

J. Timsit<sup>1</sup>, C. Carette<sup>1</sup>,  
C. Saint-Martin<sup>2</sup>,  
D. Dubois-Laforgue<sup>1</sup>,  
C. Bellané-Chantelot<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de diabétologie,  
Hôpital Cochin, AP-HP, Paris.

<sup>2</sup> Département de génétique,  
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,  
AP-HP, Paris.

# Quand et pourquoi rechercher un diabète monogénique ?

## Searching for monogenic diabetes: when and for what purpose?

### Résumé

Les diabètes monogéniques représentent 1 à 2 % des diabètes. Il s'agit d'un cadre hétérogène au plan génétique et clinique. Une approche clinique permet, selon le phénotype du patient, d'orienter le diagnostic génétique. Cependant, dans certaines formes le diagnostic différentiel, notamment avec un diabète de type 2 de survenue précoce, peut être difficile. Selon leur présentation, on peut classer les diabètes monogéniques en trois groupes : dans le premier, le diabète, de phénotype variable, est au premier plan, il s'agit des MODYs (*Maturity onset diabetes of the young*) ; dans le second, le diabète est associé à des atteintes extra-pancréatiques, en particulier une atteinte rénale dans le syndrome RCAD (*Renal cysts and diabetes*, ou MODY5), ou une surdité et une dystrophie maculaire dans le MIDD (*Maternally inherited diabetes and deafness*), dû à une mutation de l'ADN mitochondrial ; dans le troisième groupe, le diabète est de survenue très précoce, habituellement de révélation néonatale. Il est important de les reconnaître pour des raisons tenant au pronostic, à la prise en charge thérapeutique, à la détection d'anomalies associées au diabète et dans l'éventualité d'un dépistage familial.

**Mots-clés :** Diabète monogénique – MODY – MIDD – diabète néonatal  
– diagnostic moléculaire – corrélation phénotype/génotype.

### Summary

*Monogenic diabetes may account for 1-2% of diabetes cases. They constitute a group of heterogeneous diseases as regards to their clinical presentation and genetics. Genetic screening may be guided by the phenotype of the patient. However, in some cases differential diagnosis with early-onset type 2 diabetes may be difficult. According to their clinical presentation, monogenic diabetes may be divided into three main groups: in the first one, corresponding to MODYs (Maturity onset diabetes of the young), diabetes is the main clinical symptom; in the second one, diabetes is associated with extrapancreatic features, such as renal involvement in the RCAD syndrome (Renal cysts and diabetes, or MODY5), or deafness and macular dystrophy in MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness), due to a point mutation of mitochondrial DNA; the third group comprises neonatal or early infancy diabetes. The diagnosis of monogenic diabetes has clinical implications in terms of prognosis, treatment, screening for associated anomalies, and for genetic screening of relatives.*

**Key-words:** Monogenic diabetes – MODY – MIDD – neonatal diabetes  
– genetic testing – phenotype/genotype correlation.

### Correspondance :

José Timsit  
Service de diabétologie  
Hôpital Cochin  
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques  
75679 Paris cedex 14  
jose.timsit@cch.aphp.fr

## Introduction

Les diabètes monogéniques constituent un groupe d'affections de transmission autosomique dominante, caractérisées par la survenue habituellement précoce d'un diabète le plus souvent cliniquement non insulino-dépendant à sa découverte. Selon leur présentation clinique, on peut classer les diabètes monogéniques en trois groupes : dans le premier, le diabète est au premier plan, il s'agit des MODYs (*Maturity onset diabetes of the young*). Dans le second, le diabète est associé à des atteintes extra-pancréatiques, en particulier une atteinte rénale dans le syndrome RCAD (*Renal cysts and diabetes*, également appelé MODY5) ou une surdité et une dystrophie maculaire dans le MIDD (*Maternally inherited diabetes and deafness*), dû à une mutation de l'ADN mitochondrial. Dans le troisième groupe, le diabète est de survenue très précoce, habituellement de révélation néonatale [1]. Les diabètes monogéniques pourraient représenter 1 à 2 % des diabètes, les MODY2 et 3 étant de loin les plus fréquents.

Ce cadre est très hétérogène au plan génétique et au plan clinique. De ce fait, certaines formes de diabète monogénique peuvent être confondues avec des diabètes de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2). Il est cependant important de les reconnaître pour des raisons tenant en particulier au pronostic, à la prise en charge thérapeutique, à la présence d'anomalies associées au diabète et bien sûr dans l'éventualité d'un dépistage familial. Dans certains cas, les diabètes monogéniques ont un phénotype suffisamment stéréotypé pour qu'on puisse en évoquer le diagnostic sur des critères purement cliniques. À l'inverse, dans certaines formes, le diagnostic différentiel, notamment avec un DT2 de survenue précoce, peut être difficile.

En 2007, des généticiens et des cliniciens spécialistes de ce sujet ont établi des recommandations guidant le diagnostic moléculaire des diabètes monogéniques [2]. L'objectif de cet article est de rappeler brièvement les principaux tableaux cliniques qui peuvent faire évoquer les différents types de diabète monogénique et d'indiquer les conséquences pratiques qui en découlent.

## En quoi consiste le diagnostic moléculaire, quelles sont les anomalies responsables des diabètes monogéniques ; quelles conséquences pratiques en découlent ?

Le diagnostic moléculaire repose sur l'analyse séquentielle des gènes impliqués dans les différentes formes de diabète monogénique. Il consiste à extraire l'ADN à partir d'un prélèvement sanguin et à rechercher, le plus souvent par séquençage, des mutations ponctuelles ou des réarrangements génomiques plus complexes (grandes délétions). Le diagnostic est toujours réalisé en première intention chez un sujet symptomatique qui a donné son accord pour réaliser le test génétique par la signature d'un consentement éclairé, signé également par le médecin prescripteur. Par sécurité, la mise en évidence d'une anomalie moléculaire doit être confirmée sur un second prélèvement.

### Les mutations ponctuelles

Dans la plupart des cas, les diabètes monogéniques sont liés à des **mutations ponctuelles** (anomalies d'un seul nucléotide), qui siègent le plus souvent dans une région codante du gène, beaucoup plus rarement (sauf dans le cas du syndrome RCAD/MODY 5), il s'agit d'une délétion qui peut intéresser une partie étendue voire l'ensemble du gène.

Le plus souvent, la mutation impliquée dans la survenue d'un diabète monogénique dans une famille est une **mutation « privée »**, c'est-à-dire que, schématiquement, chaque famille a sa propre mutation. Il n'y a pas, contrairement à d'autres maladies monogéniques, de mutation récurrente (trouvée dans de nombreuses familles). En conséquence, lorsque le généticien recherche un diabète monogénique il doit, pour chaque nouvelle famille, séquencer l'ensemble du gène. Ce travail est d'autant plus long que plusieurs gènes sont analysés. C'est pourquoi les renseignements cliniques les plus complets sur le cas index (premier cas étudié) et les apparentés diabétiques sont essentiels pour orienter les analyses moléculaires. Ceci explique les délais nécessaires pour rendre les résultats.

En revanche, lorsqu'une mutation a été identifiée dans une famille, la recherche de cette mutation chez les autres membres de la famille est beaucoup plus rapide car il s'agit de la recherche ciblée d'une anomalie moléculaire connue.

### Les mutations faux-sens et les mutations tronquantes

Parmi les mutations ponctuelles, on distingue schématiquement les **mutations faux-sens** (l'anomalie nucléotidique se traduit par un changement d'acide aminé) et les **mutations tronquantes** (l'anomalie nucléotidique conduit à codon stop). Selon la localisation de la mutation dans le gène, les conséquences sur la fonction de la protéine peuvent être très variables, selon le domaine fonctionnel de la protéine qui est affectée.

En conséquence, le type et la localisation d'une mutation dans un gène de diabète monogénique peuvent conduire à des phénotypes très variables (« **expressivité** » de la mutation), par exemple un diabète plus ou moins sévère, de révélation plus ou moins précoce [3].

Des facteurs d'environnement peuvent également moduler l'expression clinique d'une mutation donnée : par exemple, les sujets porteurs d'une mutation et ayant par ailleurs un excès pondéral pourront révéler le diabète plus tôt que des sujets porteurs d'une mutation mais de poids normal. Enfin, d'autres gènes, par exemple des variants de gènes de susceptibilité au DT2, peuvent aussi influencer l'expression clinique d'une mutation donnée. Ainsi, le phénotype clinique de certaines formes de diabète monogénique peut être très variable d'une famille à l'autre et même à l'intérieur d'une même famille, chez des sujets porteurs de la même mutation, d'un sujet à l'autre.

### La pénétrance des mutations

La **pénétrance** de ces mutations (existence d'un diabète) semble globalement élevée voire complète. Cependant, dans certaines formes de diabète monogénique, le pourcentage de sujets affectés augmente avec l'âge, ce qui explique que certains sujets dépistés dans le cadre d'une étude familiale et porteurs de la mutation puissent ne pas exprimer le phénotype diabétique au moment de l'analyse moléculaire.

## Quelles sont les principales situations cliniques dans lesquelles on peut évoquer un diabète monogénique ?

### Le diabète est au premier plan, le niveau d'hyperglycémie est modéré et stable : on évoque un diabète de type MODY2, lié à une mutation hétérozygote du gène de la glucokinase

L'hyperglycémie est généralement modeste, inférieure à 7 mmol/l dans la moitié des cas, donc asymptomatique et découverte lors d'un examen systématique. La survenue de cette hyperglycémie est très précoce puisque les mutations de la glucokinase modifient le *glucose sensor* de la cellule  $\beta$  pancréatique et donc le seuil à partir duquel se déclenche la sécrétion d'insuline. En revanche, compte tenu du caractère modéré et asymptomatique de l'hyperglycémie, celle-ci peut être dépistée à tout âge.

La pénétrance du MODY2 est complète : dans la famille d'un sujet atteint de MODY2, tous les porteurs de la mutation sont modérément hyperglycémiques, ce qui peut être un moyen simple d'identifier les individus chez qui le criblage génétique devra être réalisé. À l'inverse, à l'interrogatoire d'un sujet modérément hyperglycémique, les antécédents familiaux peuvent manquer compte tenu du caractère asymptomatique de l'hyperglycémie chez les apparentés.

Le taux d'HbA1c est en général à peine élevé (en moyenne de l'ordre de 6,5 %) et dépasse exceptionnellement 8 %. Si une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) était réalisée, elle montrerait une augmentation relativement modeste de la glycémie deux heures après glucose, généralement inférieure à 0,60 g/L (3,5 mmol/L). Compte tenu de ces caractéristiques, le MODY2 a une réputation de bénignité en terme de complication de microangiopathie. Des études sont en cours pour confirmer cette notion.

De même, un traitement est rarement nécessaire au cours du MODY2 et certains auteurs ont suggéré que l'interruption de traitements antérieurement prescrits ne modifiait pas le taux d'HbA1c

des patients ayant un MODY2 [1]. Dans quelques cas cependant, un traitement est nécessaire compte tenu du degré d'hyperglycémie. Il est difficile à conduire car la contre-régulation des patients porteurs d'une mutation de la glucokinase est également réglée à un seuil plus élevé et peut limiter l'efficacité du traitement, en particulier pour normaliser la glycémie à jeun.

Le diabète « gestationnel » est une circonstance fréquente de découverte du MODY2. Le diagnostic peut être fait pendant la grossesse ou après l'accouchement devant la persistance d'une hyperglycémie modérée à jeun. Au cours de la grossesse, le MODY2 pose des problèmes thérapeutiques spécifiques : si le fœtus n'a pas hérité de l'allèle muté de sa mère, il est exposé à des niveaux d'hyperglycémie qui induiront une augmentation de la sécrétion d'insuline fœtale et une macrosomie. À l'inverse, si le fœtus a hérité de la mutation maternelle, son seuil de sécrétion d'insuline sera réglé au même niveau que celui de sa mère et l'enfant sera de poids normal [4]. On ne dispose pas actuellement d'étude guidant le diagnostic de ces situations, ni d'ailleurs d'étude prospective montrant le bénéfice du traitement du MODY2 pendant la grossesse sur la croissance fœtale.

**En conclusion**, il est relativement facile d'évoquer le diagnostic de diabète MODY2. Cependant, il faut garder à l'esprit que lorsqu'une hyperglycémie modérée est dépistée, a fortiori chez un sujet jeune et de poids normal, le diagnostic de DT1 tout débutant doit être écarté par la négativité des recherches d'anticorps anti-GAD et anti-IA2.

### Une hyperglycémie, de degré variable, est présente chez un adolescent ou un adulte jeune et il existe une forte histoire familiale de diabète de diagnostic précoce : on évoque un diabète de type MODY3, lié à une mutation hétérozygote du gène *HNF1A*.

En réalité, ce diagnostic est difficile, du fait de la grande variabilité des phénotypes associés aux mutations d'*HNF1A* et parce que le diagnostic différentiel avec un DT2 de survenue précoce se pose souvent.

Dans le cadre du Groupe d'étude des MODY de l'Association française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM), nous avons analysé les caractéristiques cliniques de 200 cas index de MODY3. Deux phénotypes principaux peuvent être individualisés : dans 70 % des cas, le diabète est de découverte fortuite avec des niveaux glycémiques très variables, quelquefois élevés. Le diagnostic peut donc être évoqué lors d'un dépistage systématique ou dans la situation du diabète gestationnel. L'âge moyen de diagnostic de l'hyperglycémie est de l'ordre de 23 ans, mais la distribution des âges au diagnostic est en fait très large. Les sujets porteurs d'une mutation d'*HNF1A* n'ont habituellement pas d'excès pondéral (indice de masse corporelle [IMC] moyen : 22,9 kg/m<sup>2</sup>), mais là encore la distribution des IMC est très large. Dans une minorité de cas, le diabète est révélé par une décompensation métabolique aiguë, mais non cétosique, suggérant le diagnostic de DT1.

### Dans ces deux situations, plusieurs critères peuvent faire évoquer le diagnostic de MODY3 :

- la recherche de marqueurs d'auto-immunité anti-GAD et anti-IA2 est négative ;
- il existe des antécédents familiaux au premier et/ou au second degré, dans au moins deux générations, de diabètes de survenue relativement précoce (inférieure à l'âge de 40 ans), chez des sujets sans excès pondéral ;
- une sensibilité particulière aux sulfamides hypoglycémifiants ou au répaglinide est fréquente ;
- le déficit d'insulinosécrétion tend à s'aggraver avec le temps. Les glycémies, particulièrement postprandiales, et le taux d'HbA1c peuvent être très élevés ;
- le caractère non strictement insulino-dépendant du diabète est attesté par :
  - l'obtention facile d'un contrôle glycémique avec des schémas simples d'insulinothérapie et/ou des doses d'insuline relativement faibles ;
  - l'absence de décompensation cétosique malgré des glycémies quelquefois très élevées dans le long terme, ce qui peut expliquer la présence de complications sévères de microangiopathie dès le premier examen chez certains patients.

### Le diagnostic différentiel du diabète de type MODY3 est :

- relativement facile avec un DT1 (absence de marqueur d'auto-immunité). La recherche des anticorps anti-GAD et anti-IA2 peut être informative, même si le patient n'est pas vu au moment du diagnostic, car les anticorps sont encore présents après 10 ans d'évolution dans plus de 50 % des cas [5] ;
- beaucoup plus difficile avec un DT2 de survenue précoce. À l'échelle d'une population, le MODY3 se caractérise certes par un âge au diagnostic plus bas, un IMC au diagnostic plus bas, des marqueurs d'insulinorésistance moins fréquents. Cependant, ces critères ou leur combinaison ne sont pas assez spécifiques à l'échelon individuel. Dans notre expérience, devant un diabète de survenue précoce avec une forte histoire familiale, l'origine géographique des patients peut orienter le diagnostic : le diabète de type MODY3 est beaucoup moins fréquent dans les familles originaires du Maghreb (moins de 10 % des cas identifiés) que dans celles d'origine euro-caucasienne (plus de 80 % des cas).

### Le phénotype évoque un diabète de type MODY3 mais la recherche de mutation d'*HNF1A* est négative. Dans 10 à 20 % de ces cas, il peut s'agir d'un diabète de type MODY1 par mutation hétérozygote du gène *HNF4A*.

Le phénotype du diabète MODY1 est proche de celui du MODY3, peut-être de survenue un peu plus tardive. Une caractéristique clinique peut orienter le diagnostic : les sujets porteurs d'une mutation d'*HNF4A* sont souvent macrosomes à la naissance en raison d'un hyperinsulinisme, responsable d'hypoglycémies néonatales quelquefois brèves (quelques jours) mais dans certains cas prolongés jusqu'à plusieurs années et sensibles au diazoxide. L'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. 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 [6]. La même mutation d'*HNF4A* peut donc être responsable, par des mécanismes non élucidés, de cette séquence hyperinsulinisme – rémission – diabète, comme cela a été rapporté pour des mutations du gène *ABCC8* (cf. *infra*). Des antécédents familiaux ou personnels d'hyperinsulinisme néonatal et/ou de macrosomie peuvent donc, dans un contexte d'histoire familiale de diabète, orienter vers un MODY1.

### Un diabète s'intégrant dans un syndrome complexe comportant une atteinte rénale peut évoquer un diabète de type RCAD/MODY5 par mutation ou délétion hétérozygote du gène *HNF1B*

Le diabète MODY5 est de phénotype très variable, assez proche de celui du MODY3 [7].

Il est associé à une atteinte rénale qui comporte des anomalies morphologiques, kystes rénaux, dilatation des cavités pyélocalicielles et, chez l'enfant, dysplasie rénale multikystique de découverte anténatale, et peut s'accompagner d'une insuffisance rénale néonatale d'évolution variable. Chez l'adulte, l'atteinte rénale comporte une insuffisance rénale chronique, non en rapport avec le diabète (il n'y a habituellement pas de protéinurie), lentement progressive.

### Les points essentiels

- Les diabètes monogéniques constituent un cadre génétique et clinique hétérogène.
- Le diagnostic moléculaire d'un diabète monogénique a des conséquences pronostiques, thérapeutiques et de dépistage familial.
- Le diagnostic moléculaire est orienté par une description précise du phénotype.
- Le diagnostic différentiel avec un diabète de type 1 est facile (absence d'anticorps anti-GAD et anti-IA2) ; il peut être plus difficile avec un diabète de type 2 de survenue précoce.
- Les diabètes de type MODY2 et MODY3 sont les plus fréquents des diabètes monogéniques.
- Le MODY2 se caractérise par une hyperglycémie modérée, stable dans le temps.
- Au cours du MODY3, le diabète est plus sévère, s'aggrave avec le temps, mais peut rester longtemps sensible aux sulfamides hypoglycémifiants.
- Les diagnostics de MODY5 et de MIDD sont en règle faciles du fait des atteintes extra-pancréatiques associées.
- Parmi les diabètes néonataux, ceux qui sont liés aux mutations d'*ABCC8* et de *KCNJ11* sont le plus souvent sensibles aux sulfamides hypoglycémifiants, même à très long terme.

À ces deux atteintes peuvent s'associer :

- des anomalies morphologiques du pancréas (atrophie pancréatique visible au scanner) et une insuffisance pancréatique exocrine souvent infraclinique (effondrement de l'élastase fécale) ;
- des anomalies morphologiques du tractus génital, en particulier utérus bicorne ou bifide, hypospadias, kystes épididymaires, anomalies du spermogramme ;
- des anomalies biologiques fluctuantes du bilan hépatique, sans anomalie morphologique ni histologique.

Le diagnostic de RCAD/MODY5 est donc facile cliniquement lorsque le tableau est complet.

Cependant, l'atteinte rénale précédant la survenue du diabète, il est fréquent d'observer des phénotypes partiels. Chez l'enfant des formes rénales ont été rapportées [8]. La surveillance à long terme de ces enfants sera importante pour quantifier le risque de survenue d'un diabète. Nous avons également observé deux patients adultes dont les glycémies étaient normales, dont l'atteinte rénale a évolué jusqu'à une insuffisance rénale terminale nécessitant une transplantation et qui n'ont développé un diabète qu'après l'instauration du traitement immunosuppresseur. Il faut souligner que les antécédents familiaux de diabète et/ou de maladie rénale manquent souvent car, dans la moitié des cas environ, le syndrome *HNF1B* est lié à une anomalie survenue *de novo*.

### Au diabète s'associent une surdité et une dystrophie maculaire, suggérant un MIDD par mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial

Le MIDD est le plus souvent dû à la mutation 3243A>G de l'ADN mitochondrial. Le phénotype du diabète est variable, d'emblée insulino-dépendant dans moins de 20 % des cas, pouvant être révélé par une acidocétose, le plus souvent non insulino-dépendant au début, évoluant vers l'insulinoréquérance en une dizaine d'années. Fait évocateur, l'IMC est toujours normal, voire bas. Les antécédents familiaux, la transmission maternelle et les manifestations associées suggèrent le diagnostic. Une surdité de perception est présente dans 90 % des cas. Une dystrophie maculaire réticulée est présente dans 80 % des cas et a une grande valeur diagnostique (spécificité de 100 %). De nombreuses autres atteintes peuvent compléter ce tableau : myopathie et cardiomyopathie, atteinte rénale spécifique, manifestations neurologiques et psychiatriques, etc. [9]. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la mutation sur l'ADN extrait de leucocytes circulants. Cependant, du fait de l'hétéroplasmie (pourcentage variable de mitochondries mutées d'une cellule ou d'un tissu à l'autre) des faux-négatifs sont possibles et il peut être utile d'analyser d'autres tissus (frottis buccal, cellules de l'épithélium urinaire sur un échantillon d'urine, biopsie musculaire). En routine, seule la mutation 3243A>G est recherchée, mais d'autres anomalies moléculaires (autres mutations, délétions) peuvent être responsables d'un diabète mitochondrial.

### Il existe des antécédents personnels ou familiaux de diabète néonatal

Au cours des dernières années, des mutations le plus souvent hétérozygotes des gènes *ABCC8*, *KCNJ11* et *INS*, codant respectivement les sous-unités SUR1 et KIR6.2 du canal potassique de la cellule  $\beta$  et l'insuline ont été associés à la survenue de cas de diabète néonatal ou de la petite enfance. Dans les familles de ces patients, d'autres sujets porteurs de la mutation pouvaient avoir un diabète de phénotype très variable évoquant un diabète de type 2, un dia-

bète gestationnel, un diabète de type 1, un MODY, etc. [10].

De manière exceptionnelle, un diabète monogénique peut donc être évoqué chez des sujets ayant un diabète de phénotype « banal » lorsqu'il existe des antécédents familiaux de diabète non auto-immun de survenue précoce.

### Quelles sont les conséquences pratiques d'un diagnostic de diabète monogénique ?

De façon générale, le diagnostic précis de la cause du diabète permet de proposer un dépistage familial qui passe nécessairement par l'intermédiaire du « cas index » chez qui le diagnostic a été posé. L'étiologie du diabète pourra orienter le suivi, le traitement et le dépistage de pathologies associées.

#### MODY2

Dans le MODY2, le caractère modeste de l'hyperglycémie et la stabilité des glycémies dans le temps permettent d'être rassurant quant au pronostic. Le risque de complications de microangiopathie semble faible et un traitement de l'hyperglycémie est rarement nécessaire. Le dépistage familial est facilité par la pénétrance complète de la maladie.

#### MODY3

Au cours du MODY3 :

- la sensibilité aux sulfamides hypoglycémifiants permet, dans certains cas, d'interrompre une insulinothérapie initialement prescrite en raison d'un diagnostic erroné de DT1 [1] ;
- les mutations d'*HNF1A* peuvent, outre le diabète, être responsables de la survenue d'une polyadénomatoïse hépatique, affection rare mais potentiellement grave du fait du risque d'hémorragie et de carcinome hépatocellulaire. Curieusement, dans certaines familles porteuses d'une mutation d'*HNF1A*, des dissociations entre la survenue du diabète et de la polyadénomatoïse ont été observées alors que les sujets sont porteurs de la même mutation [11]. Bien que la fréquence de cette association ne soit pas connue, le dépistage de la polyadénomatoïse hépatique, en première intention

par l'échographie, nous semble devoir être recommandé chez les patients ayant un MODY3 ;

- du fait des variations de l'expression phénotypique des mutations du gène *HNF1A*, le dépistage génétique familial doit être proposé afin de dépister les apparentés non – encore – diabétiques et ceux dont le diabète, modéré, pourrait être méconnu, en particulier chez les femmes en âge de procréer.

#### MODY1

Le diabète de type MODY1 est habituellement sensible aux sulfamides hypoglycémifiants. Les enfants de patients ayant un MODY1 sont exposés au risque de macrosomie et d'hypoglycémies néonatales, qui peuvent quelquefois passer inaperçues ou être négligées. Les enfants macrosomes et/ou hyperinsulinémiques doivent être surveillés à long terme car ils risquent de développer secondairement un diabète.

#### MODY5

Le diagnostic de MODY5 conduit à rechercher les atteintes d'autres organes et à proposer un dépistage familial.

#### MIDD

Le diagnostic de MIDD permet de rassurer les hommes porteurs sur l'absence de risque de transmission à leurs enfants. Il conduit à dépister les atteintes associées, particulièrement cardiomyopathie et atteinte rénale, qui justifient une prise en charge spécifique. L'intérêt potentiel d'un traitement de fond par le coenzyme Q (ubiquinone) a été évoqué, mais n'est pas fermement établi.

### Les diabètes monogéniques

Les diabètes monogéniques dus à des mutations de gènes impliqués dans le diabète néonatal sont, pour certains d'entre eux, sensibles aux sulfamides hypoglycémifiants. Plusieurs études ont montré que chez des patients porteurs de mutation d'*ABCC8* ou de *KCNJ11*, l'insulinothérapie, instaurée depuis la naissance, pouvait être interrompue et remplacée par un sulfamide hypoglycémifiant avec un très bon contrôle du diabète [12].

#### Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec le contenu de cet article.

### Conclusion

Le diagnostic de diabète monogénique a des implications cliniques, pronostiques et thérapeutiques. Du fait de l'augmentation de l'incidence du DT2 et de son rajeunissement dans la population générale, le diagnostic différentiel peut être difficile et de nouveaux marqueurs biologiques doivent être définis pour mieux identifier ces formes monogéniques de diabète.

### Références

- [1] 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.
- [2] Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51:546-53.
- [3] Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, 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.
- [4] Spyer G, Macleod KM, Sheperd M, et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med* 2009;26:14-8.
- [5] Savola K, Sabbah E, Kulmala P, et al. Autoantibodies associated with Type 1 diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia* 1998;41:1293-7.
- [6] Pearson EW, Boj SF, Steel AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the *HNF4A* gene. *PloS Med* 2007 4:e118.
- [7] Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in *HNF1 $\beta$*  gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young (MODY) type 5. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 2005;54:3126-32.
- [8] Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:497-503.
- [9] Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P, et al; GEDIAM, Mitochondrial Diabetes French Study Group. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab* 2004;30:181-6.
- [10] Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-66.
- [11] Reznik Y, Dao T, Coutant R, 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.
- [12] Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008;31:204-9.