8	36	0,6
Beltrand	nov.-15	17	DEND	clinique	Progrès motricité globale et motricité fine chez >4ans: progrès tonus, attention visuelle, latéralité, conception gestuelle, fonctions exécutives, praxie, conception visuospatiale chez <4ans: progrès tonus passif, motricité globale et fine, attention	1	1	R201H	KCNJ11	NC	NC
			iDEND	NP-MOT		1	1	G228A	KCNJ11		
			iDEND	EEG		1	1	E227K	KCNJ11		
			iDEND	EMG	1	1	E292G	KCNJ11			
			iDEND		Pas de progrès de langage, sociabilité, QI	1	1	H186D	KCNJ11		
			iDEND			1	1	I182T	KCNJ11		
			iDEND			1	1	Q51G	KCNJ11		
			iDEND			2	2	R201C	KCNJ11		
			iDEND			1	1	V59M	KCNJ11		
			iDEND			5	5	R201H	KCNJ11		
			iDEND			1	1	R1183W	ABCC8		
			iDEND		1	1	R1380H	ABCC8			
Globa	nov.-15	1	iDEND	clinique	pas d'efficacité	0	1	V324M/ R1394L	ABCC8	57	0,54
Hashimoto	sept.-16	7	DEND	clinique	arrêt des crises, progrès moteurs et cognitifs	1	1	T293N	KCNJ11	3	2,6
			iDEND	EEG	progrès moteurs	1	1	R50P	KCNJ11	12	0,9
			iDEND		progrès langage	1	1	V59M	KCNJ11	6	0,9
			iDEND		progrès langage	1	1	R201C	KCNJ11	3	0,2
			iDEND		pas d'efficacité	0	1	V59M	KCNJ11	30	0,7
			DEND		pas d'efficacité	0	1	V59A	KCNJ11	2,4	2
			iDEND		progrès globaux	1	1	G53D	KCNJ11	9	0,1

Annexe 4 : Efficacité sur l'examen neurologique du traitement par SU des patients atteints de diabète néonatal monogénique en fonction des mutations génétiques: données extraites d'une revue de la littérature

Mutations KCNJ11	succès	total	taux de succès
C166F	1	1	100,00%
C166Y	0	1	0,00%
E227K	1	1	100,00%
E292G	1	1	100,00%
G228A	1	1	100,00%
G334D	0	1	0,00%
G53D	3	3	100,00%
H186D	1	1	100,00%
H46L	1	1	100,00%
I167L	1	1	100,00%
I182T	1	1	100,00%
I296L	0	1	0,00%
Q51G	1	1	100,00%
Q52R	1	2	50,00%
R201C	4	4	100,00%
R201H	6	6	100,00%
R50P	2	2	100,00%
S225T	1	1	100,00%
T293N	1	1	100,00%
V59A	0	3	0,00%
V59M	9	15	60,00%
TOTAL	36	49	73,47%

Mutations ABCC8	succès	total	taux de succès
I49F	0	1	0,00%
L213P	1	1	100,00%
R1183W	1	1	100,00%
R1380H	1	1	100,00%
V324M/R1394L	0	1	0,00%
V857G	1	1	100,00%
Total	4	6	66,67%

Traitement par sulfamides hypoglycémiant dans le diabète néonatal : efficacité selon le génotype, particularités des anomalies du chromosome 6

Contexte: Le diabète néonatal (DN) peut être dû à des mutations de canaux potassiques ATP-dépendants par mutation des gènes KCNJ11 ou ABCC8. Les sulfamides hypoglycémiant (SU) peuvent traiter le DN par stimulation de l'insulinosécrétion. Méthodes: Nous avons conduit une méta-analyse des articles décrivant les patients traités par SU pour un DN monogénique ainsi que les analyses de sensibilité in vitro aux SU des canaux potassiques mutés, afin de déterminer le taux de succès thérapeutique des SU chez ces patients. En parallèle de la revue de la littérature, nous avons décrit 3 cas cliniques de patients atteints de DN par anomalie du chromosome 6 pour déterminer l'efficacité des SU chez les patients ayant un diabète néonatal par anomalie du chromosome 6. Résultats: 409/473 patients ont obtenu contrôle glycémique satisfaisant sous SU parmi lesquels 329/373 porteurs de mutations KCNJ11 et 64/76 porteurs de mutation ABCC8. 42 mutations différentes des gènes KCNJ11 et ABCC8 codent pour des canaux potassiques sensibles in vitro aux SU. 11/11 patients de la littérature ayant un DN par anomalie du chromosome 6 ont été traités avec succès ainsi que 2/3 des cas que nous avons rapportés. Conclusion: Les SU constituent un traitement efficace et sécuritaire du diabète néonatal monogénique par mutation des gènes KCNJ11, ABCC8 mais aussi par anomalies du chromosome 6. La production d'une forme galénique adaptée à la population pédiatrique est à promouvoir.

Mots clés : diabète néonatal, sulfamides hypoglycémiant, diabète monogénique, efficacité, sécurité, méta-analyse, chromosome 6

Sulfonylurea treatment in neonatal diabetes: efficacy according to genotype, specificities of chromosome 6 abnormalities

Neonatal diabetes (ND) can be due to KCNJ11 or ABCC8 mutations (coding for K-ATP channels). Sulfonylurea (SU) can treat monogenic ND. Methods: We made a meta-analysis of articles describing patients treated with SU for a ND and articles studying in vitro SU-sensitivity of mutated channels to determine success rate of SU in ND. We reported 3 cases of patients treated with SU for a ND due to chromosome 6 abnormalities, to determine with a specific literature review, the success rate of SU in patients with ND due to chromosome 6 abnormalities. Results: 409/473 patients obtained a good glycemic control with SU treatment, including 329/373 KCNJ11 and 64/76 ABCC8 mutations carriers. 42 different KCNJ11 or ABCC8 mutations are coding for SU-sensitive mutated KATP-channels. 11/11 published patients and 2/3 of our reported cases had successful SU treatment of ND due to chromosome 6 abnormalities. Conclusion: SU are efficient treatment of ND due to KCNJ11, ABCC8 or chromosome 6 mutations. The availability of a pediatric dosage form would benefit the treatment of neonates and infants.

Keywords : neonatal diabetes, sulfonylureas, monogenic diabetes, efficacy, safety, chromosome 6

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine,
75270 Paris cedex 06**