



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ — LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

ÉTUDE PHÉNOTYPIQUE DE 155 PATIENTS SUSPECTS DE MODY.

Identification des patients éligibles à la poursuite des explorations génétiques

Présentée et soutenue publiquement le 29/10/2012

Par Clara LEROY

Jury

Président : Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe FROGUEL

Monsieur le Professeur Jean-Claude CAREL

Madame le Docteur Isabelle FAJARDY

Directeur de Thèse : Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. LES DIABÈTES DE TYPE MODY : PHYSIOPATHOLOGIE.....	4
a) Les diabètes monogéniques	4
b) Les diabètes de type MODY	7
c) Le diabète MODY de type 2.....	10
d) Le diabète MODY de type 3.....	11
e) Le diabète MODY de type 1.....	14
f) Le diabète MODY de type 5.....	15
g) Le diabète MODY de type 4.....	16
h) Les autres types de diabète MODY	17
i) La classification revisitée	19
2. CONTEXTE SCIENTIFIQUE	20
a) Épidémiologie	20
b) Les critères diagnostiques historiques : avatars du MODY	20
c) Les critères diagnostiques classiques	21
d) Les nouveautés dans les critères diagnostiques	23
e) Les bénéfices de continuellement perfectionner les critères diagnostiques sont nombreux	26
3. LE PROJET SCIENTIFIQUE	29
a) Objectifs de l'étude	29
b) Conception de l'étude	30
1) Plan Expérimental	30
2) Définition de la population étudiée.....	30
3) Critères d'évaluation.....	31
4) Méthode et stratégie d'analyse statistique.....	33
c) Déroulement de l'étude.....	34
1) Lieu de réalisation de l'étude	34
2) Déroulement pratique de la recherche	34
d) Considérations éthiques et légales	37

4. RÉSULTATS	38
a) Évaluation des inclusions.....	38
b) Résultats génétiques – Constitution de Groupes.....	38
c) Évaluation phénotypique : clinique, biologique et en imagerie.....	42
d) Évaluation de la probabilité des patients de présenter un diabète de type MODY	57
5. DISCUSSION.....	64
a) Discussion méthodologique : force et limites de l'étude	64
b) Discussion des résultats en regard des données de la littérature.....	66
1) Résultats génétiques	66
2) Évaluation phénotypique : clinique, biologique et en imagerie	68
3) Évaluation de la probabilité des patients de présenter un diabète de type MODY	79
4) Sujets éligibles à la poursuite des explorations génétiques.....	80
6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	83
7. ANNEXES.....	85
8. BIBLIOGRAPHIE.....	88

INTRODUCTION

Le diabète sucré est caractérisé par une hyperglycémie chronique conséquence d'un défaut d'action de l'insuline sur ses cellules cibles, par sécrétion insuffisante d'insuline ou par réponse inadéquate à une sécrétion suffisante d'insuline. Ces deux mécanismes physiopathologiques sont souvent intriqués (1) Le diabète de type 2, dans la classification de l'ADA (American Diabetes Association), est décrit comme un diabète ne survenant pas dans un contexte d'auto-immunité pancréatique, et ne présentant pas les caractéristiques des autres types de diabète. De nombreux patients sont donc étiquetés diabétiques de type 2 par « défaut » puisqu'il n'est pas mis en évidence de caractéristiques pouvant orienter vers un autre type de diabète. Pour la majorité de ces patients, le diagnostic de diabète n'est pas posé par un un praticien averti de la complexité de cette classification et le bilan étiologique n'est pas réalisé. Ainsi le diabète de type 2 est posé à l'excès, et les autres types de diabètes sont majoritairement sous-estimés.

Les diabètes de type MODY apparaissent dans la classification de l'ADA depuis 2004. Ils y sont décrits comme des diabètes consécutifs à un défaut génétique de l'insulinosécrétion par la cellule bêta pancréatique.

Cette forme de diabète était observée avant même que l'on ne découvre le traitement par insuline. Dans les années 1960, le diabète survenant chez le jeune qui ne présente pas de surpoids (« Maturity-Onset diabetes of the Young ») était rapporté, et de nombreux travaux décrivaient l'efficacité chez ces patients des traitements par sulfamides hypoglycémiant (tolbutamine.) À l'époque, l'intérêt des médecins et chercheurs ne se portait pas sur l'étiologie du diabète (qui était

considérée comme une seule et même entité), mais plutôt sur les thérapeutiques et leur capacité à prévenir l'apparition des complications chez les patients atteints dès le jeune âge. C'est en 1974 que Tattersall (2) souligna pour la première fois le caractère héréditaire (transmission mendélienne) de ces anomalies métaboliques et l'intérêt du diagnostic étiologique, en introduisant l'abréviation MODY. Les anomalies génétiques des principaux types de diabète MODY furent mises en évidence dans les années 1990. La découverte de ces différents gènes a par ailleurs permis d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie du diabète de type 2 (3) (4)

On estime la prévalence du diabète MODY à 2 % dans la population diabétique (tous types confondus.) (5) Cependant, la sous-estimation est importante et évaluée à 80 % au Royaume-Uni (6). Différents gènes ont été identifiés comme responsables de diabète MODY, entraînant un défaut fonctionnel de la cellule β . D'autres gènes sont encore à découvrir et la prévalence des diabètes de type MODY-X (patient présentant un phénotype évocateur d'un diabète monogénique, mais chez qui aucune anomalie de gène n'a pu être mise en évidence) est estimée à 15-20% en Europe. (7)

Tout le challenge, dans l'ère actuelle du diagnostic étiologique, est de distinguer un diabète de type monogénique, d'un diabète de type 2 précoce ou d'un diabète de type 1 « inhabituel » (mode de révélation, ou associé à un phénotype de type2).

En France, 7 centres spécialisés réalisent le diagnostic génétique de certains types de diabètes monogéniques (6 centres ne réalisent que la recherche de mutations des gènes *HNF1A* et *GCK*, le 7ème en Ile de France réalise la recherche des MODY

1-2-3-5, des anomalies du gène de l'insuline et des gènes *ABCC8* et *KCNJ11*.)
(www.orpha.net)

Lille a été un des centres pionniers en matière de génétique des diabètes de type MODY (travail de l'équipe du Professeur FROGUEL) et est devenu depuis 2 ans (Janvier 2010) un des centres référents de diagnostic génétique du MODY (équipe du Docteur FAJARDY). Il convenait donc d'étudier le « profil phénotypique » clinique, biologique, génétique, et d'imagerie des 155 patients suspects de diabète MODY (suivi par les services de diabétologie de la région et dont un échantillon de sang avait été adressé au laboratoire pour cette recherche) et de tenter d'en extraire les patients éligibles à la poursuite des investigations génétiques.

1. LES DIABÈTES DE TYPE MODY : PHYSIOPATHOLOGIE

a) Les diabètes monogéniques

Les diabètes monogéniques résultent de l'anomalie d'un gène intervenant dans la régulation moléculaire de l'insulinosécrétion. Des facteurs « environnementaux » (tels que la grossesse, le surpoids et l'obésité, une infection, un stress organique) peuvent majorer le trouble de la régulation du métabolisme glucidique et ainsi précipiter ou révéler l'anomalie génétique. Cette classe de diabètes contient en particulier :

- **les diabètes de type « MODY »**, mais également
- les diabètes néonataux,
- le diabète mitochondrial,
- les diabètes syndromiques...

Il faut, pour guider le diagnostic étiologique de ces types de diabètes, s'attacher à rechercher une symptomatologie extrapancréatique, en particulier : surdité, anomalies du tractus uro-génital, atrophie optique ou rétinite pigmentaire, neuropathie ou cardiomyopathie, insuffisance pancréatique externe...

➤ Le diabète mitochondrial

Le diabète mitochondrial est consécutif à des mutations de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial. Cette anomalie génétique est responsable d'un

défaut d'insulinosécrétion par dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et donc défaut de synthèse d'ATP. La symptomatologie est dépendante du nombre de mitochondries atteintes par la mutation et du type de cellules atteintes. La transmission est maternelle et la prévalence de 0.1 %. Il existe chez les patients atteints, et leurs apparentés, des éléments cliniques et biologiques en faveur d'une atteinte multiorganique associée au diabète (surdité bilatérale de perception, déficit musculaire, déficit neurosensoriel, myocardiopathie, rétinite pigmentaire...).

➤ Le diabète néonatal

Le diabète néonatal monogénique est défini par un âge de survenue précoce (<6mois), il peut être transitoire (environ 50 %) ou permanent. Il est caractérisé par l'absence d'anticorps du diabète de type auto-immun. Dans la majorité des cas, l'anomalie génétique est de novo, cependant dans 40 % des formes permanentes, l'anomalie génétique est familiale et la transmission est récessive. (8)

Les diabètes néonataux permanents sont dus à des mutations hétérozygotes des gènes *INS*, *KCNJ11* (codant pour la sous-unité Kir6.2 du canal potassique ATP sensible), *ABCC8* (codant pour la sous-unité régulatrice SUR1 du canal potassique ATP sensible), *GCK*.

Les diabètes néonataux transitoires (50 à 60 % des cas) sont dus à des mutations des gènes *KCNJ11*, *ABCC8*, et à une anomalie du chromosome 6q24. Ils peuvent réapparaître dans 60 à 70 % des cas à la puberté (9). Par ailleurs, aucune anomalie génétique n'a pu être mise en évidence pour 30 % de ces diabètes néonataux.

À l'inverse d'autres mutations des gènes cités ci-dessus peuvent être responsables d'hypoglycémies néonatales par activation excessive de l'insulinosécrétion. Il existe en effet, dans ces cas, un hyperinsulinisme, qui n'est pas forcément mis en évidence en regard d'une hypoglycémie biologique. Parmi les gènes responsables des hyperinsulinismes néonataux ou dans l'enfance, on cite classiquement les mutations des gènes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GLUD1*... mais plus récemment des mutations des gènes *HNF1A* et *HNF4A* (gènes impliqués dans les diabètes de type MODY) ont été rapportées. Pour ces nouvelles mutations, l'exploration phénotypique du propositus et de sa famille a permis d'établir qu'elles peuvent être responsables, d'un hyperinsulinisme chez le probant, mais également d'un diabète chez d'autres membres de la famille.

Les mutations des gènes *ABCC8* et *KCNJ11*, codant pour les sous-unités du canal potassique de la cellule bêta, peuvent être des mutations activatrices (responsables dans ce cas d'hyperglycémie par défaut de sécrétion insulinique). Ces formes de diabètes dites néonatales peuvent se révéler tardivement à l'âge adulte. Bonnefond et al (10) ont pu mettre en évidence récemment une mutation du gène *KCNJ11* dans une famille de MODY-X (quatre générations atteintes). Ces diabètes sont sensibles aux sulfonyles, et la mise en évidence de l'anomalie génétique peut permettre l'arrêt de l'insulinothérapie et la mise en place d'un traitement par sulfamides hypoglycémifiants.

Les mutations des gènes *ABCC8* et *KCNJ11* peuvent être à l'inverse « inactivatrices » (responsables alors d'hypoglycémies néonatales.) Dans ce dernier cas, en vieillissant, les patients peuvent au contraire devenir diabétiques, par apoptose des cellules bêta-pancréatiques.

De nouveaux gènes sont actuellement incriminés dans ces diabètes néonataux. Ainsi, Sansbury et al (11) ont pu mettre en évidence, chez 104 patients présentant un diabète néonatal sans étiologie génétique trouvée, une mutation à l'état homozygote du gène *SLC2A2* codant pour le transporteur GLUT2 chez cinq patients. GLUT2, à la surface membranaire des cellules, est un transporteur intracellulaire de glucose, présent dans le foie, le tubule rénal, l'intestin, la cellule bêta pancréatique. Dans les 5 cas rapportés, l'anomalie génétique était responsable d'un petit poids de naissance, et d'un diabète par défaut de sécrétion insulinaire. Cette anomalie est une cause rare de diabète néonatal (4 % des cas) et le diabète est souvent transitoire (16 % de leurs patients présentant un diabète néonatal transitoire), réversible avant 18 mois de vie (12). Les arguments pour penser qu'il existe un défaut de sécrétion insulinaire sont la quantité d'insuline requise pour traiter l'hyperglycémie, le C-peptide, les taux d'insulinémie bas, et l'hypotrophie néonatale (l'insuline étant un facteur de croissance au cours du troisième trimestre de grossesse).

b) Les diabètes de type MODY

Il existe une grande hétérogénéité génétique, moléculaire et phénotypique entre les différents diabètes de type MODY. L'expression phénotypique de ces anomalies génétiques peut être modulée par des facteurs environnementaux (ce qui expliquerait pourquoi, jusqu'à aujourd'hui, il n'a pas pu être mis en évidence de

corrélation génotype/phénotype.) Ces diabètes sont en ce sens parfois même considérés comme des diabètes de type 2 monogéniques (4).

L'hyperglycémie modérée explique que les patients soient asymptomatiques souvent de nombreuses années et que l'anomalie ne se révèle qu'à l'adolescence ou chez de jeunes adultes.

Différents gènes ont été identifiés comme responsables de diabète MODY, entraînant un défaut fonctionnel de la cellule β .

MODY	GÈNE	LOCUS
MODY 1	<i>HNF4a</i>	20q12
MODY 2	<i>GCK</i>	7p13
MODY 3	<i>HNF1A</i>	12q24.2
MODY 4	<i>IPF1</i>	13q12.2
MODY 5	<i>HNF1B</i>	17q21
MODY 6	<i>NEURO D1</i>	2q31.3
MODY 7	<i>KLF11</i>	2p25.1
MODY 8	<i>CEL</i>	9q34.3
MODY 9	<i>PAX4</i>	7q32.1
MODY 10	<i>INS</i>	11p15.5
MODY 11	<i>BLK</i>	8p23.1
MODY X	À découvrir...	

Figure 1 : Gènes impliqués dans les différents diabètes de type MODY

Parmi ces gènes, les trois les plus fréquemment touchés sont le gène codant pour la glucokinase (*GCK*), et ceux codant pour les facteurs de transcription HNF1 α et HNF4 α . La répartition des données de prévalence d'anomalies de ces trois gènes est

variable d'un pays à l'autre, en fonction de la politique de dépistage et de parcours de soins.

Au Royaume-Uni, les proportions de mutations des gènes *HNF1A*, *HNF4A* et *GCK* parmi l'ensemble des MODY sont respectivement de 52 %, 10 % et 32 % (6).

En France, les proportions de mutations des gènes *HNF1A*, *HNF4A* et *GCK* parmi l'ensemble des MODY sont respectivement de 20 %, 5 %, et 50 % (13).

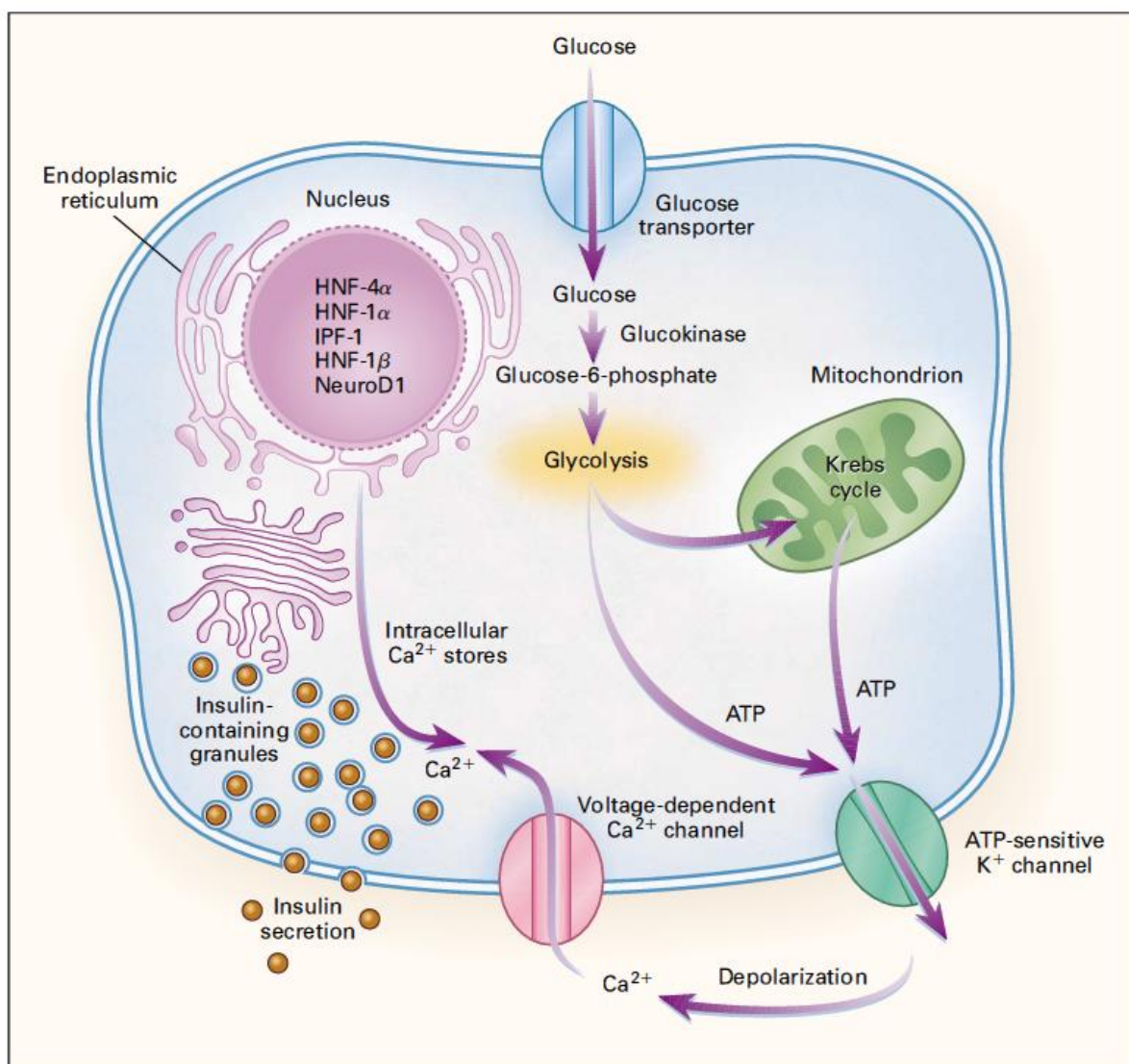


Figure2 : Mécanismes moléculaires impliqués dans les diabètes de type MODY (selon Fajans et al. 2001) (7)

c) Le diabète MODY de type 2

Il est dû à une mutation à l'état hétérozygote du gène codant pour la glucokinase. Cette enzyme catalyse la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate. Elle régule donc le flux glycolytique intracellulaire et par conséquent l'insulinosécrétion par la cellule bêta. Cette enzyme agit comme un « gluco-sensor » et lorsque cette protéine est anormale, le seuil de glycémie cellulaire déclenchant l'insulinosécrétion. D'autre part, la glucokinase joue un rôle important dans la régulation du métabolisme glucidique par l'hépatocyte puisqu'elle favorise la glycogénèse hépatique postprandiale et inhibe la néoglucogénèse hépatique.

Il existe plus de 130 mutations répertoriées du gène *GCK* responsables d'un phénotype de diabète type MODY 2 (7).

Les mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite ont été rapportées dans le diabète néonatal permanent. Certaines d'entre elles sont responsables de morts néonatales précoces. Dans le cas du diabète néonatal permanent, celui-ci est sévère et nécessite une insulinothérapie d'emblée et à vie.(14)(15)(16)

À l'état hétérozygote, le diabète MODY de type 2 se caractérise par une hyperglycémie modérée à jeun, bien contrôlée par les règles hygiéno-diététiques sans traitement médical, une HbA1c modérément augmentée (rarement au-delà de 7 %), et l'absence de survenue au long cours de complications micro et macroangiopathiques. (3) Il est diagnostiqué dans l'enfance ou plus tard, chez les jeunes adultes. Les troubles de la tolérance glucidique ne s'aggravent pas avec le temps. Un traitement par règles hygiéno-diététiques est souvent suffisant.

Les femmes atteintes présenteront dans 50 % des cas un diabète gestationnel. L'hyperglycémie par voie orale chez ces patients montre une élévation modérée de la glycémie (<0.60 g/l) à T120mn.

Pour une mère porteuse d'une mutation du gène de la glucokinase, il existe un retentissement foetal pendant la grossesse :

- Si le foetus est porteur de la mutation, l'hyperglycémie maternelle n'entraîne pas d'augmentation de l'insulinosécrétion chez lui et donc pas de macrosomie. Dans cette situation, si la mère est traitée par insulinothérapie, le foetus souffrira de retard de croissance intra-utérin.
- Si le foetus n'est pas porteur de la mutation, son seuil normal glycémique de déclenchement de l'insulinosécrétion sera responsable d'un hyperinsulinisme et donc d'une macrosomie.

d) Le diabète MODY de type 3

Il est dû à une mutation du gène *HNF1A*, codant pour le facteur de transcription HNF1 α . Une mutation du gène *HNF1A* à l'état hétérozygote est responsable d'une perte de fonction de la protéine. Les mécanismes moléculaires expliquant le retentissement de cette perte de fonction ne sont pas complètement élucidés, mais plusieurs travaux rapportent le rôle de HNF1 α dans la régulation du métabolisme glucidique. HNF1 α est un facteur de transcription qui a pu être mis en évidence dans

différents tissus : le foie, le tubule proximal rénal, le tube digestif, mais également le pancréas. (17)

Les souris déficientes pour *HNF1A* (-/-) présentent une hypercholestérolémie, une hyperphénylalaninémie (par inactivation de la phénylalanine hydroxylase), une glycosurie et phosphaturie anormalement élevées (par défaut de réabsorption du tubule rénal proximal), un défaut de sécrétion insulinaire par les cellules β -pancréatiques en réponse au glucose. (18)

Il existe plus de 190 mutations rapportées de *HNF1A* responsables d'un phénotype de diabète type MODY (7). La plupart des mutations altèrent la stabilité de la protéine, elles sont responsables d'anomalies des différents domaines du facteur de transcription. Certaines des mutations peuvent coder pour des formes de protéines (anormales) qui jouent un effet de « répresseur dominant » sur la protéine codée par l'allèle non muté. (19)

Il n'y a pas a priori de corrélation génotype/phénotype, cependant, les mutations non-sens du gène *HNF1A*, localisées dans le domaine de liaison à l'ADN sont associées à un âge de diagnostic plus jeune (20). Il existe une très grande variabilité phénotypique entre les familles (donc entre les diverses mutations), mais également au sein d'une même famille (21). En revanche, la pénétrance est quasi-complète, elle augmente avec l'âge : 63 % des patients atteints développent le diabète à 25ans, 95 % à 55ans. (22)

L'hyperglycémie à jeun est modérée, mais celle-ci est aggravée lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, témoignant d'un défaut d'insulinosécrétion en réponse à l'afflux de glucose. (23) D'autre part, plusieurs études ont pu montrer

qu'il existe également dans les mutations du gène *HNF1A* (mais également des gènes *HNF1B* et *HNF4A* qui codent pour des facteurs de transcription proches de HNF1 α), une altération de la sécrétion de glucagon et du polypeptide pancréatique. Les troubles de la régulation du métabolisme glucidique s'aggravent avec les années (contrairement aux patients présentant les mutations du gène *GCK*.) Le traitement par sulfamides hypoglycémiants est efficace et représente la thérapeutique initiale privilégiée. À terme, 30 à 40 % des patients nécessiteront une insulinothérapie (du fait d'un épuisement de leur insulinosécrétion.) Les complications chroniques sont fréquentes dans ce diabète en cas de mauvais équilibre glycémique au long cours. À niveau d'équilibre glycémique et d'années d'évolution identiques, la fréquence des complications est équivalente à celle des diabétiques de type 2 (21).

Des mutations du gène *HNF1A* codant pour le facteur de transcription HNF1 α sont responsables du développement d'adénomes hépatiques. (24) Ainsi, il existe dans le diabète MODY 3 une adénomatosose hépatique dont le risque de dégénérescence carcinomateuse est extrêmement faible. Le risque hémorragique par contre est équivalent à celui des adénomes d'autres étiologies. Il est généralement recommandé une surveillance annuelle de l'IRM hépatique. Les mutations de *HNF1A* sont dans ce cas plus souvent localisées dans le codon 206.

Le gène codant pour la CRP est un gène cible de HNF1 α , ce qui pourrait expliquer que les patients MODY 3 présentent un taux de hsCRP plus bas que les patients diabétiques de type 2. (25) (26)

e) Le diabète MODY de type 1

Il résulte de mutations du gène *HNF4A* codant pour le facteur de transcription : HNF4 α . Ce facteur de transcription est présent dans de nombreux tissus, en particulier dans le foie, le rein, le tube digestif et la cellule β -pancréatique. HNF4 α régule la transcription de HNF1 α en particulier dans l'hépatocyte (ce qui explique la ressemblance phénotypique avec les patients présentant un diabète MODY de type 3) (7). Il régule également l'expression de nombreux autres gènes dont ceux intervenant dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique (*GCK*, *GLUT2*, *INS*, *ALDOB*, *L-PK*, *UCP2*...) (27) (28) (29)

L'anomalie du gène *HNF4A* se manifeste souvent dès la naissance par une macrosomie, et en période néonatale par des hypoglycémies transitoires. HNF4 α fut en effet le premier facteur de transcription rapporté dans les hyperinsulinismes congénitaux par mutations géniques. (30) (31). Ainsi le MODY1 est caractérisé en période néonatale par un hyperinsulinisme, évoluant vers l'altération progressive de l'insulinosécrétion puis le diabète. (32)

20 à 30 % des patients présentant un phénotype de diabète de type MODY avec absence d'une mutation du gène *HNF1A* sont mutés pour *HNF4A* (et leur expression phénotypique est extrêmement proche de celle du diabète MODY de type 3.) (33)
Les troubles de la glycorégulation sont aussi marqués que dans le diabète MODY de type 3, expliquant la fréquence de survenue des complications.

Le traitement par antidiabétiques oraux hypoglycémiants est efficace et doit être proposé dans un premier temps. Cependant le recours à l'insulinothérapie est souvent nécessaire pour obtenir l'équilibre glycémique satisfaisant.

f) Le diabète MODY de type 5

Il est dû à une anomalie du gène *HNF1B* codant pour le facteur de transcription HNF1 β . L'anomalie génétique la plus fréquente est la délétion. Dans 50 % des cas, la mutation est de novo, l'absence d'antécédent familial ne doit donc pas faire éliminer ce type de diabète monogénique, lorsqu'il existe des arguments extrapancréatiques, en particulier rénaux, en faveur. (34) De plus, dans la série de Edghill et al. en 2006, seulement 26 % des patients présentant une anomalie du gène *HNF1B* avaient les critères classiques (« historiques ») du diabète MODY. (35)

Les anomalies de la glycorégulation sont souvent associées à des anomalies rénales (fonctionnelles et morphologiques), des malformations génitales (aplasie vaginale, utérus bicorne, anomalies déférentielles ou épидидymaires (36) (37) (38), et même des anomalies morphologiques pancréatiques (34). Ce diabète de type MODY est souvent classé dans la famille des diabètes de type syndromiques. On parle ainsi de « RCAD syndrome » ou « renal cysts and diabetes syndrome ». L'atteinte rénale est très variable : kystes rénaux (unique ou multiples), rein unique, hypoplasie rénale, syndrome de jonction, néphropathie hyperuricémiant, insuffisance rénale, reins hyperéchogènes...

Au sein d'une même famille, l'expression phénotypique peut être très hétérogène (39). Le diabète peut se révéler de nombreuses années après la mise en évidence des anomalies morphologiques rénales, et même après la survenue de l'insuffisance rénale. Ainsi, dans les deux premières familles rapportées (40) (41) l'âge de survenue du diabète variait de 17 à 39ans. 1/3 à 2/3 des anomalies du gène *HNF1B* sont de novo, et ainsi aucune histoire familiale n'est trouvée dans ces cas. (42)

L'évolution de la fonction rénale se fait vers l'insuffisance rénale chronique, et cela indépendamment de l'équilibre glycémique. On observe alors la présence d'une insuffisance rénale, même en l'absence de protéinurie et de rétinopathie diabétique.

Il a été mis en évidence plus récemment qu'une anomalie du gène *HNF1B* peut être responsable d'anomalies morphologiques macroscopiques des voies biliaires, voire même d'anomalies histologiques de type anomalies de la mécanique ciliaire du cholangiocyte, responsables de choléstases. (43)

Dans le diabète MODY de type 5, le traitement par insulinothérapie est très souvent nécessaire, d'autant plus s'il existe une hypotrophie pancréatique associée.

g) Le diabète MODY de type 4

Il résulte d'une mutation du gène *PDX1*, codant pour le facteur de transcription PDX1 (Pancreatic duodenal homeobox -1) localisé dans les cellules β et δ du pancréas, dans les cellules endocrines duodénales et dans le système nerveux central lors de son développement (44) . Ce facteur de transcription est impliqué dans la régulation

de nombreux gènes du développement pancréatique (45), mais aussi dans la régulation du métabolisme glucidique (*SST*, *GLUT2*, *GCK*, *FGFR1*, gène de la *somatostatine* (46) (47) (48)) en se fixant au niveau de leurs promoteurs.

Une mutation du gène *PDX1* à l'état homozygote est responsable d'une agénésie pancréatique et en conséquence d'un diabète néonatal sévère nécessitant une insulinothérapie d'emblée et à vie. Le premier cas fut décrit en 1993 (49), l'enfant présentait également une insuffisance pancréatique exocrine sévère associée. Ses parents étaient tous deux porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote.

À l'état hétérozygote, l'âge de révélation du diabète semble un peu plus tardif que pour les autres types de MODY, allant de 17 à 67 ans dans la famille rapportée par Stoffers et al. en 1997 (50).

h) Les autres types de diabète MODY

Le diabète MODY de type 6 est dû à une mutation du gène *NEURO D1* (Neurogenic Differentiation 1) codant pour un facteur de transcription qui intervient dans le développement des neurones. Ce facteur de transcription est capable, après hétérodimérisation, de se fixer au niveau du promoteur du gène de l'insuline pour en réguler la transcription. (51) Il existe donc en cas de mutation du gène *NEUROD1*, des anomalies développementales de la cellule β , mais également de son fonctionnement (7)

La description des premières mutations en faisait un des gènes candidats favorisant la survenue du diabète de type 2, avec des patients présentant un phénotype « métabolique » (souvent surpoids ou obésité), expliquant probablement la sous-estimation importante. Sa prévalence rapportée est extrêmement faible.

Les mutations plus « sévères », responsables de la production d'une protéine tronquée, entraînent des troubles de la régulation glucidique marqués (accompagnés de réserves pancréatiques endogènes effondrées) et les patients atteints présentent un phénotype de diabète de type MODY. (52) Ainsi Fajans et al. en 2001 le considèrent comme un des gènes responsables du diabète de type MODY.

Dans le diabète MODY de type 8, dû à une mutation du gène *CEL* (carboxyl-ester lipase), une déficience de la fonction pancréatique exocrine (prouvée par un déficit en élastase fécale) peut être associée à une déficience de la fonction pancréatique endocrine (révélée par un diabète dont l'âge de survenue est variable.) (53). Chez les patients présentant un diabète, l'imagerie abdominale met en évidence des anomalies morphologiques pancréatiques (glande de petite taille.)

Nous ne détaillerons pas dans ce travail les autres types de diabètes MODY qui sont extrêmement rares.

i) La classification revisitée

Glaser en 2003 (54) proposait que ne soit plus utilisé le terme obsolète de diabète MODY, on parle de diabète monogénique, et chacun des gènes impliqués pourrait représenter un « sous-groupe » dans le groupe des diabètes monogéniques.

Les découvertes récentes dans le domaine de la génétique du diabète, et en particulier de ces diabètes monogéniques vont conduire à établir une nouvelle classification, probablement en fonction des résultats génétiques, plus qu'en fonction du phénotype clinique, tel que le suggère Murphy en 2008 (8) . Ainsi, les auteurs proposaient la nouvelle classification suivante (accompagnée d'arbres décisionnels) :

- Diabète survenant avant l'âge de 6 mois : transitoire ou permanent, avec comme principaux gènes incriminés : anomalies du *chromosome 6q24*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *GCK*
- Hyperglycémie modérée à jeun, familiale : par mutation hétérozygote du gène *GCK*
- Diabète familial d'installation précoce : par mutation des gènes *HNF1A* ou *HNF1B*
- Diabète accompagné de manifestations extra pancréatiques ou « Diabètes syndromiques » : RCAD syndrome, diabète mitochondrial, syndrome de Wolfram, syndrome TRMA.

2. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

a) Épidémiologie

La prévalence du diabète MODY est estimée à 2 % dans la population diabétique (tous types confondus.) (5) et souffre d'une importante sous-estimation. Celle-ci est évaluée à 80 % au Royaume-Uni (22).

Au Danemark, on estime à 10 % la prévalence des diabètes de type MODY 3 dans le groupe des patients étiquetés diabète de type 1. (55) La prévalence des diabètes de type MODY dans le groupe des patients diabétiques de type 2 est évaluée à 5 % (56). Une étude récente réalisée par le centre du diabète d'Oxford (57), a trouvé 14 % de mutations *HNF1A* et *HNF4A* parmi 100 patients « étiquetés » à tort diabétique de type 1 ou de type 2. Parmi eux, seulement 47 % présentaient les critères classiques reconnus par les recommandations actuelles devant amener à proposer la recherche d'anomalie génétique.

b) Les critères diagnostiques historiques : avatars du MODY

Les critères classiques utilisés pour définir le diabète de type MODY sont les suivants (58) :

- la survenue d'un diabète chez un enfant, adolescent ou adulte jeune

- de transmission autosomique dominante (contexte d'antécédents familiaux sur au moins deux générations),
- consécutif à un trouble de l'insulinosécrétion, cette dernière étant cependant persistante (non insulinorequérant d'emblée, C-peptide dosable en regard d'une hyperglycémie ≥ 8 mmol/l) est très évocatrice
- en l'absence d'obésité et en l'absence de syndrome métabolique.

c) Les critères diagnostiques classiques

Les critères diagnostiques définis par les recommandations des bonnes pratiques pour la recherche de diabète MODY ont été établis et publiés en 2007 (59).

La recherche d'une anomalie du gène *GCK* est indiquée en cas

- d'hyperglycémie modérée à jeun entre 5.5 et 8 mmol/l, persistante et stable au fil du temps
- d'HBA1c modérément augmentée (rarement excédant 7.5 %)
- d'élévation de la glycémie, à T120 de l'HGPO, < 4.6 mmol/l
- l'absence de parent atteint ou en présence de parents atteints, mais ne nécessitant pas de traitement.

La recherche d'une anomalie du gène *HNF1A*, voire *HNF4A*, est indiquée en cas :

- d'un âge précoce de diabète (≤ 25 ans chez un des membres de la famille)
- capable d'une insulinosécrétion

- d'une histoire familiale évocatrice d'une transmission autosomique dominante (≥ 2 générations atteintes, dont au moins deux avant 40ans)
- d'absence d'anticorps impliqués dans le diabète de type 1
- de glycosurie en regard d'une glycémie <10 mmol/l
- de réponse étonnante aux antidiabétiques oraux hypoglycémiants
- d'absence d'arguments cliniques ou ethniques d'insulinorésistance

Le groupe d'Hattersley (6) mettent en évidence 15 % de mutations du gène *HNF1A* sur l'ensemble des prélèvements de patients suspects de MODY3 qui leur sont adressés. Pour Bellané-Chantelot et al (21), ce « rendement » est de 10 %, et cela en dépit de l'utilisation des critères diagnostiques du diabète de type MODY.

Les Norvégiens (60) évaluent à 50 % le nombre de patients présentant une mutation (d'un des gènes impliqués dans le diabète MODY) sur l'ensemble des prélèvements qui leur sont adressés. Chez les Espagnols, ce chiffre est de 60 % environ (61).

D'autres critères viennent affiner la description classique, afin d'orienter au mieux les cliniciens et biologistes. Aujourd'hui, tous les auteurs s'accordent pour dire que l'âge de découverte, et le délai après diagnostic de mise en route de l'insulinothérapie ne sont plus des critères pertinents pour envisager le diagnostic de diabète MODY. La famille R-W de Fajans (5) en est le meilleur exemple. Le suivi prospectif de l'ensemble de la famille a mis en évidence des moyennes d'âge de révélation du diabète, selon les générations, allant de 20 à 50ans.

d) Les nouveautés dans les critères diagnostiques

Shields et al ont ainsi pu établir en 2011, par un modèle de régression logistique, un calculateur prédictif, déterminant la probabilité pour un individu donné, que son diabète soit un diabète de type MODY (en fonction de paramètres cliniques.) (62) Ce calculateur est disponible en ligne, sur le site suivant : www.diabetesgenes.org. Il prend en compte, pour rendre le résultat, de paramètres uniquement cliniques tels que l'âge au diagnostic, le sexe, le traitement actuel (insuline ou ADO), l'intervalle avant mise en route de l'insulinothérapie (si traitement par insulinothérapie), l'âge actuel, le BMI, l'HBA1c, l'antécédent ou non de diabète chez un des deux parents.

Home

MODY Probability Calculator

****Please note work on this model is still in progress and further validation needs to be undertaken****
This is for use in patients diagnosed with diabetes under the age of 35 and was developed on a European Caucasian cohort.
 Enter the clinical features of the patient in the form below and press the "Calculate Probability" button.

Age at diagnosis (years)	<input type="text"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Currently treated with insulin or OHA?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Time to Insulin Treatment (if currently treated with insulin)	<input type="radio"/> Not currently treated with insulin <input type="radio"/> Within 6 months of diagnosis <input type="radio"/> Over 6 months after diagnosis
BMI (kg/m ²)	<input type="text"/>
HbA1c (%)	<input type="text"/> or mmol/mol <input type="text"/>
Current Age (yrs)	<input type="text"/>
Parent affected with diabetes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Based on the clinical features entered into the calculator, the post-test probability (Positive Predictive Value (PPV)) of your patient having MODY is > % i.e. a 1 in chance or lower of testing positive for MODY

As , this is based on a background prevalence level for MODY⁸ of i.e. a 1 in chance of having MODY.

Further screening tests that can be done prior to genetic testing:

Figure 3 : Calculateur de probabilité en ligne, sur le site www.diabetesgenes.org

Chez les patients n'ayant pas été traités par insulinothérapie dans les 6 mois suivants la découverte du diabète, la probabilité calculée >10 % doit amener à réaliser le dépistage génétique. Chez les patients qui nécessitent un traitement par insuline dès les 6 premiers mois après le diagnostic, la probabilité calculée > 25 % doit amener à réaliser le dépistage génétique.

Les différences phénotypiques rapportées pour différencier un MODY d'un diabète de type 1 sont l'HbA1c plus basse, le sexe féminin, l'antécédent de diabète chez un des parents, et l'âge plus avancé. Les différences phénotypiques pour différencier le

MODY d'un diabète de type 2 sont le BMI plus bas, l'âge plus jeune au diagnostic, le sexe féminin, l'HBA1c plus basse, l'antécédent familial de diabète, de ne pas être traité ni par insuline et ni par sulfamides hypoglycémiants.

Ce modèle améliore la sensibilité diagnostique du diabète de type MODY, puisqu'elle passe de 72 % (avec les anciens critères) à 91 % et la spécificité de 94 % à 91 %.

Cependant cette régression logistique a été faite à partir d'une population de patients diabétiques, uniquement caucasiens et âgés de moins de 35 ans. Ce calculateur ne prend pas en compte les paramètres biologiques importants, habituellement utilisés pour guider le praticien lorsqu'il s'interroge sur la pertinence d'un examen génétique. Ainsi, les prérequis biologiques à la demande d'examen génétique sont le dosage des anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-ilots de Langherans, et l'évaluation de la sécrétion endogène résiduelle par le dosage du C-peptide.

Bellané-Chantelot et al. en 2011 (63) ont eux aussi établi une formule permettant de calculer pour un patient diabétique, dont le phénotype est évocateur de MODY, la probabilité pour que ce diabète soit en effet un diabète MODY3. Le seuil de probabilité au-delà duquel le patient est fortement suspect d'être porteur d'une mutation de HNF1A est de 70%.

$$P = 1/(1 + \exp(2.095 - 0.3263 \times (\text{no symptoms } \S) - 0.2733 \times ((28.05 - \text{age})/5) - 0.0023 \times (25.47 - \text{BMI}) - 0.8416 \times (3 \text{ affected generations or more } \S) - 1.3178 \times (\text{Caucasians } \S) - 0.200 \times (\text{no symptoms } \S) \times (25.47 - \text{BMI})))$$

P : probability of MODY3 diagnosis
 § : 1 if true, 0 otherwise
 age : age at diagnosis (years)
 BMI : body mass index at diagnosis (kg/m²)

Figure 4 : Formule pour calculer la probabilité d'un patient suspect de diabète MODY d'être un MODY3 (63)

L'étude de la population ayant permis d'établir cette formule a souligné que parmi les patients MODY 3 : 40 % ont un âge ≥ 25ans, 28 % ont un BMI ≥ 25kg/m², et 45 % présentent une histoire familiale de diabète sur moins de trois générations.

e) Les bénéfices de continuellement perfectionner les critères diagnostiques sont nombreux

- Un intérêt thérapeutique

Les patients porteurs d'une mutation du gène *GCK* relèvent dans la plupart des cas d'un traitement par règles hygiéno-diététiques seules.

La prise en charge pendant la grossesse des patientes présentant une mutation du gène *GCK* est délicate. Les conséquences fœtales de l'hyperglycémie modérée maternelle dépendent de la présence ou non de la mutation maternelle chez le fœtus (64) (65).

Les patients présentant une mutation des gènes *HNF1A* ou *HNF4A* sont sensibles aux sulfonylurés, au moins dans un premier temps. Ainsi, la mise en évidence d'une

de ces mutations guide le clinicien dans son choix thérapeutique et permet de ne pas traiter par insulinothérapie à l'excès, voire d'arrêter une insulinothérapie chez un enfant qui n'en relève pas.

- Un intérêt pronostique

Les patients porteurs d'un diabète de type MODY n'ont pas le même pronostic en fonction du gène impliqué.

- Un intérêt familial

Dépister une anomalie d'un des gènes impliqués dans le diabète MODY implique un conseil génétique. En effet, du fait de la transmission autosomique dominante, il semble indispensable que les apparentés, après avoir été informés par le propositus, puissent bénéficier d'un diagnostic présymptomatique, et d'un suivi rapproché s'ils présentent une mutation. À l'inverse, les apparentés s'ils ne présentent pas de mutation, ne nécessiteront pas de suivi régulier, le risque devenant alors identique à celui de la population générale.

Les recommandations européennes préconisent, lorsqu'une mutation est mise en évidence chez un propositus et que la causalité en est démontrée, d'utiliser le résultat d'analyse génétique initial pour réaliser le dépistage familial, sans réalisation préalable d'une HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale). Dans le cas du MODY 3, on recommande la réalisation préalable d'une HGPO, puisque la glycémie à jeun peut être longtemps normale, et l'HGPO révéler le trouble du métabolisme glucidique. En pratique, pour les MODY 3 également, lorsque la mutation est mise en évidence chez le propositus, celle-ci est utilisée pour réaliser le dépistage génétique chez les apparentés majeurs symptomatiques ou asymptomatiques. Chez les

apparentés mineurs, la consultation de génétique est imposée par la loi. Le dépistage, dans le cadre du MODY 3 est souvent proposé en période prépubertaire, période lors de laquelle les troubles métaboliques apparaissent souvent.

- Un intérêt financier

La mise en évidence de l'anomalie génétique se fait par séquençage des différents gènes candidats (60) ou par génotypage ciblé lorsque la mutation est connue. Ces techniques coûtent cher et par conséquent, la recherche d'une anomalie génétique doit être guidée par le phénotype clinique.

Le coût pour un séquençage complet du gène chez le proposant est de 707.00 euros pour la recherche de MODY2, 707.00 euros pour la recherche de MODY3, 1382.40 euros pour la recherche des deux. Le diagnostic direct chez un apparenté ou la confirmation sur le deuxième prélèvement pour le propositus coûte 99 euros.

Ainsi, il est nécessaire de déterminer le plus précisément possible le « poids diagnostique » qui peut être attribué à chacun des critères cliniques et biologiques.

3. LE PROJET SCIENTIFIQUE

a) Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Étude rétrospective visant à évaluer le phénotype clinique, biologique, génétique et en imagerie de tous les patients pour lesquels une recherche de diabète MODY 2 et MODY 3 a été réalisée entre 01/2010 et 06/2012 dans le service de biologie moléculaire du CHRU de Lille.

Préciser s'il existe des différences phénotypiques entre les différents groupes de patients.

Objectifs secondaires :

Déterminer si certain des patients ne présentant pas de mutations des gènes *HNF1A* et *GCK* sont éligibles à la poursuite des explorations génétiques (séquençage direct des autres gènes connus pour être impliqués dans les diabètes type MODY, ou même séquençage de l'exome complet à la recherche de mutations des gènes non encore impliqués.)

b) Conception de l'étude

1) Plan Expérimental

Le travail est un travail rétrospectif de recherche en génétique humaine.

2) Définition de la population étudiée

La population est constituée de patients provenant de services de diabétologie adultes ou pédiatriques de la région Nord-Pas-de-Calais (Béthune, Arras, Armentières, Valenciennes, Douai, Lille, Tourcoing, Roubaix, Liévin, Groupe hospitalier de l'institut Catholique de Lille), et également du service de Diabétologie du Centre Hospitalier du Luxembourg.

Critères d'inclusion

- Patients :
 - De tous âges, enfants ou adultes
 - Présentant un diabète d'étiologie non déterminée
 - Présentant des caractéristiques cliniques (dont les antécédents) évocatrices d'un diabète de type MODY
 - Être assuré social

Critères de non-inclusion

- Refus du patient

- Impossibilité de l'information
- Personne incapable de consentir, et ne bénéficiant pas d'un régime de protection juridique (tutelle/curatelle)
- Personnes privées de liberté

Critères d'exclusion secondaire

- Taux d'anticorps du diabète de type 1 (auto-immun) positifs (≥ 2 types d'anticorps)
- Arguments cliniques en faveur d'un autre type de diabète monogénique (exemple : surdité)

3) Critères d'évaluation

Critère principal, permettant de répondre à l'objectif principal :

- Âge actuel — Âge au diagnostic
- Origine ethnique
- Poids de naissance, BMI au diagnostic
- Antécédents personnels de : hypoglycémies néonatales, acanthosis nigricans, surdité
- Histoire familiale de diabète : nombre de générations ayant au moins un patient diabétique, au moins deux sujets diagnostiqués avant 40ans
- Histoire familiale de : surdité, maladie rénale, d'hypoglycémies néonatales, surpoids ou obésité

- Circonstances diagnostiques : syndrome cardinal, diabète gestationnel, découverte fortuite, dépistage familial
- Caractéristiques biologiques au diagnostic : glycémie à jeun, T2h de l'HGPO, HBA1c, AC anti GAD, AC anti IA2, AC anti ilots de Langerhans, typage HLA, réserves endogènes pancréatiques
- Complications micro et macroangiopathiques du diabète
- Maladie rénale anatomique : kystes rénaux, dysplasie rénale ou autre anomalie anatomique (lésion hépatique, anomalie pancréatique, anomalie des organes génitaux chez les femmes...)
- Traitement : au diagnostic, actuel, la nécessité ou non de mise en place de l'insulinothérapie dans les 6 mois suivants le diagnostic
- Résultats de la recherche de mutation dans les gènes *GCK*, *HNF1A*, et de la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

Critères secondaires permettant de répondre aux objectifs secondaires :

- Préciser si les patients présentant une mutation, et ceux n'en présentant pas avaient les critères diagnostiques classiques des recommandations de 2007.
- Évaluer, pour chacun des patients, la probabilité d'avoir un diabète de type MODY selon le calculateur proposé par l'équipe d'Hattersley, et préciser s'il existe une différence entre les différents groupes.
- Évaluer, pour chacun des patients, la probabilité d'être porteur d'une mutation de type MODY 3, selon la formule de Bellané-Chantelot et al.

4) Méthode et stratégie d'analyse statistique

Les variables numériques ont été comparées entre les groupes par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis et les analyses de contrastes ont été effectuées au moyen du test de Tukey-Kramer qui prend en compte la correction pour les tests multiples. Les fréquences des variables qualitatives ont été comparées au moyen du test de Chi2 ou du test exact de Fisher. Dans le cas d'effectifs faibles, les fréquences des variables qualitatives ont été comparées après 100 000 permutations Monte Carlo au moyen du logiciel CLUMP (66). La méthode CLUMP permet des comparaisons robustes de fréquences entre des groupes de variables qualitatives dont certaines présentent des effectifs réduits. Par ailleurs lorsque les comparaisons impliquent plus de deux groupes la méthode CLUMP réalise la recherche du regroupement optimal en une table 2x2 qui maximise la différence de fréquence (recherche de la valeur maximale du chi2), réalisant ainsi des tests post-hoc et proposant un regroupement de groupes sans à priori. Les corrélations entre variables numériques ont été réalisées au moyen du test non paramétrique de Spearman. Les ajustements sur les variables de confusion ont été réalisés par régression multivariée et par régression logistique multivariée selon la nature des variables à expliquer. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel JMP 9.02 Pro (SAS) et le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

c) Déroulement de l'étude

1) Lieu de réalisation de l'étude

Les patients proviennent de services de diabétologie adultes ou pédiatriques de la région Nord-Pas-de-Calais, et également du service de Diabétologie du Centre Hospitalier du Luxembourg.

Les analyses génétiques ont été réalisées par le Dr Fajardy, au centre de Biologie, Pathologie et Génétique du CHRU de Lille, service des marqueurs prédictifs des maladies chroniques.

2) Déroulement pratique de la recherche

Étape 1 : Inclusion des patients

- Vérification des critères d'inclusion par le clinicien et le biologiste (critères évocateurs, fiche de renseignements exigée par le laboratoire (Annexe))
- Information du patient
- Signature du consentement en trois exemplaires
- Prélèvement sanguin veineux réalisé et envoyé au laboratoire (2 tubes EDTA de 5ml)

Étape 2 : Recueil des données cliniques, biologiques et en imagerie des patients

Dans un premier temps, les données cliniques, biologiques et d'imagerie étaient transmises au laboratoire de biologie moléculaire par le clinicien formulant la demande de recherche de mutation génétique. Ces renseignements exigés sont rapportés dans une fiche de renseignements (Annexe).

Dans un second temps, les dossiers des patients qui étaient accessibles ont été étudiés un par un afin de compléter les renseignements exigés dans notre base de données.

Étape 3 : Analyse génétique du prélèvement sanguin

La Recherche de mutation et de délétions ponctuelles des gènes *GCK* et *HNF1A* respecte les étapes suivantes :

- Après extraction de l'ADN, amplification par PCR de chacun des exons, des zones de jonction et de la région promotrice
- Puis chaque produit est soumis au séquençage par la technique de SANGER sur ADN génomique- appareil APPLIED –logiciel Netscape V2.5 (séquences de référence : *GCK* = NM_000162.3, *HNF1A* = NM_000545.5)
- Lorsqu'une anomalie génétique en faveur d'un MODY de type 2 ou 3 est mise en évidence, celle-ci est systématiquement confirmée sur un deuxième prélèvement.
- Lorsqu'aucune mutation ni délétion ponctuelle n'est mise en évidence, recherche de délétions par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) kit MRC P241-B1 (ce kit permet d'identifier des délétions ou insertions d'un certain nombre de MODY 1, 2, 3 et 5 (*HNF1B*)).

La technique du MLPA permet de repérer de larges délétions ou duplications géniques qui ne peuvent être mises en évidence par séquençage de l'ADN. Chez tous les patients « MODY X », l'étude par la technique MLPA doit être réalisée. Chez certains patients, les résultats de cette analyse sont encore en attente.

Étape 4 : Analyse statistique des données, réalisée avec l'aide de F. Vasseur, pôle de Santé Publique, du CHRU de Lille

Durée

Durée de la période d'inclusion : les patients ont été inclus de 2010 à juin 2012.

Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

Les patients bénéficiaient d'un diagnostic étiologique complet de leur diabète. Cette étude génétique permet aux patients et à leur famille de bénéficier d'un conseil génétique.

Notre étude n'imposait aucun prélèvement en supplément de ceux réalisés habituellement chez un patient pour lequel un diabète de type MODY est suspecté, et dont le diagnostic étiologique du diabète est en cours.

Le risque lié à cette étude était celui lié à une ponction veineuse (douleur, hématome, exceptionnelle infection du point de ponction.)

Les tests génétiques prédictifs peuvent avoir un effet néfaste sur le sujet concerné ou l'entourage et cela amène à de nombreuses considérations éthiques (22). Le conseil génétique doit être bien mené, l'information doit être éclairée et la plus juste.

La décision de dépistage doit être prise par la personne concernée ou l'entourage (en cas de mineur ou de personne sous tutelle ou curatelle).

d) Considérations éthiques et légales

Les sujets ont reçu une information complète orale et écrite précisant l'intérêt de l'étude génétique. Un consentement éclairé, signé, a été recueilli pour chaque sujet avant l'envoi du prélèvement sanguin. Le formulaire de consentement a été établi en 3 exemplaires, dont un exemplaire remis au sujet. Le consentement a été signé par le médecin, le sujet et/ou le cas échéant :

- Le patient, assisté par son curateur (en cas de majeur sous curatelle)
- Le représentant légal du patient (en cas de majeur sous tutelle)
- Dans l'ordre : la personne de confiance définie par la loi du 4 Mars 2002, à défaut, un membre de la famille ou une personne entretenant avec le patient des liens étroits et stables (en cas de personne hors d'état de consentir et n'étant pas protégée par une mesure de curatelle ou tutelle).

4. RÉSULTATS

a) Évaluation des inclusions

155 patients pour lesquels un diabète de type MODY était suspecté ont bénéficié de la recherche de mutation des gènes *GCK* ou *HNF1A* entre Janvier 2010 et Juin 2012 dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Parmi les 155 patients, 7 étaient adressés dans le cadre du dépistage familial, suite à la mise en évidence d'une mutation chez un des membres de leur famille.

26 patients (16.7 %) provenaient des services de pédiatrie, 129 (83.3 %) des services de Diabétologie adulte.

b) Résultats génétiques – Constitution de Groupes

35 patients sur 155 présentent une anomalie des gènes *GCK* ou *HNF1A* (soit 22.5 % de notre population.)

Par ailleurs 2 autres patients présentent une délétion du gène *HNF1B* mise en évidence par MLPA (alors que le gène n'était pas recherché en 1^{ère} intention). Ces délétions ont été confirmées au laboratoire du Dr Christine Bellané.

GCK	HNF1A
ex2 c.113 A>C : p. Gln38Pro	ex1 C.2 T>C p Met1. <u>Thr</u> (2 patients)
ex 2 c.123G>A p.Met41Ile	ex 1 c.92 G/A Gly31Asp
ex4 c.386G>A p. Cys129Tyr (2 patients)	ex1 c.98C>Tp.Pro33Leu
ex 4 446 C>T p. Thr149Ile (2 patients)	ex2 c.383T>A p.Ile128Asn
ex 4 449_450 ins CC p.Phe150_Ser151insLeu	ex2 c.392G>A R131Q (2 patients)
ex5 c.562G>A p.Ala188Thr	ex3 p .Arg229Gln (2 patients)
ex5 c.572G>T p Arg191Leu (5 patients)	ex4 p.Arg271Gln
ex 7 c.683C>T p. Thr228Met	ex 4 Ala276Asp (3 patients)
ex7 c.827T>C p .Leu276Pro	del ex 4 732-733 AG p.Ser247fs
	ex4 c.779C>T Thr260Met
	ex 6 c.1118G>T p.Ala373Gly
	del ex 7 p.Gly453Ala <u>fs</u> X
	c.812 G>A, p.Arg271Gln
	délétion <i>HNF1A</i> (2 patients)

Figure 5 : Anomalies détectées dans les gènes *GCK* et *HNF1A* dans notre série (toutes ces variations génétiques ont été antérieurement rapportées dans la littérature)

Parmi les patients « Mutés » :

- 15 présentent une mutation du gène *GCK* (41.6 % de l'ensemble des patients présentant une mutation, 9.6 % de notre population globale)

- 20 présentent une anomalie (mutation ou délétion complète) du gène *HNF1A* (55.5 % de l'ensemble des patients présentant une mutation, 12.9 % de notre population globale)
- 2 présentent une anomalie (mutation ou délétion complète) du gène *HNF1B*

Parmi les patients « Mutés », 1 présente l'association d'une mutation du gène *GCK* et d'une mutation du gène *HNF1A* (chacune de ces deux anomalies de gènes a été antérieurement rapportée dans la littérature). La mutation faux-sens du gène *HNF1A* de ce patient (ex 6 c.1118G>T p.Ala373Gly) est décrite comme associée à un âge plus précoce de déclaration du diabète. La mutation faux-sens du gène *GCK* chez ce patient (ex 7 c.683C>T p.Thr228Met) a été publiée comme potentiellement pathogène, mais également répertoriée comme polymorphisme (www.1000genomes.org).

La méthode de MLPA a permis de mettre en évidence une délétion chez 3 patients dont la recherche par séquençage des gènes *GCK* et *HNF1A* était négative. Parmi eux, un patient s'est vu découvrir une délétion du gène *HNF1B*, les deux autres présentaient une délétion du gène *HNF1A*.

Pour finir, il n'a été mis en évidence aucune anomalie des gènes *GCK* et *HNF1A* chez 119 patients (soit 76.7 %)

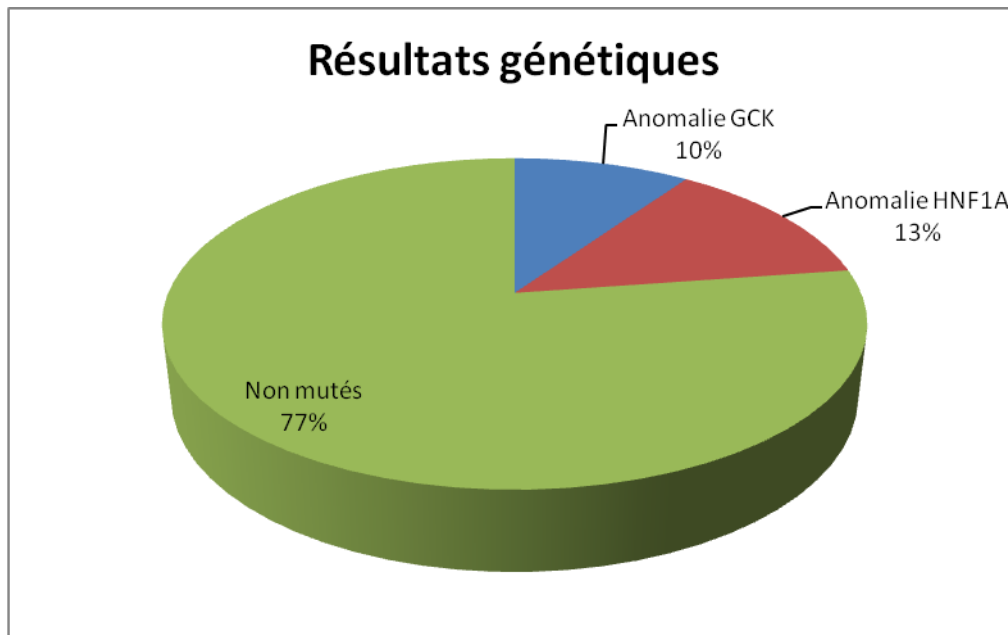


Figure 6 : Répartition des résultats génétiques sur l'ensemble de la population étudiée

Après analyse des résultats génétiques, trois groupes sont constitués :

- Un groupe constitué des patients présentant une anomalie au niveau du gène *GCK* (« *GCK+* »)
- Un groupe est constitué des patients présentant une anomalie au niveau du gène *HNF1A* (« *HNF1A+* »)
- Les autres patients constituent un troisième groupe : « Non mutés ».

En raison des faibles effectifs, quand les tests statistiques l'autorisaient, et cela était en accord avec les données de la littérature (ou pourvu d'un intérêt), les patients présentant « *GCK+* » ou « *HNF1A+* » étaient regroupés dans un même groupe « Mutés » : 34 patients sur les 155 présentent une mutation ou une délétion des gènes *GCK*, ou *HNF1A*.

c) Évaluation phénotypique : clinique, biologique et en imagerie

➤ Sexe

Sur l'ensemble de nos patients : 65 sont des hommes (41,9 %), 90 des femmes (58,1 %).

Dans le groupe « GCK+ » : 5/15 sont des hommes (33,3 %), 10/15 des femmes (66,6 %).

Dans le groupe « HNF1A+ » : 7/20 sont des hommes (35 %), 13/20 des femmes (65 %).

Dans le groupe « Non muté » : 52/119 sont des hommes (43,7 %), 67/119 des femmes (56,3 %).

➤ Âge moyen au diagnostic

L'âge au diagnostic du diabète est en moyenne plus jeune dans le groupe des patients « Mutés » que dans le groupe des patients « Non mutés ». Dans le groupe des patients « Mutés », l'âge moyen au diagnostic est de 18.9 ans alors qu'il est de 31.14 ans dans le groupe des patients « Non mutés ». La différence est significative ($p < 0.0001$).

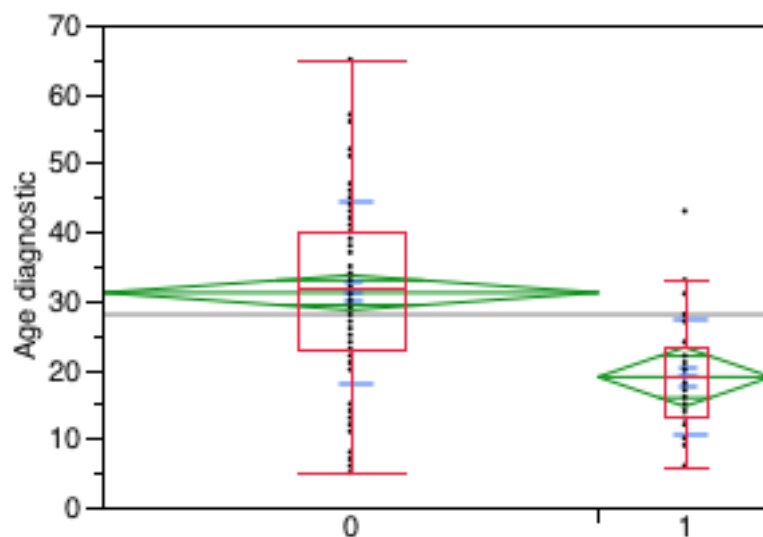


Figure 7: Âge au diagnostic du diabète dans le groupe « Non mutés » (0) et dans le groupe « Mutés » (1)

L'âge moyen au diagnostic dans le groupe « *GCK+* » est de 17.38 ans, et dans le groupe « *HNF1A+* » de 19.94 ans. Cette différence n'est pas significative ($p=0.830$.)

La différence d'âge moyen au diagnostic entre le groupe « *HNF1A+* » et le groupe « Non mutés » est significative ($p=0.0012$.)

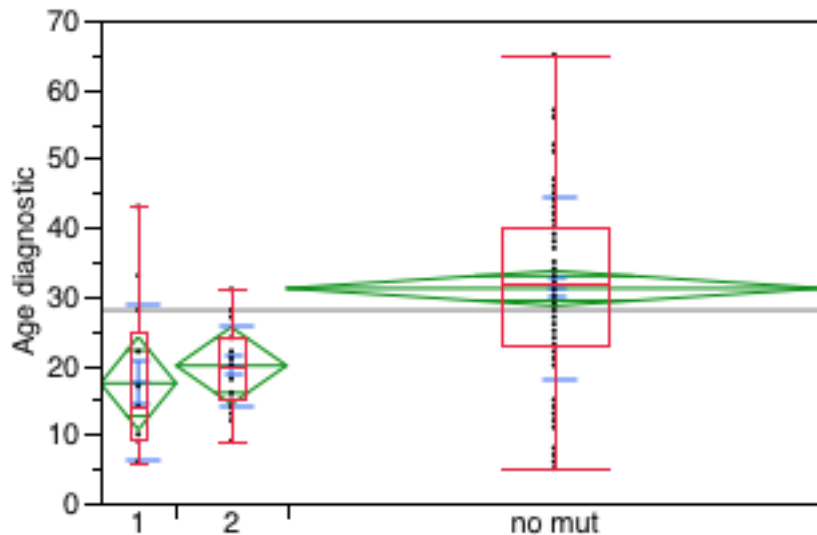


Figure 8 : Âge au diagnostic du diabète dans le groupe « *GCK+* » (1), « *HNF1A+* » (2) et « Non mutés » (no mut)

➤ BMI moyens au diagnostic

Les BMI moyens au diagnostic sont :

- De 19.89 kg/m² dans le groupe « *GCK+* »
- De 22.5 kg/m² dans le groupe « *HNF1A+* »
- De 26.81 kg/m² dans le groupe des « Non mutés »

La différence de BMI entre le groupe des patients « *GCK+* » et « *HNF1A+* » n'est pas significative ($p=0.435$), par contre il existe une différence significative entre

- le BMI moyen au diagnostic des patients « Non mutés » et celui des patients « *GCK+* » ($p=0.0003$)
- le BMI moyen au diagnostic des patients « Non mutés » et celui des patients « *HNF1A+* » ($p=0.0125$.)

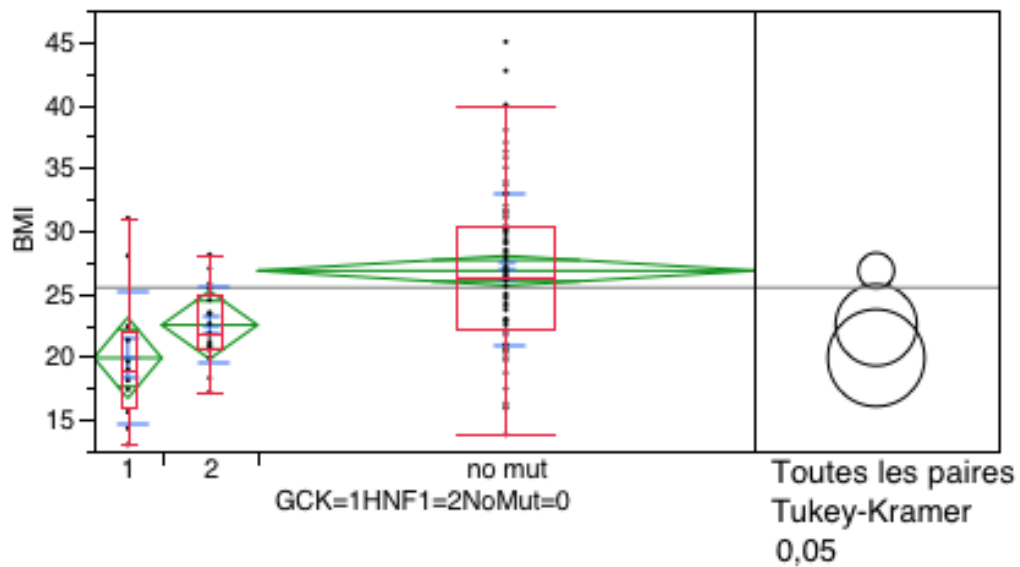


Figure 9 : BMI (en kg/m²) moyens dans chacun des groupes

➤ Critères du syndrome métabolique

Les patients « Mutés » sont moins souvent hypertendus que les patients « Non mutés », la différence est significative ($p=0.034$). Il n'y a pas de différence pour ce qui est de la dyslipidémie ($p=0.19$)

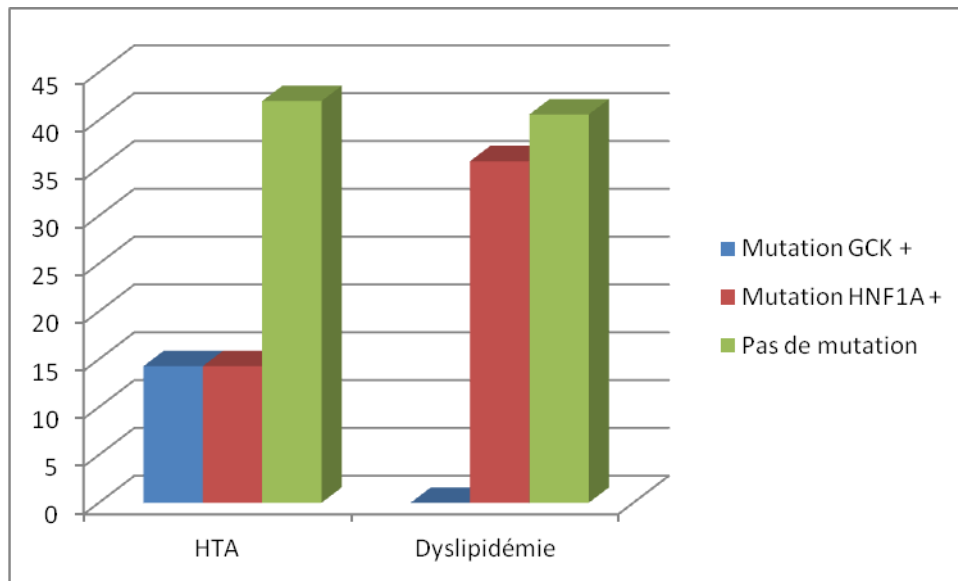


Figure 10 : Présence de critères du syndrome métabolique dans chacun des groupes (%)

➤ Nombre de générations atteintes

100 % des patients « *GCK+* » appartiennent à des familles ayant ≥ 2 générations atteintes, 88 % des patients « *HNF1A+* » appartiennent à des familles ayant ≥ 2 générations atteintes, et 97 % des patients « Non mutés » appartiennent à des familles ayant ≥ 2 générations atteintes.

Dans le groupe « Non mutés », il ya plus fréquemment ≥ 2 générations atteintes que dans le groupe des mutés ($p=0.037.$)

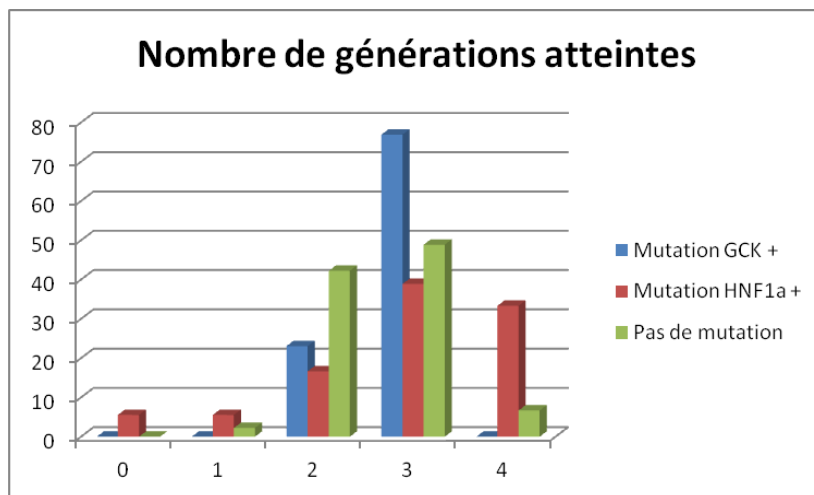


Figure 11 : Répartition (exprimée en %, en ordonnée) du nombre de générations (en abscisse) présentant un diabète au sein de chacun des groupes

➤ Âge au diagnostic du diabète chez les sujets apparentés

Il y a ≥ 2 sujets qui ont présenté leur diabète à un âge précoce (avant 40ans), dans 93.5 % des familles de patients « Mutés », et dans 74.7 % des familles de patients « Non mutés ». La différence est significative ($p=0.0261$.)

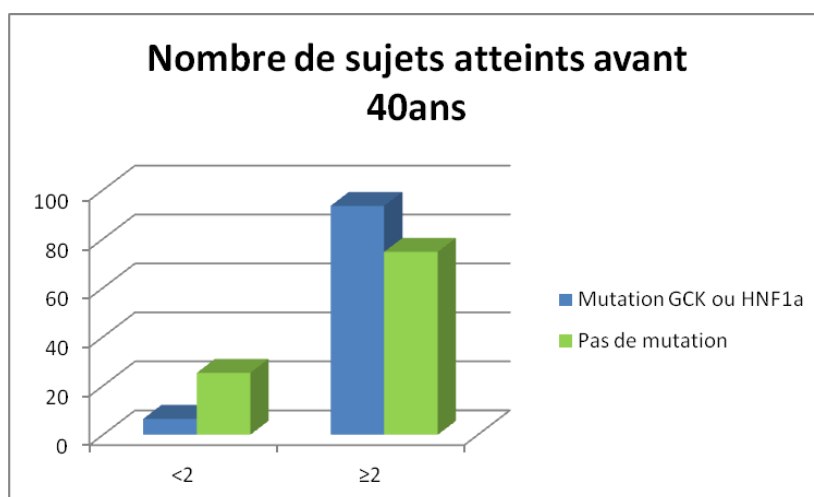


Figure 12 : Répartition (en %, en ordonnée) des nombres de sujets atteints avant 40 ans (en abscisse) au sein d'une famille dans le groupe des « Mutés » vs « Non mutés »

➤ Mode de révélation du diabète

Pour les trois groupes, le mode de révélation le plus fréquent était la révélation fortuite. Dans le groupe des « Non mutés », les patients étaient plus souvent symptomatiques au diagnostic que les patients « Mutés ».

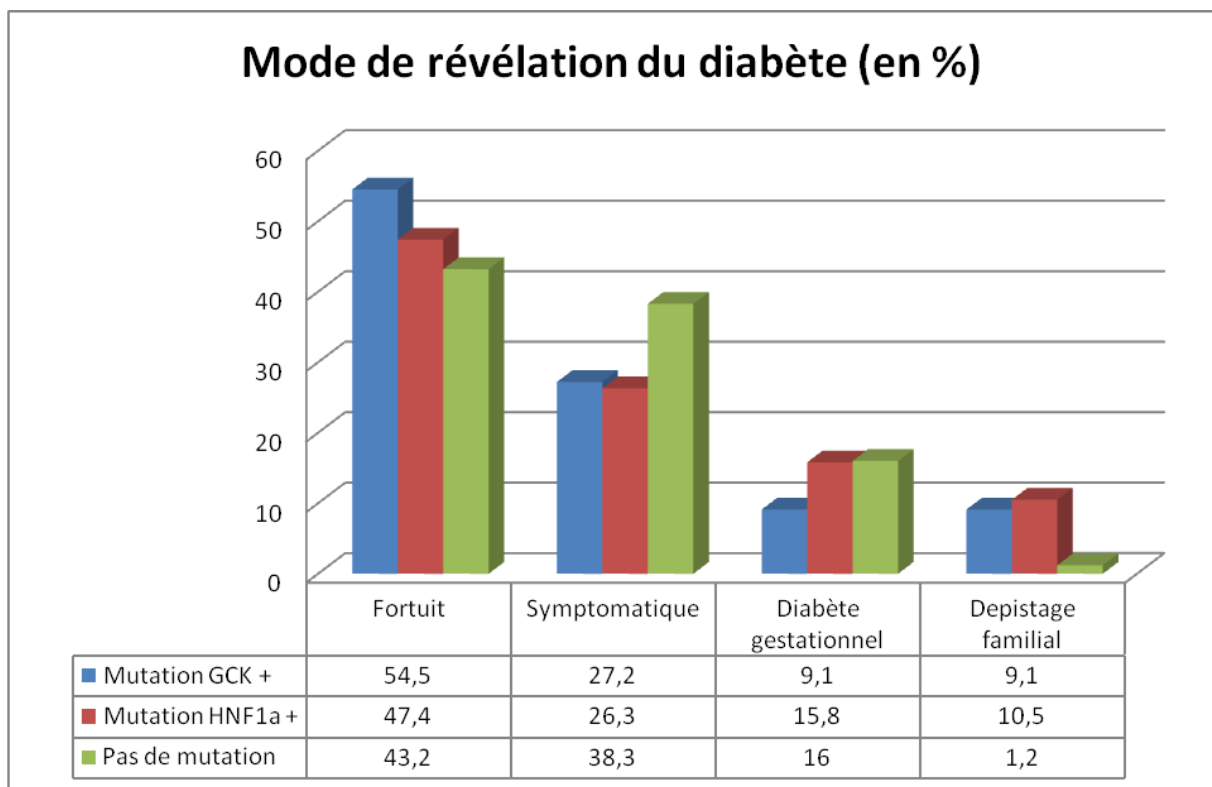


Figure 13 : Pourcentage des modes de révélation du diabète dans chacun des groupes

➤ Glycémie et HBA1c moyennes au diagnostic du diabète

La glycémie à jeun au diagnostic était plus élevée en moyenne

- chez les « Non mutés » (13.59 mmol/l) que chez les « GCK+ » (7.93 mmol/l), et cette différence est significative (p=0.0048)

- chez les « Non mutés » (13.59 mmol/l) que chez les « *HNF1A+* » (10.78 mmol/l), mais cette différence n'est pas significative ($p=0.288$)
- chez les « *HNF1A+* » que chez les « *GCK+* », mais cette différence n'est pas significative ($p=0.41.$)

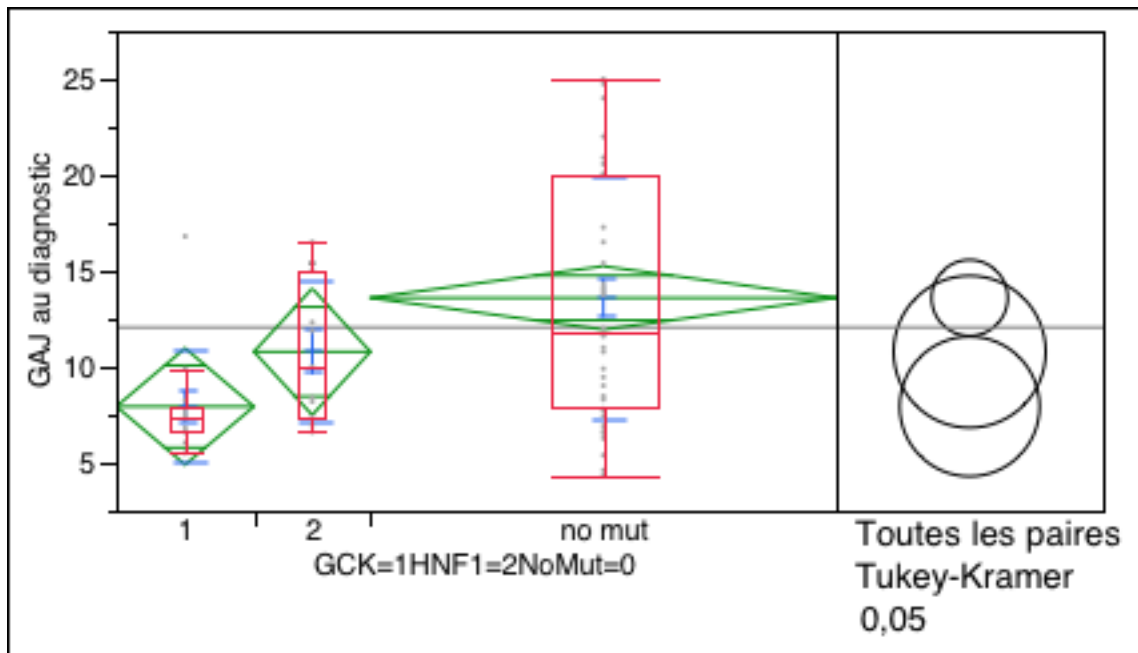


Figure 14 : Taux de glycémies à jeun (en mmol/l) au diagnostic du diabète dans les groupes « *GCK+* » (1), « *HNF1A+* » (2) et « Non mutés » (no mut)

L'HBA1c au diagnostic du diabète était en moyenne plus élevée :

- chez les « Non mutés » (9.43 %) que chez les « *GCK+* » (7.05 %), et cette différence est significative ($p=0.0194$)
- chez les « Non mutés » (9.43 %) que chez les « *HNF1A+* » (8.06 %), mais cette différence n'est pas significative ($p=0.232$)

- chez les « *HNF1A*+ » que chez les « *GCK*+ », mais cette différence n'est pas significative ($p=0.613$).

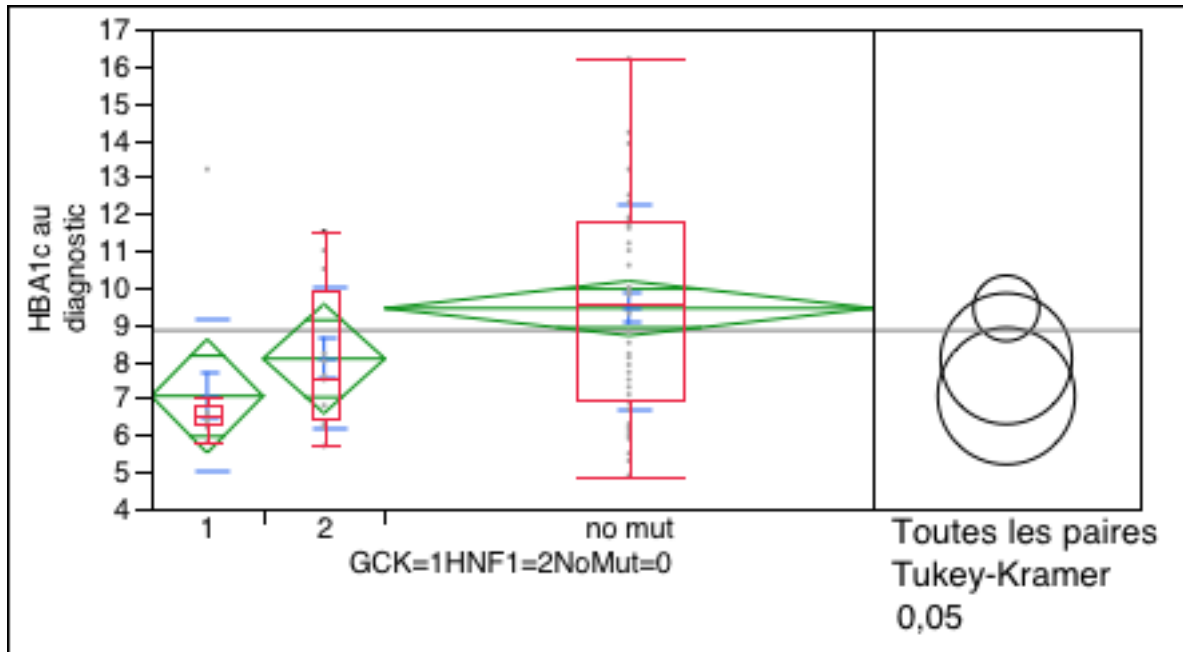


Figure 15 : Taux d'HbA1c (en %) au diagnostic du diabète dans les groupes « *GCK*+ » (1), « *HNF1A*+ » (2) et « Non mutés » (no mut)

➤ Auto-immunité

7 patients présentaient des anticorps positifs. La recherche de mutation a cependant été réalisée puisque des arguments forts en motivaient la demande. Parmi ces 7 patients, 2 présentaient une mutation du gène *HNF1A* (un présente des anticorps anti-GAD et l'autre des anticorps anti-ilots).

Les proportions de patients qui présentent des anticorps ne sont pas différentes entre le groupe des patients « Mutés » et le groupe « Non mutés » ($p=0.648$).

➤ Typage HLA

Les typages HLA de classe II DQ/DR ont été regroupés en 3 groupes : HLA protecteur (protecteur modéré et protecteur fort), HLA neutre, HLA susceptible (susceptible modéré et susceptible fort) pour le diabète de type 1 (diabète de type auto-immun.)

Risque	HLA		
	HLA DRB1	HLA DQA1	HLA DQB1
Risqué élevé	0401, 0402, 0405	0301	0302
	0301	0501	0201
Risque modéré	0801	0401	0402
	0101	0101	0101
	0901	0301	0303
Protection faible à modérée	0401	0301	0301
	0403	0301	0302
	0701	0201	0201
	1101	0501	0301
Protection forte	1501	0102	0602
	1401	0101	0503
	0701	0201	0303

HLA : *human leukocyte antigen*.

Figure 16 : « Risque de diabète de type 1 auto-immun en fonction des haplotypes HLA DR et DQ » (Selon Coutant, EMC, 2011)

Il n'y a pas de différence significative ($p=0.69$) dans le typage HLA entre les patients « Mutés » et les patients « Non mutés ».

➤ Sécrétions pancréatiques endogènes

La sécrétion pancréatique endogène était évaluée par le dosage de l'insulinémie ou du C-peptide en regard de la glycémie (à jeun et postprandiale) chez 102 patients. Cette donnée est donc renseignée par le critère qualitatif : abaissées ou conservées.

Les réserves sont conservées chez 100 % des patients « *GCK+* » (n=6), 63.64 % des patients « *HNF1A+* » (n=11), et 67.16 % des patients « Non mutés » (n=84). Il n'y a pas de différence significative entre ces 3 groupes (p=0.25.)

➤ Complications micro et macroangiopathiques

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes de patients « Non mutés », des « *GCK+* » et des « *HNF1A+* » pour :

- La fréquence de mise en évidence d'une rétinopathie au diagnostic (p=0.99)
- La fréquence de mise en évidence d'une microalbuminurie au diagnostic (p=0.99)
- La fréquence d'une présence actuelle d'une rétinopathie (p=0.40), d'une microalbuminurie (p=0.54), d'une protéinurie (p=0.67), d'une insuffisance rénale (p=0.17), d'une neuropathie (p=0.78), ou d'une atteinte macroangiopathique (p=0.51)

L'étude des complications actuelles a été réalisée après ajustement sur la durée d'évolution du diabète qui peut être facteur de confusion (mais n'a malheureusement pas pu être faite après ajustement sur l'équilibre glycémique, donnée non recueillie.)

On note une tendance à une différence entre les groupes, concernant la présence actuelle d'une insuffisance rénale ($p=0.17$), ce qui nous amène à comparer le groupe des « *HNF1A+* » versus le groupe des « Non mutés » (les études antérieures ayant rapporté que les complications sont quasi-inexistantes chez les patients « *GCK+* ».) Cette tendance est en effet plus marquée lorsqu'on compare les « *HNF1A+* » et les « Non mutés » : les « Non mutés » présentent plus fréquemment une insuffisance rénale (10 patients atteints) que les « *HNF1A+* » (aucun patient atteint) ($p=0.068$).

➤ Anomalies morphologiques rénales

Parmi le peu de patients qui ont bénéficié d'une imagerie abdominale ($n=59$), 10 patients présentent des anomalies morphologiques rénales : kystes, dysgénésie rénale, nephromégalie, syndrome de jonction pyélo-urétérale, angiomyolipomes. Pour la plupart, ces anomalies n'étaient pas rapportées sur la fiche de renseignements envoyée au laboratoire de génétique, mais ont été découvertes lors de l'étude détaillée du dossier du patient.

Les anomalies rénales sont présentes dans 28.57 % (2/7 patients) des cas de « *HNF1A+* », et dans 13.72 % (7/51) des patients « Non mutés ». Cette différence n'est pas significative ($p=0.285$.)

Parmi les 10 patients présentant des anomalies rénales :

- 2 font partie du groupe « *HNF1A+* », et présentent également une anomalie morphologique pancréatique (hypotrophie pancréatique) ou hépatique (adénome hépatique)

- 1 présence une anomalie du gène *HNF1B* (pour ce patient les anomalies morphologiques rénales étaient connues et avaient amené à la demande de recherche d'emblée d'anomalie du gène *HNF1B*, il existait également une dysgénésie pancréatique associée)
- 1 a bénéficié d'une recherche d'anomalie du gène *HNF1B* qui s'est avérée négative
- les 6 autres patients présentent donc des anomalies morphologiques rénales justifiant la recherche d'anomalie du gène *HNF1B*. Nous n'avons pas pu calculer chez ces patients la probabilité selon Hattersley d'être atteint d'un diabète de type MODY. Seulement 1 de ces patients présente les critères historiques de diabète MODY.

-

➤ Anomalies morphologiques hépatiques

5 patients présentent des anomalies morphologiques hépatiques mal caractérisées en imagerie (« plages hypoéchogènes », angiomes multiples ou uniques) :

- 3 sont porteurs d'une mutation du gène *HNF1A*
- 2 dans le groupe « Non mutés », dont un est décédé à 31ans, il souffrait d'une cardiomyopathie hypertrophique, et son examen clinique révélait des pieds creux. L'IRM abdominale avait mis en évidence, en plus d'un « angiome hépatique », une atrophie corporéo-caudale majeure associée. La recherche de cytopathie mitochondriale demandée était négative.

Les anomalies morphologiques hépatiques sont donc présentes dans 42.86 % (3 /7 patients) des cas de « *HNF1A*+ », et dans 3.9 % des patients « Non mutés » (1 /51 patients). Cette différence est significative (p=0.013.)

➤ Anomalies morphologiques pancréatiques

3 patients cités ci-dessus présentent en imagerie une anomalie morphologique pancréatique :

- 1 patient « *HNF1A*+ »
- 1 patient porteur d'une anomalie du gène *HNF1B*
- 1 patient « Non muté »

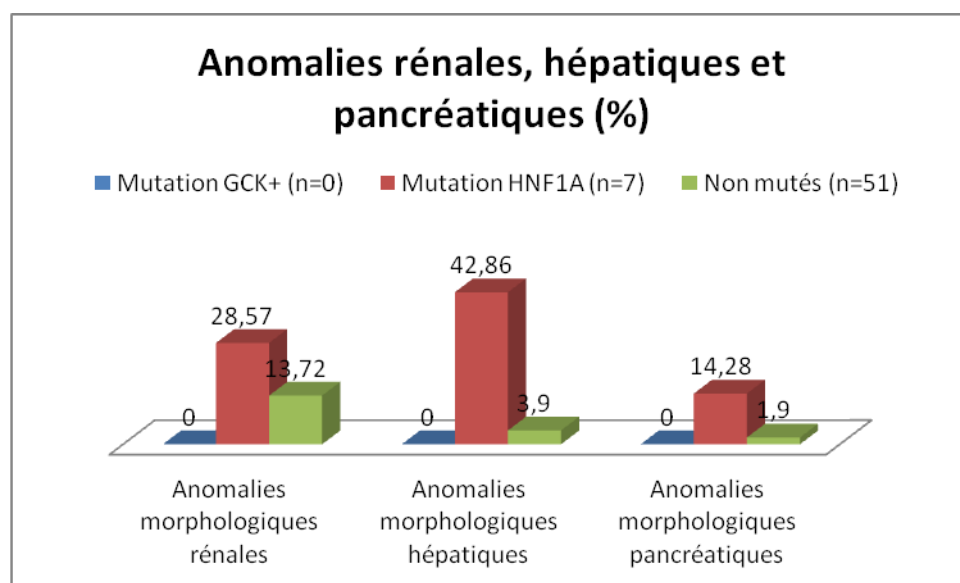


Figure 17 : Pourcentages des anomalies rénales, hépatiques et pancréatiques dans chacun des groupes

	"GCK+"		"HNF1A+"		"Non mutés"	
	n=		n=		n=	
Âge (années)	13	17,38 (6-43)	19	19,94 (9-31)	116	31,14 (5-65)
Sexe (F/H)	15	10 /5	20	13 /7	119	67 /52
IMC (kg/m ²)	12	19,89 (13-31)	17	22,5 (17,2-28,1)	114	26,81 (13,8-45)
HTA (oui/non)	7	1 /6	14	2 /12	100	42 /58
Dyslipidémie (oui/non)	6	0 /6	14	5 /9	96	39 /57
≥ 2 générations atteintes	14	14	18	17	115	110
2 sujets <40ans	14	13	18	17	104	71
GAJ (mmol/l)	14	7,93 (5,5-16,8)	11	10,78 (6,6-16,5)	63	13,59 (4,18-25)
HBA1c (%)	12	7,05 (5,7-13,2)	12	8,06 (5,7-11,5)	63	9,43 (4,9-16,2)
Symptomatique (oui/non)	12	3	19	5	106	37
Réserves (abaissées/conservées)	6	0 /6	11	4 /7	84	24 /60
IR actuelle	5	0	16	0	104	10
Anomalies morphologiques rénales	0		7	2	51	7
Anomalies morphologiques hépatiques	0		7	3	51	2
Anomalies morphologiques pancréatiques	0		7	1	51	1

Figure 18 : Tableau résumant les différentes caractéristiques phénotypiques dans chacun des groupes. « n » est le nombre de patients pour lesquels la donnée était renseignée. Les âges, IMC, GAJ (glycémie à jeun), HBA1c sont exprimés en moyenne, avec les extrêmes précisées entre parenthèses.

d) Évaluation de la probabilité des patients de présenter un diabète de type MODY

➤ Selon les critères historiques et les recommandations de 2007

22.5 % (35patients) présentent les critères cliniques historiques (âge au diagnostic \leq 25ans, BMI \leq 25kg/m², \geq 2 générations atteintes.)

50 % (18 patients) des patients « Mutés » (trois gènes confondus) présentent les critères diagnostiques historiques. Cela signifie que 50 % des patients mutés pour un gène en relation avec un diabète MODY ne présentent pas les critères diagnostiques historiques.

14,3 % (17/119) des patients « Non mutés » présentent les critères diagnostiques historiques.

➤ Selon le calculateur de probabilité proposé sur www.diabetgens.com (62)

La probabilité n'a pu être calculée que pour 59 patients. Pour les autres patients le calculateur n'était pas utilisable en raison de critères phénotypiques « out of range » (55 patients) ou en raison de données non renseignées dans la fiche de renseignements ou dans le dossier médical (41 patients).

La probabilité moyenne de nos patients d'être atteints d'un diabète de type MODY est de 50.86 %.

Le calculateur a pu être utilisé chez :

- 10/15 patients présentant une anomalie du gène *GCK*, leur probabilité moyenne est de 72.89 %
- 11/20 patients présentant une anomalie du gène *HNF1A*, leur probabilité moyenne est de 58.55 % (médiane à 62,4 %), la recherche de mutation était justifiée chez 10/11 d'après la probabilité calculée
- 1/2 patients présentant une anomalie du gène *HNF1B*, sa probabilité est de 35.8 %,
- 38/119 patients « Non mutés », leur probabilité moyenne est de 43.2 % (médiane à 35,8 %).

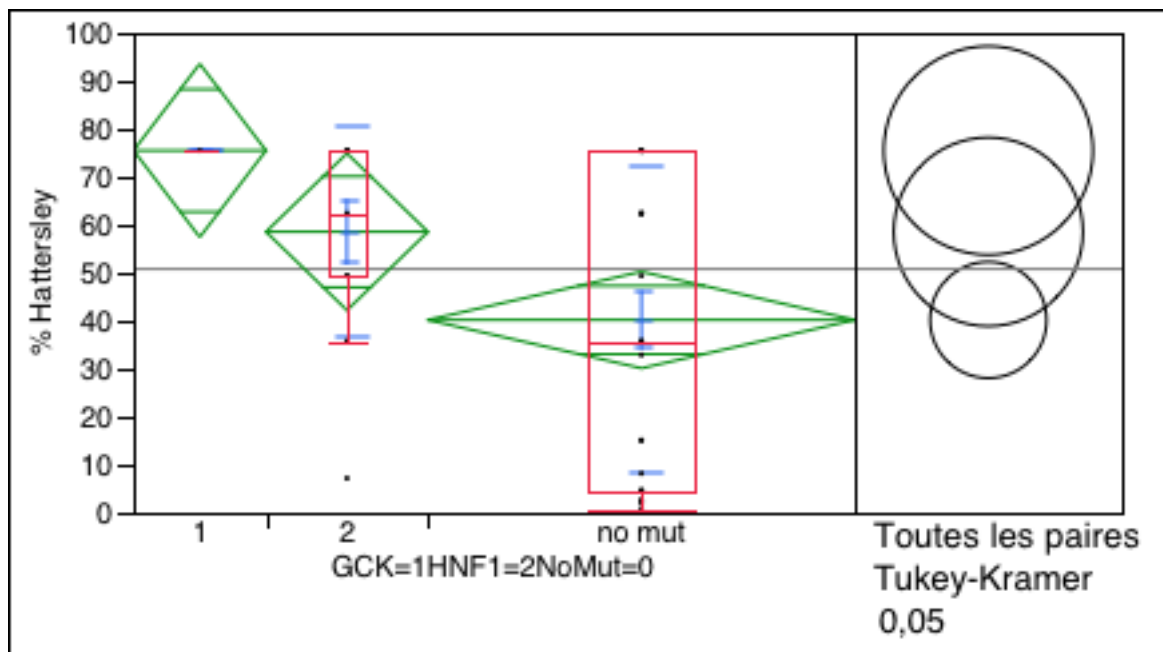


Figure 19 : Probabilités calculées selon le calculateur en ligne (de Shields et al.), d'être atteint d'un diabète MODY, dans chacun des groupes

La différence de probabilité calculée entre le groupe « *HNF1A+* » et « Non mutés » n'est pas significative ($p=0.142.$)

La différence de probabilité calculée entre le groupe « *GCK+* » et « Non mutés » est significative ($p=0.0035.$)

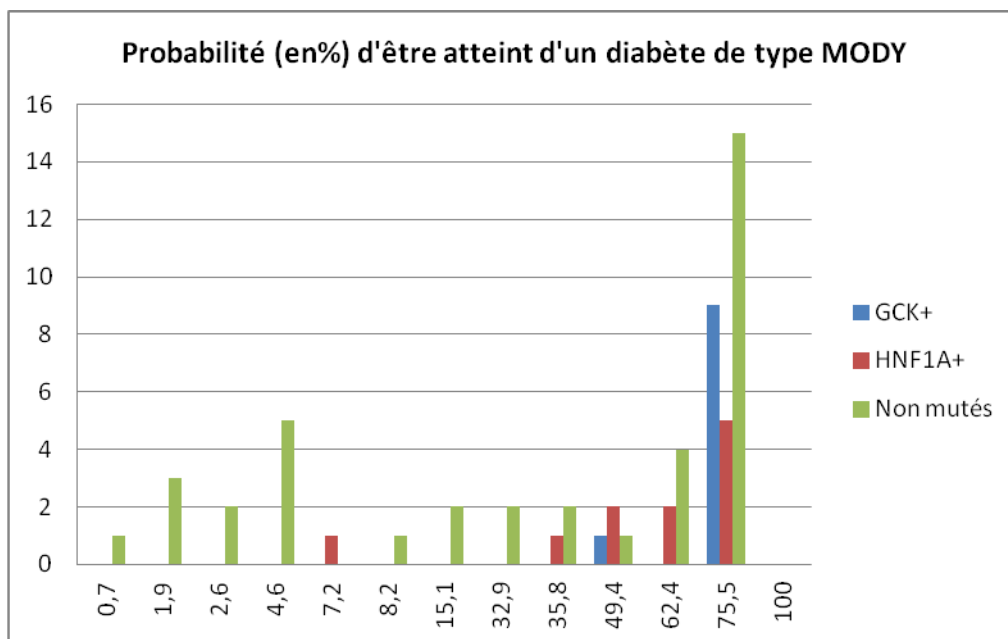


Figure 20 : Répartition des probabilités calculées selon le calculateur en ligne dans les différents groupes.

La recherche de mutation était justifiée chez chacun des patients « *GCK+* » d'après la probabilité calculée.

Pour les patients chez qui le calculateur de probabilité est utilisable, il existe 1 patient « *HNF1A+* » pour lequel il n'était pas recommandé de faire la recherche génétique.

Chez le patient présentant une mutation du gène *HNF1B*, la recherche de mutation était justifiée d'après la probabilité calculée

14/38 des patients « Non mutés » ont une probabilité calculée qui ne justifiait pas la recherche de diabète MODY.

24 patients « Non mutés » sont fortement suspects (probabilité calculée supérieure à 25 %). Aucun de ces 24 patients ne présente une anomalie morphologique rénale, hépatique ou pancréatique susceptible d'orienter la recherche. D'autre part, leur moyenne d'HBA1c est de 6,91 %, leur moyenne d'âge au diagnostic du diabète de 21,08 ans, leur BMI moyen au diagnostic de 24,1 kg/m², tous ont ≥ 2 générations atteintes, et 62,5 % (15/24) ont ≥ 2 personnes atteintes avant 40ans.

➤ Selon la formule proposée par Bellané Chantelot et al.

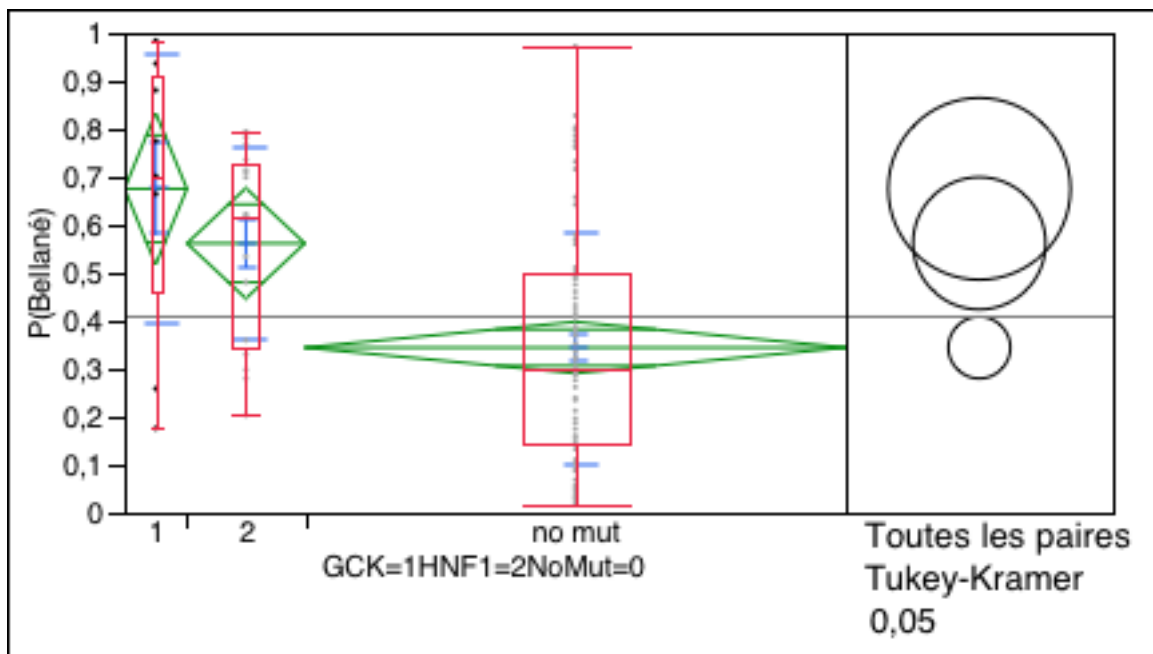


Figure 21 : Probabilité calculée selon Bellané-Chantelot d'être porteur d'un diabète MODY de type 3 dans chacun des groupes

La probabilité calculée est plus élevée dans le groupe « *GCK+* » que dans le groupe « *HNF1A+* », mais cette différence n'est pas significative ($p=0.48$).

La probabilité calculée est plus élevée dans le groupe « *HNF1A+* » que dans le groupe « Non mutés » et cette différence est significative ($p=0.0028$).

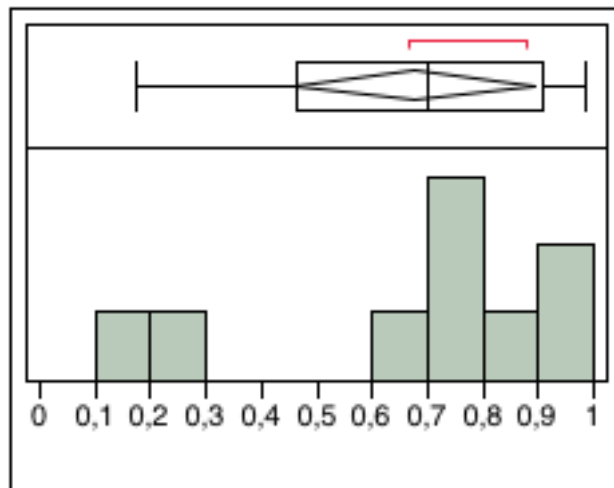


Figure 22 : Répartition des probabilités selon Bellané et al. dans le groupe « *GCK+* ». La médiane de probabilité est à 70 %

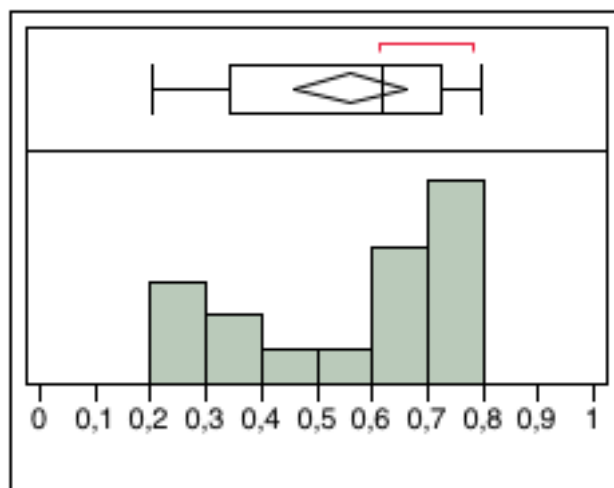


Figure 23 : Répartition des probabilités selon Bellané et al. dans le groupe « *HNF1A+* ». La médiane de probabilité est à 61.9 %

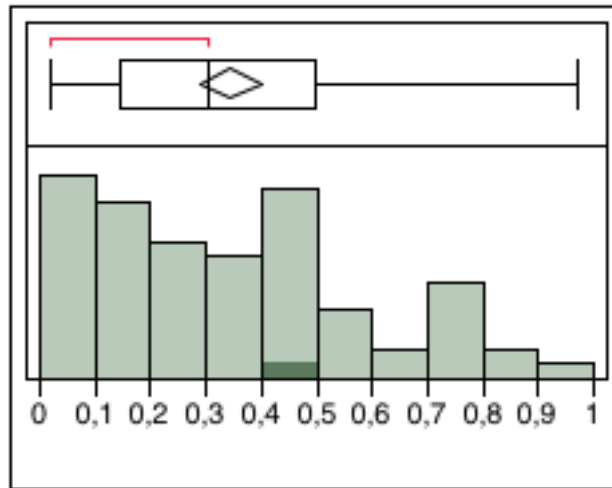


Figure 24 : Répartition des probabilités selon Bellané et al. dans le groupe « Non mutés ».
La médiane de probabilité est à 30.2 %

L'évaluation de l'efficacité de cet outil (du « cut-off » à 70%) dans notre série pour le calcul de la probabilité de présenter un diabète MODY de type 3 est faite par le calcul de la sensibilité et de la spécificité qui sont respectivement à 41 % et 83 % (significativité du Chi2 : <0.01).

- Étude de la corrélation entre les probabilités calculées avec le calculateur de Shields et al. et les probabilités calculées avec la formule de Bellané-Chantelot et al.

Il existe une corrélation entre les probabilités calculées avec le calculateur selon Shields et al. et les probabilités calculées avec la formule de Bellané-Chantelot et al. (p=0.0001).

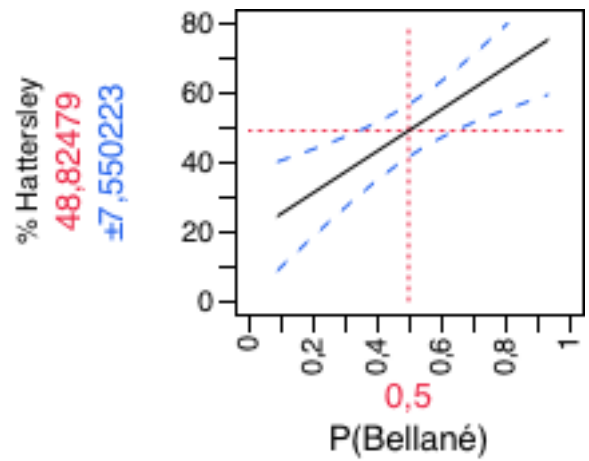


Figure 25 : Corrélation entre les probabilités calculées dans notre série, selon Shields et al.,
 et celles selon Bellané et al

5. DISCUSSION

a) Discussion méthodologique : force et limites de l'étude

Ce travail a permis de colliger les données phénotypiques cliniques, biologiques et d'imagerie, de patients de la région Nord-Pas de Calais, adressés de 01/2010 à 06/2012, pour la recherche d'anomalies géniques responsables d'un diabète de type MODY. Le nombre de patients dans notre série n'est pas négligeable. L'étude minutieuse de chacun des dossiers a permis de trouver des renseignements manquants, et essentiels à notre démarche « pas à pas » de diagnostic étiologique.

Cependant, notre étude est rétrospective et donc caractérisée par les nombreuses données manquantes, quelque soit le service dont le patient est issu. Il a été extrêmement difficile de retrouver les données phénotypiques concernant la découverte et les premières années de la maladie pour certains patients, en particulier ceux pour qui le diagnostic avait été posé des années auparavant et pour qui le suivi n'avait pas été assuré d'emblée par le diabétologue.

L'exploitation de plusieurs critères de la base de données n'a pas pu être possible parce qu'ils n'étaient pas renseignés dans les dossiers des patients : poids de naissance, antécédent personnel ou familial d'hypoglycémies néonatales, le tour de taille, la présence d'un acanthosis nigricans, BMI du père et de la mère, uricémie, magnésémie, stéatorrhée, dosage du CA19.9, recherche en imagerie d'anomalies hépatiques, pancréatiques, rénales, et d'organes génitaux internes.

De plus, l'exploitation des autres critères a été parfois délicate en raison d'effectifs de petite taille (critères renseignés dans peu de dossiers.) Ainsi, l'interprétation des résultats présentés ci-dessus doit être faite avec réserve, du fait des petits effectifs, et cela méritera d'être confirmé par la poursuite de l'étude sur une plus grande série de patients.

Différentes mutations des gènes *GCK* et *HNF1A* ont été détectées, déjà rapportées dans la littérature, mais, en raison de l'effectif insuffisant, ce travail ne permet pas de réaliser d'analyse de corrélation entre les génotypes et les phénotypes. Les patients porteurs d'une mutation du gène *HNF1B* n'ont pas été inclus dans les statistiques, puisqu'on ne peut pas exclure que certains des patients « Non mutés » dans notre série soient des patients présentant un diabète MODY de type 5. En effet, le séquençage de ce gène n'a pas été réalisé pour les sujets de cette étude. Un des deux patients avait été adressé pour recherche spécifique de mutation du gène *HNF1B*, et l'anomalie a alors été mise en évidence à Paris. Pour l'autre patient, la délétion a été mise en évidence de manière fortuite. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, l'anomalie génétique la plus fréquente dans le MODY 5 n'est pas la mutation du gène *HNF1B*, mais une délétion ou une duplication large, qui sont mises en évidence par la technique de MLPA. Les études MLPA sont encore en cours pour beaucoup de nos patients, et il n'est pas exclu que l'on détecte d'autres MODY 5 dans notre groupe.

Dans la majorité des cas, l'évaluation des réserves pancréatiques endogènes était laissée à l'appréciation du clinicien, et les valeurs n'étaient pas rapportées dans la

fiche de renseignements ou dans le dossier. Ainsi, nous ne sommes en possession que d'une évaluation qualitative et subjective, rendant délicate l'exploitation de ce critère.

Pour finir, la durée d'évolution du diabète était très variable d'un sujet à l'autre pouvant aller de quelques mois seulement à plusieurs années, et aucun critère permettant d'évaluer l'équilibre glycémique sur la période d'évolution n'était recueilli. L'interprétation des paramètres portant sur les complications, en particulier les complications actuelles, est rendue impossible par l'absence de suivi de l'équilibre glycémique au cours des années d'évolution du diabète pour chacun des patients.

b) Discussion des résultats en regard des données de la littérature

1) Résultats génétiques

La prévalence des patients « Mutés » dans notre série (22 %) est plus basse que celle rapportée par les Espagnols (60 %) et par les Norvégiens (50 %). La prévalence des patients présentant une mutation du gène *HNF1A* dans notre série (12.9 %) est comparable à celle rapportée par Hattersley (14 %) (6) et Bellané (10 %) (21). Pour notre série, une sélection minutieuse phénotypique était réalisée préalablement à la recherche de mutation, dans un premier temps par le clinicien qui adresse la demande, puis dans un second temps par le biologiste qui critiquait la demande. Cependant, le biologiste, au fait des récentes publications et compte tenu

des critères diagnostiques en pleine « révolution », acceptait de répondre à la demande du clinicien lorsque le patient présentait des caractéristiques phénotypiques évocatrices, même s'il ne répondait pas parfaitement aux recommandations de 2007. On peut penser que dans l'étude espagnole et dans l'étude des Norvégiens les « rendements » rapportés concernent les résultats d'analyses génétiques réalisées depuis une dizaine d'années et donc avant que ne soient remis en question les critères historiques de Fajans et Tattersall (58) (2). Nos analyses génétiques ont été réalisées entre 2010 et 2012, au cœur de ces interrogations. Cela explique probablement le rendement plus bas, mais nous incite également à penser que les patients pour lesquels aucune mutation des gènes *GCK* ou *HNF1A* n'a été mise en évidence, pourraient être des patients d'un autre type de MODY ou des « MODY-X » (anomalie d'un gène non encore mis en évidence.) Toute la problématique était donc d'étudier le profil phénotypique de ces patients « Non mutés » afin de savoir s'ils sont éligibles à la poursuite des investigations génétiques. Au Royaume-Uni, les proportions de mutations des gènes *HNF1A*, *HNF4A* et *GCK* parmi l'ensemble des MODY sont respectivement de 52 %, 10 % et 32 % (6). La prévalence de la mutation *GCK* est plus élevée en France qu'au Royaume-Uni, possiblement en partie du fait de la réalisation plus fréquente du dépistage du diabète par le dosage de la glycémie à jeun. Ainsi, dans notre série, les mutations du gène *HNF1A* représentent 55 %, et les mutations du gène *GCK* 41 %. Ces résultats sont à interpréter avec réserve puisque dans notre étude nous n'avons pas recherché les mutations du gène *HNF4A*, et il existe peut-être plus de deux patients présentant une anomalie du gène *HNF1B* dans notre série.

Parmi les patients « Mutés », 1 présente l'association d'une mutation du gène *GCK* et d'une mutation du gène *HNF1A*. Un cas est rapporté dans la littérature

d'association d'une mutation du gène *GCK* et d'une mutation du gène *HNF1A* (67).
chaque mutation étant respectivement transmise par un des deux parents.

2) Évaluation phénotypique : clinique, biologique et en imagerie

Comme nous l'avons dit auparavant, tout le challenge, dans l'ère actuelle du diagnostic étiologique, est de distinguer un diabète de type monogénique, d'un diabète de type 2 précoce ou d'un diabète de type 1 « inhabituel » (mode de révélation inhabituel, histoire familiale interpellante, association à un phénotype de diabète de type 2...).

Ainsi, les travaux qui tendent à résoudre cette problématique distinguent les deux types de situations :

- Différencier un diabète de type MODY d'un diabète de type 2 précoce
- Différencier un diabète de type MODY, d'un diabète de type 1 atypique.

Notre discussion s'articulera autour de ces deux situations, et s'appuiera plus particulièrement sur le travail récent de Owen et al. (57), présentant leur démarche diagnostique propre à chacune de ces situations.

➤ Différencier un diabète de type MODY d'un diabète de type 2

Dans notre série, la majorité des patients (83,3 %) proviennent des services de diabétologie adulte, pour lesquels tout le challenge actuellement dans le diagnostic étiologique du diabète est de différencier un diabète de type 2 de révélation précoce, d'un diabète monogénique.

Évidemment, les patients diabétiques de type 2 présentent un acanthosis nigricans, des IMC (Indice de Masse Corporelle), tour de taille, taux de triglycérides plus élevés, un taux de HDL-cholestérol plus bas, voire un syndrome des ovaires micropolykystiques pour les femmes. Cependant, les chiffres épidémiologiques du surpoids et de l'obésité rendent délicate l'utilisation de ces critères diagnostiques pour distinguer les deux types de diabètes. Les patients du groupe « Non mutés » présentent des IMC plus élevés que les patients « Mutés ». Cette différence est significative. Même si l'évolution actuelle des IMC dans la population générale doit probablement nous rendre plus souple quant au cut-off d'IMC à utiliser comme critère de sélection, l'IMC moyen du groupe « Non mutés », classe ces patients en « surpoids. » Cela nous amène à nous poser deux questions :

- Est-ce que ces patients du fait de leur surpoids précipitent la révélation d'une anomalie génétique ? Ou
- est-ce que parmi les patients de ce groupe, il en existe un certain nombre qui sont d'authentiques diabétiques de type 2 ?

Il convient, en situation de surpoids chez le propositus, de s'enquérir de manière minutieuse de l'histoire familiale pondérale, et d'évaluer si le diabète au sein de la famille est concomitant ou non au surpoids.

Dans les critères diagnostiques historiques du MODY, l'IMC devait être $\leq 25\text{kg/m}^2$. Dans l'étude de Bellanné et al (20), 28 % des patients présentant un diabète MODY de type 3 ont un BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$. Dans l'étude de Costa et al (61), l'évaluation phénotypique des patients présentant un MODY 2 ou un MODY 3 met en évidence des IMC pouvant s'élever respectivement jusque $30,1\text{ kg/m}^2$ et $26,5\text{ kg/m}^2$. Dans

notre série, l'évaluation phénotypique des patients présentant un MODY 2 ou un MODY 3 met en évidence des IMC pouvant s'élever respectivement jusque 31 kg/m² (13 % des « *GCK+* » ont un IMC > 25 kg/m²) et 28,1 kg/m² (20 % des « *HNF1A+* » ont un IMC > 25 kg/m²).

D'autre part, dans notre série, il existe une grande hétérogénéité dans la population des patients « Non mutés ». On peut penser que les patients présentant un IMC au-delà de 30kg/m² sont de moins bons candidats à la poursuite des explorations à visée génétique. En revanche, pour les patients dont l'IMC est inférieur à 30kg/m², s'ils répondent aux autres critères en faveur du MODY, nous serons tentés de poursuivre les explorations.

Les patients du groupe « Non mutés » présentent des âges plus élevés que les patients chez qui une mutation a été mise en évidence. Cette différence est significative. Cependant, il existe dans notre groupe « Non mutés », une grande hétérogénéité pour le critère âge (5 à 65ans). Cela s'explique par le fait que le recrutement provient essentiellement des services de diabétologie adulte. Les auteurs s'accordent actuellement pour dire que l'âge n'est plus un critère diagnostique, et cela a bien été démontré par le suivi prospectif des différentes générations de la famille explorée par Fajans (5) (âge au diagnostic jusque 50ans.) Dans les critères historiques, un âge ≤ 25ans était requis. L'âge au diagnostic était de > de 25ans dans presque la moitié des patients présentant une mutation du gène *HNF1A* (48 %) et du gène *HNF4A* (44 %) dans la petite série récente des Irlandais (68), dans 37 % des cas présentant une mutation du gène *HNF1A* de la série de Hattersley et al (6), et dans 40 % des cas présentant une mutation du gène *HNF1A*

dans la série de Bèllanné-Chantelot et al (21). Bellanné-Chantelot et al utilisent fréquemment l'âge ≤ 40 ans dans leurs études (69).

Owen et al utilisent dans leur étude récente un âge limite ≤ 45 ans s'il n'existe pas de syndrome métabolique, ou ≤ 30 ans lorsqu'il existe un syndrome métabolique (cf. Flowchart ci-dessous) (57). D'autre part, dans cette situation clinique de « patients au phénotype clinique de diabète de type 2 », les auteurs s'assurent au préalable que les anticorps anti-GAD sont négatifs, et que le C-peptide est dosable. Ces deux critères seront discutés dans le prochain chapitre.

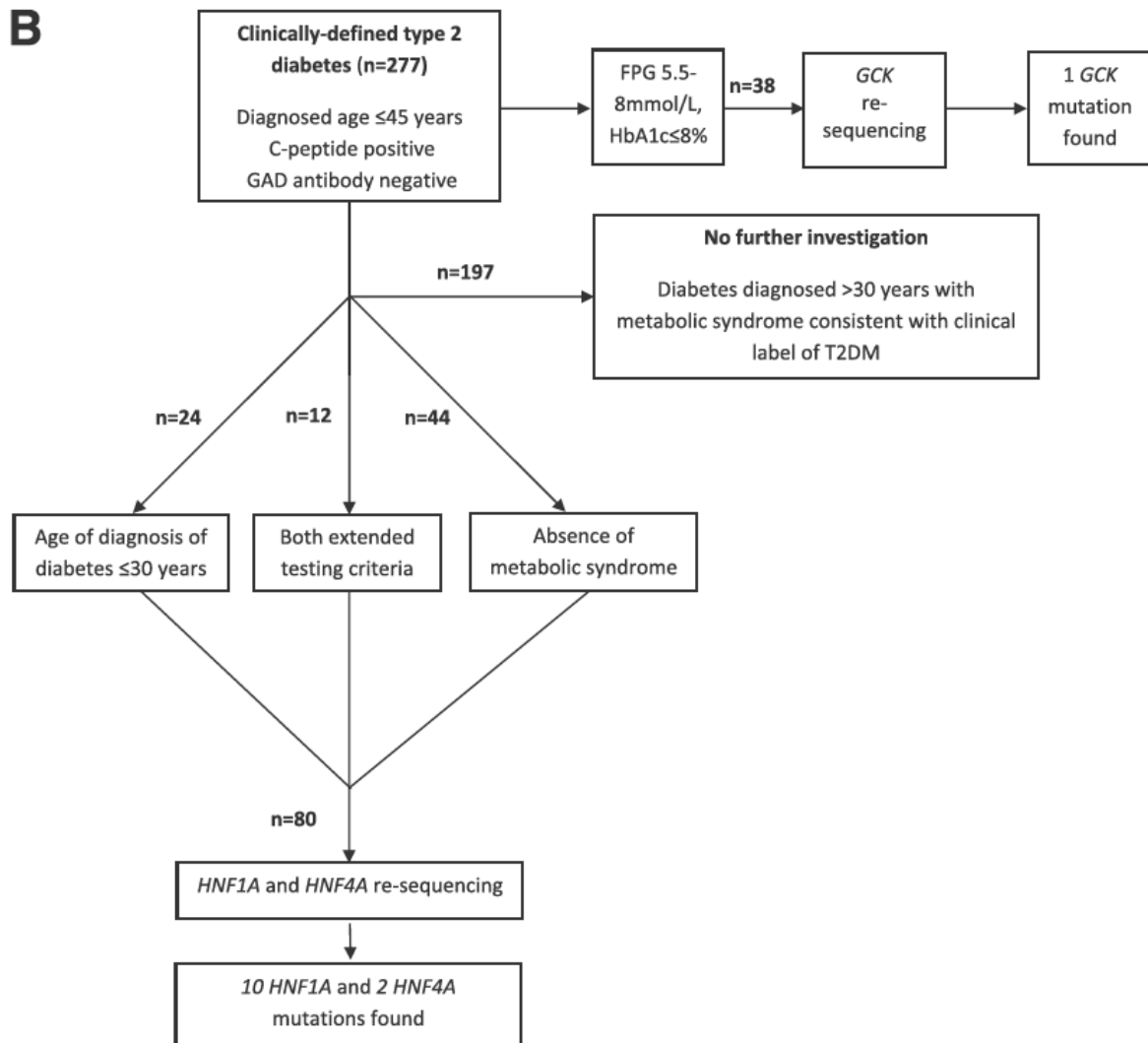


Figure 26 : Flowchart selon Owen et al (57), pour différencier le diabète de type 2, d'un diabète MODY.

Selon Shields (EASD, 2012), l'utilisation combinée des critères cliniques, du dosage de hsCRP et du dosage du HDL-cholestérol, améliore le modèle de prédiction statistique permettant de différencier un diabète de type 1, d'un diabète de type MODY. Nous ne sommes pas en possession dans notre série, des résultats de ces deux derniers critères.

Dans notre travail, nous retiendrons par la suite, un BMI <30 kg/m² et un âge ≤ 40ans, lors de la recherche des patients « Non mutés » éligibles pour la poursuite des explorations.

➤ Différencier un diabète de type MODY d'un diabète de type 1 « atypique »

Dans le diabète de type auto-immun (diabète de type 1), le dosage des anticorps dirigés contre la cellule bêta (anti-GAD, anti-ilots, IA2, anti-insuline) reste un bon critère diagnostique. Un des types d'anticorps est présent dans environ 95 % des cas au diagnostic. La présence de plusieurs anticorps est moins fréquente. (70) (71) (72) (Coutant EMC) Ils disparaissent avec les années d'évolution de la maladie, souvent au-delà de 5 à 10ans d'évolution de la maladie. Cependant, 50 % des patients diabétiques de type 1 gardent à 10ans des taux d'anticorps positifs (73). Lors de la découverte d'un diabète, la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'auto-immunité plaide en faveur d'un diabète auto-immun (antécédent familial de diabète de type 1, antécédent de thyroïdite, maladie d'Addison, vitiligo, présence d'anticorps antithyroïdiens, antisurrénalien...)

Dans des études de dépistage, la présence d'auto-anticorps est mise en évidence dans 2 à 3 % des cas de la population pédiatrique. La présence d'un seul anticorps n'est pas prédictive de la survenue d'un diabète auto-immun. (74) En effet, la prévalence des anticorps est de 1 % (75) à 17 % chez les patients présentant un diabète de type MODY, et dans ces rares cas, ceux sont les anti-GAD qui sont trouvés. Dans notre population, seulement 2 patients avaient des anticorps positifs à un taux significatif, 1 présentait des anti-GAD, l'autre des anti-ilots, aucun patient

« Muté » ne présentait au moins deux types d'anticorps positifs (ce qui suggèrerait une étiologie auto-immune du diabète.)

Les dosages des anticorps dans notre série ont parfois été réalisés plus de 10 à 20 ans après le diagnostic de diabète, et ainsi peuvent s'être négativés chez certains alors qu'ils présentent un réel diabète de type auto-immun.

Au total, le dosage des trois types d'anticorps doit être réalisé de manière systématique dans le cadre du bilan étiologique si l'on envisage la recherche d'anomalie génétique en faveur du MODY. La présence d'un des trois types d'anticorps ne représente pas un critère rédhibitoire s'il existe de forts arguments en faveur d'un MODY. En revanche, la présence de deux ou trois types d'anticorps du diabète auto-immun doit faire rechercher d'autres signes cliniques et biologiques d'auto-immunité, et récuser la demande d'investigations génétiques.

L'évaluation des réserves pancréatiques endogènes est possible par le dosage du C-peptide en regard de la glycémie (en pré et postprandial, ou encore après test au glucagon.) En période de glucotoxicité, l'interprétation des résultats est délicate. En effet, il existe en période d'hyperglycémie majeure une sidération pancréatique pendant laquelle un dosage abaissé de C-peptide n'est pas le bon reflet des possibilités d'insulinosécrétion pancréatique. On s'accorde à dire « en diabétologie adulte » que l'évaluation des réserves ne doit pas être faite dans les premiers jours qui suivent le diagnostic. Un C-peptide indosable, même dans les premiers jours du diagnostic, plaide en faveur d'un diabète de type 1 (76). Par contre, une altération de l'insulinosécrétion (C-peptide dosable, mais abaissé) peut être rencontrée à un stade très précoce d'un diabète de type 1, à un stade avancé de diabète de type 2, et dans les autres types de diabète tels que le diabète de type MODY. Ainsi, il semble que ce

critère soit un bon critère diagnostique du diabète de type 1 (lorsque le C-peptide et l'insulinémie sont indosables), mais n'est pas discriminant pour toutes les autres situations. De plus, les études portant sur les réserves endogènes pancréatiques semblent montrer une variabilité importante des possibilités de fonctionnement de la glande en fonction du gène présentant une mutation, du développement de celle-ci, et de l'âge au diagnostic du diabète de type MODY (dépistage familial, ou patient symptomatique). Ainsi, dans le MODY 3, les troubles de la tolérance glucidiques s'aggravent avec l'âge et l'insulinothérapie est souvent requise. De même, dans le MODY 1, alors qu'on observe un hyperinsulinisme néonatal, l'insulinosécrétion est progressivement altérée, conduisant au diabète. En revanche, dans le MODY2, l'insulinosécrétion par la cellule bêta est préservée et l'anomalie réside dans le seuil de déclenchement de cette insulinosécrétion. Cela est mieux étudié par les clamps que par dosage ponctuel de C-peptide et d'insulinémie.

Owen et al utilisent dans leur étude récente le dosage du C-peptide en premier lieu dans la situation clinique de « patients au phénotype clinique de diabète de type 1 » (cf. Flowchart ci-dessous) (57). Le C-peptide indosable après 3ans d'évolution de la maladie doit faire récuser la recherche d'anomalie génétique. D'autre part, les auteurs utilisent comme critères de sélection un test de stimulation du C-peptide par le glucagon pour affiner l'évaluation des réserves pancréatiques endogènes.

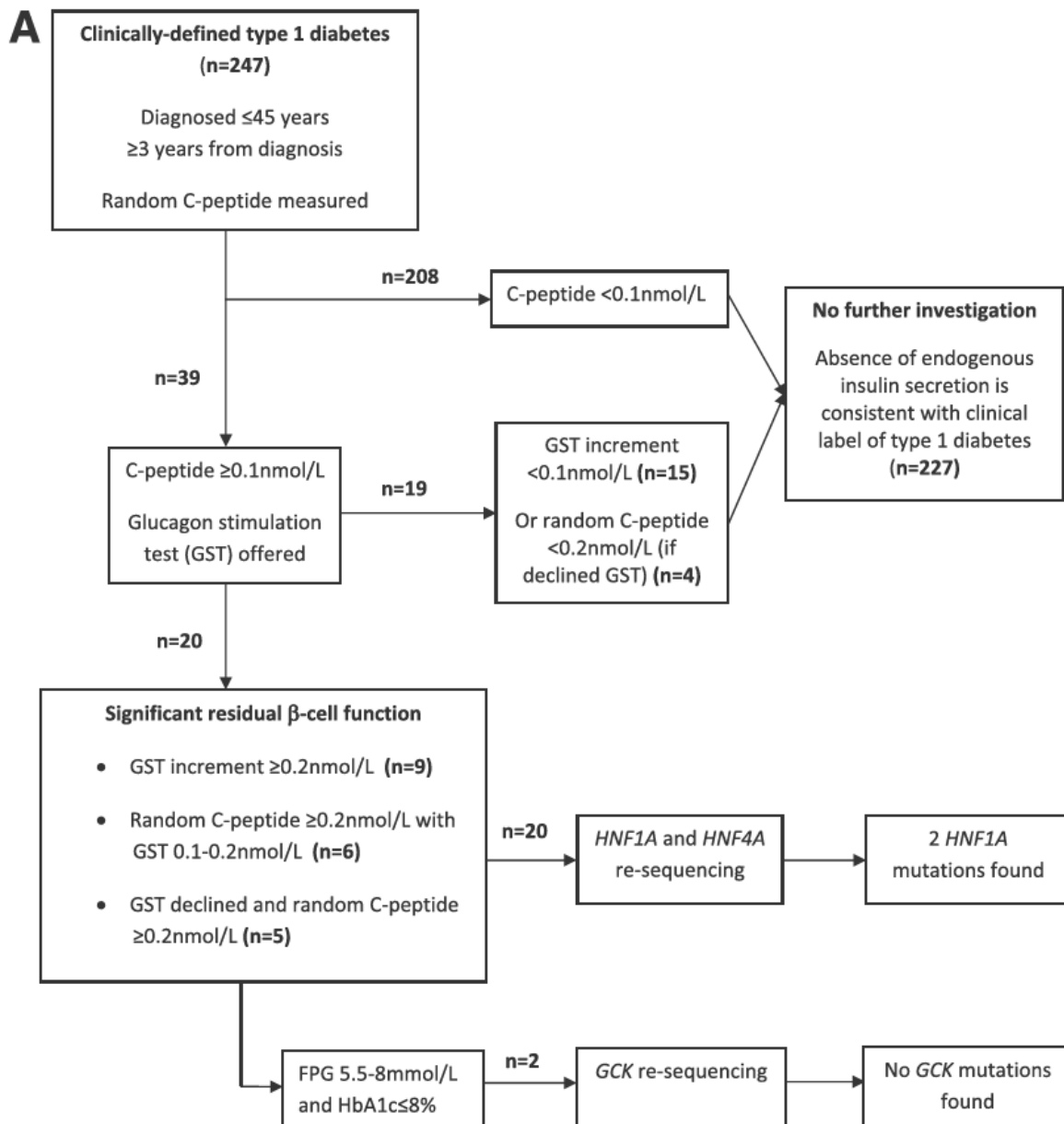


Figure 27 : Flowchart selon Owen et al (57), pour différencier le diabète de type 1, d'un diabète MODY.

Selon Shields (2012 EASD), l'utilisation combinée des critères cliniques, des dosages d'anticorps et du dosage du C-peptide, améliore le modèle de prédiction statistique permettant de différencier un diabète de type 1, d'un diabète de type MODY.

➤ Discussion de quelques autres paramètres phénotypiques

Le nombre de générations atteintes semble rester un bon critère diagnostique.

Dans les recommandations européennes de 2007 (59), le critère familial qui était reconnu comme justifiant la recherche d'un diabète MODY (hors MODY 2) était un nombre ≥ 2 personnes souffrant d'un diabète.

Dans l'étude de Bellanné et al (20), les profils phénotypiques de patients présentant un diabète de type MODY 3 et des patients « MODY-X » sont comparés. L'analyse multivariée a pu mettre en évidence que la variable ≥ 3 générations atteintes est une variable corrélée de manière indépendante au diabète MODY de type 3.

Dans notre série, les patients atteints d'un diabète de type MODY, ont très souvent dans leur famille ≥ 2 générations présentant des sujets atteints (chez 100 % des patients « GCK+ », 88 % des patients « HNF1A+ », et 97 % des patients « Non mutés »). D'ailleurs les « Non mutés » ont plus souvent ≥ 2 générations présentant des sujets atteints comparativement aux « Mutés » et cette différence est significative. En revanche, les « Non mutés » semblent avoir moins fréquemment (51,2 %) ≥ 3 générations atteintes que les « GCK+ » (86,6 %) et les « HNF1A+ » (65 %.)

Dans notre travail, nous retiendrons donc par la suite, un nombre de générations présentant des sujets atteints ≥ 3 , lors de la recherche des patients « Non mutés » éligibles pour la poursuite des explorations.

La recherche d'anomalies morphologiques n'est malheureusement pas réalisée chez un grand nombre de patients de notre série. Cependant, elle permet de mettre en évidence des anomalies chez 28.57 % des patients « *HNF1A+* » pour lesquels ce critère est renseigné. Cela n'est pas étonnant puisque l'on sait que le facteur de transcription *HNF1α* est présent dans le parenchyme rénal. Ainsi, des anomalies morphologiques rénales ont déjà été rapportées dans deux familles polonaises (77) et chez un patient du Royaume-Uni (78). Ces anomalies sont probablement plus fréquentes que ce qui est actuellement rapporté, mais les patients MODY 3 ne bénéficient pas actuellement de manière systématique d'une imagerie abdominale. Ainsi, la présence d'anomalies morphologiques rénales doit amener à rechercher une anomalie du gène *HNF1B*, mais si celle-ci s'avère négative, il conviendra de poursuivre les explorations génétiques, en étudiant les autres gènes en cause dans le MODY codant pour des facteurs de transcription présents dans le parenchyme rénal (*HNF1α*, *HNF4α*...) 6 patients de notre série font partie du groupe « Non mutés » et doivent bénéficier d'une étude du gène *HNF1B*, voire des autres gènes, si cette dernière est négative. Pour finir, le gène *PDX1* est souvent incriminé dans les diabètes de type MODY associés à des anomalies développementales du pancréas. Dans notre série, parmi les patients ayant bénéficié d'une imagerie abdominale, 3 présentent une anomalie morphologique pancréatique : 1 « *HNF1A+* », 1 présentant une anomalie du gène *HNF1B* et 1 « Non muté ». Chez ce dernier, la recherche d'un diabète MODY de type 4 doit être proposée (patient décédé). Les deux autres patients confirment que *PDX1* n'est pas le seul gène responsable de MODY avec anomalies pancréatiques.

3) Évaluation de la probabilité des patients de présenter un diabète de type MODY

Nous avons rencontré des difficultés lors de l'utilisation du calculateur de probabilité en ligne (62) puisque beaucoup de patients présentent des caractéristiques « out of range » ou que l'histoire de la découverte du diabète est trop ancienne ou non renseignée dans les dossiers. En effet, plus de la moitié des patients de notre série étaient âgés de plus de 35 ans et n'entraient donc pas dans les possibilités du calculateur. Or toute la difficulté dans le cadre du diabète MODY réside dans l'établissement d'un diagnostic chez les patients qui ne présentent pas les caractéristiques phénotypiques telles que présentées par Tatersall et Fajans au commencement (79).

En revanche, notre travail valide cet outil diagnostique, puisque tous les patients « Mutés » de notre série (à l'exception d'un) pour lesquels il était possible d'utiliser le calculateur en ligne présentent une probabilité justifiant la recherche génétique d'un diabète de type MODY. De plus, cet outil diagnostique nous permet d'extraire 17 patients éligibles à la poursuite des explorations génétiques (cf. ci-dessous.)

La formule proposée par Bellané-Chantelot et al (20) pour calculer la probabilité d'être atteint d'un MODY 3 permet de calculer une probabilité moyenne élevée dans le groupe des « GCK+ » (70 %). Cela n'est pas étonnant puisque les critères diagnostiques utilisés dans cette formule sont les critères classiques du MODY. Or, on sait (et notre travail le confirme de nouveau) que les patients présentant une mutation du gène *GCK* ont, parmi les patients MODY de tous types, le profil phénotypique le plus proche de celui présenté historiquement (BMI les plus bas, âge jeune, HBA1c et GAJ au diagnostic les plus basses...). À l'inverse, les patients du

groupe « Non mutés » ont selon la formule proposée par Béllané-Chantelot et al, la probabilité moyenne la plus basse (30 %) d'être atteints d'un MODY 3, ce qui est concordant avec le fait qu'ils ne présentent pas d'anomalie du gène *HNF1A* (sous réserve de quelques résultats de MLPA encore en attente.) Ainsi, notre travail valide également cette formule récemment proposée, d'autant plus qu'il existe une très bonne corrélation avec les probabilités calculées selon de calculateur de Shields et al.

Dans l'étude de l'équipe de Costa et al. (61), le groupe des MODY-X paraît présenter une hétérogénéité phénotypique importante. Nous tirons la même conclusion de l'étude phénotypique du groupe « Non muté » de notre série. Cela s'explique probablement par le fait qu'il existe au sein de ce groupe des patients qui sont réellement des diabétiques de type 2, et pour lesquels la recherche d'anomalie génétique n'aurait pas dû être faite. À l'inverse, il existe dans ce groupe, des patients au phénotype proche de celui des patients « *HNF1A+* » (BMI bas, âge jeune au diagnostic, nombre de générations atteintes, probabilités calculées élevées avec les nouveaux outils). Ce sont précisément ces patients que nous cherchons à extraire de ce groupe hétérogène.

4) Sujets éligibles à la poursuite des explorations génétiques

À la lumière de ce travail, plusieurs patients sont éligibles à la poursuite des explorations génétiques (séquençage des gènes connus pour les autres types de MODY, ou même par séquençage de l'exome entier).

21 patients du groupe « Non mutés » semblent éligibles à la poursuite de l'exploration parce qu'ils présentent les caractéristiques suivantes (« critères élargis ») :

- Âge au diagnostic < 40ans
- BMI <30kg/m²
- ≥ 3 générations atteintes
- Dont au moins 2 avant l'âge de 40ans

17 autres patients du groupe « non mutés » ne présentent pas l'ensemble de ces critères, mais ont une probabilité (calculée selon Shiels et al.) >25 %, ce qui les rend éligibles à la poursuite des explorations.

Ces patients « MODY-X » potentiels vont être reçus en consultation « dédiée » afin d'étayer le phénotype clinique, biologique et d'imagerie et de guider la recherche génétique.

Pour finir, 6 patients présentent des anomalies morphologiques (rénales ou hépatiques) les rendant éligibles à la recherche d'une anomalie du gène *HNF1B* et pour lesquels les prélèvements vont être envoyés à Paris chez Bellané-Chantelot.

Pour tous les autres patients « Non mutés » (75/119), le clinicien pourra lui-même étayer l'évaluation « phénotypique » et réadresser une demande ultérieure, s'il est en possession d'arguments supplémentaires en faveur d'un diabète de type monogénique.

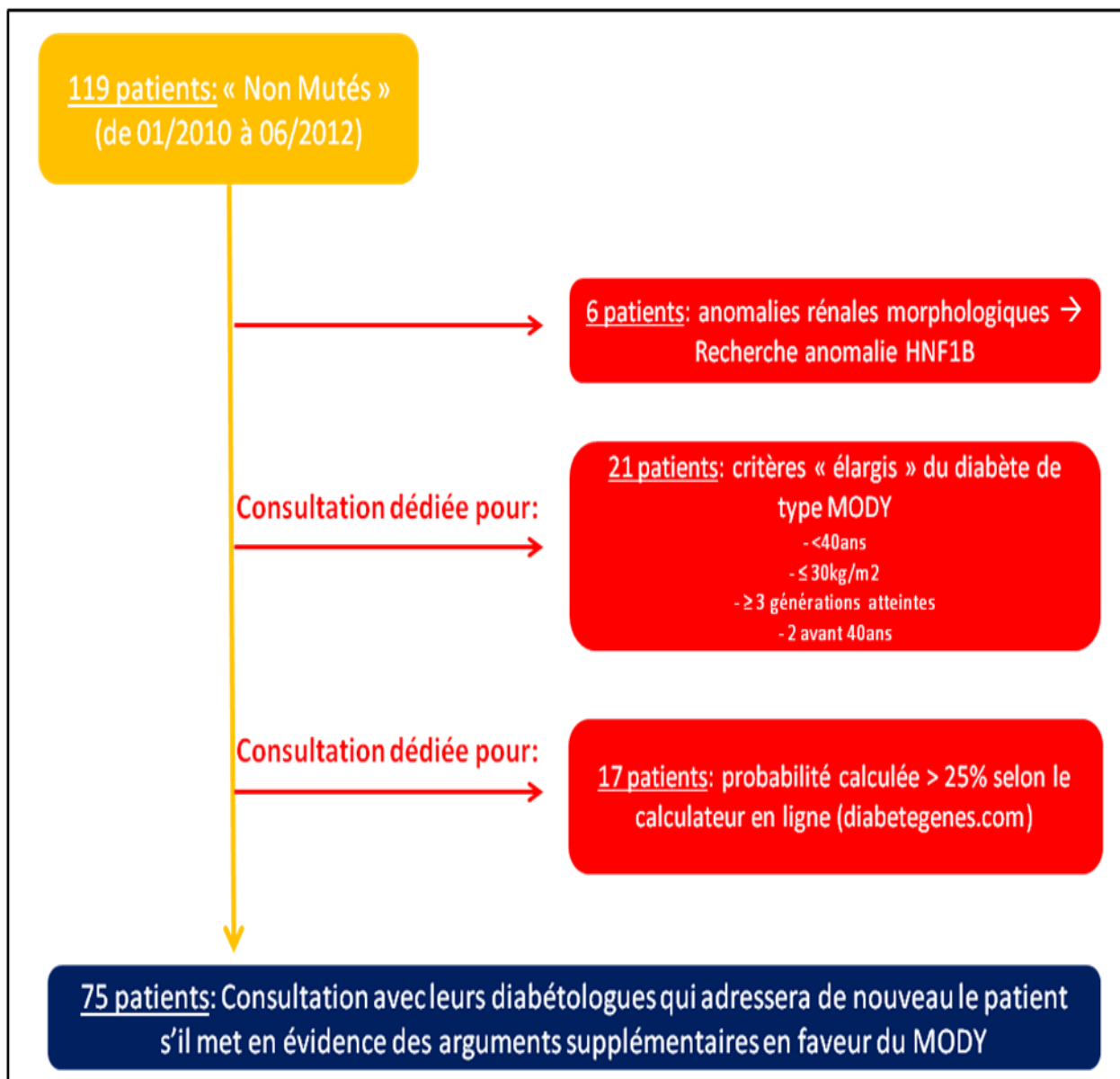


Figure 28 : Poursuite des explorations génétiques pour les patients « Non mutés » de notre série. En rouge : patients éligibles à la poursuite des explorations génétiques, en Bleu : patients pour lesquels le dossier devra être étayé par le diabétologue référent du patient.

6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

À ce jour, peu de centres en France assurent la recherche des anomalies de gènes impliqués dans les diabètes monogéniques. Lille est un de ces sept centres référents. La découverte incessante de nouveaux gènes impliqués dans le diabète monogénique est remarquable depuis plusieurs années. La mise en place à Lille, des techniques de séquençage des autres gènes du MODY, ainsi que les collaborations qui s'établissent avec les scientifiques « fondamentalistes » de l'Institut Européen du Diabète (E.G.I.D.), laisse présager, pour la région Nord-pas de calais, une activité grandissante dans la matière.

Ce travail, qui met à jour la base de données régionale, permet la caractérisation phénotypique de nos patients atteints d'un MODY 2 ou MODY3 et des patients « Non mutés ». Le profil phénotypique de ces derniers est intermédiaire entre le MODY 3 et le diabète de type 2. Tout le challenge réside dans le diagnostic étiologique du diabète de ces patients. Ce groupe se caractérise par une variabilité phénotypique importante. La revue de la littérature sur le sujet, et donc l'utilisation de nouveaux critères diagnostiques (moins stricts que les critères historiques) permet d'extraire, de ce groupe « Non mutés », 44 patients éligibles pour la poursuite des explorations génétiques. Ces patients seront reçus lors d'une consultation dédiée, les caractéristiques phénotypiques cliniques, biologiques et d'imagerie seront précisées, afin de déterminer la stratégie diagnostique ultérieure.

La mise en évidence récente d'une mutation du gène *KCNJ11* dans une famille de MODY-X (quatre générations atteintes) (10) ne fait qu'allonger la liste des gènes responsables de diabètes MODY et remet de nouveau en question la classification trop scindée des diabètes monogéniques. Ainsi, le diabète « de type MODY » ne

semble plus représenter une classe de diabète à part entière, mais plutôt un phénotype d'orientation. Si les différentes classes de diabètes monogéniques ont en commun certains gènes, on admet une fois de plus que l'enquête phénotypique familiale minutieuse est essentielle. Un protocole de recherche, associant les chercheurs de l'Institut Européen du Diabète et les services de clinique et de génétique en diabétologie du CHRU de Lille, visant à mettre en évidence des mutations géniques potentiellement causales de diabète familial non auto-immun, est en cours d'expertise par la Fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille. L'enquête phénotypique minutieuse guidera le diagnostic étiologique des nouveaux patients suspects de diabète monogénique, et la stratégie de l'enquête génétique suivra un cheminement encadré par ce protocole.

7. ANNEXES

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 janv;34 Suppl 1:S62-69.
2. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q. J. Med.* 1974 avr;43(170):339-57.
3. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993 mars 11;328(10):697-702.
4. Froguel P. [Maturity-onset diabetes of the young (MODY): the history of its dismemberment]. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2003 juin;64(3 Suppl):S12-16.
5. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011 août;34(8):1878-84.
6. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010 déc;53(12):2504-8.
7. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001 sept 27;345(13):971-80.
8. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 avr;4(4):200-13.
9. Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Froguel P, Polak M. [Neonatal diabetes: a disease linked to multiple mechanisms]. *Arch Pediatr*. 2007 nov;14(11):1356-65.
10. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, et al. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified KCNJ11 as the Thirteenth MODY Gene. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e37423.
11. Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JAL, Shuixian Shen FL, Al-Senani AMS, Habeb AM, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia*. 2012 sept;55(9):2381-5.
12. Van de Bunt M, Gloyn AL. A tale of two glucose transporters: how GLUT2 re-emerged as a contender for glucose transport into the human beta cell. *Diabetologia* [Internet]. 2012 juin 15 [cité 2012 juin 26]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696037>
13. Timsit J, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol*. 2005;4(1):9-18.
14. Bennett K, James C, Mutair A, Al-Shaikh H, Sinani A, Hussain K. Four novel cases of permanent neonatal diabetes mellitus caused by homozygous mutations in the glucokinase gene. *Pediatr Diabetes*. 2011 mai;12(3 Pt 1):192-6.

15. Wajda-Cuszlak M, Witkowski D, Piontek E, Wysocka-Mincewicz M, Borowiec M, Młynarski W, et al. [Glucokinase gene mutation as a causative factor of permanent neonatal diabetes mellitus]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;18(1):45-7.
16. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, Bjørkhaug L, Massa O, Barbetti F, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2001 mai 24;344(21):1588-92.
17. Blumenfeld M, Maury M, Chouard T, Yaniv M, Condamine H. Hepatic nuclear factor 1 (HNF1) shows a wider distribution than products of its known target genes in developing mouse. *Development.* 1991 oct;113(2):589-99.
18. Pontoglio M. Hepatocyte nuclear factor 1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000 nov;11 Suppl 16:S140-143.
19. Vaxillaire M, Abderrahmani A, Boutin P, Bailleul B, Froguel P, Yaniv M, et al. Anatomy of a homeoprotein revealed by the analysis of human MODY3 mutations. *J. Biol. Chem.* 1999 déc 10;274(50):35639-46.
20. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline J-P, Larger E, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 août;96(8):E1346-1351.
21. Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ciangura C. Demander un diagnostic génétique en diabétologie. 2011 nov, EM-Premium
22. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, Todd PJ, Bowen-Jones D, Mannion G, et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet. Med.* 2001 mai;18(5):417-21.
23. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, Yamagata K, Fajans SS, Dronsfield MJ, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes.* 1996 nov;45(11):1503-10.
24. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marqués JM, Blanc J-F, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat. Genet.* 2002 oct;32(2):312-5.
25. McDonald TJ, McEneny J, Pearson ER, Thanabalasingham G, Szopa M, Shields BM, et al. Lipoprotein composition in HNF1A-MODY: differentiating between HNF1A-MODY and type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta.* 2012 mai 18;413(9-10):927-32.
26. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, Karpe F, Farmer AJ, McCarthy MI, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care.* 2010 sept;33(9):1919-24.
27. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science.* 2004 févr 27;303(5662):1378-81.
28. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, et al. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J. Clin. Invest.* 2005 avr;115(4):1006-15.

29. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic beta -cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 2000 nov 17;275(46):35953-9.
30. Kapoor RR, Heslegrave A, Hussain K. Congenital hyperinsulinism due to mutations in HNF4A and HADH. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010 sept;11(3):185-91.
31. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel Presentations of Congenital Hyperinsulinism due to Mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012 juill
32. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005 mai;48(5):878-85.
33. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007 avr;4(4):e118.
34. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes.* 2005 nov;54(11):3126-32.
35. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J. Med. Genet.* 2006 janv;43(1):84-90.
36. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum. Mol. Genet.* 1999 oct;8(11):2001-8.
37. Iwasaki N, Okabe I, Momoi MY, Ohashi H, Ogata M, Iwamoto Y. Splice site mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene, IVS2nt + 1G > A, associated with maturity-onset diabetes of the young, renal dysplasia and bicornuate uterus. *Diabetologia.* 2001 mars;44(3):387-8.
38. Defert S, Harika G, Derniaux E, Nakib I. Diabète MODY-5 et malformations génitales : prise en charge diagnostique. À propos d'un cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2010 avr;39(2):159-62.
39. Rigotherier C, Harambat J, Llanas B, Subra J-F, Combe C. [Phenotypic heterogeneity of TCF2's gene mutation coding for HNF-1 beta in a single family]. *Nephrol. Ther.* 2009 juill;5(4):287-91.
40. Rizzoni G, Loirat C, Levy M, Milanese C, Zachello G, Mathieu H. Familial hypoplastic glomerulocystic kidney. A new entity? *Clin. Nephrol.* 1982 nov;18(5):263-8.
41. Kaplan BS, Gordon I, Pincott J, Barratt TM. Familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease: a definite entity with dominant inheritance. *Am. J. Med. Genet.* 1989 déc;34(4):569-73.

42. Ulinski T, Bensman A, Lescure S. [Abnormalities of hepatocyte nuclear factor (HNF)-1beta: biological mechanisms, phenotypes, and clinical consequences]. *Arch Pediatr.* 2009 juill;16(7):1049-56.
43. Roelandt P, Antoniou A, Libbrecht L, Van Steenberghe W, Laleman W, Verslype C, et al. HNF1B deficiency causes ciliary defects in human cholangiocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2012 juin 18
44. McKinnon CM, Docherty K. Pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function. *Diabetologia.* 2001 oct;44(10):1203-14.
45. Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A, et al. Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 sept;88(9):4398-406.
46. Waeber G, Thompson N, Nicod P, Bonny C. Transcriptional activation of the GLUT2 gene by the IPF-1/STF-1/IDX-1 homeobox factor. *Mol. Endocrinol.* 1996 nov;10(11):1327-34.
47. Watada H, Kajimoto Y, Umayahara Y, Matsuoka T, Kaneto H, Fujitani Y, et al. The human glucokinase gene beta-cell-type promoter: an essential role of insulin promoter factor 1/PDX-1 in its activation in HIT-T15 cells. *Diabetes.* 1996 nov;45(11):1478-88.
48. Miller CP, McGehee RE Jr, Habener JF. IDX-1: a new homeodomain transcription factor expressed in rat pancreatic islets and duodenum that transactivates the somatostatin gene. *EMBO J.* 1994 mars 1;13(5):1145-56.
49. Wright NM, Metzger DL, Borowitz SM, Clarke WL. Permanent neonatal diabetes mellitus and pancreatic exocrine insufficiency resulting from congenital pancreatic agenesis. *Am. J. Dis. Child.* 1993 juin;147(6):607-9.
50. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997 janv;15(1):106-10.
51. Tamimi R, Steingrimsson E, Copeland NG, Dyer-Montgomery K, Lee JE, Hernandez R, et al. The NEUROD gene maps to human chromosome 2q32 and mouse chromosome 2. *Genomics.* 1996 juin 15;34(3):418-21.
52. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999 nov;23(3):323-8.
53. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat. Genet.* 2006 janv;38(1):54-62.
54. Glaser B. Dominant SUR1 mutation causing autosomal dominant type 2 diabetes. *Lancet.* 2003 janv 25;361(9354):272-3.
55. Møller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia.* 1998 déc;41(12):1528-31.

56. Velho G, Froguel P. Maturity-onset diabetes of the young (MODY), MODY genes and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1997 mars;23 Suppl 2:34-7.
57. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 2012 juin;35(6):1206-12.
58. Fajans SS. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Rev.* 1989 nov;5(7):579-606.
59. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* 2008 avr;51(4):546-53.
60. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J, Roque FS, et al. Exome Sequencing and Genetic Testing for MODY. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e38050.
61. Costa A, Bescós M, Velho G, Chèvre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur. J. Endocrinol.* 2000 avr;142(4):380-6.
62. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012 janv 5;55(5):1265-72.
63. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline J-P, Larger E, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 août;96(8):E1346-1351.
64. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001 juill;185(1):240-1.
65. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat. Genet.* 1998 juill;19(3):268-70.
66. Sham PC, Curtis D. Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci. *Ann. Hum. Genet.* 1995 janv;59(Pt 1):97-105.
67. López-Garrido M, Herranz-Antolín S, Alija-Merillas M, Giralt P, Escribano J. Co-inheritance of HNF1a and GCK mutations in a family with maturity-onset diabetes of the young (MODY): implications for genetic testing. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012 sept 25;
68. Kyithar MP, Bacon S, Pannu KK, Rizvi SR, Colclough K, Ellard S, et al. Identification of HNF1A-MODY and HNF4A-MODY in Irish families: Phenotypic characteristics and therapeutic implications. *Diabetes & Metabolism.* 2011 déc;37(6):512-9.
69. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline J-P, Valéro R, Gautier J-F, Larger E, et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes.* 2008 févr;57(2):503-8.

70. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Dia Care*. 2000 janv 9;23(9):1326-32.
71. Carel JC, Chaussain JL, Bougneres F. [Screening of type I diabetes in patients' families]. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 1992;53(3):91-7.
72. Carel J-C, Faideau B, Lotton C, Boitard C. Autoanticorps du diabète de type 1 (autoanticorps anti-îlots de Langerhans; autoanticorps anti-insuline; autoanticorps antiglutamate décarboxylase, GAD; autoanticorps antityrosine phosphatase IA2). 2007 mai
73. Tridgell DM, Spiekerman C, Wang RS, Greenbaum CJ. Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and IA-2 antibody-positive subjects in the type 1 diabetes genetics consortium database. *Diabetes Care*. 2011 avr;34(4):988-93.
74. LaGasse JM, Brantley MS, Leech NJ, Rowe RE, Monks S, Palmer JP, et al. Successful prospective prediction of type 1 diabetes in schoolchildren through multiple defined autoantibodies: an 8-year follow-up of the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes Care*. 2002 mars;25(3):505-11.
75. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet. Med*. 2011 sept;28(9):1028-33.
76. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark A, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012 févr;13(1):45-50.
77. Malecki MT, Skupien J, Gorczyńska-Kosiorz S, Klupa T, Nazim J, Moczulski DK, et al. Renal malformations may be linked to mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (MODY3) gene. *Diabetes Care*. 2005 nov;28(11):2774-6.
78. Simms RJ, Sayer JA, Quinton R, Walker M, Ellard S, Goodship THJ. Monogenic diabetes, renal dysplasia and hypopituitarism: a patient with a HNF1A mutation. *QJM*. 2011 oct;104(10):881-3.
79. Fajans SS, Floyd JC, Pek S, Conn JW. Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people. *Metab. Clin. Exp*. 1973 févr;22(2):327-36.

AUTEUR : LEROY Clara

Date de Soutenance : 29/10/2012

Titre de la Thèse : Étude phénotypique de 155 patients suspects de Mody. *Identification des patients éligibles à la poursuite des explorations génétiques*

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DES d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Mots-clés : Diabète, Diagnostic étiologique, Maturity Onset Diabetes of the Young, Gène *GCK*, Gène *HNF1A*, MODY-X

Résumé :

Titre : Étude phénotypique de 155 patients suspects de Mody. *Identification des patients éligibles à la poursuite des explorations génétiques*

Contexte : La prévalence du diabète MODY est probablement très sous-estimée dans la population diabétique. Tout le challenge, dans l'ère actuelle du diagnostic étiologique, est de distinguer un diabète de type monogénique, d'un diabète de type 2 précoce ou d'un diabète de type 1 « inhabituel ».

Méthode : Étude rétrospective visant à évaluer le phénotype de 155 patients pour lesquels une recherche de diabète MODY 2 et MODY 3 a été réalisée dans le service de biologie moléculaire du CHRU de Lille. 3 groupes sont constitués selon les résultats génétiques : les patients mutés pour le gène *GCK* (n=15), ceux mutés pour le gène *HNF1A* (n=20) et ceux ne présentant aucune anomalie de ces deux gènes « Non mutés » (n=119).

Résultats : Les « Non mutés » sont plus âgés et ont un BMI plus élevé, de manière significative. Les « Non mutés » ont aussi souvent un nombre de générations atteintes ≥ 2 que les « Mutés », mais l'âge au diagnostic est plus élevé dans les familles des « Non mutés ». La GAJ et l'HBA1c sont plus élevés (différence non significative) dans le groupe « Non mutés ». L'utilisation d'outils récents proposés dans la littérature pour évaluer la probabilité des patients d'être atteints d'un diabète MODY (outils proposés par Shields et al., et par Béllanné-Chantelot et al.) met en évidence des probabilités plus élevées chez les patients mutés pour les gènes *GCK* et *HNF1A* que dans le groupe (« Non mutés ».) 21 patients du groupe « Non mutés » semblent éligibles à la poursuite de l'exploration parce qu'ils présentent les « critères élargis » suivants : âge au diagnostic < 40 ans, BMI < 30 kg/m², ≥ 3 générations atteintes, dont au moins 2 avant l'âge de 40ans. 17 autres patients « Non mutés » ont une probabilité (calculée selon Shields et coll.) > 25 %, ce qui les rend éligibles à la poursuite des explorations. 6 patients présentent des anomalies morphologiques les rendant éligibles à la recherche d'une anomalie du gène *HNF1B*.

Conclusion : Le profil phénotypique des patients « Non mutés » est intermédiaire entre le MODY 3 et le diabète de type 2. Ce groupe se caractérise par une variabilité phénotypique importante.

L'utilisation de nouveaux critères diagnostiques (moins stricts que les critères historiques) permet d'extraire, de ce groupe « Non mutés », 44 patients éligibles pour la poursuite des explorations génétiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Asseseurs : Monsieur le Professeur Philippe FROGUEL

Monsieur le Professeur Jean-Claude CAREL

Madame le Docteur Isabelle FAJARDY

Directeur de Thèse : Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

████████████████████

████████████████████

██