

# Diabète de type MODY

J. Timsit, C. Saint-Martin, D. Dubois-Laforgue, C. Bellanné-Chantelot

Les maturity-onset diabetes of the young (MODY) sont un groupe d'affections monogéniques responsables d'anomalies primaires de la sécrétion d'insuline et de diabètes non auto-immuns de transmission dominante. Des mutations hétérozygotes pouvant affecter six gènes différents sont responsables de la plupart des cas de MODY. Des mutations du gène de la glucokinase (GCK) sont responsables du GCK-MODY, trois autres sous-types sont associés à des mutations de facteurs de transcription de type hépatocyte nuclear factor (HNF) et deux autres aux gènes ABCC8 et KCNJ11 codant les sous-unités du canal potassique de la cellule B. Les GCK-MODY et HNF-1 alpha (HNF1A)-MODY sont les formes les plus fréquentes. La présentation clinique des MODY diffère en fonction du gène en cause, de la sévérité du défaut d'insulinosécrétion et des anomalies associées au diabète. La pénétrance et l'expressivité d'une même anomalie moléculaire peuvent cependant être très variables d'un individu à l'autre. Le GCK-MODY se caractérise par une hyperglycémie modérée, présente dès la naissance, asymptomatique et stable dans le temps. Les complications de microangiopathie sont rares et un traitement est rarement nécessaire. Chez les patients qui ont un HNF1A-MODY, dans 25 % des cas la survenue postpubertaire d'une hyperglycémie sévère peut à tort conduire au diagnostic de diabète de type 1 (DT1). Chez les autres patients HNF1A-MODY, la distinction avec un diabète de type 2 (DT2) précoce peut être difficile sur des critères cliniques. La sensibilité aux sulfamides hypoglycémisants est normale mais l'aggravation du déficit de la sécrétion d'insuline conduit souvent à instaurer une insulinothérapie. Les complications de microangiopathie sont fréquentes au cours du HNF1A-MODY. L'HNF-1 bêta (HNF1B)-MODY, dû à des mutations ou à des délétions complètes d'HNF1B, associe diversement un diabète de phénotype très variable, une atrophie pancréatique, des anomalies morphologiques des reins et du tractus génital, une insuffisance rénale chronique progressive et des anomalies des tests hépatiques. Le diagnostic de MODY doit donc être évoqué dans diverses circonstances cliniques. La confirmation du diagnostic moléculaire a des conséquences pronostiques, thérapeutiques et pour le dépistage familial.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** MODY ; Diabète ; Sécrétion d'insuline ; Facteur de transcription ; Mutation

## Plan

■ Introduction	2	■ HNF1B-MODY (MODY 5)	6
■ Épidémiologie des diabètes monogéniques	2	Physiopathologie	6
■ Glucokinase-MODY (MODY 2)	2	Présentation clinique et diagnostic	6
Physiopathologie	2	Traitement et surveillance	7
Anomalies métaboliques, présentation clinique et diagnostic	4	■ MODY liés aux mutations des gènes codant les sous-unités du canal potassique	7
Traitement et surveillance	4	■ Diabètes liés aux mutations du gène de l'insuline	8
■ HNF1A-MODY (MODY 3)	4	■ Diagnostic génétique des diabètes MODY : prescription, approches diagnostiques et interprétation	8
Physiopathologie	4	Prescription d'un diagnostic génétique	8
Présentation clinique et diagnostic	5	Approches diagnostiques	8
Traitement et surveillance	5	Interprétation des résultats	9
■ HNF4A-MODY (MODY 1)	6	■ Conclusion	10
Physiopathologie	6		
Présentation clinique et traitement	6		

## ■ Introduction

Le diabète de type *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) est défini sur des critères essentiellement cliniques : diabète de survenue précoce, avant l'âge de 40 ans, non auto-immun, initialement non insulino-dépendant et de transmission autosomique dominante<sup>[1]</sup>. Les MODY constituent un cadre génétiquement hétérogène, des anomalies moléculaires d'une quinzaine de gènes pouvant être impliquées dans leur survenue, via des anomalies primitives de l'insulinosécrétion<sup>[1-3]</sup>. Les MODY sont dus à des mutations hétérozygotes de ces gènes (Tableau 1).

Les phénotypes associés aux MODY sont en fait très divers, le diabète pouvant être isolé ou associé à des anomalies extra-pancréatiques et ne répondent pas toujours aux critères cliniques initiaux du MODY ; on parle donc aujourd'hui plus volontiers de « diabètes monogéniques ». Des corrélations génotype/phénotype ont été établies, permettant d'évoquer le gène en cause sur les caractéristiques des patients et conduisant à une classification clinique des diabètes monogéniques (Tableau 2)<sup>[2]</sup>. Cependant, ces corrélations ont été en partie remises en question par la variabilité du phénotype observé chez des patients porteurs de la même anomalie moléculaire (y compris au sein d'une même famille) et par les techniques de séquençage de nouvelle génération, qui mettent en évidence des mutations non prédites par le phénotype des patients<sup>[4]</sup>. De plus, les anomalies de certains de ces gènes peuvent être successivement responsables, chez le même individu, d'hypoglycémies par hyperinsulinisme dans la petite enfance et d'un diabète de phénotype variable à l'âge adulte<sup>[5]</sup> ou d'un diabète néonatal puis d'un diabète MODY après une période de rémission<sup>[6]</sup>. Du fait de cette variabilité phénotypique, l'ancienne nomenclature (MODY 1, 2, 3, etc.) tend à être remplacée par une nomenclature désignant le gène impliqué (par exemple le gène de la glucokinase (GCK) [GCK-MODY pour MODY 2]).

Les questions qui se posent aujourd'hui aux cliniciens sont donc de savoir dans quelles circonstances il est légitime de demander un génotypage à la recherche d'un diabète monogénique et quels bénéfices le patient et sa famille peuvent attendre de ce diagnostic.

**Tableau 1.** Gènes impliqués dans le diabète *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) et prévalence relative.

Gène	Protéine	Prévalence relative
GCK	Glucokinase	30–60 % <sup>a</sup>
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$	30–60 % <sup>a</sup>
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$	5–10 %
HNF1B	Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$	5–10 %
ABCC8	Sous-unité (SUR1) du canal potassique ATP-dépendent pancréatique	Rare, < 1 % <sup>b,c</sup>
KCNJ11	Sous-unité (Kir6.2) du canal potassique ATP-dépendent pancréatique	Très rare <sup>b,c</sup>
INS	Insuline	Rare, < 1 % <sup>b,c</sup>
PDX1	Pancreas/duodenum homeobox protein	Très rare <sup>b,d</sup>
NEUROD1	Neurogenic differentiation factor 1	Très rare <sup>b,d</sup>
CEL	Carboxyl ester lipase	Très rare <sup>b,d</sup>
KLF11	Kruppel-like factor 11	Très rare <sup>e</sup>
PAX4	Paired box 4	Très rare <sup>e</sup>
BLK	B lymphoid tyrosine kinase	Très rare <sup>e</sup>

ATP : adénosine triphosphate.

<sup>a</sup> Prévalence fonction du recrutement : GCK-MODY plus fréquent parmi les cas pédiatriques, HNF1A-MODY plus fréquent parmi les cas adultes.

<sup>b</sup> Gènes plus fréquemment associés au diabète néonatal, pouvant également être associés à un hyperinsulinisme néonatal.

<sup>c</sup> La prévalence de ces gènes parmi les diabètes monogéniques est probablement sous-estimée (cf. diagnostic moléculaire du diabète MODY par séquençage de nouvelle génération).

<sup>d</sup> Moins de cinq familles de MODY associées à ces gènes ont été rapportées dans la littérature.

<sup>e</sup> Les preuves de la causalité de ces gènes dans le diabète MODY sont limitées.

## ▲ Attention

### Situations cliniques devant faire évoquer un diabète monogénique

- Hyperglycémie à jeun, modérée et stable dans le temps.
- Diabète « de type 1 » sans autoanticorps, sans cétose.
- Diabète « de type 1 » dont l'équilibre est « trop facile ».
- Diabète « de type 2 » sans surpoids, sans marqueur d'insulinorésistance.
- Sensibilité inhabituelle aux sulfamides hypoglycémisants/glinides.
- Atteintes extra-pancréatiques (notamment rénales, hépatiques, urogénitales).
- Forte histoire familiale de diabète, de survenue précoce et en l'absence de surpoids.
- Histoire familiale combinant des diabètes de phénotypes différents.
- Antécédent personnel ou familial de diabète néonatal.
- Antécédent personnel ou familial d'hypoglycémies néonatales par hyperinsulinisme.

## ■ Épidémiologie des diabètes monogéniques

En l'absence d'étude épidémiologique spécifique, on estime que les différents types de diabètes monogéniques pourraient rendre compte de 2 à 3 % des cas de diabète. Une prévalence minimale de 1,1 % a été rapportée dans une population d'enfants ayant un diabète de découverte récente en Norvège<sup>[7]</sup>. De même, l'étude SEARCH a estimé la prévalence minimale des *hepatocyte nuclear factor-4 alpha* (HNF4A)-MODY, GCK-MODY et HNF-1 alpha (HNF1A)-MODY à 1,2 % dans une population de patients diabétiques de moins de 20 ans<sup>[8]</sup>. Dans la population générale, une étude menée en Grande-Bretagne a montré que la prévalence minimale du diabète MODY est de l'ordre de 108/10<sup>6</sup><sup>[9]</sup>. L'étude Atlantic Diabetes in Pregnancy a conduit à estimer la prévalence du seul GCK-MODY à 1,1/1000<sup>[10]</sup>.

Les formes les plus fréquentes de MODY sont décrites ici : trois sont dues à des anomalies touchant des gènes codant des facteurs de transcription de la famille des HNF, les HNF1A-MODY<sup>[11]</sup>, HNF4A-MODY<sup>[11,12]</sup> et HNF1B-MODY<sup>[13]</sup>, le GCK-MODY associé à des mutations du gène de la GCK<sup>[14]</sup> et les MODY associés à des mutations des gènes *ABCC8*<sup>[15]</sup> et *KCNJ11*<sup>[3]</sup>, codant respectivement les sous-unités SUR1 et Kir6.2 du canal potassique impliqué dans l'insulinosécrétion par les cellules B (Fig. 1).

Les GCK-MODY et HNF1A-MODY sont de loin les plus fréquents<sup>[1]</sup>. D'autres formes de MODY, identifiées dans un petit nombre de familles, ont été décrites (Tableau 1). Tous les gènes de MODY ne sont pas identifiés. Chez environ 20 % des patients qui ont une histoire clinique évocatrice de diabète monogénique, aucune mutation des gènes connus n'est identifiée<sup>[16]</sup>. Il existe d'autres formes de diabètes monogéniques qui ne sont pas envisagées ici, comme le syndrome de Wolfram, les diabètes secondaires aux anomalies du génome mitochondrial, les pancréatites monogéniques, de rares formes de diabète auto-immun<sup>[2,17]</sup>.

## ■ Glucokinase-MODY (MODY 2)

### Physiopathologie

Le GCK-MODY est la conséquence de mutations perte de fonction du gène de la glucokinase à l'état hétérozygote<sup>[14,18]</sup>. Plus de 600 mutations de la glucokinase ont été identifiées, pour la plupart de type « privé », c'est-à-dire qu'une mutation différente est présente dans chaque famille de GCK-MODY.

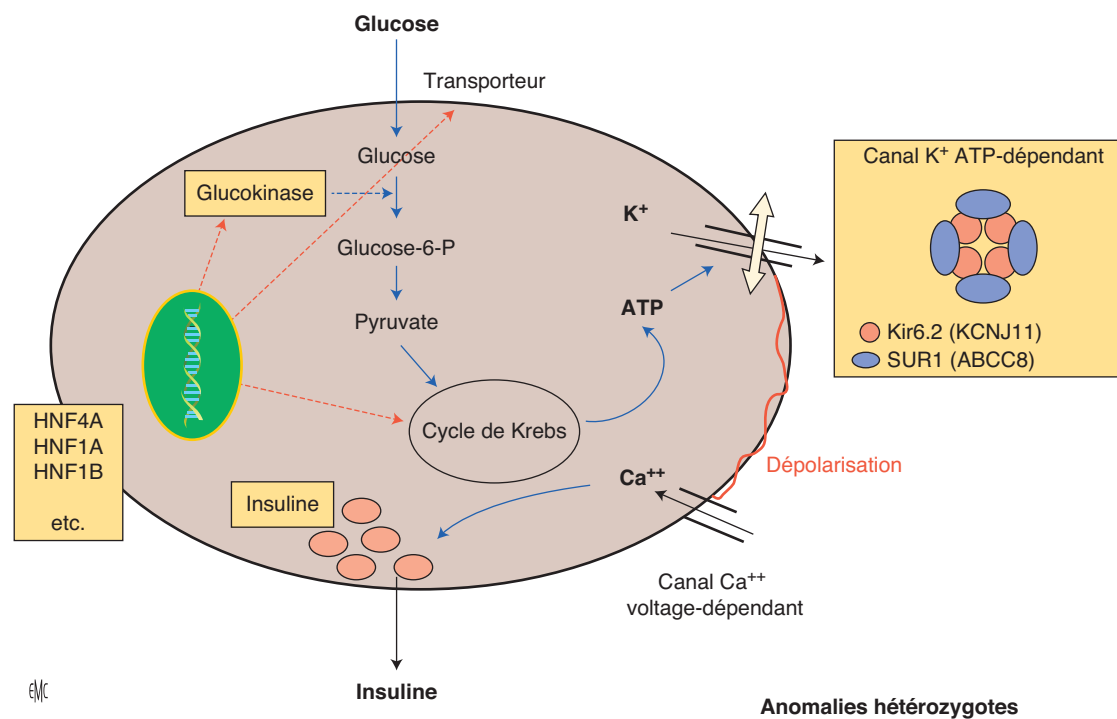
**Tableau 2.**Caractéristiques phénotypiques des sous-types les plus fréquents de diabète *maturity-onset diabetes of the young* (MODY).

Sous-type de MODY <sup>a</sup>	Histoire familiale	Âge au diagnostic	Hyperglycémie	Symptômes <sup>b</sup>	Circonstances du diagnostic	Anomalies associées
GCK-MODY	+++ (souvent méconnue)	Très précoce (enfance) mais peut être méconnu (découverte tardive)	Très modérée Surtout nette à jeun Stable dans le temps	Aucun	Examen systématique Diabète gestationnel	Aucune
HNF1A-MODY	++ (la pénétrance augmente avec l'âge)	Habituellement post-pubertaire Âge moyen 20 ans	Variable Surtout postprandiale au début Aggravation avec le temps Sensibilité aux IS	Le plus souvent aucun Décompensation dans 25 % des cas (faux type 1)	Examen systématique Diabète gestationnel Décompensation	Glucosurie avant le diabète Rares adénomes hépatiques
HNF4A-MODY	++ (la pénétrance augmente avec l'âge)	Habituellement postpubertaire Âge moyen 30 ans	Variable Aggravation avec le temps Sensibilité aux IS	Aucun ou décompensation	Idem à HNF1A-MODY Rares cas de macrosomie et hyperinsulinisme néonatal transitoire	Aucune
HNF1B-MODY	± (anomalies de novo fréquentes)	Très variable	Variable Aggravation avec le temps	Aucun ou décompensation	Association diabète-anomalies rénales	Multiples
ABCC8-MODY	++ (anomalies de novo)	Très variable	Variable Sensibilité aux IS	Aucun ou décompensation	Idem à HNF1A-MODY Rares cas de diabète néonatal ou d'hyperinsulinisme sensible au diazoxide	Aucune

Dans tous les cas : absence de marqueurs d'auto-immunité anti-cellules B (anticorps anti-glutamate acide décarboxylase [GAD] et anti-tyrosine phosphatase [IA2]). IS : insulinosécréteurs (sulfamides hypoglycémiantes et glinides) ; GCK : glucokinase ; HNF : *hepatocyte nuclear factor*.

<sup>a</sup> Dans environ 20 %, en dépit d'un tableau clinique évocateur de diabète monogénique aucune mutation de ces gènes n'est identifiée.

<sup>b</sup> Dans tous les cas, l'acidocétose diabétique est très rare.



**Figure 1.** Schéma des mécanismes de l'insulinosécrétion en réponse au glucose et du rôle des principaux gènes de *maturity-onset diabetes of the young* (MODY). ATP : adénosine triphosphate ; HNF : *hepatocyte nuclear factor* ; K<sup>+</sup> : potassium ; Ca<sup>++</sup> : calcium.

La glucokinase catalyse la phosphorylation du glucose en position 6 et se comporte, dans la cellule B, comme un « sensor » du glucose. L'activité enzymatique des mutants de la glucokinase associés au GCK-MODY est diminuée, avec pour conséquence une réduction du flux glycolytique dans les cellules B<sup>[19]</sup>. Cette anomalie se traduit in vivo par une élévation du seuil de glycémie à partir duquel l'insulinosécrétion est déclenchée, de 5 mmol/l physiologiquement à environ 7 mmol/l en moyenne chez les patients qui ont un GCK-MODY<sup>[20]</sup>. La relation dose-réponse

entre la glycémie et le niveau d'insulinosécrétion est décalée vers la droite avec, à chaque niveau de glycémie, une réduction de l'insulinosécrétion d'environ 60 %<sup>[20]</sup>. Dans l'hépatocyte, la glucokinase est impliquée dans la première étape du stockage du glucose sous forme de glycogène. Chez les patients qui ont un GCK-MODY, la synthèse hépatique de glycogène est réduite, la néoglucogenèse est augmentée<sup>[21]</sup> et la production hépatique de glucose est insuffisamment freinée par l'hyperglycémie<sup>[22]</sup>. La glucokinase est également exprimée dans l'hypothalamus où elle

participe à la contre-régulation hormonale de l'hypoglycémie, qui se déclenche à un niveau plus élevé chez les patients porteurs d'un GCK-MODY [23]. En revanche, bien que la glucokinase intestinale participe à l'effet incrétine, il n'a pas été montré d'anomalie sur ce plan chez les patients porteurs d'un GCK-MODY [24].

## Anomalies métaboliques, présentation clinique et diagnostic

En France, les mutations du gène de la glucokinase sont la cause la plus fréquente de MODY (50% des cas) lorsque le recrutement est pédiatrique. Une étude récente suggère que la très grande majorité des cas ne sont pas diagnostiqués et que la prévalence du GCK-MODY dans la population générale serait de l'ordre de 0,1% [10].

Les anomalies métaboliques du GCK-MODY sont probablement présentes dès la vie foetale. En effet, dans des familles de GCK-MODY, le poids de naissance des enfants porteurs d'une mutation est plus faible que celui des nouveau-nés n'ayant pas de mutation, suggérant que l'insulinosécrétion et en conséquence la croissance puissent être réduites chez les fœtus porteurs d'une mutation de GCK [25].

La pénétrance du GCK-MODY est pratiquement complète. Au sein d'une famille, tous les sujets portant la mutation sont hyperglycémiques et à un niveau comparable. La glycémie est peu élevée dans la grande majorité des cas, en moyenne de l'ordre de 7 mmol/l à jeun et augmente peu au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale [26]. Sur ces critères, la moitié des sujets porteurs d'une mutation de la glucokinase n'atteignent pas les seuils diagnostiques du diabète selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est peu élevée, de l'ordre de 6,5% avant l'âge de 40 ans [27]. Des études longitudinales [28] et transversales [29] suggèrent également que la glycémie augmente dans le long terme de façon similaire à ce qui est observé chez des sujets non porteurs d'une mutation de GCK. Cette élévation reste modeste et semble en rapport avec l'insulinorésistance physiologique liée au vieillissement et non avec une diminution de la sécrétion d'insuline [28].

En conséquence, bien qu'une rétinopathie minime soit observée dans environ 30% des cas de GCK-MODY après une cinquantaine d'années d'évolution, les complications de microangiopathie diabétique cliniquement significatives sont très rares chez ces patients [29]. Les patients qui ont un GCK-MODY n'ont habituellement pas de facteur de risque cardiovasculaire associé et les complications de macroangiopathie sont également rares [29, 30].

Le diagnostic de GCK-MODY est généralement évoqué devant une hyperglycémie à jeun modérée de découverte fortuite ou à l'occasion d'un dépistage systématique, en particulier au cours de la grossesse, donc en l'absence de tout symptôme clinique, le plus souvent chez un sujet de poids normal. Une HbA1c supérieure à 5,8% mais inférieure à 7,6% permettrait d'identifier correctement les patients porteurs d'un GCK-MODY [27]. Cependant, il est important, comme pour les autres formes de diabète monogénique, d'éliminer par une recherche d'autoanticorps un diabète de type 1 (DT1) auto-immun à un stade tout débutant avant d'envisager le diagnostic de GCK-MODY. L'hyperglycémie étant très précoce, le diagnostic de GCK-MODY peut être évoqué chez l'enfant. L'absence d'antécédent familial de diabète ne doit pas faire réfuter le diagnostic puisque l'hyperglycémie est modeste et a pu passer inaperçue [8]. Le diagnostic de GCK-MODY doit être également évoqué devant une hyperglycémie à jeun dépistée au cours de la grossesse chez une femme de poids normal, a fortiori si elle persiste après l'accouchement [10]. Le dépistage génétique familial peut être orienté par la mesure de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c [27].

## Traitement et surveillance

Le pronostic du GCK-MODY est bon et le bénéfice de son traitement n'est pas établi. Par ailleurs, les patients GCK-MODY ont une élévation du seuil glycémique de contre-régulation de l'hypoglycémie [23] qui rend difficile la normalisation chronique

de la glycémie. Dans la plupart des cas, le traitement repose donc sur les seules mesures diététiques [18] sans cependant que leur bénéfice soit établi. En dehors de la grossesse, un traitement pharmacologique de l'hyperglycémie est rarement nécessaire, car ces patients ne sont pas symptomatiques, leur HbA1c est peu élevée et le risque de complications du diabète est très faible. Dans certaines séries, 2 à 30% des patients sont pourtant traités par hypoglycémifiants oraux, voire par l'insuline, le plus souvent parce que le diagnostic de GCK-MODY n'a pas été fait [8]. Une étude a montré que l'interruption d'un traitement par antidiabétiques oraux ou par insuline n'affecte pas la qualité du contrôle glycémique [31].

La grossesse chez une femme porteuse d'une mutation de GCK pose un problème spécifique. Si le diagnostic n'est pas connu avant la grossesse, le dépistage des femmes enceintes porteuses d'un GCK-MODY peut être orienté par des critères simples : glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,00 g/l (5,5 mmol/l) et indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> [10]. Le pronostic de la grossesse et la nécessité de traiter la mère dépendent du statut génétique de l'enfant. Lorsque l'enfant est porteur de la mutation maternelle, sa croissance est normale puisque son insulinosécrétion est déclenchée au même niveau que celui de sa mère ; le traitement de l'hyperglycémie maternelle est donc inutile [32]. En revanche, si l'enfant n'est pas porteur de la mutation, le risque de macrosomie foetale est élevé, de l'ordre de 50% [33]. Bien qu'il n'y ait pas de retentissement mesurable à long terme chez les enfants nés macrosomes dans ce contexte [34], la macrosomie peut être responsable de complications obstétricales [33]. À ce jour, le diagnostic anténatal non invasif du GCK-MODY n'est pas disponible et la décision de traiter ou pas l'hyperglycémie maternelle est difficile. Elle pourrait être étayée par l'étude répétée de la croissance foetale, comme cela a été proposé au cours du diabète gestationnel [35] mais cette attitude n'a pas encore été validée au cours du GCK-MODY. Par ailleurs, du fait de la contre-régulation, la normalisation des glycémies est difficile à obtenir sans hypoglycémies répétées et exige de fortes doses d'insuline [18]. La metformine pourrait être une alternative mais n'a pas, à ce jour, d'autorisation d'utilisation au cours de la grossesse en France.

## ■ HNF1A-MODY (MODY 3)

### Physiopathologie

Le diabète de type HNF1A-MODY est dû à des mutations à l'état hétérozygote du gène *HNF1A* [11]. Il s'agit de la forme la plus fréquente de MODY chez les patients dont le diabète est diagnostiqué à l'âge adulte, représentant 30 à 70% des cas de MODY dans des séries européennes et nord-américaines [36].

La physiopathologie du diabète de type HNF1A-MODY n'est pas complètement élucidée. Le gène *HNF1A* est exprimé dans divers tissus, notamment le foie, le pancréas, les reins, le tube digestif. Comme les autres facteurs de transcription de type HNF, la protéine comporte trois domaines : un domaine N-terminal, impliqué dans la dimérisation de la protéine, un domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et un domaine C-terminal impliqué dans la transactivation [11]. La dimérisation de la protéine sous forme d'homo- ou d'hétérodimère avec HNF1B est nécessaire à son activité. Plus de 400 mutations du gène *HNF1A* ont été caractérisées dans des familles de HNF1A-MODY de diverses origines géographiques [36]. La plupart de ces mutations sont privées, à l'exception de la mutation p.G292fs (définie auparavant comme P291fs) dans l'exon 4 qui rend compte de 10 à 15% des cas de HNF1A-MODY [36]. Des variants du promoteur d'*HNF1A*, localisés dans des sites de fixation pour des facteurs de transcription, ont également été associés à la survenue d'un HNF1A-MODY [37]. De rares cas de délétion complète du gène *HNF1A* ont été rapportés [38, 39]. Les mécanismes moléculaires qui expliquent comment une mutation hétérozygote d'*HNF1A* peut avoir un tel retentissement sur l'insulinosécrétion chez l'homme sont mal compris. Le mécanisme généralement retenu est celui de l'haplo-insuffisance [36].

Des modèles murins de HNF1A-MODY ont été décrits. Une hyperglycémie marquée est observée chez les souris dont les deux allèles d'*hmf-1a* ont été invalidés. Elle est due à une réduction

d'environ 85 % de l'insulinosécrétion en réponse au glucose et à l'arginine [40]. L'absence de réponse au glucose peut être due à une anomalie de la production d'adénosine triphosphate (ATP) dans les mitochondries [41]. HNF1A est impliqué dans la transcription de gènes codant des protéines qui participent au transport du glucose (GLUT2) et à son métabolisme (pyruvate kinase) dans la cellule B, ainsi que dans la transcription du gène de l'insuline chez le rat et chez l'homme [42]. Globalement, l'expression de nombreux gènes impliqués dans le développement de l'îlot et dans ses fonctions est anormale chez les souris *hmf-1α* (-/-) [43]. L'absence de régénération des îlots malgré l'hyperglycémie indique probablement une anomalie spécifique du développement de l'îlot [44].

Chez les patients qui ont un HNF1A-MODY, l'insulinosécrétion basale, le pic précoce et la phase d'insulinosécrétion secondaire en réponse au glucose intraveineux et l'insulinosécrétion en réponse à l'arginine intraveineuse sont très réduites [45, 46]. Des anomalies de la sécrétion d'insuline sont observées chez les patients porteurs d'une mutation mais qui n'ont pas encore un diabète, excluant donc un phénomène de glucotoxicité. Une diminution de l'effet incrétine a également été décrite au cours du HNF1A-MODY [24]. Après une charge orale en glucose, la glycémie augmente beaucoup plus chez les patients ayant un HNF1A-MODY qu'au cours du GCK-MODY [26]. En revanche, l'insulinosécrétion en réponse aux sulfamides hypoglycémiant est préservée chez les patients porteurs d'une mutation d'*HNF1A* [47]. Les données concernant la sensibilité à l'insuline sont contradictoires. Certaines suggèrent une insulino-résistance secondaire à l'hyperglycémie chronique [45, 46, 48] mais deux études ont rapporté une sensibilité à l'insuline normale chez des sujets porteurs d'une mutation d'*HNF1A*, même au stade de diabète [47, 49].

## Présentation clinique et diagnostic

L'expression clinique du HNF1A-MODY est très variable d'une famille à l'autre, en particulier en ce qui concerne l'âge au diagnostic de diabète. Cette variabilité est en partie due aux caractéristiques de la mutation d'*HNF1A* : les mutations tronquantes et les mutations faux sens (substitution d'acide aminé) affectant le domaine de dimérisation/liaison d'*HNF1A* sont associées à un diabète révélé en moyenne dix ans plus tôt que les mutations faux sens touchant le domaine de transactivation [50]. Cependant, parmi les sujets porteurs de la même mutation d'*HNF1A*, y compris au sein d'une même famille, certains peuvent être normoglycémiques alors que leurs apparentés sont très hyperglycémiques à un âge comparable. Ces observations suggèrent que d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, contribuent au phénotype. Les apparentés porteurs d'une mutation mais normoglycémiques ont déjà des anomalies franches de l'insulinosécrétion [46, 49]. Ces sujets peuvent développer un diabète si une insulino-résistance intervient, à l'occasion par exemple d'une prise de poids ou d'une grossesse. Un antécédent de diabète gestationnel est ainsi retrouvé chez près de 40 % des femmes ayant un HNF1A-MODY avéré [51]. Dans des familles de HNF1A-MODY, les sujets porteurs de la mutation mais non diabétiques sont plus minces que les sujets diabétiques [51]. Dans le même sens, deux études ont montré que l'apparition du diabète chez des descendants de mère ayant un HNF1A-MODY et porteurs eux-mêmes de la mutation d'*HNF1A* était de cinq à dix ans plus précoce lorsque le diabète maternel avait été diagnostiqué avant la grossesse, par rapport à ceux dont la mère avait eu un diabète apparu après la grossesse [52, 53]. Ces données suggèrent que l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie maternelle puisse augmenter la pénétrance des mutations d'*HNF1A*. Par ailleurs, il a également été montré que l'âge de survenue du diabète était en partie génétiquement déterminé au sein de familles HNF1A-MODY, suggérant l'intervention d'autres gènes (dits modificateurs) dans l'expression du phénotype [54]. La pénétrance du diabète HNF1A-MODY est de l'ordre de 63 % à 25 ans, 94 % à 50 ans et quasi complète à 75 ans [55].

Les symptômes qui révèlent le diabète sont également très variables. Dans la majorité des cas, le diabète est diagnostiqué après la puberté, à un âge médian de 21 à 26 ans selon les séries [56]. Dans une étude française récente portant sur 196 cas de HNF1A-MODY,

le diabète avait été découvert à l'occasion d'un syndrome polyuropolydipsique chez 25 % des patients et en l'absence de symptôme, fortuitement ou à l'occasion d'un dépistage, dans la majorité des cas [56]. Une réduction de 50 % de la réabsorption tubulaire du glucose, liée à une réduction de l'expression des transporteurs du glucose dans le tubule proximal, a été décrite chez les patients porteurs d'une mutation d'*HNF1A* et participe à la glucosurie [57]. Cette anomalie peut être observée chez des sujets porteurs d'une mutation d'*HNF1A* mais encore normoglycémiques. Les patients qui ont un HNF1A-MODY ont en moyenne un poids normal au diagnostic de diabète (IMC : 22,3 kg/m<sup>2</sup> dans la série française) et ont moins fréquemment les anomalies métaboliques associées au diabète de type 2 (DT2) (hypertension artérielle, cholestérol *high density lipoprotein* [HDL] bas, hypertriglycéridémie, augmentation des *gamma glutamyl transpeptidases* [ $\gamma$ GT] et de la ferritinémie). Une histoire familiale de diabète sur trois générations est présente dans 55 % des cas. Le diagnostic de HNF1A-MODY peut donc être évoqué chez des patients jeunes qui ont une histoire familiale évocatrice et une hyperglycémie de degré très variable (HbA1c moyenne au diagnostic, 8 % dans la série française), sans cétose. Cependant, aucun de ces critères n'a de valeur absolue du fait de la dispersion de tous ces critères chez les patients ayant un HNF1A-MODY : des antécédents familiaux de diabète ne sont pas toujours retrouvés chez les patients diabétiques porteurs d'une mutation d'*HNF1A* [56] ; dans la série française, 40 % des patients avaient plus de 25 ans au moment du diagnostic de diabète [56] ; de très rares cas de HNF1A-MODY révélés par une authentique acidocétose ont été également rapportés.

Le diagnostic de HNF1A-MODY peut donc être difficile dans les deux situations cliniques qui peuvent l'évoquer. Chez des sujets jeunes et plutôt minces, une hyperglycémie initiale sévère conduit souvent au diagnostic de DT1. Dans ce contexte, l'absence des marqueurs immunologiques du DT1 auto-immun est un important élément d'orientation [58-60]. Le diagnostic différentiel avec un DT2 est difficile car la fréquence du DT2 augmente chez les sujets jeunes et 30 % des sujets ayant un HNF1A-MODY ont un excès pondéral [56]. Les critères phénotypiques utilisés pour rechercher une mutation d'*HNF1A* chez l'adulte (IMC, âge de survenue, précocité de survenue du diabète dans la famille) ont une bonne sensibilité mais une très faible spécificité, ce qui conduit à de nombreux tests génétiques négatifs. Il est donc nécessaire d'identifier de nouveaux critères cliniques ou biologiques simples pour améliorer la rentabilité du diagnostic moléculaire. L'absence de marqueur d'insulino-résistance pourrait constituer un critère d'orientation chez des adultes jeunes avec un diabète suggérant un DT2 [60]. Des scores de prédiction, fondés sur des critères simples, ont été proposés mais ils sont imparfaits [56]. L'intérêt du dosage de la protéine C réactive (CRP) plasmatique a également été suggéré, car la transcription du gène de la CRP est sous le contrôle d'*HNF1A* et les patients atteints de HNF1A-MODY ont des valeurs basses de CRP [61, 62]. Cependant, ce paramètre ne permet pas de discriminer efficacement la majorité des patients ayant un HNF1A-MODY de ceux qui ont un DT2 de survenue précoce [63].

Les complications microvasculaires sont fréquentes au cours du HNF1A-MODY. Après une durée moyenne de 16 ans d'évolution du diabète, la prévalence de la rétinopathie est de l'ordre de 30 à 50 % et les formes sévères de rétinopathie affectent 15 à 20 % des patients [64, 65]. Une néphropathie débutante est présente chez environ 15 à 20 % des patients. À durée du diabète et niveau de contrôle glycémique comparables, la fréquence des complications de microangiopathie est la même au cours du HNF1A-MODY qu'au cours du DT1 ou du DT2 [64]. La macroangiopathie est moins fréquente au cours du HNF1A-MODY qu'au cours du DT2 du fait d'une fréquence plus faible de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie ; elle reste cependant plus fréquente que dans une population contrôle, justifiant des mesures préventives [66].

## Traitement et surveillance

Au moment du diagnostic, les patients sont souvent non insulino-dépendants et, contrairement à ce qui est observé dans le DT2, une sensibilité normale aux effets des sulfamides hypoglycémiant a été rapportée [47, 56]. En conséquence, chez les patients qui

ont été traités par insuline du fait de la sévérité des symptômes initiaux, le diagnostic de HNF1A-MODY peut conduire à tester l'efficacité des sulfamides hypoglycémisants<sup>[67]</sup>. Des études ont également montré le bénéfice d'un traitement par glinide, avec une réduction du risque d'hypoglycémie<sup>[68,69]</sup>. Plus récemment, la possibilité d'un traitement par analogue du GLP1 a également été proposée<sup>[70]</sup>. Cependant, l'insulinosécrétion diminue avec le temps, comme le suggère le faible niveau de l'insulinosécrétion endogène résiduelle chez les sujets de plus de 20 ans<sup>[71]</sup>. Cela explique en partie le fait que près de 50 % des patients sont traités par insuline après une vingtaine d'années d'évolution du diabète<sup>[56]</sup>.

Du fait des caractéristiques cliniques du HNF1A-MODY, de l'âge jeune de survenue du diabète et de la fréquence des complications de microangiopathie, les patients qui ont un HNF1A-MODY doivent être suivis comme ceux qui ont un DT1 ou un DT2. Il est nécessaire de proposer un dépistage familial, en particulier chez les femmes en âge de procréer pour éviter les risques d'une hyperglycémie méconnue durant les premières semaines de la grossesse, et plus généralement parce que l'hyperglycémie peut rester asymptomatique mais suffisante pour favoriser la survenue de complications de microangiopathie. Les apparentés porteurs d'une mutation mais non diabétiques doivent être suivis régulièrement. Puisque l'excès pondéral semble majorer l'hyperglycémie, des mesures diététiques de prévention doivent être mises en place.

Le diagnostic de HNF1A-MODY a d'autres conséquences pratiques. Il a été rapporté que l'inactivation biallélique d'*HNF1A* au niveau du tissu hépatique est impliquée dans la survenue d'une polyadénomatose hépatique<sup>[72]</sup>. Dans la majorité des cas, cette affection est silencieuse. Elle peut cependant se compliquer d'hémorragie brutale et favoriser la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. La mise en évidence d'une inactivation somatique du second allèle d'*HNF1A* dans le tissu tumoral de sujets porteurs d'une mutation constitutionnelle et par ailleurs atteints d'une polyadénomatose hépatique suggère que *HNF1A* puisse fonctionner comme un gène suppresseur de tumeur. À ce jour, la présence d'une polyadénomatose hépatique a été rapportée dans quelques familles de HNF1A-MODY<sup>[72-74]</sup>. La prévalence de la polyadénomatose hépatique et des adénomes hépatiques au cours du HNF1A-MODY semble être de l'ordre de 5 à 10 %. La sévérité potentielle de cette affection justifie son dépistage par échographie chez les patients porteurs d'une mutation d'*HNF1A*.

## ■ HNF4A-MODY (MODY 1)

### Physiopathologie

Le diabète de type HNF4A-MODY est dû à des mutations hétérozygotes du gène *HNF4A*<sup>[12]</sup>. Le défaut primaire du HNF4A-MODY est une diminution de l'insulinosécrétion en réponse au glucose, également observée chez les sujets porteurs de la mutation mais non diabétiques<sup>[75,76]</sup>. Les mécanismes impliqués dans les anomalies de l'insulinosécrétion sont probablement voisins de ceux du HNF1A-MODY puisque HNF4A est un des facteurs impliqués dans la transcription du gène *HNF1A*. La sensibilité à l'insuline est normale<sup>[75,76]</sup>. La fréquence du HNF4A-MODY est estimée à 5 à 10 % des MODY<sup>[9,39]</sup>.

### Présentation clinique et traitement

Le phénotype du HNF4A-MODY est très proche de celui du HNF1A-MODY, avec la même variabilité en ce qui concerne les modes de présentation du diabète<sup>[76]</sup>. Le diabète HNF4A-MODY peut être sensible aux sulfamides hypoglycémisants pendant des décennies<sup>[1,76]</sup> mais une diminution progressive de l'insulinosécrétion endogène a été rapportée, expliquant la nécessité de recourir à l'insulinothérapie chez certains patients<sup>[1]</sup>.

Environ 50 % des sujets porteurs d'une mutation d'*HNF4A* sont macrosomes à la naissance<sup>[77]</sup>. Dans 15 % des cas environ, les enfants porteurs d'une mutation d'*HNF4A* sont atteints d'hypoglycémies néonatales, quelquefois sévères, dues à un

hyperinsulinisme<sup>[77,78]</sup>. Cet hyperinsulinisme n'est pas en rapport avec un éventuel diabète maternel car il est également observé chez les enfants qui ont hérité de la mutation d'*HNF4A* de leur père. Il peut durer quelques jours mais dans certains cas persister plusieurs années<sup>[79]</sup>. Il est sensible au diazoxide. Le suivi à long terme de certains de ces enfants a montré que l'hyperinsulinisme était spontanément résolutif et que ces enfants pouvaient évoluer ultérieurement vers un diabète<sup>[80]</sup>. Des modèles de souris déficientes en HNF4A reproduisent ce phénotype d'hyperinsulinisme<sup>[77,81]</sup>.

La même mutation d'*HNF4A* peut donc être responsable, par des mécanismes non élucidés, d'une séquence hyperinsulinisme-rémission-diabète. Des antécédents familiaux ou personnels d'hyperinsulinisme néonatal et/ou de macrosomie peuvent donc orienter vers un HNF4A-MODY. Dans ces familles, une surveillance particulière de la croissance foetale et du statut de l'enfant à la naissance doit être recommandée au cours des grossesses, même si c'est le père qui est porteur de la mutation d'*HNF4A*. Des séquences analogues ont été décrites pour les gènes codant les sous-unités du canal potassique, beaucoup plus rarement pour *HNF1A*<sup>[36,78]</sup>.

## ■ HNF1B-MODY (MODY 5)

### Physiopathologie

Le diabète de type HNF1B-MODY est dû à des anomalies moléculaires hétérozygotes du gène *HNF1B*. Ce facteur de transcription est exprimé très précocement dans la vie embryonnaire et joue un rôle crucial dans le développement et la différenciation de nombreux tissus. Il reste exprimé à l'âge adulte et gouverne la transcription de nombreux gènes, en particulier dans le rein et le pancréas. Les anomalies cliniques observées au cours du HNF1B-MODY répondent en partie au rôle d'*HNF1B* dans les phases précoces de l'organogenèse du tractus urinaire et génital, du foie, des canaux biliaires et du pancréas chez la souris<sup>[82-84]</sup> et chez l'homme<sup>[85,86]</sup>.

Le HNF1B-MODY est une cause rare de diabète monogénique (moins de 10 % des cas) et se caractérise sur le plan moléculaire par deux particularités :

- l'anomalie la plus fréquente (plus de 50 % des cas) est une délétion complète à l'état hétérozygote du gène *HNF1B*, due à une microdélétion du chromosome 17 (17q12), d'environ 1,5 Mb qui emporte 15 à 20 gènes dont *HNF1B*<sup>[87]</sup>. Dans les autres cas, les anomalies moléculaires impliquées dans le HNF1B-MODY sont très variées, comportant des mutations faux sens, des décalages du cadre de lecture, des anomalies d'épissage et des réarrangements génomiques. Plus de 100 mutations ponctuelles différentes ont été rapportées<sup>[88]</sup>. À ce jour, il n'a pas été rapporté de corrélation génotype/phénotype au cours du HNF1B-MODY<sup>[82,88]</sup> ;
- dans 50 % des cas pour les mutations et 75 % des cas pour la délétion complète du gène, ces anomalies moléculaires surviennent de novo, donc sans antécédent familial.

### Présentation clinique et diagnostic

Le HNF1B-MODY a été initialement décrit comme l'association d'un diabète de survenue précoce et d'une atteinte rénale<sup>[13]</sup>. Du fait de la présence très fréquente de kystes rénaux, il a également été décrit sous *renal cysts and diabetes* (RCAD)<sup>[89]</sup>.

Les descriptions de ce syndrome dépendent des biais de sélection intervenus dans le recrutement des patients. Les séries de cas rapportées chez l'enfant mettent en avant la constance de l'atteinte morphologique rénale, en particulier une dysplasie rénale kystique bilatérale<sup>[90]</sup>. Dans cette population, le diabète est très rare<sup>[90,91]</sup>. Chez l'adulte, des tableaux beaucoup plus complets ont été décrits, faisant du HNF1B-MODY une affection syndromique, avec une grande variabilité individuelle d'une famille à l'autre et à l'intérieur d'une même famille<sup>[82,87,92,93]</sup>.

Le spectre des atteintes associées aux anomalies moléculaires d'*HNF1B* peut associer :

- des anomalies rénales, quasi constantes, très variées<sup>[82]</sup> : kystes (présents dans plus de 70 % des cas), atrophie, dilatation des cavités pyélocalicielles, syndrome de jonction, agénésie unilatérale, rein en fer à cheval<sup>[87,94]</sup>. Les rares biopsies rénales qui ont été rapportées montraient une maladie glomérulokystique, une oligoméganéphronie ou des lésions non spécifiques<sup>[82]</sup>. Aux anomalies morphologiques s'associe une insuffisance rénale, non liée à une néphropathie diabétique, d'évolution progressive avec une perte du débit de filtration glomérulaire de 2,5 ml/min/an en moyenne, à terme responsable chez la majorité des patients d'une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale<sup>[87,95]</sup>. L'atteinte rénale peut se révéler très tôt dans la vie par une dysplasie diagnostiquée lors d'une échographie fœtale (hyperéchogénicité) et une insuffisance rénale aiguë néonatale d'évolution variable<sup>[82]</sup>. Une hypomagnésémie est fréquente et peut être un élément d'orientation du diagnostic<sup>[82,95,96]</sup>. Une néphropathie hyperuricémique et une goutte juvénile peuvent être présentes<sup>[97]</sup>, liées à un défaut d'expression du gène de l'uromoduline (*UMOD*). Une prévalence accrue de l'hyperparathyroïdie primaire a également été signalée<sup>[98]</sup> ;
- des anomalies du tractus génital : utérus bicorne, syndrome de Rokitansky, agénésie des canaux déférents, hypospadias, cryptorchidie, stérilité par anomalies du spermogramme<sup>[92,94,99-101]</sup> ;
- des anomalies morphologiques du pancréas exocrine. Une atrophie (due à une hypoplasie) du pancréas, totale ou corporéocaudale, est fréquente, souvent associée à un déficit, le plus souvent infraclinique, de la fonction exocrine (diminution de l'élastase fécale, stéatorrhée modérée)<sup>[92,102]</sup>. Des calcifications pancréatiques ont également été rapportées ainsi que des épisodes de pancréatite aiguë<sup>[93]</sup> ;
- des anomalies des tests biologiques hépatiques, très fréquentes : augmentation fluctuante des transaminases et de la  $\gamma$ GT sans anomalie clinique, ni morphologique, ni de la fonction hépatique<sup>[87,103]</sup>. Les rares biopsies hépatiques réalisées dans ce contexte n'ont pas montré d'anomalie spécifique ;
- des anomalies neuropsychiatriques ont également été signalées, essentiellement retard mental ou troubles autistiques<sup>[104-106]</sup>. Cependant, ces anomalies ont été observées chez des enfants porteurs de la délétion 17q12 et il n'est pas établi qu'elles soient en rapport avec la délétion d'*HNF1B* ou avec celle de gènes contigus également emportés par la délétion<sup>[107]</sup>.

La fréquence de l'association d'un diabète à l'atteinte rénale dépend des critères de sélection utilisés pour évoquer le diagnostic de HNF1B-MODY. Lorsque la porte d'entrée est néphrologique chez l'adulte, un diabète est présent dans environ 50 % des cas<sup>[82,93,95]</sup>. Les caractéristiques du diabète peuvent être décrites à partir des données de la littérature et de la série de 204 cas français (manuscrit en préparation). Le diabète est diagnostiqué chez des sujets âgés de 28 ans en moyenne, au-delà de 40 ans dans 20 % des cas, très rarement chez de jeunes enfants. Au moment du diagnostic, les patients ont un poids normal dans 80 % des cas. Le diabète est asymptomatique dans 50 % des cas. Chez les autres patients, il est révélé par une polyurie, mais l'acidocétose est rare (5 %). La sévérité initiale de l'hyperglycémie est très variable : l'HbA1c est inférieure à 7 % dans un tiers des cas et supérieure à 14 % dans un autre tiers. Une insulinosécrétion endogène stimulable persiste dans la majorité des cas mais le déficit évolue avec le temps<sup>[92]</sup>. Des antécédents familiaux évocateurs de MODY ne sont présents que dans 40 % des cas. Du fait de la sévérité initiale du phénotype, 50 % des patients sont d'emblée traités par insuline. Il a été rapporté que le HNF1B-MODY n'est pas sensible aux sulfamides hypoglycémiantes<sup>[108]</sup> mais, dans l'expérience des auteurs, les sulfamides hypoglycémiantes ou le répaglinide sont efficaces pendant plusieurs années chez plus de 20 % des patients. Après 15 années d'évolution, 80 % des patients sont traités par insuline pour des raisons métaboliques et/ou du fait de la progression de l'insuffisance rénale. Une rétinopathie et/ou une neuropathie périphérique est présente chez 25 % des patients. La fréquence de la macroangiopathie n'est pas documentée.

Le diagnostic de HNF1B-MODY est hautement probable chez les patients présentant un phénotype complet, même en l'absence d'antécédent familial de diabète. Un score de prédiction du diagnostic reposant sur des critères simples a été proposé<sup>[99]</sup>. Chez

un patient ayant un diabète sans marqueur d'auto-immunité, l'existence d'une atteinte rénale morphologique ou fonctionnelle (présente au diagnostic de diabète dans plus de 60 % des cas) ou une hypomagnésémie peuvent être des éléments simples d'orientation. Il existe cependant des phénotypes restreints chez des patients porteurs d'une anomalie moléculaire d'*HNF1B*, en particulier rénaux chez les enfants et des sujets jeunes. De rares observations de diabète en apparence isolé ont été décrites.

## Traitement et surveillance

Le traitement du diabète HNF1B-MODY n'a pas de spécificité. Il semble logique, comme dans les HNF1A-MODY et HNF4A-MODY, de faire l'essai d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant, tant que la fonction rénale l'autorise, ou par répaglinide. Chez la plupart des patients, une insulinothérapie est à terme nécessaire pour des raisons métaboliques et/ou du fait de la progression de l'insuffisance rénale. Dans l'expérience des auteurs, un bon contrôle glycémique peut être obtenu (médiane de l'HbA1c : 7,1 % chez 150 patients, après 15 années d'évolution du diabète).

Les patients qui ont un diabète de type HNF1B-MODY doivent faire l'objet d'une évaluation complète à la recherche des autres atteintes du syndrome, qui peuvent être infracliniques. La fonction pancréatique exocrine doit être explorée régulièrement car elle peut se détériorer avec le temps et nécessiter un traitement substitutif. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, impliquant en particulier un néphrologue compte tenu du pronostic rénal. Un traitement néphroprotecteur et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire sont indispensables, d'autant qu'une hypertension artérielle et une dyslipidémie sont présentes chez la majorité des patients. La transplantation rénale ou rein-pancréas fait partie des options thérapeutiques<sup>[109]</sup>.

Il est enfin probable qu'*HNF1B* puisse fonctionner comme un gène suppresseur de tumeur car une inactivation bi-allélique du gène a été observée dans des cas de cancer chromophile du rein et de cancer de l'ovaire<sup>[110]</sup>. Ces tumeurs semblent rares mais justifient une surveillance morphologique régulière, dont les modalités ne sont pas standardisées.

## ■ MODY liés aux mutations des gènes codant les sous-unités du canal potassique

Dans la cellule B de l'îlot, le canal potassique dit « ATP-dépendant » joue un rôle crucial dans le déclenchement de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. L'augmentation du rapport ATP/adénosine diphosphate (ADP), secondaire au métabolisme intracellulaire du glucose, permet la fermeture du canal potassique dit « ATP-dépendant » par l'intermédiaire des sous-unités SUR1 (qui sont aussi le site de liaison des sulfamides hypoglycémiantes, des glinides et du diazoxide) qui interagissent avec les sous-unités Kir6.2 qui constituent le pore de ce canal. La fermeture du canal induit une dépolarisation membranaire qui permet à son tour l'ouverture d'un canal calcique dit « voltage-dépendant », l'entrée de calcium dans la cellule et le déclenchement de l'expulsion de granules de sécrétion d'insuline.

Les sous-unités SUR1 et Kir6.2 sont codées, respectivement, par les gènes *ABCC8* et *KCNJ11*. Les mutations de ces gènes peuvent induire soit un diabète de révélation néonatale lorsqu'elles bloquent le canal en position « ouverte »<sup>[15,111]</sup>, soit un hyperinsulinisme néonatal et donc des hypoglycémies lorsque le canal est maintenu « fermé » indépendamment de la concentration de glucose<sup>[112]</sup>. Ces phénotypes peuvent être particulièrement sévères en période néonatale. Chez les patients porteurs de ce type de mutations, des séquences ont été décrites de type diabète néonatal-rémission-diabète définitif ou hyperinsulinisme néonatal avec hypoglycémies-rémission-diabète<sup>[6,113]</sup>. Curieusement, dans les familles d'enfants ayant eu de telles affections, des formes beaucoup plus modérées de diabète ont été rapportées chez des sujets pourtant porteurs de la même mutation. Il peut s'agir de diabète évoquant un DT2, de diabète gestationnel, voire de formes très discrètes chez certains apparentés uniquement mises en

évidence par l'hyperglycémie provoquée par voie orale<sup>[15]</sup>. Cette très grande variabilité du phénotype, particulièrement marquée pour les mutations d'*ABCC8*, n'a pas reçu d'explication à ce jour. Plus récemment, des mutations d'*ABCC8* responsables de diabète pouvant évoquer un MODY ont été décrites chez des sujets n'ayant pas d'antécédent personnel ni familial connu de diabète néonatal ou d'hyperinsulinisme néonatal. Chez certains de ces patients, l'hyperglycémie peut être très modérée<sup>[114]</sup>.

Ces diabètes liés aux mutations des sous-unités du canal potassique sont habituellement sensibles aux sulfamides hypoglycémisants, y compris à long terme après des décennies d'insulinothérapie<sup>[115]</sup>. Il est par ailleurs important de les identifier dans les couples qui ont une histoire personnelle ou familiale évocatrice et qui envisagent d'avoir un enfant, du fait du risque de transmission au fœtus et du risque potentiel d'hyperinsulinisme ou de diabète néonatal sévère.

## ■ Diabètes liés aux mutations du gène de l'insuline

Les mutations de gène de l'insuline (*INS*) sont une cause rare de diabète. Dans la majorité des cas décrits à ce jour, ces mutations sont associées à un diabète de révélation néonatale ou de la petite enfance et surviennent le plus souvent de novo. Selon leur localisation et leurs conséquences fonctionnelles, elles peuvent cependant être responsables de tableaux de sévérité variable<sup>[116,117]</sup>.

Les mutations localisées dans la région promotrice d'*INS* peuvent conduire à une diminution d'activité du promoteur, à un défaut d'initiation de la traduction ou à une instabilité des ARN messagers. Elles s'expriment à l'état homozygote (ou hétérozygote composite) sous la forme d'un retard de croissance intra-utérin sévère et d'un diabète néonatal très précoce. Les apparentés porteurs de la mutation à l'état hétérozygote n'ont pas d'anomalie de la tolérance au glucose<sup>[116]</sup>.

Les mutations affectant le peptide, signal de la pré-pro-insuline, sont responsables d'un défaut de translocation de la protéine vers le réticulum endoplasmique (RE) ; elles s'expriment à l'état hétérozygote et sont le plus souvent responsables d'un diabète néonatal permanent de transmission dominante. Cependant, des formes plus modérées de diabète dit « de type 1 non auto-immun », de MODY/DT2 précoce, de diabète gestationnel et des cas sans expression clinique ont été rapportés.

Les mutations affectant la séquence de la pro-insuline ont été décrites, il y a plus de 30 ans, sous le terme d'insulinopathies et ont été associées à une hyperinsulinémie lorsqu'elles touchent le site de liaison de l'insuline à son récepteur ou à une hyper-pro-insulinémie lorsqu'elles impliquent les sites de clivage du peptide C ; elles sont asymptomatiques ou responsables de tableaux très modérés de diabète ou d'intolérance au glucose. D'autres mutations, les plus fréquemment décrites dans les diabètes liés à *INS*, sont responsables de formes dominantes sévères de diabète néonatal permanent. Elles affectent des sites impliqués dans le repliement de la pro-insuline dans le RE, conduisant à un stress du RE et à une apoptose des cellules B.

Les études de séquençage systématique d'*INS* dans des groupes de patients ayant un DT1 non auto-immun ou un phénotype de MODY ont montré que les mutations d'*INS* sont rarement en cause<sup>[118-120]</sup>.

## ■ Diagnostic génétique des diabètes MODY : prescription, approches diagnostiques et interprétation

### Prescription d'un diagnostic génétique

Elle est encadrée par les lois de bioéthique et soumise à une réglementation concernant l'information à donner avant la



prescription du diagnostic génétique et les modalités de communication des résultats par le médecin prescripteur.

Deux types de diagnostic génétique doivent être distingués.

### Diagnostic de confirmation chez un patient diabétique

S'il s'agit d'un cas index (proband), le diagnostic génétique fondé sur les analyses moléculaires d'un ou plusieurs gènes associés au MODY (cf. Approches diagnostiques) permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MODY.

Si le patient est apparenté à une famille MODY dans laquelle une mutation d'un gène de MODY a été identifiée, il s'agit du dépistage familial d'une mutation connue. Le diagnostic génétique est ciblé et permet de confirmer l'étiologie du diabète. Cette confirmation est nécessaire du fait de la grande variabilité d'expression clinique associée au MODY, de l'augmentation de la prévalence du DT2 dans la population générale et de sa survenue plus précoce ; il n'est pas rare d'observer dans une même famille une prédisposition génétique associée à un MODY et des cas de DT2 (appelés « phénocopies »).

### Diagnostic présymptomatique

Il s'agit du dépistage familial d'une mutation pathogène chez un apparenté ne présentant aucun signe biologique ni clinique de diabète mais à risque de développer un diabète en raison des antécédents familiaux de MODY. Ce diagnostic, dit « présymptomatique », est soumis à une réglementation spécifique.

La détection de la mutation permet d'instaurer des mesures préventives et une prise en charge précoce du diabète MODY. L'absence de la mutation permet de rassurer le sujet, son risque de diabète rejoignant celui de la population générale.

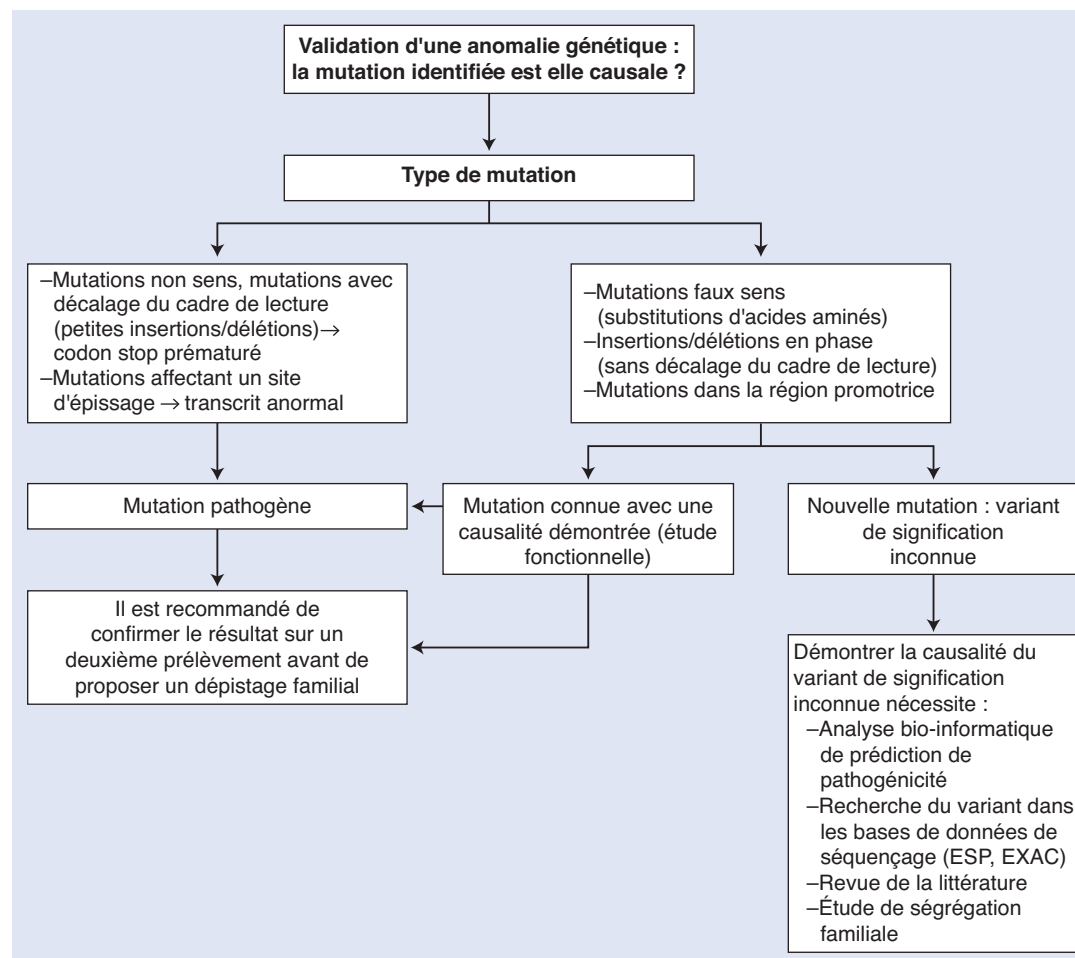
### Approches diagnostiques

Le diagnostic génétique nécessite un prélèvement de 5 à 10 ml de sang sur éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) à partir duquel est extrait l'ADN leucocytaire. L'analyse moléculaire consiste à rechercher des mutations par séquençage des régions codantes du gène et, dans certains cas, de la région promotrice. Ce sont dans la plupart des cas des mutations ponctuelles dites « privées » car rares et différentes d'une famille à une autre. Plus rarement, l'anomalie moléculaire est une délétion partielle/complète ou une duplication recherchée par *polymerase chain reaction* (PCR) semi-quantitative. Pour tout nouveau cas index étudié, du fait de la diversité des anomalies moléculaires (environ 700 et 450 mutations répertoriées respectivement sur les gènes *GCK* et *HNF1A*), l'ensemble de la séquence codante du gène doit être analysé.

Jusqu'à très récemment, chaque gène était analysé individuellement par séquençage. Les principales limites de cette approche sont l'analyse d'un petit nombre de gènes, choisis en fonction de leur fréquence dans le MODY (le plus souvent seuls *GCK* et *HNF1A* sont analysés) ou d'hypothèses a priori en fonction de l'histoire clinique et un délai de rendu de résultats très long car les analyses sont réalisées de manière séquentielle. Dans ces conditions, un diagnostic de MODY est confirmé dans environ 15 % des cas<sup>[9,121]</sup>.

Le développement du séquençage de nouvelle génération permet d'analyser simultanément plusieurs dizaines de gènes. Plusieurs panels de gènes ciblés sur le diabète MODY ont été développés. Les résultats préliminaires obtenus par les auteurs sur un panel de sept gènes (*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *ABCC8*, *KCNJ11* et *INS*) appliqué à près de 1000 patients montrent un taux de détection de mutations de l'ordre de 25 à 30 % et la détection de mutations non suggérées par l'histoire clinique du patient. En particulier la fréquence des mutations affectant le canal potassique bêta-pancréatique (*ABCC8* et *KCNJ11*) est très supérieure à la fréquence de 1 % rapportée dans la littérature. L'approche du séquençage de nouvelle génération appliquée au diabète MODY souligne encore plus l'hétérogénéité génétique et clinique associée aux formes monogéniques de diabète (Bellanné-Chantelot, données personnelles). Elle constitue une véritable





**Figure 2.** Arbre décisionnel. Validation d'une anomalie génétique : la causalité d'une mutation dans la survenue d'un *maturity-onset diabetes of the young* (MODY). ESP : *exome sequencing project* ; ExAC : *exome aggregation consortium*.

avancée permettant en une étape unique de tester l'ensemble des gènes associés au MODY, avec de bonnes sensibilité et spécificité et pour un coût inférieur au séquençage classique. Plusieurs gènes étant analysés par séquençage de nouvelle génération, il est important que le prescripteur du diagnostic génétique mentionne sur le consentement le nom de la pathologie « diabète familial » ou « diabète monogénique » et non un sous-type de MODY ou un gène particulier.

Le diagnostic moléculaire du diabète MODY est aujourd'hui disponible pour les principaux gènes impliqués dans les diabètes monogéniques (Tableau 1). La base de données Orphanet recense les laboratoires réalisant ces diagnostics génétiques et les gènes analysés. En raison des dernières avancées technologiques, il peut être utile de revoir sur le plan du diagnostic moléculaire les cas de diabète « atypiques » par leur présentation ou leur évolution et restés sans étiologie identifiée.

## Interprétation des résultats

La complexité du diagnostic génétique tient aujourd'hui à l'interprétation des variants de séquence identifiés. Il s'agit de déterminer si le variant identifié est une mutation pathogène responsable du diabète familial ou un variant de signification inconnue nécessitant des analyses complémentaires pour conclure sur sa causalité. Le généticien est de plus en plus souvent confronté à cette situation avec l'analyse de panels de gènes par séquençage de nouvelle génération. De plus, il n'est pas rare que plusieurs variants soient identifiés, conduisant à faire l'hypothèse d'un digénisme.

Le premier niveau d'interprétation est fonction du type de mutations (Fig. 2). Si le variant identifié est une mutation tronquante (mutation non sens, insertion/délétion conduisant à un

décalage du cadre de lecture), une mutation affectant un site consensus d'épissage ou une substitution d'acide aminé affectant un domaine fonctionnel important, le généticien conclut, même en l'absence d'étude fonctionnelle, à une mutation pathogène responsable du phénotype observé. Ce résultat permet de proposer un dépistage familial ciblé sur la mutation identifiée mais il est recommandé de confirmer sur un second prélèvement le diagnostic génétique du cas index.

Pour d'autres mutations, la nature du changement nucléotidique/protéique ne permet pas de conclure sur la pathogénicité du variant. Aucune analyse fonctionnelle n'étant réalisable en routine, le généticien conclut sur une pathogénicité probable ou non du variant sur un faisceau d'arguments :

- la nature du changement nucléotidique/protéique prenant en compte la conservation inter-espèces de l'acide aminé, l'écart physicochimique entre la forme normale et mutée de l'acide aminé, la localisation ou non du variant dans un domaine fonctionnel ; cette analyse s'appuie sur l'utilisation de plusieurs logiciels de prédiction de pathogénicité ;
- l'absence du variant dans les bases de données de polymorphismes issus des grands projets de séquençage dans différentes populations ; il est donc essentiel de connaître l'origine géographique du patient (pays de naissance des parents) ;
- une revue de la littérature recherchant si le variant a déjà été rapporté ;
- et une étude familiale chez des apparentés diabétiques et asymptomatiques afin de déterminer si le variant identifié ségrège uniquement avec le phénotype « diabète ».

Au terme de cette analyse, le généticien conclut à une mutation causale ou à un variant de signification inconnue. Il est important que ces commentaires, mentionnés dans le compte-rendu du diagnostic génétique, soient pris en compte avant que le clinicien rende un résultat de diagnostic génétique. Seules les

mutations considérées comme causales peuvent donner lieu à un diagnostic présymptomatique (cf. « Prescription d'un diagnostic génétique »).

## ■ Conclusion

Les diabètes monogéniques sont un bon exemple de « médecine personnalisée ». Le diagnostic de diabète monogénique et du gène impliqué a de nombreuses conséquences pratiques pour le patient et sa famille. Ce diagnostic repose en premier lieu sur une analyse précise de l'histoire médicale du patient, des caractéristiques cliniques et évolutives du diabète et d'éventuelles pathologies associées et des antécédents familiaux. Les nouvelles techniques de séquençage permettent d'augmenter le taux de détection des diabètes monogéniques mais elles peuvent poser des difficultés d'interprétation des résultats qui soulignent l'importance d'un dialogue étroit entre cliniciens et généticiens.

### “ Points essentiels

- Les MODY sont des diabètes monogéniques de survenue précoce, non auto-immuns, le plus souvent non cétosiques, de transmission autosomique dominante.
- Le diagnostic de diabète monogénique peut être évoqué dans des situations cliniques très diverses.
- Des anomalies moléculaires de six gènes rendent compte de la très grande majorité des cas de diabète monogénique mais tous les gènes de MODY ne sont pas identifiés.
- À l'exception du GCK-MODY, dont la présentation clinique est très homogène, il existe une très grande variabilité du phénotype des diabètes monogéniques.
- Le GCK-MODY, dû à des mutations du gène de la glucokinase, se caractérise par une hyperglycémie modérée, stable et ne nécessite habituellement pas de traitement.
- Le HNF1A-MODY se révèle le plus souvent après la puberté par un tableau pouvant évoquer un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 précoce. Les complications de microangiopathie sont fréquentes.
- Le HNF1A-MODY est habituellement sensible aux sulfamides hypoglycémisants ou aux glinides mais le déficit de la sécrétion d'insuline est évolutif et impose souvent une insulinothérapie.
- Au cours du HNF1B-MODY, de nombreuses atteintes peuvent s'associer au diabète, en particulier une insuffisance rénale lentement évolutive. Dans plus de la moitié des cas, les anomalies moléculaires surviennent de novo, donc en l'absence d'antécédent familial.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



## ■ Références

- [1] Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;**345**:971–80.
- [2] Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;**4**:200–13.
- [3] 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**:e37423.
- [4] Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 2013;**56**:1958–63.
- [5] Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol* 2015;**54**:R119–29.
- [6] Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;**56**:1930–7.
- [7] Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien DE, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2013;**56**:1512–9.
- [8] Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**:4055–62.
- [9] 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;**53**:2504–8.
- [10] Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care* 2014;**37**:1230–6.
- [11] Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;**384**:455–8.
- [12] Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;**384**:458–60.
- [13] Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;**17**:384–5.
- [14] 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;**328**:697–702.
- [15] Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;**355**:456–66.
- [16] Frayling TM, Lindgren CM, Chevre JC, Menzel S, Wishart M, Benmezroua Y, et al. A genome-wide scan in families with maturity-onset diabetes of the young: evidence for further genetic heterogeneity. *Diabetes* 2003;**52**:872–81.
- [17] Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Invest* 2014;**5**:121–33.
- [18] Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care* 2015;**38**:1383–92.
- [19] Velho G, Froguel P, Clement K, Pueyo ME, Rakotoambinina B, Zouali H, et al. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992;**340**:444–8.
- [20] Byrne MM, Sturis J, Clement K, Vionnet N, Pueyo ME, Stoffel M, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994;**93**:1120–30.
- [21] Velho G, Petersen KF, Perseghin G, Hwang JH, Rothman DL, Pueyo ME, et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J Clin Invest* 1996;**98**:1755–61.
- [22] Tappy L, Dussoix P, Iyendjian P, Henry S, Schneiter P, Zahnd G, et al. Abnormal regulation of hepatic glucose output in maturity-onset diabetes of the young caused by a specific mutation of the glucokinase gene. *Diabetes* 1997;**46**:204–8.
- [23] Guenat E, Seematter G, Philippe J, Temler E, Jequier E, Tappy L. Counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with glucokinase gene mutations. *Diabet Metab* 2000;**26**:377–84.
- [24] Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ, Knop FK, et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young—type 2 and type 3. *Diabetes* 2014;**63**:2838–44.
- [25] 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;**19**:268–70.
- [26] Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;**45**:427–35.

- [27] Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, Murphy R, Shepherd M, Colclough K, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One* 2013;**8**:e65326.
- [28] Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008;**31**:1321–3.
- [29] Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014;**311**:279–86.
- [30] Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;**40**:217–24.
- [31] Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014;**57**:54–6.
- [32] Chakera AJ, Carleton VL, Ellard S, Wong J, Yue DK, Pinner J, et al. Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment. *Diabetes Care* 2012;**35**:1832–4.
- [33] Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med* 2009;**26**:14–8.
- [34] Singh R, Pearson ER, Clark PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia* 2007;**50**:620–4.
- [35] Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;**30**(Suppl. 2):S200–5.
- [36] Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1-alpha and 4-alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2013;**34**:669–85.
- [37] Godart F, Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Gagnoli C, Abderrahmani A, Blanche H, et al. Identification of seven novel nucleotide variants in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (TCF1) promoter region in MODY patients. *Hum Mutat* 2000;**15**:173–80.
- [38] Ellard S, Thomas K, Edghill EL, Owens M, Ambye L, Cropper J, et al. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2007;**50**:2313–7.
- [39] Carette C, Dubois-Laforgue D, Saint-Martin C, Clauin S, Beaufils S, Larger E, et al. Familial young-onset forms of diabetes related to HNF4A and rare HNF1A molecular aetiologies. *Diabet Med* 2010;**27**:1454–8.
- [40] Pontoglio M, Sreenan S, Roe M, Pugh W, Ostrega D, Doyen A, et al. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1alpha-deficient mice. *J Clin Invest* 1998;**101**:2215–22.
- [41] Dukes ID, Sreenan S, Roe MW, Levisetti M, Zhou YP, Ostrega D, et al. Defective pancreatic beta-cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice. *J Biol Chem* 1998;**273**:24457–64.
- [42] Okita K, Yang Q, Yamagata K, Hangenfeldt KA, Miyagawa J, Kajimoto Y, et al. Human insulin gene is a target gene of hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) and HNF-1beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;**263**:566–9.
- [43] Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, Philipson L, Pontoglio M, Yaniv M, et al. Loss of HNF-1alpha function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism. *Diabetes* 2001;**50**:2472–80.
- [44] Yamagata K. Roles of HNF1alpha and HNF4alpha in pancreatic beta-cells: lessons from a monogenic form of diabetes (MODY). *Vitam Horm* 2014;**95**:407–23.
- [45] Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widen E, Forsblom C, Sarelin L, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;**99**:582–91.
- [46] Vaxillaire M, Pueyo ME, Clement K, Fiet J, Timsit J, Philippe J, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic and non-diabetic subjects with hepatic nuclear factor-1alpha (maturity-onset diabetes of the young-3) mutations. *Eur J Endocrinol* 1999;**141**:609–18.
- [47] Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;**362**:1275–81.
- [48] Surmely JF, Guenat E, Philippe J, Dussoix P, Schneiter P, Temler E, et al. Glucose utilization and production in patients with maturity-onset diabetes of the young caused by a mutation of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene. *Diabetes* 1998;**47**:1459–63.
- [49] Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia* 2000;**43**:1476–83.
- [50] Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valero R, Gautier JF, 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;**57**:503–8.
- [51] Cox RD, Southam L, Hashim Y, Horton V, Mehta Z, Taghavi J, et al. UKPDS 31: Hepatocyte nuclear factor-1alpha (the MODY3 gene) mutations in late onset Type II diabetic patients in the United Kingdom. United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetologia* 1999;**42**:120–1.
- [52] Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT, et al. Determinants of the development of diabetes (maturity-onset diabetes of the young-3) in carriers of HNF-1alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care* 2002;**25**:2292–301.
- [53] Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care* 2002;**25**:2287–91.
- [54] Kim SH, Ma X, Klupa T, Powers C, Pezzolesi M, Warram JH, et al. Genetic modifiers of the age at diagnosis of diabetes (MODY3) in carriers of hepatocyte nuclear factor-1alpha mutations map to chromosomes 5p15, 9q22, and 14q24. *Diabetes* 2003;**52**:2182–6.
- [55] Shepherd M, Sparkes AC, Hattersley AT. Genetic testing in maturity onset diabetes of the young (MODY); a new challenge for the diabetic clinic. *Pract Diabet Int* 2001;**18**:16–21.
- [56] Bellanne-Chantelot C, Levy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline JP, 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;**96**:E1346–51.
- [57] Pontoglio M, Prie D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000;**1**:359–65.
- [58] Kawasaki E, Sera Y, Yamakawa K, Abe T, Ozaki M, Uotani S, et al. Identification and functional analysis of mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in anti-islet autoantibody-negative Japanese patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:331–5.
- [59] Moller 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 1 diabetes. *Diabetologia* 1998;**41**:1528–31.
- [60] Owen KR, Stride A, Ellard S, Hattersley AT. Etiological investigation of diabetes in young adults presenting with apparent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:2088–93.
- [61] 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;**33**:1919–24.
- [62] Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, Hansen T, Tuomi T, Gasperikova D, et al. A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes. *Diabetologia* 2011;**54**:2801–10.
- [63] Bellanne-Chantelot C, Coste J, Ciangura C, Fonfrede M, Saint-Martin C, Bouche C, et al. High-sensitivity C-reactive protein does not improve the differential diagnosis of HNF1A-MODY and familial young-onset type 2 diabetes: A grey zone analysis. *Diabetes Metab* 2015 [Epub ahead of print].
- [64] Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;**41**:467–73.
- [65] Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;**19**:915–9.
- [66] Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010;**27**:157–61.

- [67] Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* 2009;**26**:437–41.
- [68] Raile K, Schober E, Konrad K, Thon A, Grulich-Henn J, Meissner T, et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med* 2015;**32**:526–30.
- [69] Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006;**29**:189–94.
- [70] Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 2014;**37**:1797–805.
- [71] Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;**15**:15–24.
- [72] Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;**32**:312–5.
- [73] Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;**125**:1470–5.
- [74] Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:1476–80.
- [75] Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ, Smith MJ, Sturis J, Bell GI, et al. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 1994;**43**:40–6.
- [76] Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, 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;**48**:878–85.
- [77] 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;**4**:e1118.
- [78] Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De Leon DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:E2026–30.
- [79] Kapoor RR, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn JJ, Hattersley AT, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008;**57**:1659–63.
- [80] McGlacken-Byrne SM, Hawkes CP, Flanagan SE, Ellard S, McDonnell CM, Murphy NP. The evolving course of HNF4A hyperinsulinaemic hypoglycaemia—a case series. *Diabet Med* 2014;**31**:e1–5.
- [81] 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;**115**:1006–15.
- [82] Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015;**11**:102–12.
- [83] De Vas MG, Kopp JL, Heliot C, Sander M, Cereghini S, Haumaitre C. Hnf1b controls pancreas morphogenesis and the generation of Ngn3+ endocrine progenitors. *Development* 2015;**142**:871–82.
- [84] Massa F, Garbay S, Bouvier R, Sugitani Y, Noda T, Gubler MC, et al. Hepatocyte nuclear factor 1beta controls nephron tubular development. *Development* 2013;**140**:886–96.
- [85] Haumaitre C, Fabre M, Cormier S, Baumann C, Delezoide AL, Cereghini S. Severe pancreas hypoplasia and multicystic renal dysplasia in two human fetuses carrying novel HNF1beta/MODY5 mutations. *Hum Mol Genet* 2006;**15**:2363–75.
- [86] Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, Bulman MP, Allen LI, Hattersley AT, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol* 2001;**12**:2175–80.
- [87] Bellanne-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;**54**:3126–32.
- [88] Alvelos MI, Rodrigues M, Lobo L, Medeira A, Sousa AB, Simao C, et al. A novel mutation of the HNF1B gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure: a case report and mutation update. *Medicine* 2015;**94**:e469.
- [89] Bingham C, Bulman MP, Ellard S, Allen LI, Lipkin GW, Hoff WG, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;**68**:219–24.
- [90] Ulinski T, Lescure S, Beaufile S, Guignonis V, Decramer S, Morin D, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:497–503.
- [91] Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Moriniere V, Bandin F, Knebelmann B, et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;**5**:1079–90.
- [92] Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufile S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;**140**:510–7.
- [93] Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Chen YZ, Bennett CL, Xiong XS, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J* 2010;**123**:3326–33.
- [94] Bingham C, Ellard S, Cole TR, Jones KE, Allen LI, Goodship JA, et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Kidney Int* 2002;**61**:1243–51.
- [95] Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanne-Chantelot C, Calvas P, Beaufile S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011;**80**:768–76.
- [96] Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:1123–31.
- [97] Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, Simmonds HA, Marinaki AM, Badman MK, et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003;**63**:1645–51.
- [98] Ferre S, Bongers EM, Sonneveld R, Cornelissen EA, Van der Vlag J, Van Boekel GA, et al. Early development of hyperparathyroidism due to loss of PTH transcriptional repression in patients with HNF1beta mutations? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**:4089–96.
- [99] Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Garnier A, Casemayou A, et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014;**86**:1007–15.
- [100] 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;**8**:2001–8.
- [101] Oram RA, Edghill EL, Blackman J, Taylor MJ, Kay T, Flanagan SE, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2010;**203**, 364 e1–5.
- [102] Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabet Med* 2013;**30**:946–55.
- [103] Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Yano N, et al. Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1998;**21**:2144–8.
- [104] Loirat C, Bellanne-Chantelot C, Husson I, Deschenes G, Guignonis V, Chabane N. Autism in three patients with cystic or hyperchogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:3430–3.
- [105] Nagamani SC, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet* 2010;**18**:278–84.
- [106] Raile K, Klopocki E, Holder M, Wessel T, Galler A, Deiss D, et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:2658–64.
- [107] Laffargue F, Bourthoumieu S, Llanas B, Baudouin V, Lahoche A, Morin D, et al. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome. *Arch Dis Child* 2015;**100**:259–64.

- [108] Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004;**27**:1102–7.
- [109] Poitou C, Francois H, Bellanne-Chantelot C, Noel C, Jacquet A, Clauin S, et al. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics and outcome after kidney and pancreas transplantation in MODY3 and RCAD patients: a single center experience. *Transplant Int* 2012;**25**:564–72.
- [110] Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C, Bellanne-Chantelot C, Bui H, Chretien Y, et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2005;**14**:603–14.
- [111] Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;**350**:1838–49.
- [112] Saint-Martin C, Arnoux JB, de Lonlay P, Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011;**20**:18–22.
- [113] Gussinyer M, Clemente M, Cebrian R, Yeste D, Albusu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the *ABCC8* gene. *Diabetes Care* 2008;**31**:1257–9.
- [114] Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, et al. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by *ABCC8* mutations. *Diabetes Care* 2012;**35**:248–51.
- [115] Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008;**31**:204–9.
- [116] Stoy J, Steiner DF, Park SY, Ye H, Philipson LH, Bell GI. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;**11**:205–15.
- [117] Liu M, Sun J, Cui J, Chen W, Guo H, Barbetti F, et al. *INS*-gene mutations: from genetics and beta cell biology to clinical disease. *Mol Aspects Med* 2015;**42**:3–18.
- [118] Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1044 patients with diabetes: mutations in the *INS* gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008;**57**:1034–42.
- [119] Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, Raeder H, Stoy J, Lipkind GM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* 2008;**57**:1131–5.
- [120] Meur G, Simon A, Harun N, Virally M, Dechaume A, Bonnefond A, et al. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes* 2010;**59**:653–61.
- [121] Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanne-Chantelot C. Clinical utility gene card for: maturity-onset diabetes of the young. *Eur J Hum Genet* 2014;**22**(9).

### Pour en savoir plus

Human Gene Mutation Database : [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk).  
Orphanet : [www.orpha.net/](http://www.orpha.net/).

J. Timsit (jose.timsit@aphp.fr).

Service de diabétologie, Hôpital Cochin-Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.

C. Saint-Martin.

Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 63, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

D. Dubois-Laforgue.

Service de diabétologie, Hôpital Cochin-Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.

C. Bellanné-Chantelot.

Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 63, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Diabètes de type MODY. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2016;**13**(2):1-13 [Article 10-366-D-40].

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur [em-consulte.com](http://em-consulte.com) et [em-premium.com](http://em-premium.com) :

## 1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

## 2 documents légaux

### Docleg 1

Aspects réglementaires du diagnostic génétique.

[Cliquez ici](#)