

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Samy ABOUL-HASSAN

Né le 04/04/1995 à Tulle (19)

TITRE

ETUDE PRECIDIAB : Prévalence du Diabète Monogénique au sein des diabètes atypiques en Centre-Val-de-Loire.

Présentée et soutenue publiquement le **17/06/2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Pr MAILLOT François, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Dr DE LUCA Arnaud, Nutrition, PH, CHU – Tours

Dr VENEL Yann, Médecine Nucléaire, PH, CHU – Tours

Pr DUCLUZEAU Pierre-Henri, Endocrinologie, diabétologie et nutrition, Faculté de Médecine – Tours

RESUME :

Introduction : Les diabètes monogéniques représentent une forme rare mais probablement sous-évaluée de diabète. Le diagnostic moléculaire est souhaitable pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Objectifs : Notre étude avait pour objectif de rechercher des mutations connues de diabètes monogéniques au sein d'une population de diabétiques jugés atypiques par leurs diabétologues.

Méthodologie :

De janvier 2021 à décembre 2023, nous avons réalisé une étude descriptive prospective multicentrique sur une série de 124 patients présentant un diabète de forme atypique pour lequel le diabétologue a adressé un prélèvement d'ADN au centre de génomique de Lille (PRECIDIAB). Une séquence d'exome complet a été réalisée avec recherche de mutations à partir d'une liste préétablie de 164 mutations pathogènes.

Résultats :

Dans notre population de 124 patients, 21 patients (17 %) étaient considérés comme mutés du fait d'un test génétique positif, déterminant ainsi un diabète monogénique. Le reste de la population étudiée (103 patients, soit 83 %) furent considérés comme non mutés. Parmi les patients mutés, il y avait 10 patients (47,6%) avec un diabète MODY, 7 patients (33,3%) avec un diabète lipodystrophique et 4 patients (19%) avec un diabète syndromique. Les mutations les plus fréquentes correspondaient aux gènes de la glucokinase et du gène HNF1- α , ainsi que les gènes ABCC8 et WFS1, les autres diabètes monogéniques étant plus rares. Parmi toutes les caractéristiques, seuls l'IMC et la présence de parents atteints de diabète tendaient à se différencier entre les patients mutés et non mutés. Les patients étaient le plus souvent traités par insuline basale et plus rarement sous antidiabétiques oraux (type sulfamides ou analogues de GLP1). Ils présentaient peu de complications microvasculaires.

Conclusion :

Les caractéristiques d'anamnèse et cliniques ont joué un rôle limité dans la reconnaissance des différents types de diabètes monogéniques. Cependant, il est essentiel de procéder à un diagnostic moléculaire afin de mieux appréhender l'évolution de la maladie, suggérer un traitement adéquat et effectuer un dépistage chez les apparentés.

Mots clés : Diabète monogénique, MODY, syndrome lipodystrophique, diabète syndromique.

PRECIDIAB STUDY: Prevalence of Monogenic Diabetes among atypical diabetes in Center-Val-de-Loire.

Introduction: Monogenic diabetes is a rare but probably underestimated form of diabetes. Molecular diagnosis is desirable to improve the management of these patients.

Objectives: The aim of our study was to search for known monogenic diabetes mutations in a population of diabetics judged to be atypical by their diabetologists.

Methods: From January 2021 to December 2023, we conducted a prospective, multicentre descriptive study on a series of 124 patients with atypical diabetes for whom the diabetologist sent a DNA sample to the Lille genomics centre (PRECIDIAB). A complete exome sequence was performed with a search for mutations from a pre-established list of 164 pathogenic mutations.

Results :

In the study population of 124 patients, 21 patients (17%) were identified as having a genetic mutation, thereby confirming the diagnosis of monogenic diabetes. The remaining 103 patients (83%) were classified as non-mutated. Among the patients with a positive genetic test result, 10 (47.6%) were diagnosed with MODY diabetes, 7 (33.3%) with lipodystrophic diabetes, and 4 (19%) with syndromic diabetes. The most common mutations were in the glucokinase and HNF1- α genes, as well as the ABCC8 and WFS1 genes. Other monogenic forms of diabetes were less prevalent. Among the characteristics examined, only BMI and the presence of relatives with diabetes differed between the two groups. Patients were most often treated with basal insulin and more rarely with oral antidiabetics (such as sulfonamides or GLP1 analogues). They exhibited few microvascular complications.

Conclusion : Anamnestic and clinical features played a limited role in the recognition of the different types of monogenic diabetes. Nevertheless, molecular diagnosis is of importance in order to gain a deeper understanding of the disease course, suggest appropriate treatment and screen relatives.

Keywords : Monogenic diabetes, MODY, lipodystrophic syndrome, syndromic diabetes.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014
Pr Patrice DIOT - 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - D. BABUTY - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - P. DUMONT - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - D. PERROTIN - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - P. ROSSET - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive - réanimation
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive - réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc..... Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie

CLOUTOUR Nathalie

CORBINEAU Mathilde

EL AKIKI Carole

HARIVEL OUALLI Ingrid

IMBERT Mélanie.....

SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine..... Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

- Mes premiers remerciements vont aux membres du jury, le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU pour avoir accepté de m'encadrer durant tout le travail de thèse, mais également pour m'avoir permis d'assister aux consultations médicales hebdomadaires très instructives.
- Je remercie le Pr François MAILLOT d'avoir toujours été à l'écoute et actif dans la pédagogie des internes.
- Je remercie les Pr Régis HANKARD pour sa bienveillance, ainsi qu'au Dr Arnaud DE LUCA et Dr Irène DELBACHIAN pour m'avoir accompagné et formé à travers les consultations et avis nutritionnels, que ce soit pour l'obésité ou la dénutrition.
- Je remercie sincèrement les Dr Nathalie MAGONTIER, Dr Elisabeth BONNEMAISON et Dr Yannis CHARTIER pour m'avoir fait découvrir l'approche pédiatrique des spécialités Endocrinologie-Diabétologie.
- Je remercie toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition du CHU de Nantes de m'avoir accueilli durant un semestre extraordinaire et enrichissant dans le cadre d'un échange HUGO.
- Je remercie le Dr Yann VENEL pour m'avoir enseigné l'art de l'irathérapie, de la tomoscintigraphie, des « staffs tyroliennes » ainsi que tout ce qui concerne les multiples pathologies thyroïdiennes.
- Je remercie également infiniment la Pre Maria-Joao SANTIAGO-RIBEIRO de m'avoir accueilli dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Tours durant un semestre, ainsi que tout le reste de l'équipe médicale (Thibault, Aurélien, Floriane, Maxime, Benoît) et paramédicale (radiopharmacien(ne)s, infirmier(e)s et manipulatrices radio).
- Je remercie les Dr Marc GORALSKI et Dr Long-Dang NGUYEN de m'avoir enseigner la cardiologie durant un semestre, c'était un réel privilège.
- Un remerciement au Dr WALKER pour m'accueillir dans son service au CH de Bourges durant mon dernier stage avant l'année Dr Junior.
- Une pensée pour les patients de la cohorte qui ont participé à l'étude.

- Je tiens à exprimer ma gratitude envers tous ceux qui, bien qu'ils ne soient pas mentionnés explicitement dans cette liste non exhaustive, ont joué un rôle fondamental en contribuant à ma thèse et en m'appuyant tout au long de ces années.

THESE : ETUDE PRECIDIAB : Prévalence du Diabète Monogénique au sein des diabètes atypiques en Centre-Val-de-Loire.

1^{ère} partie : Introduction :

A. Introduction sur les DIABETES MONOGENIQUES :

- 1) Historique
- 2) Épidémiologie des diabètes monogéniques
- 3) Spécificités cliniques
- 4) Diagnostic

B. Caractéristiques des MODY les plus fréquents :

1) MODY 1 : HNF4A-MODY :

- i. Caractéristiques et prise en charge
- ii. Retentissement
- iii. Surveillance

2) MODY 2 : GCK :

- i. Caractéristiques
- ii. Pronostic
- iii. Thérapeutique

3) MODY 3 : HNF1A :

- i. Caractéristiques
- ii. Présentation clinique et risque de complications
- iii. Thérapeutique

4) MODY 4 : IPF1

5) MODY 5 : HNF1B :

- i. Caractéristiques

- ii. Circonstances de découverte
- iii. Phénotype hétérogène
- iv. Diagnostic
- v. Bilan initial et de suivi
- vi. Thérapeutique

6) MODY 6 : NEUROD1

C. Formes plus rares :

- 1) MODY 7 : KLF11
- 2) MODY 8 : CEL
- 3) MODY 9 : PAX4
- 4) MODY 10 : INS
- 5) MODY 11 : BLK
- 6) MODY 12 : ABCC8
- 7) MODY 13 : KCNJ11
- 8) MODY 14 : APPL1
- 9) MODY X

D. Formes syndromiques :

- 1) MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness) par mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial
- 2) Syndrome de Wolfram (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness, DIDMOAD)
- 3) Diabètes associés aux syndromes d'insulinorésistance extrême
- 4) Diabètes associés au syndrome lipodystrophique

E. Diabète néonatal :

- 1) Généralités
- 2) Caractéristiques cliniques
- 3) Caractéristiques chromosomiques
- 4) Dépistage

5) Traitement

F. Lien entre diabète néonatal, MODY et DT2 commun

G. Impact de la pathogénicité des mutations :

1) Études fonctionnelles sur les variants

2) Diagnostic moléculaire :

- I. Les mutations ponctuelles
- II. Les mutations faux-sens et les mutations
- III. La pénétrance des mutations

2^e partie : Matériels & méthodes :

- 1) Type d'étude**
- 2) Population étudiée**
- 3) Critères d'inclusion**
- 4) Objectif principal**
- 5) Objectifs secondaires**
- 6) Collecte de données**
- 7) Analyse génétique**
- 8) Analyse statistique**

3^{ème} partie : Résultats :

- 1) Prévalence**
- 2) Caractéristiques de la population étudiée**
- 3) Comparatif des patients mutés et non mutés**

- 4) Caractéristiques des patients selon leur mutation génétique respective (MODY ou lipodystrophique ou syndromique)
- 5) Caractéristiques des patients présentant un lipodystrophie à l'examen clinique

4^{ème} partie : Discussion générale et perspectives :

5^{ème} partie : Bibliographie.

INTRODUCTION :

A. Introduction sur les DIABETES MONOGENIQUES :

Environ 98 % des personnes atteintes de diabète ont un diabète de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2). Ce type de diabète est appelé polygénique, c'est-à-dire que de nombreux gènes contribuent et ont tous un rôle dans le développement du diabète.

Cependant, une seule anomalie génétique peut causer le diabète chez un petit nombre de patients ou de familles. C'est ce qu'on appelle le diabète monogénique : un unique gène anormal suffit à lui seul à engendrer un diabète.

Le diabète monogénique comprend le MODY (« Maturity Onset Diabetes of the Young » ou Diabète de Maturité des Jeunes), le diabète néonatal et le diabète syndromique (Figures 1 et 2).

Une confirmation moléculaire pour établir de diagnostic permet un traitement précis et permet d'éviter l'utilisation inutile d'insuline ou médicaments inappropriés. Il peut également conduire à des tests en cascade sur les apparentés et permettre un conseil génétique.

Dans le cas de MODY, tout membre de la famille doit être évalué cliniquement pour déterminer si des tests sont nécessaires.

Les tests génétiques ont pu être réduits en termes de coût grâce au séquençage de nouvelle génération au niveau de nombreux tests de routine, malgré des obstacles en termes de couverture d'assurance et d'inertie du diagnostic.

Les résultats de ces recherches auront ainsi un impact significatif sur la pratique clinique.

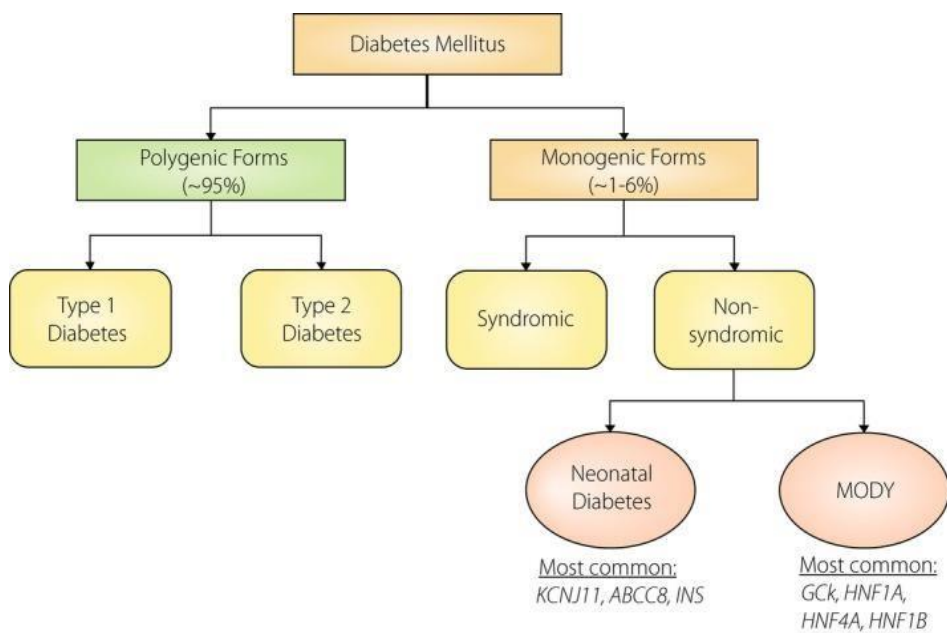


Figure 1 : Lien des diabètes MODY avec les différentes formes de diabète sucré 27/05/2024.

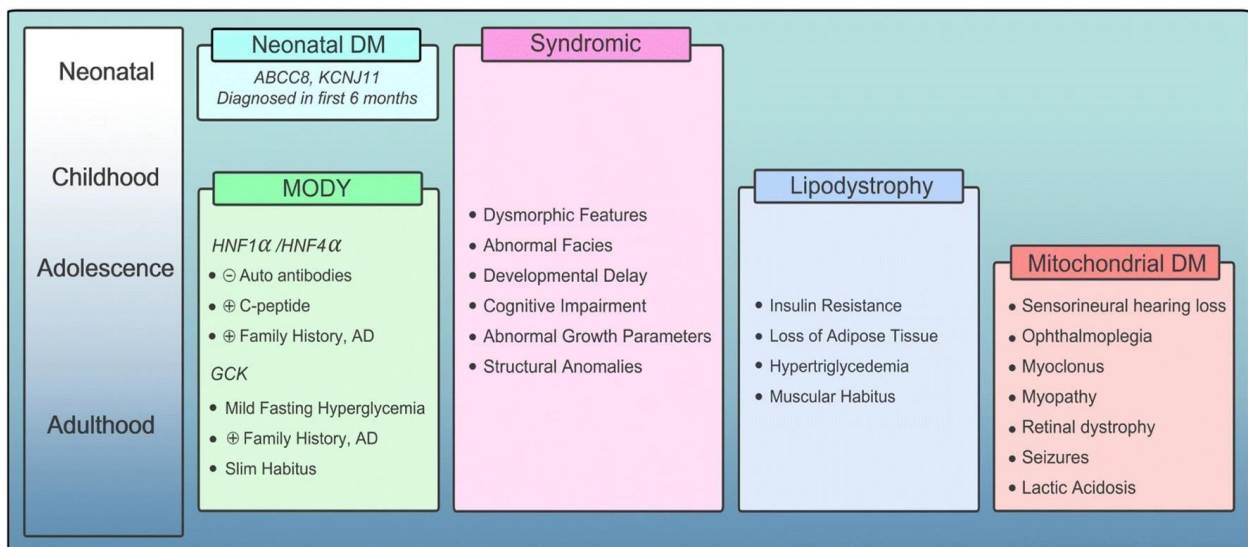


Figure 2 : Formes génétiques de diabète tout au long de la vie (2).

1) Historique :

Lorsque Cammidge a identifié des familles souffrant de diabète autosomique dominant en 1928, ce fut la première fois qu'une forme héréditaire a été décrite (3).

Dans les années 60, une forme particulière de diabète chez les patients apparentés au premier degré a été décrite pour la première fois, se distinguant des deux types principaux et survenant chez des enfants, des adolescents ou des jeunes adultes non obèses.

Le terme MODY a été introduit en 1974, lorsque Tattersall décrit une forme modérée de diabète présentant une transmission dominante dans trois familles (4). En effet, les patients observés pouvaient ne pas recevoir d'insuline et étaient relativement jeunes par rapport aux patients atteints de DT2.

Johnston et coll. (1984) n'ont trouvé aucune association avec un polymorphisme séquentiel particulier entourant le gène de l'insuline. De même, Bell et coll. n'ont trouvé aucune corrélation avec le gène de l'insuline (5).

Une base génétique pour une résistance sévère à l'insuline, soit des mutations du gène codant pour le récepteur de l'insuline (INSR, du locus 19p13.2), a été identifiée pour la première fois en 1988 (6), 3 ans après le séquençage du gène INSR.

Le concept et l'utilisation de MODY se sont affinés et limités depuis les années 1990, avec l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie du diabète. Il est désormais utilisé pour désigner les troubles monogéniques héréditaires dominants de la sécrétion d'insuline qui peuvent survenir à tout âge, en excluant tous DT2 (7).

Le gène de la glucokinase (GCK), a un rôle déterminant dans la régulation du glucose (8).

Il fut en 1992 le premier gène établi pour provoquer un diabète MODY en utilisant la cartographie génétique traditionnelle, lors d'une étude menée par Philippe Froguel et Andrew Hattersley. Ces derniers ont indépendamment démontré qu'un gène présent sur le chromosome 7 était probablement lié à cette forme de diabète (9), et cette même année des mutations de GCK ont été découvertes.

En 1996, deux groupes ont découvert un autre gène codant pour un facteur de transcription responsable du MODY3 (10). La même année, l'équipe de Graeme Bell a identifié une

mutation non-sens dans le gène HNF4A, qui codait pour un autre facteur de transcription (11).

En 1997, l'explication des formes de MODY 4 et 5 a été rendue possible par la découverte de deux autres facteurs de transcription, PDX1 et HNF1B.

Le premier rapport impliquant le facteur de transcription HNF1 homeobox B (HNF1B) a été publié en 1997 où Horikawa a identifié deux familles japonaises atteintes de diabète associé à des reins polykystiques avec des mutations hétérozygotes (12).

Des mutations de l'INS (gène de l'Insuline, du locus 11p15.5) ont été décrites pour la première fois chez un patient souffrant de diabète léger et d'hyperinsulinémie, ressemblant à un DT2 (13).

En 2007, il y eut la première série de diabètes néonataux causés par des mutations hétérozygotes de l'INS (14).

Actuellement, on recense 13 sous-types de MODY. Les mutations dans les gènes GCK et HNF1A sont les causes les plus courantes, tandis que les mutations dans les gènes HNF4A et HNF1B sont moins fréquentes. Des mutations dans les 9 autres gènes sont très rares et environ 30% des cas restent non élucidés (Figure 3).

Il est rapidement devenu clair que les MODYs sont un groupe hétérogène d'affections causées par des anomalies moléculaires de gènes impliqués, de près ou de loin, dans la sécrétion d'insuline ou la différenciation des cellules β pancréatiques.

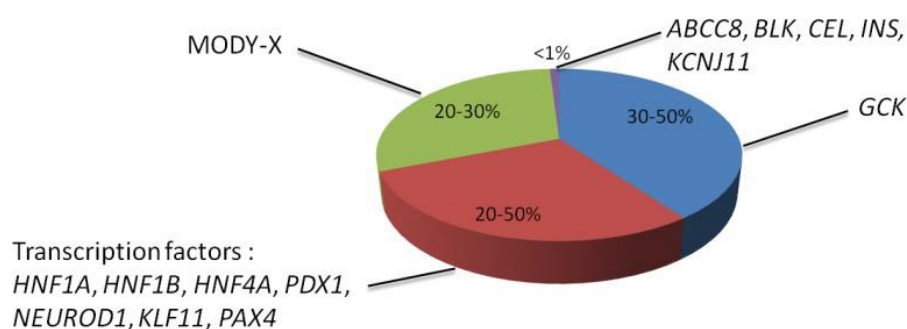


Figure 3 : Répartition des gènes du MODY (Julien Philippe. *Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014*).

Historiquement, la classification du diabète était basée sur l'âge d'apparition de la maladie. Par exemple, les formes de diabète MODY se manifestaient avant 25 ans, tandis que le diabète néonatal était diagnostiqué dans les 6 mois suivant la naissance. Cependant, des études indiquent que des mutations génétiques spécifiques au sein d'une même famille peuvent se manifester cliniquement chez les nouveau-nés, ainsi que sous des formes apparentées au DT2 ou au DT1 à l'âge adulte.

2) Epidémiologie des diabètes monogéniques :

Les diabètes monogéniques représentent 1 à 2 % des diabètes (15), ou 2-3 % selon le PNDS de la HAS de novembre 2022, voire même 0,5 à 5 % des patients diagnostiqués avec un diabète non auto-immun selon les études récentes (16).

La prévalence en France est de 70 à 110 cas pour 1 million de personnes.

50 % des apparentés au premier degré hériteront de la même mutation, ce qui leur donne un risque supérieur à 95 % de développer ce diabète eux-mêmes.

Des études menées auprès de jeunes diabétiques en Europe et aux États-Unis ont bien étudié la prévalence relative des diabètes de type MODY, qui s'élèvent à entre 0,6 % et 6,5 % de l'ensemble des cas de diabète ((17) ; (18) ; (19) ; (20)).

Ils représentent environ 2 % des diabètes non insulino-requérants chez les adultes de moins de 40 ans (21) et 3,6 % chez les adultes de moins de 30 ans (18).

En 2020, les premiers cas de MODY ont été rapportés chez des patients originaires d'Afrique, dont le diabète HNF1A-MODY qui représentait 5,9% de la population étudiée (22).

3) Spécificités cliniques :

Ils sont fréquemment sous-diagnostiqués, comme l'a souligné Pang et ses collègues en 2022 (19), en raison de divers facteurs. Concernant ces derniers, on trouve l'absence de marqueurs cliniques/biologiques spécifiques, la méconnaissance de ces types de diabète par la profession médicale, l'insuffisance et difficulté d'accès aux outils génétiques, et surtout, la similarité des phénotypes avec les formes plus courantes de diabète. Par conséquent, il

arrive parfois que le diagnostic de DT1 ou DT2 soit incorrectement attribué, ce qui correspond à un taux estimé à 80 % des cas de diabète monogénique sans diagnostic génétique (19).

Les déficiences relatives au pancréas sont classées en 2 catégories : celles entraînant une diminution du nombre de cellules β responsables de la production d'insuline ; et celle perturbant la fonction de ces cellules.

La formation du pancréas est régulée par cet ensemble complexe de facteurs de transcription. Si les régulateurs en amont de cette hiérarchie présentent un dysfonctionnement, cela peut entraîner une agénésie pancréatique.

D'un autre côté, un défaut de fonctionnement parmi les facteurs en aval peut causer diverses anomalies, telles qu'une absence d'îlots de Langerhans, une hypoplasie d'organes ou une réduction du nombre de cellules β .

Selon leur présentation, il est possible de classer les diabètes monogéniques en trois catégories distinctes (23) :

1. Les MODYs (Maturity Onset Diabetes of the Young) : Ce sont les plus fréquents des diabètes monogéniques. Le diabète est au premier plan et présente un phénotype variable.
2. Syndrome RCAD (Renal cysts and diabetes, ou MODY5) et MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness) : Des atteintes extra-pancréatiques sont associées au diabète. Par exemple, dans le syndrome RCAD, on observe notamment une perturbation rénale. Le MIDD présente une surdité et une dystrophie maculaire, souvent causées par une mutation de l'ADN mitochondrial.
3. Diabète de survenue très précoce, habituellement de révélation néonatale :
Il s'agit de diabètes apparaissant très tôt (diagnostiqué avant l'âge de 6 mois), souvent dès la naissance.

Notons également les syndromes récessifs rares, observés notamment chez les familles consanguines et caractérisés par un déficit en insuline.

Ils comprennent le syndrome de Wolfram (mutations WFS1), le syndrome de Wolcott- Rallison (EIF2AK3) et le syndrome de Mitchell-Riley (RFX6).

Les diabètes MODY sont classés comme "monogéniques", c'est-à-dire qu'ils résultent de variants pathogènes d'un seul gène, souvent impliqué dans le développement pancréatique et/ou dans la sécrétion d'insuline (Figures 4 et 5).

Actuellement, plus de 40 loci sont liés aux diabètes monogéniques, qu'ils soient syndromiques ou isolés (24). Ces loci sont liés à des gènes dont les altérations génétiques sont responsables de ces formes spécifiques de diabète.

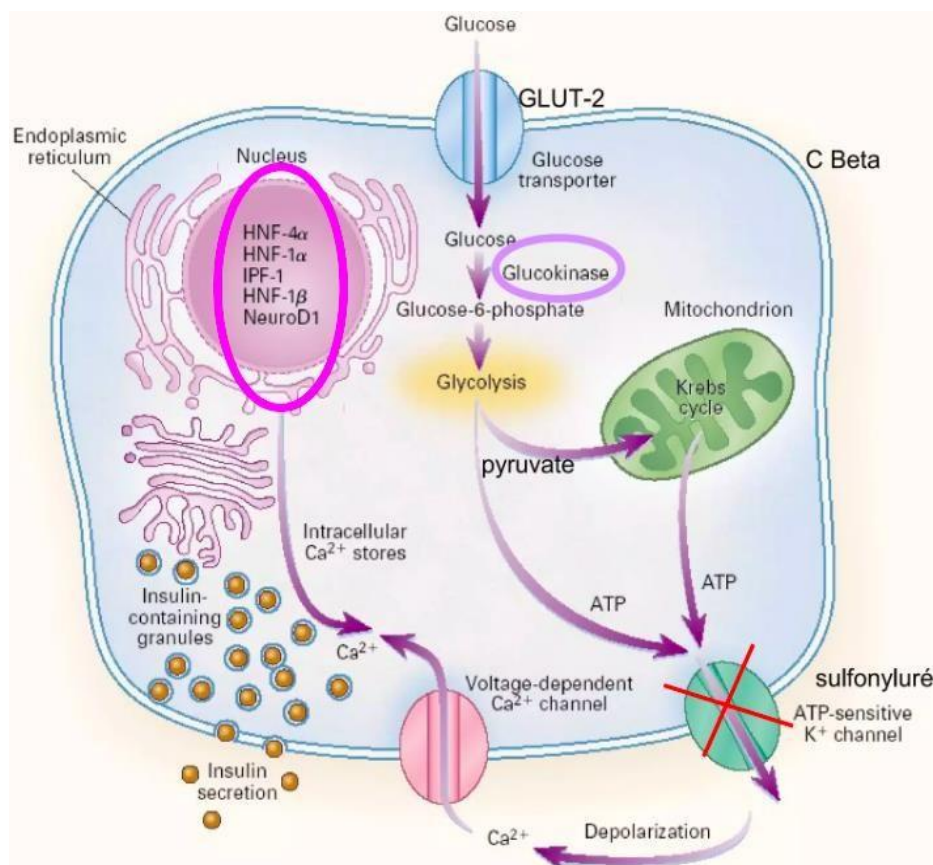


FIGURE 4 : Représentation schématique de la Cellule β pancréatique : La présence de défauts subcellulaires au sein de la cellule entraîne le diabète monogénique (25) :

ADP, adénosine diphosphate ; ATP, adénosine triphosphate ; GLUT2, transporteur de glucose 2.

Les diabètes MODY se caractérisent par un début précoce, généralement avant l'âge de 35 à 40 ans. Sur le plan thérapeutique, ils sont similaires au diabète de l'adulte, mais ils diffèrent du DT1 et du DT2 par plusieurs critères. Les diabètes MODY, en particulier, ne présentent

aucune auto-immunité, une très faible probabilité d'acido-cétose au moment du diagnostic et ont en général un poids comparable à celui de la population générale.

Ils se produisent dans toutes les ethnies et affectent à la fois les hommes et les femmes.

Il s'agit d'un ensemble de pathologies hétérogènes dues à des mutations hétérozygotes, le plus souvent de nature "privée". En d'autres termes, chaque famille a tendance à avoir sa propre mutation et, à la différence d'autres maladies monogéniques, il n'y a pas de mutation récurrente dans de nombreuses familles. L'altération des gènes distincts est ainsi observée dans une seule et même famille.

La transmission étant autosomique dominante, il y a donc 50 % de chances que chaque enfant d'une personne touchée soit atteint de la même forme de diabète (plutôt que de 5 % à 10 % comme dans le DT1).

Les mutations homozygotes ou hétérozygotes composées induisent généralement des formes plus graves de diabète, et de nombreuses mutations hétérozygotes sont associées à une apparition plus tardive du diabète (Tableau 1 (25), (26)).

Tableau 1 : Gènes impliqués dans les différents sous-types de diabète monogénique et leur rôle dans la

	MODY	NDM/MDI	NDM/MDI syndromique
Noyau, régulation de la transcription des gènes et réseaux transcriptionnels	<i>HNF1A</i> , <i>HNF4A</i> , <i>KLF11</i> , <i>PAX4</i>	<i>MNX1</i> , <i>ZFP57</i> , <i>PLAGL1/ZAC (6q24)</i> , <i>PCBD1/DCoH</i>	<i>GATA4</i> , <i>GATA6</i> , <i>GLIS3</i> , <i>HNF1B</i> , <i>NEUROD1</i> , <i>NEUROG3</i> , <i>NKX2.2</i> , <i>PAX6</i> , <i>PTF1A</i> , <i>RFX6</i>
	<i>HNF1B</i>, <i>NEUROD1</i>, <i>PDX1</i>		
Absorption et phosphorylation du glucose, métabolisme cellulaire et sécrétion d'insuline	<i>BLK</i>	<i>SLC2A2</i> <i>GCK</i>	<i>SLC19A2</i>
Réticulum endoplasmique, production et sécrétion d'insuline	<i>WFS1</i>	<i>INS</i>	<i>CISD2</i> , <i>EIF2AK3</i> , <i>IER3IP1</i> , <i>PPP1R15B</i> , <i>TRMT10A</i> , <i>WFS1</i>
K _{ATP} canal, sécrétion d'insuline		<i>ABCC8</i>, <i>KCNJ11</i>	
Pancréas exocrine, activité enzymatique lipase	<i>CEL</i>		

physiologie des cellules β pancréatiques (Martine Vaxillaire, Philippe Froguel) :

Les gènes en gras jouent un rôle dans un ensemble de phénotypes de diabète précoces allant du diabète sucré néonatal (NDM, neonatal diabetes mellitus) ou du diabète monogénique de la petite enfance (MDI, monogenic diabetes of infancy) au

diabète de maturité des jeunes (MODY), en fonction de la nature de la mutation et de la gravité des défauts fonctionnels (26).

Les trois gènes les plus impliqués dans les diabètes monogéniques sont les gènes GCK, HNF1A et HNF4A, qui représentent environ 75 à 99% des cas de MODY identifiés (27).

D'autres formes de MODY ont présenté des variants dans une vingtaine d'autres gènes ((28) ; (29)).

Les anomalies identifiées sont réparties sur la totalité de la séquence des gènes, sauf exceptionnellement dans le cadre du MODY-HNF1A où une seule anomalie du gène HNF1A identifiée dans environ 15% des cas.

Les délétions de grande taille, qui comprennent un ou plusieurs exons ou la totalité du gène, sont extrêmement rares. Une haploinsuffisance de la protéine (diminution de la quantité de protéine active) est la conséquence fonctionnelle commune à ces anomalies.

Il est essentiel que les cliniciens prennent en compte la possibilité d'un diabète MODY, en particulier chez les jeunes patients diabétiques qui n'ont pas d'autoanticorps bêta-insulaire et ayant des antécédents familiaux de diabète.

Les circonstances de découverte d'un diabète monogénique touchent tant les enfants que les adultes. Le diagnostic doit être annoncé lors d'une consultation individuelle, en présence d'un parent ou d'un proche si l'adulte le souhaite, et en présence de l'enfant et de ses deux parents si possible, en particulier lorsque le diagnostic est donné à un âge pédiatrique. Cette annonce doit être faite par un médecin qui a une expérience dans le traitement de cette maladie particulière.

Le diagnostic de diabète MODY peut avoir d'importantes répercussions en termes de traitement, de pronostic, et de conseil génétique. Par ailleurs, l'hétérogénéité génétique est corrélée à une diversité métabolique et clinique, ce qui rend le diabète MODY un modèle intéressant pour comprendre les interactions entre le génotype et le phénotype (Figure 5).

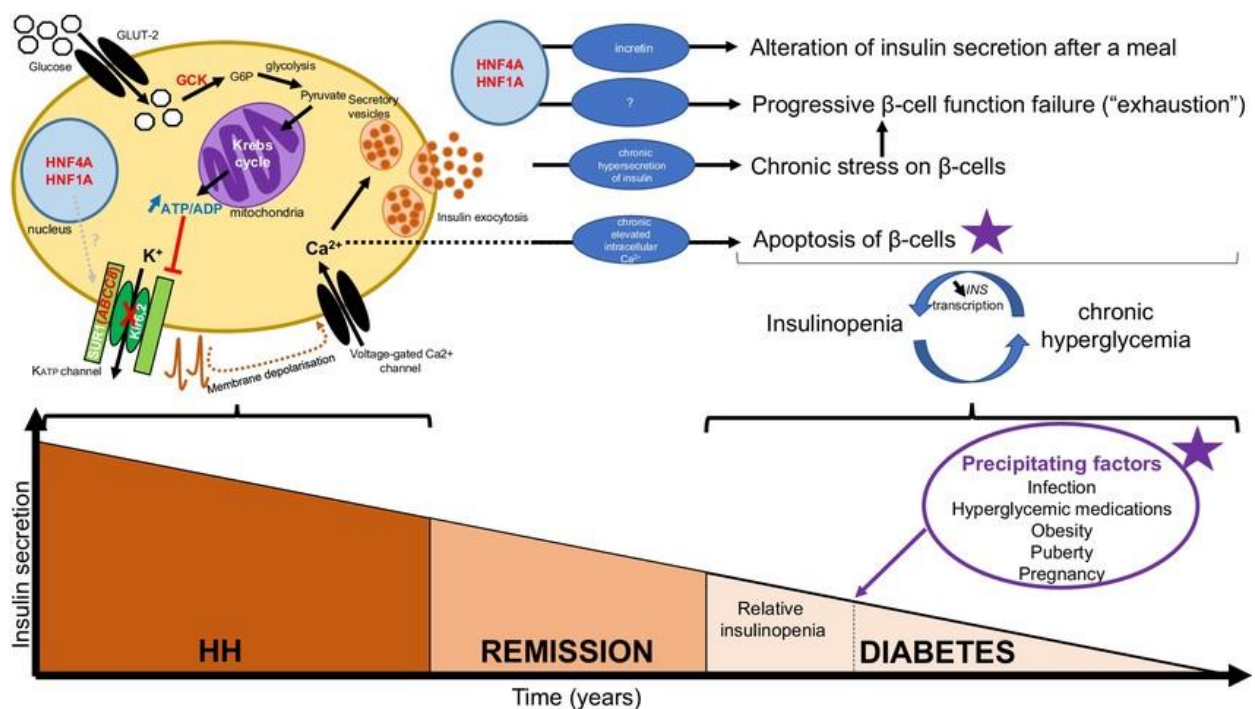


FIGURE 5 : Phénotypes variables des cas de diabète monogéniques individuels et familiaux (30)

Des corrélations ont été signalées entre le phénotype des patients et les gènes impliqués, ce qui facilite la recommandation d'un diagnostic génétique basé sur des critères cliniques (23). Cependant, en raison de l'ampleur de l'hétérogénéité des phénotypes observés chez des patients porteurs d'anomalies moléculaires du même gène, voire de la même mutation, y compris au sein d'une même famille, ces corrélations ont été partiellement remises en question. De plus, l'utilisation fréquente de méthodes de séquençage de nouvelle génération (NGS), qui permettent le criblage simultané de plusieurs gènes, a entraîné des diagnostics génétiques qui ne correspondent pas toujours aux phénotypes prévus.

Les erreurs de diagnostic sont fréquentes (50-80%), en raison du chevauchement des phénotypes avec le DT1, comme l'apparition précoce et la maigreur, ainsi qu'avec le DT2, comme la fonction préservée des cellules et les antécédents familiaux. Entre le diagnostic de diabète et la confirmation moléculaire de MODY, il y a généralement environ 10 ans (31).

Les symptômes du diabète au moment du diagnostic suggèrent un DT1 chez 25 % des patients chez lesquels un diabète monogénique est confirmé.

Néanmoins, dans 75 % des cas, les diabètes monogéniques présentent des symptômes potentiellement associés au DT2. Le diagnostic différentiel est plus difficile :

- Il n'existe pas de test biologique, tels que des anticorps, permettant d'affirmer le DT2 (en sachant que les anticorps persistent dans le DT1 dans plus de 50 % des cas même après 10 ans d'évolution (32)).
- Les adultes jeunes voire les adolescents sont de plus en plus touchés par le DT2, notamment du fait de l'augmentation de la fréquence de l'excès pondéral dans la population générale ;

Par conséquent, tous les patients atteints d'un diabète monogénique ne sont pas nécessairement de poids normal. En effet, il a été observé qu'au moins 4,5 % des adolescents en surpoids ou obèses qui ont participé à un essai clinique pour traiter le DT2 avaient un diabète monogénique MODY (principalement HNF4A, HNF1A ou GCK-MODY) (33).

4) Diagnostic :

Selon la HAS, les critères principaux qui devraient susciter une suspicion de MODY incluent :

- Un diabète de l'adulte diagnostiqué chez les sujets jeunes avant 35-40 ans ;
- Une absence de marqueurs d'auto-immunité (auto-anticorps anti-GAD et anti-IA2, anti-ZnT8 en 2^{ème} intention ; +/- anti-insuline chez l'enfant (si et seulement si le patient n'est pas encore traité à l'insuline, sinon risque de faux positif (34)) ;
- Une absence de surpoids ou signes de syndrome métabolique (hypertension, hypertriglycémie, bas taux de HDL-cholestérol, augmentation du tour de taille), ainsi qu'une insulino-sensibilité normale ou basse ;
- Une histoire familiale de diabète sur plusieurs générations (3 ou plus), survenant avant l'âge de 35 ans en l'absence de surpoids ou d'obésité au moment du diagnostic chez le patient et/ou ses apparentés.

Le diagnostic de l'une des formes de diabète de type MODY peut être envisagé dans d'autres contextes divers, tels que :

- Un diabète non insulino-requérant diagnostiqué à l'âge de l'enfance ;
- Une glycosurie découverte fortuitement, sans hyperglycémie manifeste ;
- Une stabilité glycémique à distance du diagnostic de diabète, ou une hyperglycémie modérée à jeun non évolutive, indiquant la persistance d'une sécrétion insulino-résiduelle ;

- Une hyperglycémie à jeun légère et stable ne répondant pas sensiblement au traitement pharmacologique ;
- Un faible besoin insulinaire (par exemple $<0,5$ U/kg/j) ;
- Une forte sensibilité aux sulfonylurées ;
- Un diabète de début précoce avec des complications sévères (notamment rétiniennes) au moment du diagnostic ;
- Une absence d'acidocétose en cas d'oubli d'insuline ;
- Un diabète associé à une adénomatose hépatique ;
- Un diabète gestationnel sans facteur de risque associé ;
- Un antécédent personnel de macrosomie et/ou d'hypoglycémie hyperinsulinémique néonatale transitoire, en l'absence d'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse.
- Une production endogène d'insuline en dehors de la phase de « lune de miel » (après plus de 3 à 5 ans après le diagnostic) avec un peptide C détectable ($> 0,6$ ng/mL [$>0,2$ nmol/L] [>200 pmol/L]) lorsque le glucose $> 0,72$ g/L (>4 mmol/L) persiste plus de 3 à 5 ans) (35,36).
- Des manifestations extra-pancréatiques (rénales, gastro-intestinales, hépatiques,...).

Des études sur des populations pédiatriques indiquent que l'absence d'auto-anticorps est le principal indicateur du MODY chez l'enfant, surpassant de loin tout autre critère clinique (37). Même après plusieurs années de traitement, une concentration sérique de peptide C stimulée > 200 pmol/L révèle la fonction partiellement conservée des cellules β insulino- sécrétrices. A noter que certaines études ont rapporté la coexistence d'un DT1 avec un diabète monogénique MODY (38).

Initialement, l'hyperglycémie est souvent asymptomatique et découverte de manière fortuite lors d'analyses sanguines ou urinaires systématiques, de périodes de grossesse, ou dans le cadre d'un dépistage familial de MODY.

Cette hyperglycémie, peu ou non progressive, se caractérise par l'absence de nécessité d'intervention thérapeutique, ou par un contrôle métabolique facilement maintenu avec des doses limitées d'antidiabétiques ou d'insuline, même plusieurs années après le diagnostic. En général, il n'y a aucun autre signe d'alerte ni d'observation particulière, à moins que ne

soient des sous-types spécifiques de MODY présentant des anomalies rénales (tubulopathie dans le diabète MODY-HNF4A, autres anomalies rénales associées au MODY-HNF1B, *cf. infra*) ou hépatiques (adénomatose, *cf. infra*).

Le MODY se révèle beaucoup plus rarement par un tableau de diabète décompensé avec un syndrome polyuro-polydipsique ou une acido-cétose.

La confirmation du diagnostic de diabète MODY est essentielle pour les membres de la famille, dont le risque théorique d'être porteurs du variant est de 50%. Cela aide à faire un diagnostic précoce, à éviter les complications d'une hyperglycémie chronique non diagnostiquée et à adapter la thérapie, en particulier lors de la grossesse.

L'analyse génétique est primordiale pour confirmer le diagnostic et doit être prescrite par un médecin spécialiste, puis effectuée dans un laboratoire spécialisé. Le laboratoire peut parfois demander une confirmation sur un deuxième prélèvement, conformément aux recommandations de bonnes pratiques pour tout examen de diagnostic moléculaire.

La détection du variant génétique permet de mettre en place des mesures préventives et une prise en charge précoce adaptée à l'entité génétique du diabète. En revanche, l'absence de variant rassure la personne, son risque de diabète étant équivalent à celui de la population générale.

A noter que la négativité des anticorps est un prérequis pour l'analyse génétique. Néanmoins, on peut discuter l'intérêt de l'analyse génétique en cas de forte suspicion de diabète monogénique.

B. Caractéristiques des diabètes MODY :

1) MODY 1 (HNF4A-MODY) :

C'est une forme plus rare de MODY (environ 5 à 10 %) (39).

Ce fut le 1er gène localisé sur le plan chromosomique dans les familles de MODY, d'où la désignation historique de MODY 1, même s'il a été le 3ème gène à être réellement identifié comme ayant des variantes causant un MODY (11).

La pénétrance du diabète varie en fonction de l'âge, avec un taux d'environ 45% à 25 ans et atteignant 96% à l'âge de 60 ans (40).

i. Caractéristiques et prise en charge :

Le gène HNF-4-alpha, situé sur le chromosome 20q et exprimé dans les cellules bêta, le foie, les reins et l'intestin. Une mutation de ce gène entraîne une diminution progressive de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

Sur le plan clinique, cela se traduit par une hyperglycémie qui apparaît généralement dans l'enfance ou l'adolescence. Il n'y a pas d'atteinte extra-pancréatique, et cette forme de diabète répond assez bien aux antidiabétiques oraux (41).

Cependant, l'insuline est souvent nécessaire à long terme, en particulier chez les patients développant une perte progressive de sécrétion d'insuline.

Le traitement initial de 1^{ère} intention consiste ainsi en l'application de sulfamides hypoglycémiants ou de glinides. En cas de traitement préalable par insuline avant le diagnostic génétique, un sevrage efficace peut être envisagé.

Il est important de noter que le risque de complications microangiopathiques est similaire à celui observé dans le DT1.

Les substances contenant des sulfonylurées se lient à la sous-unité du canal K ATP et inhibent la sous-unité régulatrice codée par *ABCC8* du canal potassique hyperpolarisant Kir6.2 dans les cellules bêta. Ceci déclenche ainsi la dépolarisation des cellules β et la libération d'insuline (Figure 6).

Dans un essai clinique randomisé, les faibles doses de sulfonylurées (par exemple, 20 à 40 mg de gliclazide par jour) ont démontré un meilleur contrôle de la glycémie par rapport à la metformine chez les individus atteints de MODY associé à HNF4A, et surtout à HNF1A (42).

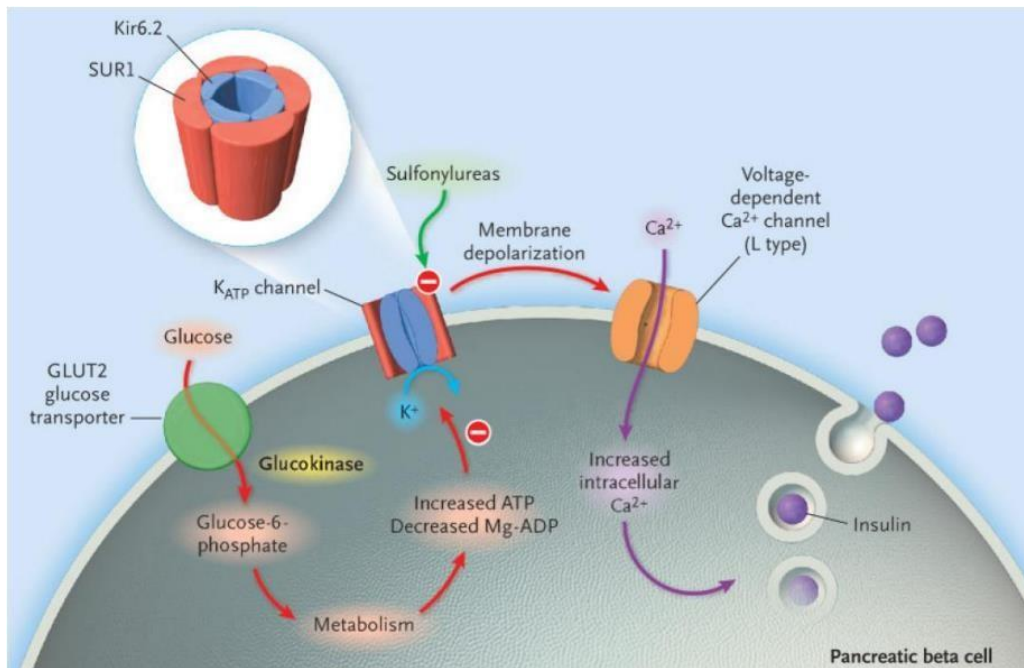


Figure 6 : Rôle des canaux potassiques dans la cellule β (43).

En cas de variant de HNF1A, l'effet incrétine semble altéré par rapport aux sujets sains (44). Mais il a récemment été démontré qu'une monothérapie par un agoniste des récepteurs du GLP1 (45) ou une sulfonylurée en association avec un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (46) permettait d'obtenir un bon contrôle glycémique dans *HNF1A* -MODY avec une incidence réduite voire absente d'hypoglycémie. Ces résultats suggèrent une utilité potentielle en tant que traitement initial.

ii. Retentissement :

Dès la petite enfance jusqu'à la trentaine, les signes cliniques et l'hyperglycémie biologique peuvent survenir.

Lorsque le fœtus porte un variant pathogène de HNF1A ou de HNF4A, il existe un risque d'hyperinsulinisme fœtal indépendant des niveaux de glucose maternels. Cela peut entraîner une macrosomie et une hypoglycémie néonatale, même en cas de transmission paternelle (47).

50% des enfants ayant une mutation d'HNF4A présentent une macrosomie, tandis que 15% connaissent des épisodes d'hypoglycémie néonatale.

À long terme, l'hyperinsulinisme s'atténue et ces enfants peuvent éventuellement développer un diabète. Il est donc crucial de surveiller de manière prolongée les enfants présentant une macrosomie et/ou une hyperinsulinémie.

Le déficit en HNF4A affecte également la biosynthèse des lipoprotéines, ce qui entraîne une diminution des concentrations d'ApoA2 et de HDL-cholestérol, sans traduction clinique évidente (39).

Enfin, un variant particulier de HNF4A (p.Arg76Trp) a été associé à l'existence d'un syndrome de Fanconi rénal, compliqué d'hypercalciurie et de néphrocalcinose (48).

iii. Surveillance :

Le rythme de suivi des MODY-HNF1A et -HNF4A est identique à celui des autres types de diabète, et doit être adapté aux circonstances de chaque patient (en général, 3 à 4 visites par an chez les enfants et adolescents ; 2 à 4 visites par an chez les adultes).

À chaque consultation, il est essentiel de surveiller au minimum les paramètres cliniques tels que le poids, la taille et la tension artérielle, ainsi qu'un suivi biologique (HbA1c tous les trois mois, et annuellement un contrôle du profil lipidique, hépatique, rénal).

2) **MODY 2 (GCK) :**

Il est le plus fréquent des diabètes monogéniques (49).

Le taux de prévalence estimé de GCK-MODY est de 0,2% dans la population générale et de 1,3% chez les patients diabétiques (50).

Jusqu'à 1 femme sur 1 000 en âge de procréer sont à risque d'avoir une mutation GCK en cas de diabète gestationnel (51).

i. Caractéristiques :

Le gène de la glucokinase est situé sur le chromosome 7p. Plus de 600 mutations ont été décrites, pour la plupart privées (c'est-à-dire différentes d'une famille à une autre).

La glucokinase agit en tant que capteur (sensor) du glucose dans la cellule β , les hépatocytes et le système nerveux central, ce qui explique les anomalies métaboliques observées dans le GCK-MODY :

- au niveau pancréatique : une réduction de la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate, ainsi qu'une élévation du seuil de glucose stimulant la sécrétion d'insuline, sans perte du pic précoce d'insulinosécrétion ;
- au niveau hépatique : une diminution de la sensibilité hépatique au glucose, une réduction de la synthèse du glycogène et une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, contribuant à une hyperglycémie plus prononcée, souvent observée $> 5,4$ mmol/L et asymptomatique. Elle peut être découverte lors d'examens systématiques et à tout âge ;
- à noter également que les hormones de la contre-régulation glycémique, telles que le glucagon et les catécholamines, augmentent de manière plus intense et précoce chez les individus atteints de GCK-MODY par rapport à des sujets sains, ce qui signifie qu'elles sont déclenchées à des niveaux de glycémie plus élevés (52).

La survenue de cette hyperglycémie est très précoce puisque les mutations de la glucokinase altèrent la détection du glucose et donc le seuil déclenchant la sécrétion d'insuline, entraînant un léger défaut de sécrétion d'insuline.

De ce fait, l'hyperglycémie est présente dès la naissance et reste stable au fil du temps (5,6 à 8,0 mmol/L), indépendamment du type et de la localisation du variant en cause.

Le niveau habituel d'HbA1c chez ces patients est en général légèrement élevé, avec une moyenne d'environ 6,5 %, et il dépasse rarement 8 % (53). En cas de réalisation d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), celle-ci révélerait une augmentation relativement modérée de la glycémie deux heures après la prise de glucose, généralement inférieure à 0,60 g/L (soit 3,5 mmol/L).

La pénétrance du MODY2 est complète dès la petite enfance, ce qui se traduit par un phénotype très homogène. Dans la famille d'un individu atteint de MODY2, tous les porteurs de la mutation présentent une hyperglycémie modérée. En revanche, les antécédents familiaux peuvent parfois manquer, du fait du caractère asymptomatique de l'hyperglycémie chez les membres de la famille.

Pour les proches de patients, une mesure de la glycémie à jeun peut être proposée. Si elle est > 5.5 mmol/L, un examen génétique peut être envisagé pour confirmer le diagnostic.

ii. Pronostic :

Le pronostic est habituellement très favorable du fait du degré peu élevé de l'hyperglycémie. Le risque de complications micro et macro-angiopathiques est identique à celui de la population générale (51). Il n'y a pas de complications à long terme, en dehors d'un risque de rétinopathie minime non proliférative (âge moyen 48,6 ans ; dépistage annuel non recommandé sauf si suspicion clinique ; non nécessité d'un traitement par laser).

iii. Thérapeutique :

En règle générale, le traitement n'est pas spécifique et est rarement requis, notamment en raison de l'hyperglycémie légère stable. En effet, 20 % des cas nécessitent des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.

Il se compose de préférence d'un régime alimentaire adapté, similaire à celui recommandé pour la population générale. L'arrêt de tout traitement chez ces patients n'entraîne généralement aucune détérioration de la glycémie (54).

Cependant, en raison du degré d'hyperglycémie, un traitement peut être nécessaire dans certains cas. La gestion de ce traitement peut être difficile, car la contre-régulation chez les patients porteurs d'une mutation de la glucokinase est réglée à un seuil plus élevé, limitant ainsi l'efficacité du traitement, en particulier pour normaliser la glycémie à jeun.

Aucun médicament hypoglycémiant n'est ainsi recommandé pour ces patients ((47) ; (55) ; (56)), devant l'insensibilité aux hypoglycémiantes oraux ou à faible dose d'insuline du fait de la diminution d'activité de la glucokinase dans les cellules bêta, le cerveau et le foie.

Par conséquent, sous réserve qu'il n'y ait pas d'argument pour un DT2 associé, il est conseillé de stopper les traitements antidiabétiques après confirmation du diagnostic génétique ((47) ; (55) ; (56)), tout en veillant à ce que l'HbA1c reste $\leq 7\%$.

En revanche, une étude a montré une baisse significative de la glycémie à jeun après un comprimé de Dapagliflozine (57). Mais les données publiées soutiennent l'idée que le traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas nécessaire, en raison de l'absence de complications à long terme.

De plus, la prudence est recommandée du fait du risque d'acidocétose diabétique euglycémique chez ce type de patient (57).

En conclusion, il faut retenir qu'il n'y a pas besoin de traitement par insuline chez ces patients. Sauf cas exceptionnel durant la grossesse, si le fœtus n'hérite pas de la mutation maternelle (risque de macrosomie sur hyperglycémie maternelle in utero, sur la base d'échographies successives du fœtus toutes les 2 semaines à partir de 26 semaines de gestation pour identifier celles ayant une circonférence abdominale $> 75^{\text{e}}$ percentile (49)).

3) MODY 3 (HNF4A) :

i. Caractéristiques :

Le gène HNF-1-alpha, localisé sur le chromosome 12q, est actif dans le foie, les reins, le pancréas et les intestins, et régule l'expression du cotransporteur de glucose SGLT2.

Une mutation hétérozygote de ce gène entraîne des anomalies sévères et progressives de la sécrétion d'insuline, ainsi qu'une diminution du seuil rénal pour le glucose. Elle provoque de même une perte du pic précoce d'insulinosécrétion, avec un déficit qui s'accroît au fil du temps. Ainsi, aux stades initiaux, on peut retrouver une hyperglycémie significative après un apport en glucose, ce qui contraste avec une glycémie à jeun pouvant être subnormale (58). La production de peptide-C est quant à elle conservée.

Il s'agit de la forme la plus fréquente de diabète MODY chez les caucasiens et représentant de 30 % à 65 % de tous les cas de MODY (59).

Plus de 400 mutations ont été rapportées, dont une (p.Gly292fs) retrouvée dans 10-15% des cas.

La pénétrance varie en fonction de l'âge. Elle est quasi-complète, de l'ordre de 63% à 25 ans et de 96% à 55 ans.

La première apparition du diabète se produit généralement vers la fin de la première décennie ou vers la fin de la troisième décennie de la vie.

ii. Présentation clinique et risque de complications :

Elle est très similaire à celle du MODY-HNF4A, du même que son évolution (39).

L'expression clinique du HNF1A-MODY présente une grande variabilité en fonction du type de mutation (tronquante vs faux-sens), d'un possible excès de poids, et de l'exposition à l'hyperglycémie maternelle in utero.

Initialement, il y a une glycosurie qui se transforme ensuite en une hyperglycémie de niveau variable à l'adolescence et chez les jeunes adultes. Cette glycosurie résulte d'un défaut d'expression du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) au niveau du tubule rénal proximal (60). Ainsi, une glycosurie isolée (sans hyperglycémie) peut servir de marqueur précoce du MODY-HNF1A, y compris chez les enfants.

Le risque de complications microangiopathiques, en particulier la rétinopathie, est comparable à celui observé dans les autres types de diabète notamment le DT2 (61). En raison de la nature longtemps peu symptomatique de l'hyperglycémie, ces complications peuvent parfois révéler le diabète, et exposer à une surmortalité cardiovasculaire (62).

En revanche, la prévalence de l'hypertension artérielle, de l'obésité, des anomalies lipidiques et des complications de macroangiopathie est plus faible qu'au cours du DT2.

De plus, l'hyperinsulinisme augmente le risque d'hypocalcémie et d'ictère néonatal. Il disparaît au cours des premières années de vie, mais certains patients présentent une séquence symptomatique caractéristique comprenant une hypoglycémie néonatale, une rémission, puis un diabète de type MODY (63).

En plus du diabète, les mutations d'HNF1A peuvent être responsables de la survenue d'une polyadénomatose hépatique (> 10 adénomes hépatocellulaires, avec présence d'une stéatose diffuse intra-tumorale), par une inactivation biallélique du gène au niveau de l'hépatocyte.

C'est une affection rare (6-10 %, avec ou sans diabète (64)). Mais elle est potentiellement grave du fait du risque d'hémorragie et de carcinome hépatocellulaire, motivant un dépistage systématique par échographie hépatique tous les 2-4 ans à partir de l'adolescence et contre-indique les contraceptifs contenant des oestrogènes (65).

De même que pour le diabète de type MODY-HNF4A, un dépistage génétique réalisé en milieu spécialisé est recommandé à partir de l'âge de 10 ans pour tous les membres de la famille qui le souhaitent.

iii. Thérapeutique :

La prise en charge de ce type de diabète est similaire à celle du MODY 1 ⁽⁶⁶⁾, de même que le rythme et contenu des consultations ainsi que les examens complémentaires.

Le traitement médicamenteux implique l'utilisation d'antidiabétiques oraux, avec un taux de réussite de 70 %.

Dans 30% des cas, une insulinothérapie optimisée de type « basale-bolus » est préconisée.

La sensibilité au traitement par sulfamide hypoglycémiant ou glinide est très favorable (beaucoup plus prononcée chez les patients MODY 1 ⁽⁶⁷⁾).

Cela une initiation à faible dose en première intention, souvent à 1/4 de la dose habituelle, pour les sulfamides hypoglycémiants ⁽⁶⁶⁾, jusqu'à 1,25 mg par jour voire moins.

Par ailleurs, la prise de poids excessive semble être également un facteur de risque d'échec de sulfonylurée ⁽⁶⁸⁾. Cependant, en l'absence d'insuline, les agonistes du récepteur du peptide-1 de type glucagon (GLP-1 RA) ⁽⁶⁹⁾ et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) ⁽⁷⁰⁾ peuvent être utiles pour un bon contrôle glycémique.

Il est également possible d'utiliser des inhibiteurs du SGLT2 (ISGLT2), avec précaution du fait du risque potentiel de cétose et de l'absence de preuve d'efficacité thérapeutique. Une étude a montré que la prise unique de 10 mg de dapagliflozine induit une glycosurie plus importante chez les patients atteints de MODY-HNF1A par rapport à des patients atteints de DT2 ⁽⁵⁷⁾.

Enfin, l'insulinothérapie est souvent nécessaire à long terme.

4) MODY 4 (IPF1):

Ce type de diabète MODY est très rare (< 1 % des cas (73)).

Il résulte d'une mutation hétérozygote du gène de la protéine homéobox 1 du pancréas/duodénum, également connu sous le nom de gène de l'"insulin promoter factor 1" (IPF1), situé sur le chromosome 13q.

Ce gène est essentiel à la différenciation et à la maturation des cellules bêta et au développement précoce du pancréas ainsi que du duodénum. Il régule également la transcription des gènes impliqués dans la production d'insuline, le transporteur de glucose GLUT2, la glucokinase et le glucagon.

Cliniquement, il se manifeste par les caractéristiques du DT2, mais est associé à une agénésie pancréatique chez les homozygotes et occasionnellement chez les hétérozygotes.

Le traitement recommandé comprend un régime alimentaire équilibré.

5) MODY 5 (HNF1B):

i. Caractéristiques :

Le gène HNF-1-bêta, situé sur le chromosome 17q, est un facteur de transcription impliqué dans le développement des reins, du pancréas endocrine et exocrine, du foie et du tractus uro-génital.

La mutation hétérozygote de ce gène, codant pour le facteur de transcription hépatique-2 (TCF2), entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline.

La transmission est autosomique dominante et se classe au deuxième rang après la polykystose rénale.

ii. Circonstances de découverte :

Il faut ainsi retenir que la découverte peut se faire à tout âge et s'étend de la période néonatale jusqu'à la fin de la cinquantaine (72), voire même parfois en anténatal (hydramnios, microkystes corticaux, reins du fœtus hyperéchogènes).

iii. Phénotype hétérogène :

Le spectre phénotypique est vaste, ce qui en fait une maladie multi-systémique (Figure 7).

Elle comprend des atteintes pancréatiques telles qu'un diabète survenant dans l'enfance, une hypoplasie/atrophie pancréatique, et une insuffisance exocrine souvent infraclinique.

Les atteintes extra-pancréatiques comprennent :

- des anomalies rénales (dysplasie, kystes...),
- une insuffisance rénale progressive sans protéinurie et indépendante du diabète, avec parfois nécessité d'hémodialyse ou de transplantation rénale.
- des anomalies de l'appareil uro-génital (aplasie utérine, utérus bicorne, kyste de l'épididyme...),
- une hypomagnésémie (pouvant être un signe d'orientation diagnostique), hypokaliémie, hypocalciurie (par fuite tubulaire rénale),
- des anomalies du bilan hépatique,
- une hyperparathyroïdie primaire, des carences en vitamines A, E, D, calcium, zinc,
- une hypertriglycémie, une hyperuricémie ou une goutte précoce,
- un déficit intellectuel, ou des troubles du spectre autistique dans 10% des cas (73).

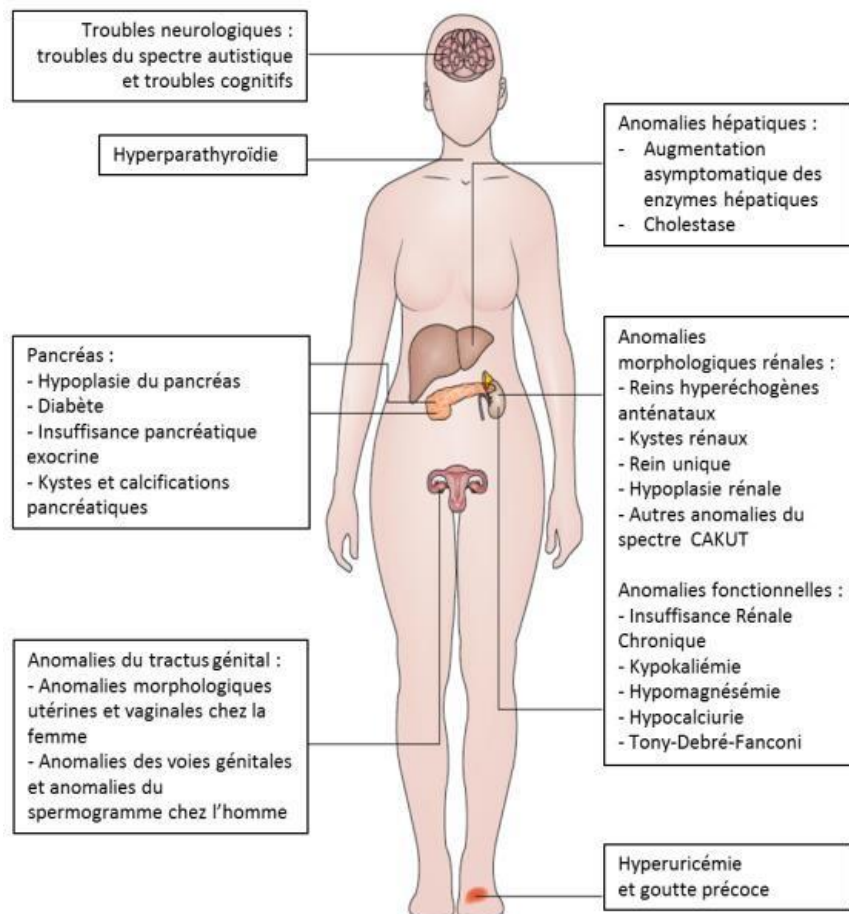


Figure 7 : Atteintes rénale et extrarénale du diabète liées à HNF1B (74).

Les phénotypes sont souvent partiels, car l'atteinte rénale précède le plus souvent la survenue du diabète (dans 49% des cas). Chez certains patients, le phénotype rénal peut être prédominant sans diabète manifeste (74).

Chez les patients vus en raison d'un diabète, l'atteinte rénale est quasi-systématique mais les autres manifestations cliniques peuvent varier considérablement.

Il existe un score d'aide au diagnostic de mutation HNF1b β (Tableau 2) :

Le diagnostic est à évoquer en cas de score ≥ 8 .

Tableau 2 : Score d'aide au diagnostic de mutation HNF1b (PNDS Maladie liée à HNF1 b)

	Item	Score
Histoire familiale		+ 2
Anomalies rénales anténatales	Anomalies uni/bilatérales à l'échographie rénale	+ 2
Reins et voies urinaires	Hyperéchogénicité	+ 4
	Kystes rénaux	+ 4
	Hypoplasie rénale	+ 2
	Dysplasie multikystique	+ 2
	Malformation du tractus urinaire	+ 1
	Rein unique	+ 1
Troubles hydro-électrolytiques	Hypomagnésémie (< 0.7 mmol/L)	+ 2
	Hypokaliémie (< 3.5 mmol/L)	+ 1
	Goutte (30 ans)	+ 2
Anatomopathologie	Oligoméganéphronie/kystes glomérulaires	+ 1
Pancréas	MODY ou hypoplasie de la queue ou du corps du pancréas ou insuffisance pancréatique exocrine	+ 4
Tractus génital	Anomalies du tractus génital	+ 4
foie	Anomalies des enzymes hépatiques sans cause identifiée	+ 2

iv. Diagnostic :

Le diagnostic est moléculaire et repose sur la recherche de délétion de HNF1B et de variations de séquences localisées dans les régions exoniques.

En cas d'histoire familiale positive (présence d'un diabète familial à transmission autosomique dominante sur plus de 2 générations ; ayant débuté avant 25 ans, chez un patient non obèse, avec un génotype HLA-DQ non à risque de DT1, en l'absence d'autoanticorps et d'insulinorésistance), le test génétique est indiqué.

La mutation HNF1B présente une grande variation phénotypique et est ainsi difficile à diagnostiquer. En cas de suspicion clinique, un examen génétique plus approfondi (MLPA, array CGH) peut être nécessaire. Cela est dû au fait que les délétions et les duplications ne peuvent pas être trouvées, même si des mutations du gène HNF1B ne sont pas détectées avec NGS.

2 types d'anomalies génétiques sont possibles :

- Dans 50% des cas : Une microdélétion 17q12, emportant 15 à 20 gènes dont HNF1B, avec un diabète plus sévère (75) ;
- Dans l'autre moitié des cas : Des mutations/variations ponctuelles survenant de novo, habituellement des mutations privées (40% des cas), et où l'atteinte rénale y est plus sévère.

v. Bilan initial et de suivi :

Initialement seront évalués les fonctions rénale et hépatique, la magnésémie, un bilan phosphocalcique et glycémique, une élastase fécale (fonction pancréatique exocrine), un suivi du développement psychomoteur de l'enfant, une échographie abdominopelvienne.

La fréquence et le contenu du suivi se fera selon l'importance des symptômes et des complications. Il comprend un bilan annuel avec évaluation d'un bilan glycémique, rénal, hépatique, phosphocalcique, une magnésémie ; ainsi qu'une échographie rénale en moyenne tous les 2 ans chez l'enfant et des explorations pelviennes tous les deux ans et avant chaque début de grossesse.

vi. Thérapeutique :

Il n'y a pas de traitement spécifique, notamment du fait de l'évolution non prévisible de la maladie ainsi que des degrés de sévérité variables.

Dans la plupart des cas, un bon contrôle glycémique est obtenu.

Il faut retenir que le traitement de 1^{ère} intention consiste en des antidiabétiques oraux type Metformine et/ou Sulfamide hypoglycémiant.

Le sevrage d'une insulinothérapie sous sulfamide/glinide est quelquefois efficace.

En cas d'insuffisance rénale sévère, il est possible d'utiliser le Répaglinide.

Par ailleurs, l'utilisation des iSGLT2 sera discutée à l'avenir notamment du fait des comorbidités rénales et de l'hypomagnésémie associées.

6) MODY 6 (NEUROD1) :

Le gène "neurogenic differentiation factor-1" (NEUROD1), situé sur le chromosome 2q, joue un rôle important dans la différenciation des cellules β et la régulation du développement du pancréas endocrine. Il est également présent dans les neurones et les entérocytes. Une mutation de ce gène provoque une hyperglycémie progressive par diminution de la sécrétion d'insuline.

NEUROD1 agit également comme un activateur de la glucokinase (GCK) et de l'insuline (INS).

Une mutation homozygote de NEUROD1 chez l'homme entraîne un diabète néonatal permanent associé à une hypoplasie cérébelleuse, des difficultés d'apprentissage, une surdité neurosensorielle profonde et une déficience visuelle résultant d'une myopie sévère et une dystrophie rétinienne.

Malecki et coll. ont été les premiers à décrire une famille atteinte d'un diabète d'apparition tardive associé à une mutation hétérozygote de NEUROD1 (76). Dans plusieurs familles, le diabète NEUROD1 a été associé à l'obésité, augmentant ainsi les difficultés de différenciation clinique entre le diabète monogénique et le DT2 (77).

Le traitement recommandé comprend un régime alimentaire adapté, des antidiabétiques oraux, puis éventuellement l'insuline.

C. Formes plus rares des diabètes MODY :

- 1) **MODY 7** : causée par une mutation hétérozygote du gène KLF11 sur le chromosome 2p25 (78).
- 2) **MODY 8**, ou syndrome de dysfonctionnement du pancréas (endocrine et exocrine): causé par une mutation hétérozygote du gène CEL sur le chromosome 9q34 (79).
- 3) **MODY 9** : causée par une mutation hétérozygote du gène PAX4 (impliqué dans le développement pancréatique) sur le chromosome 7q32 (80).
- 4) **MODY 10** : causée par une mutation hétérozygote du gène de l'insuline (INS) sur le chromosome 11p15.5 (81). Il s'agit le plus souvent de diabètes de révélation chez les nourrissons ou les enfants. Le diagnostic implique une variété de phénotypes, allant du pseudo-DT1 aux formes modérées d'hyperglycémie pouvant entraîner un diabète MODY-GCK. Le diabète peut-être très précoce sévère ou bénin.

Les anomalies moléculaires de l'INS surviennent souvent de novo, d'où une histoire familiale fréquemment absente. Il n'y a pas d'anomalies neurologiques associées.

- 5) **MODY 11** : causée par une mutation hétérozygote du gène BLK sur le chromosome 8p23 (82).
- 6) **MODY 12** : causée par une mutation hétérozygote du gène ABCC8 sur le chromosome 11p15, codant pour le récepteur SUR1 (récepteur de sulfonylurée ; sous-unité régulatrice du canal K ATP) (83).
- 7) **MODY 13** : causée par une mutation hétérozygote du gène KCNJ11 sur le chromosome 11p15 (84), au niveau de Kir6.2 (sous-unité porogène du canal KATP).
- 8) **MODY 14** : causée par une mutation hétérozygote du gène APPL1 sur le chromosome 3p14 (85).
- 9) **MODY X** (50 à 80% des diabètes monogéniques) : Un terme appelé MODY X est utilisé pour désigner les situations où le phénotype clinique est compatible avec

MODY mais qu'aucune cause génétique n'a été déterminée, c'est-à-dire que X est l'inconnu (86).

D. Formes syndromiques :

1) MIDD (*Maternally inherited diabetes and deafness*) par mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial :

Le diabète mitochondrial est le plus souvent causé par la mutation 3243A>G de l'ADN mitochondrial ; entraînant une dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale dans la cellule β -pancréatique (les seules mutations généralement recherchées en routine, bien que d'autres anomalies moléculaires existent). Dans < 20 % des cas, il se manifeste initialement comme un DT1, parfois révélé par une acidocétose. La plupart du temps, il n'est pas insulinodépendant au début, mais évolue vers une insulino-requérance au cours de la décennie suivante.

La Metformine est contre-indiquée chez ces patients, du fait d'un risque non négligeable d'acidose lactique par inhibition de la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale via suppression de la gluconéogenèse ((87) ; (88)).

En revanche, Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose-2 (SGLT-2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sont des approches thérapeutiques alternatives pour le traitement du diabète mitochondrial (89).

Le diagnostic peut être suggéré par des antécédents familiaux, une transmission maternelle et un IMC sont généralement normaux ou bas.

Mais il est surtout évoqué avec des manifestations progressives et multisystémiques associées telles que la surdité de perception familiale précoce (75% des cas), la dystrophie maculaire réticulée (dans 85 % des cas, avec une spécificité à 100% et évaluée par un ophtalmologue expérimenté).

D'autres atteintes peuvent compléter ce tableau, telles que la myopathie (45%), la cardiomyopathie type CMH ou des troubles de conduction (nécessitant une surveillance échocardiographique régulière), une atteinte rénale spécifique (indépendante du diabète), une hépatomégalie et/ou troubles du bilan

hépatique, une HTA, une insuffisance ovarienne prématurée, des manifestations neurologiques (AVC) et psychiatriques (23).

Le diagnostic repose sur la détection de la mutation dans l'ADN extrait des leucocytes circulants.

Cependant, des faux négatifs peuvent se produire en raison de l'hétéroplasmie (pourcentage variable de mitochondries mutées d'une cellule ou d'un tissu = nombre de mitochondries mutées sur celles non mutées). L'analyse d'autres tissus tels qu'un frottis buccal ou des urines (cellules de l'épithélium urinaire, sur échantillon d'urine) voire une biopsie musculaire peut être utile dans de tels cas.

2) Syndrome de Wolfram (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness, DIDMOAD) :

Un ensemble de symptômes qui composent ce syndrome comprennent un diabète précoce insulino-requérant, une atrophie optique, une surdité neurosensorielle, un diabète insipide, des manifestations neurologiques et des anomalies des voies urinaires. La présence de la transmission autosomique récessive dans la plupart des cas permet de le différencier des diabètes de type MODY (90). Il est à noter qu'il existe également des formes phénotypiques moins marquées que le phénotype classique.

3) Diabètes associés aux syndromes d'insulinorésistance extrême :

Il est à noter que dans les diabètes associés aux variants pathogènes du gène INSR, codant le récepteur de l'insuline, l'insulinorésistance se manifeste par une insuliniémie élevée, un acanthosis nigricans et une hyperandrogénie chez la femme, mais n'est généralement pas accompagnée de dyslipidémie ni de stéatose hépatique (91), ce qui peut conduire à des suspicions erronées de diabète MODY.

4) Diabètes associés au syndrome lipodystrophique :

Les deux types de lipodystrophie génétique les plus courants sont la lipodystrophie congénitale généralisée autosomique récessive (CGL) et la

lipodystrophie partielle familiale autosomique dominante (FPL). Les patients atteints de CGL n'ont presque aucune graisse corporelle, tandis que les patients atteints de FPL ont une perte variable de graisse, principalement au niveau des extrémités. On y observe une résistance sévère à l'insuline (Figure 8) et un diabète prématuré, notamment du fait d'une stéatose hépatique sévère, ainsi qu'une hypertriglycémie voire une pancréatite. L'acanthose nigricans, un brunissement velouté et un épaissement de la peau en flexion, est un signe révélateur de résistance à l'insuline, notamment chez les patients maigres.

La leptine est une hormone dérivée du tissu adipeux jouant un rôle déterminant dans la prévention de l'insulinorésistance et de l'hypertriglycémie liée à la lipodystrophie. Dans ce contexte, les concentrations sanguines de la leptine sont faibles, voire indétectables, ce qui provoque une hyperactivation des centres d'appétit hypothalamiques, et entraînant ainsi une faim intense et une augmentation de la consommation alimentaire.

Il y a eu des mutations dans AGPAT2, BSCL2, CAV1 et PTRF dans les CGL, tandis que LMNA, PPARG, AKT2 et PLIN1 ont été trouvés dans les FPL (les-dits gènes sont impliqués dans le développement, la différenciation et les voies de mort des adipocytes).

Un régime pauvre en graisses, des doses élevées d'insuline et d'autres agents antihyperglycémiants tels la Metformine sont nécessaires pour la prise en charge de ces patients. A noter que le traitement par la leptine humaine recombinante sous-cutanée est bénéfique dans la lipodystrophie généralisée ou certaines lipodystrophies sévères ((92), (93)).

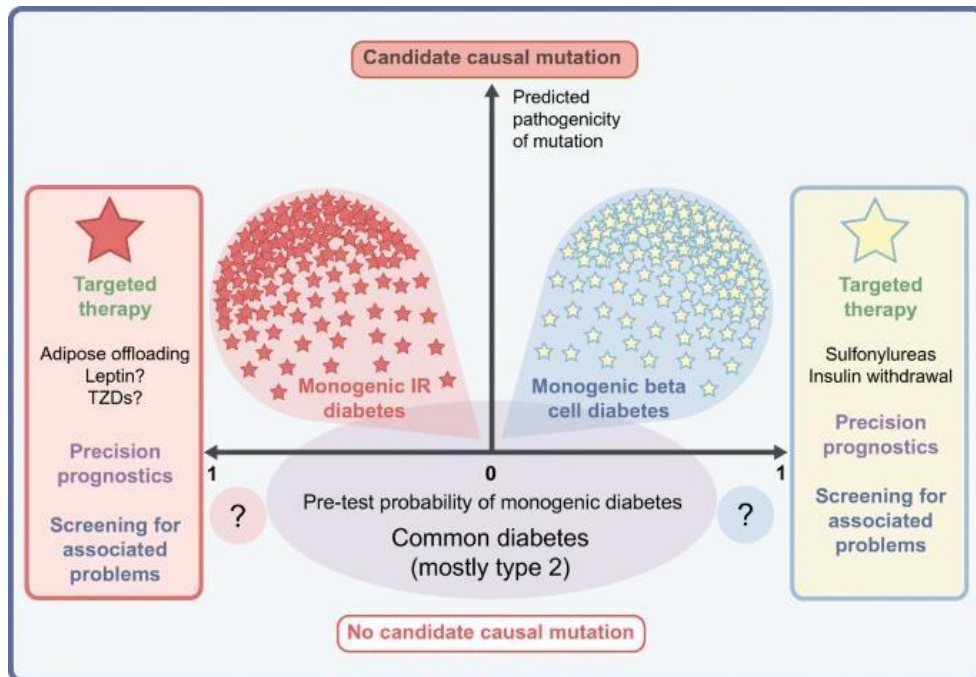


Figure 8 : Sous-types de résistance à l'insuline monogénique et stratégies thérapeutiques (94).

HDL-C, HDL-cholestérol ; IR, résistance à l'insuline ; NAFLD, stéatose hépatique non alcoolique ; SOPK, syndrome des ovaires polykystiques ; TG, triacylglycérol ; CGL, lipodystrophie congénitale généralisée ; FPLD, lipodystrophie partielle familiale ; FTI, inhibiteurs de la farnésyl transférase ; SGLT2i, inhibiteur du cotransporteur 2 sodium-glucose.

E. Diabète néonatal :

1) Généralités :

Le diabète néonatal est caractérisé par l'apparition du diabète au cours des 6 premiers mois de la vie, avec ou sans autres symptômes, sans susceptibilité génétique accrue au DT1.

Approximativement 1 naissance sur 95 000 à 400 000 personnes souffre de cette forme rare de diabète. Elle est observée dans divers groupes ethniques et touche autant les filles que les garçons, *d'après le site Orphanet*.

La moitié des cas de diabète néonatal sont temporaires (DNT, diabète néonatal transitoire, apparaissant généralement au cours des 18 premiers mois de vie), tandis que l'autre moitié est permanente (DNP, diabète néonatal permanent).

Par ailleurs, les taux de consanguinité élevés montrent une incidence de diabète néonatal significativement plus élevée.

Dans la majorité des cas de diabète néonatal, les parents ne présentent pas de diabète.

En général, cela est dû à un événement génétique de novo, ce qui signifie qu'il est uniquement chez l'enfant. Cependant, il existe des cas où les parents ont le même défaut génétique que l'enfant, même s'ils ne présentent aucun symptôme.

Des antécédents personnels ou familiaux de diabète néonatal ou d'hypoglycémie néonatale ou de la petite enfance doivent inciter à considérer le diagnostic de ces deux types de MODY, même si la plupart des parents n'ont pas de diabète (95).

A noter que les femmes qui ont eu un diabète néonatal transitoire pendant la petite enfance sont plus susceptibles de récidiver pendant la grossesse.

Les mutations des gènes ABCC8 et KCNJ11 et les anomalies du locus 6q24 sont les principales causes génétiques du diabète néonatal avec une anomalie de la fonction de la cellule β .

Ces gènes codent pour les protéines constitutives du canal potassique de la cellule β -pancréatique impliquées dans la sécrétion d'insuline, respectivement SUR1 et Kir6.2.

Leurs mutations peuvent (96) :

- entraîner une insulinosécrétion trop importante et entraîner des hypoglycémies néonatales en fermant le canal potassique (mutations « perte de fonction ») ;
- ou bloquer cette sécrétion d'insuline en ouvrant le canal potassique et ainsi aboutir à un diabète (mutations activatrices).

D'autres gènes sont associés à une malformation du pancréas ou à une destruction des cellules β (Tableau 3).

Gène	Protéine (UniProt)	Modèle	Phénotype	Caractéristiques cliniques associées
<i>ABCC8</i>	ATP-binding cassette sub-family C member 8	dominant	TNDM, PNDM	syndrome DEND ou iDEND, parfois RCIU
<i>EIF2AK3</i>	Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3	récessif	PNDM	syndrome de Wolcott-Rallison
<i>GATA4</i>	Transcription factor GATA-4	récessif	PNDM	RCIU, malformations cardiaques, retard de développement
<i>GATA6</i>	Transcription factor GATA-6	dominant	PNDM, TNDM	malformations cardiaques congénitales
<i>GCK</i>	Glucokinase	récessif	PNDM	RCIU
<i>GLIS3</i>	Zinc finger protein GLIS3	récessif	PNDM	hypothyroïdie, choléstase, glaucome, polykystose rénale, infections récurrentes, surdité
<i>IER3IP1</i>	Immediate early response 3-interacting protein 1	récessif	PNDM	Microcéphalie, encéphalopathie épileptique
<i>INS</i>	Insulin	dominant	PNDM	retard de croissance intra-utérin (RCIU)
<i>KCNJ11</i>	ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 11	dominant	PNDM, TNDM	syndrome DEND ou iDEND
<i>MNX1</i>	Motor neuron and pancreas homeobox protein 1	récessif	PNDM	RCIU sévère
<i>NEUROD1</i>	Neurogenic differentiation factor 1	récessif	PNDM	diarrhée intractable
<i>NEUROG3</i>	Neurogenin-3	récessif	PNDM	RCIU, diarrhée
<i>NKX2-2</i>	Homeobox protein Nkx-2.2	récessif	PNDM	RCIU, retard de développement sévère
<i>PAX6</i>	Paired box protein Pax-6	récessif	PNDM	anomalies des yeux et du cerveau
<i>PCBD1</i>	Pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase	récessif	PNDM	hyperphénylalaninémie
<i>PDX1</i>	Pancreas/duodenum homeobox protein 1	récessif	PNDM	insuffisance pancréatique exocrine
<i>PTF1A</i>	Pancreas transcription factor 1 subunit alpha	récessif	PNDM	hypoplasie du cervelet
<i>RFX6</i>	DNA-binding protein RFX6	récessif	PNDM	atrésie intestinale, aplasie de la vésicule biliaire, diarrhée intractable
<i>SLC19A2</i>	Thiamine transporter 1	récessif	PNDM ou DM plus tardif	Syndrome TRMA, anémie mégaloblastique, surdité neurosensorielle
<i>SLC2A2</i>	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 2	récessif	TNDM, PNDM	syndrome de Fanconi-Bickel, dysfonctionnement rénal, hypergalactosémie
<i>WFS1</i>	Wolframin	récessif	DM autour de 5/6 ans	syndrome de Wolfram, atrophie optique, surdité

Tableau 3 : Gènes mutés dans les diabètes néonataux :

TNDM = transient neonatal diabetes mellitus ; PNDM = Permanent neonatal diabetes mellitus ; DEND : developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes, iDEND : intermediate DEND, RCIU : retard de croissance intra-utérin, TRMA : thiamine-responsive megaloblastic anemia.

(Julien Philippe. *Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération*. Lille II, 2014).

2) Caractéristiques cliniques :

Les symptômes cliniques caractéristiques comprennent :

- une déshydratation,
- un RCIU (retard de croissance intra-utérin) sévère,
- une hyperglycémie apparaissant dans la première semaine de vie et se résolvant généralement vers 18 mois,
- souvent, une hernie ombilicale et une macroglossie associées,
- parfois, une dysmorphie faciale, une surdité, des anomalies neurologiques (généralement sans épilepsie), des problèmes cardiaques, métaboliques, rénaux ou des voies urinaires.
- Des difficultés d'apprentissage et un retard de développement peuvent également être observés.
- Il est à noter que l'acidocétose est généralement absente, sauf chez les patients porteurs de mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 (*Orphanet*)

3) Caractéristiques chromosomiques :

La majorité des cas de diabète néonatal transitoire (TNDM) sont dus à une anomalie sur le chromosome 6q24, caractérisée par une surexpression d'un allèle. Ce phénomène peut résulter de 3 mécanismes distincts, comme rapporté par Temple et Shield en 2002 (97):

- Une isodisomie uniparentale de la région 6q24: l'enfant possède les 2 allèles du père;
- Une duplication de la région 6q24, héritée du père ;
- Un défaut de méthylation (ou Hypométhylation) de la région 6q24 : l'allèle maternel perd sa méthylation, ce qui affecte son expression (Figure 9).

Au niveau du locus 6q24, ces altérations provoquent une surexpression des gènes soumis à l'empreinte parentale, principalement PLAGL1 (6q24-q25) et HYMAI (6q24.2).

La plupart des cas restants de TNDM (26%) sont dus à des mutations légèrement activatrices hétérozygotes des gènes KCNJ11 (11p15.1) et ABCC8 (11p15.1), les deux gènes codant pour les sous-unités du canal potassique pancréatique régulé par l'ATP (KATP). Dans ce cas-là, la rechute du diabète est moins prévisible que chez les personnes atteintes de 6q24-TNDM. De plus, il existe des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène ZFP57 (6p22.1) également liées au diabète néonatal transitoire.

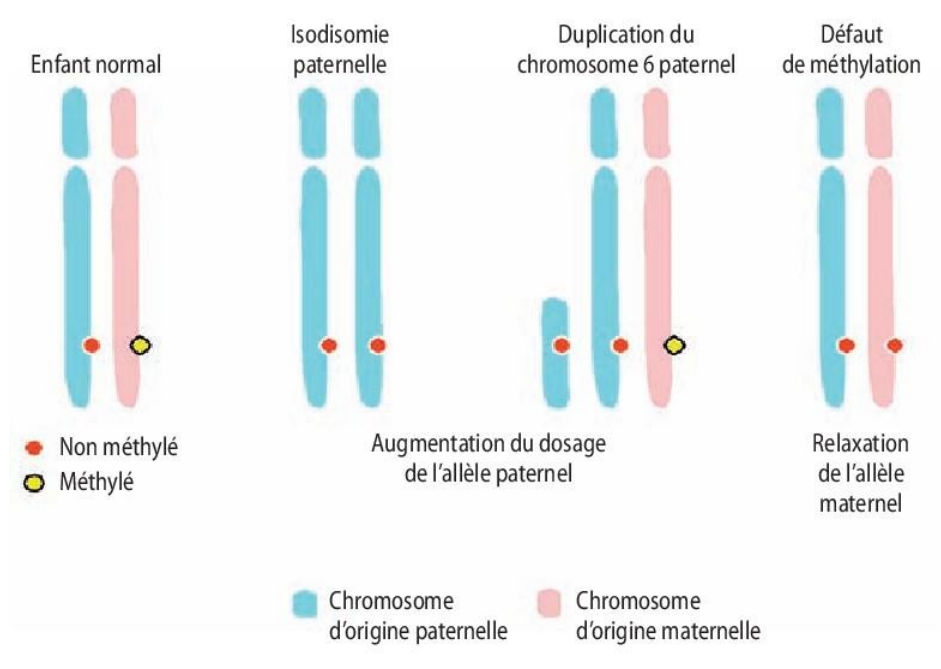


Figure 9 : Mécanismes chromosomiques du diabète néonatal transitoire par anomalie du chromosome 6. (98).

Les mutations dans les gènes responsables du canal potassique (ABCC8 et KCNJ11), ainsi que dans le gène de la préproinsuline (INS), sont souvent liées aux principales causes du diabète néonatal permanent (Figure 10). Les mutations gain de fonction de ces gènes peuvent provoquer un diabète néonatal généralement sévère, qui pourra être transitoire ou permanent, avec des périodes de rémission suivies de rechutes dans l'enfance ou à l'adolescence, comme décrit dans une étude de Flanagan et al. en 2007 (95).

Outre ABCC8, KCNJ11, et INS, deux autres gènes connus pour provoquer le diabète néonatal sont GCK et PDX1. En dehors de ces gènes, les cas de diabète néonatal identifiés sont rares et considérés comme syndromiques, car ils ne se limitent pas qu'au pancréas. Ces formes

syndromiques entraînent des phénotypes complexes avec diverses anomalies, notamment cardiaques, neurologiques, rénales, intestinales, développementales, etc.

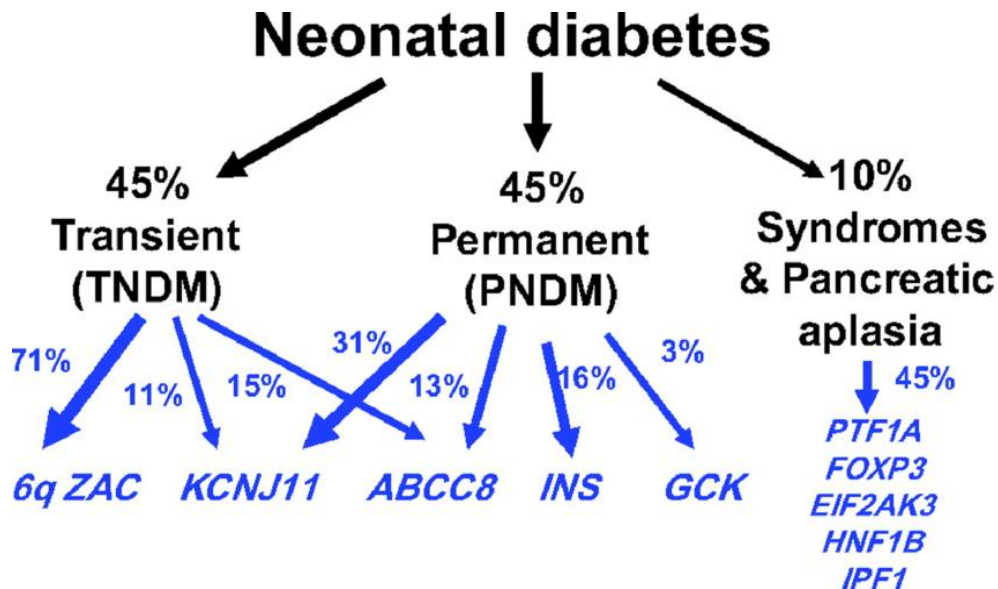


Figure 10 : Pourcentage de facteurs impliqués dans le diabète néonatal (99)

Les découvertes les plus récentes montrent des mutations dans des gènes codant pour des facteurs de transcription, signalant ainsi leur fonction essentielle dans le développement et la différenciation du pancréas. Les patients souffrant d'aplasie, d'hypoplasie, voire d'agénésie du pancréas présentent des mutations dans des gènes tels que *GATA4*, *GATA6*, *EIF2AK3*, *PDX1*, *PTF1A* et *RFX6*.

4) Dépistage :

Même si l'anomalie moléculaire est présente du côté paternel, les membres de la famille asymptomatiques de patients porteurs de mutations dans les gènes *HNF4A*, *ABCC8* ou *KCNJ11* doivent être dépistés (Figure 11). De plus, même après une période d'insulinothérapie prolongée depuis la naissance, ils présentent généralement une très grande sensibilité aux sulfamides hypoglycémiants, y compris ceux dont le diabète a été diagnostiqué à la naissance en raison d'anomalies moléculaires dans les gènes *ABCC8* ou *KCNJ11* (100).

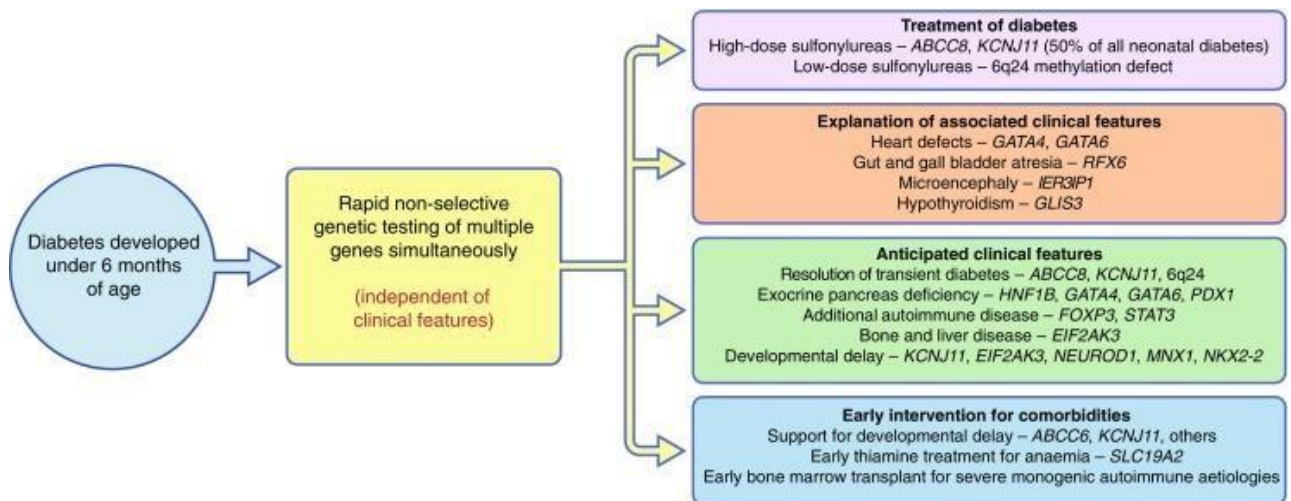


Figure 11 : Avantages d'un dépistage génétique précoce et complet du diabète néonatal (103).

5) Traitement :

Les nourrissons ont souvent besoin d'insuline au début, mais cette dépendance diminue graduellement au fil du temps.

Le Glibenclamide et d'autres médicaments sulfonylurés agissent en se liant au canal K ATP, fermant ainsi le canal et stimulant la sécrétion d'insuline dans les cellules β (Figure 6). Ces traitements permettent de surmonter la fermeture altérée des canaux du fait des mutations de gain de fonction dans les gènes *KCNJ11* et *ABCC8*. C'est pourquoi, dans la plupart des cas, le passage du traitement à l'insuline à un traitement par sulfonylurées fortes doses améliore le contrôle glycémique sans augmentation de l'hypoglycémie.

Le changement vers un traitement par sulfonylurées chez les adultes qui ont reçu des décennies de traitement à l'insuline peut ainsi permettre de restaurer la sécrétion endogène d'insuline (102).

F. Lien entre diabète néonatal, MODY et DT2 commun :

Bien que le diabète néonatal, le MODY et le DT2 soient classés différemment en raison de leurs propres caractéristiques, il est intéressant de noter qu'ils partagent certains points communs, en particulier en ce qui concerne la composante génétique (103).

En étant responsables d'un large spectre clinique, des gènes tels qu'ABCC8, GCK et KCNJ11 démontrent cette connexion. Ces gènes sont liés au DT2, mais ils contribuent également au diabète néonatal et au MODY (104).

En effet, il est crucial de souligner que la majorité des gènes liés au diabète néonatal et au MODY sont partagés entre diverses étiologies plutôt que spécifiques à un seul groupe (Figures 12 et 13). Bien que cette composante génétique commune ne soit pas suffisante pour expliquer tous les types de diabète, elle indique que des bases biologiques similaires sont partagées entre les différentes formes.

Même si des similitudes génétiques existent entre les diverses causes de diabète, les symptômes observés varient, de même que les mécanismes conduisant à la maladie.

Il est possible de considérer qu'un stade prédiabétique puisse être causé par une détérioration graduelle de la fonction métabolique qui s'accroît avec l'âge. À ce stade, une légère hypoglycémie pourrait déréguler des gènes critiques, contribuant ainsi progressivement au déclin des cellules β (105).

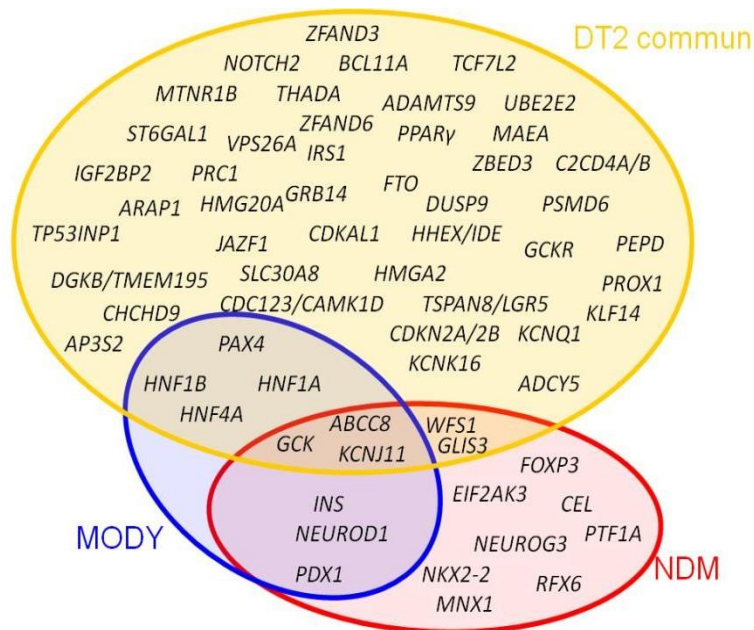


Figure 12 : Gènes communs entre diabète néonatal, MODY et DT2 commun.

(Julien Philippe. Étude des formes monogéniques de diabète de type 2 et d'obésité par le séquençage de nouvelle génération. Lille II, 2014).

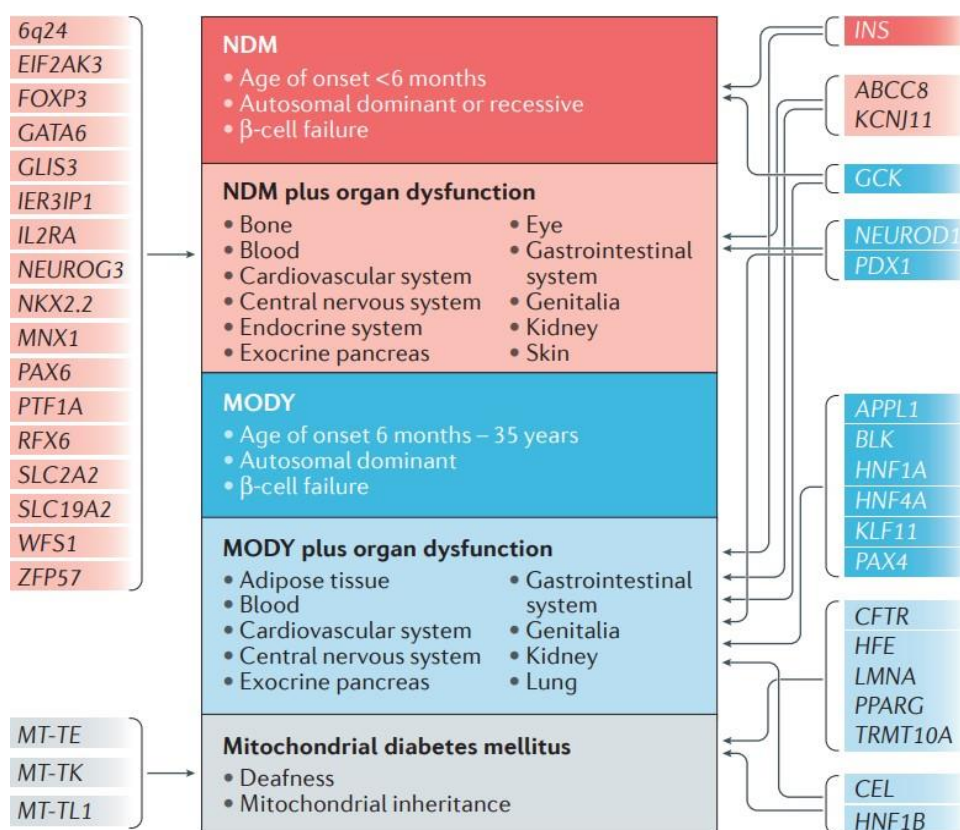


Figure 13 : Formes monogéniques de diabète sucré (106).

Les gènes montrés sont impliqués dans un ensemble restreint de sous-types de diabète monogénique. Ils sont affichés sous forme de cases dans les deux colonnes extérieures, avec des flèches en lien avec les troubles pour lesquels les gènes sont impliqués.

G. Impact de la pathogénicité des mutations :

L'intérêt d'établir des règles spécifiques aux gènes réside dans la reconnaissance que chaque paire gène-maladie est unique, avec des caractéristiques cliniques distinctes, des fréquences spécifiques de maladie et des relations génotype-phénotype particulières.

En 2013, la ressource sur le génome clinique (ClinGen) a été créée par l'Institut national de recherche sur le génome humain dans le but de créer une base de connaissances détaillant les relations entre les gènes et les maladies.

Le groupe d'experts sur le diabète monogénique (MDEP), créé en 2017, a un rôle très important. Il réunit des experts et des données spécifiques au diabète pour adapter les directives d'interprétation des variants de l'ACMG/AMP.

Le MDEP vise à améliorer la précision de la classification des variants dans les gènes monogéniques du diabète en développant des règles spécifiques aux gènes. Cela aide à améliorer la capacité de diagnostiquer précisément le diabète monogénique en prenant en compte les caractéristiques génétiques du syndrome (107).

1) Études fonctionnelles sur les variants :

Elles sont essentielles jouent un rôle crucial pour comprendre les mécanismes de la maladie et fournir des preuves soutenant ou contredisant la pathogénicité des variants.

Des recherches ont montré que les analyses fonctionnelles peuvent aider à interpréter les variantes HNF1A-MODY, surtout lorsque des données de ségrégation familiale ou des informations phénotypiques sont absentes (108).

Néanmoins, une évaluation complète des conséquences d'un variant peut nécessiter plusieurs tests avant d'arriver à une conclusion. Il est conseillé de valider systématiquement et de quantifier statistiquement le niveau de force de pathogénicité ou de bénignité dans les essais fonctionnels.

Sur le long terme, les tests multiplexés de l'effet des variants (MAVE) pourraient faciliter l'interprétation des variants en fournissant des catalogues complets d'effets alléliques.

Les preuves fonctionnelles sont essentielles mais ne suffisent pas à elles seules pour impliquer un variant dans la maladie.

Pour déterminer leur pathogénicité, les données fonctionnelles doivent être évaluées avec les données de la population et les données cliniques.

2) Diagnostic moléculaire :

Il utilise l'extraction d'ADN d'un échantillon sanguin pour effectuer une analyse séquentielle des gènes liés aux différentes formes de diabète monogénique.

Le but principal de cette analyse est d'identifier des mutations ou des réarrangements génomiques plus complexes (tels que de grandes délétions), le plus souvent par le biais du séquençage. Chez un patient présentant des symptômes, le diagnostic est systématiquement effectué en première intention, ce qui est souvent appelé le "cas index" (le premier cas étudié). En signant un consentement éclairé et avec l'approbation du médecin prescripteur, il consent à subir le test génétique. Toute anomalie moléculaire identifiée doit être confirmée par un second prélèvement pour des raisons de sécurité(Figure 14).

i. Les mutations ponctuelles :

Les diabètes monogéniques sont généralement liés à des mutations ponctuelles, qui se manifestent généralement sous la forme d'anomalies d'un seul nucléotide, situées le plus souvent dans une région codante du gène.

Exception faite dans le cadre du syndrome RCAD/MODY 5, où les délétions, qui peuvent affecter une partie importante voire la totalité du gène, sont beaucoup plus rares.

Lors de la recherche d'un diabète monogénique, un généticien doit effectuer un séquençage complet du gène pour chaque nouvelle famille, en particulier lors de l'analyse de plusieurs gènes. Orienter ces analyses moléculaires nécessite la collecte de renseignements cliniques

approfondis sur le cas index et les membres de la famille atteints de diabète, ce qui explique les délais nécessaires pour obtenir les résultats.

Par la suite la recherche de cette mutation chez les autres membres de la famille devient beaucoup plus rapide une fois qu'une mutation a été identifiée dans une famille, car elle implique une recherche ciblée d'une anomalie moléculaire connue.

ii. Les mutations faux-sens et les mutations tronquantes :

Les mutations ponctuelles peuvent être schématiquement divisées en mutations tronquantes, qui provoquent un codon stop, et mutations faux-sens, qui provoquent un changement d'acide aminé.

Les conséquences sur la fonction de la protéine peuvent varier considérablement en fonction de la localisation de la mutation dans le gène, en particulier en affectant le domaine fonctionnel de la protéine touchée.

Par conséquent, le type et l'emplacement d'une mutation dans un gène de diabète monogénique peuvent entraîner des phénotypes extrêmement variés. Par exemple, cela peut entraîner un diabète plus ou moins grave qui peut être révélé plus ou moins tôt dans la vie (109).

L'expression clinique d'une mutation particulière peut également être influencée par les facteurs environnementaux. Prenons l'exemple des personnes avec une mutation et un poids excessif qui peuvent développer un diabète plus tôt que les personnes avec la même mutation mais un poids normal.

Enfin, l'expression clinique d'une mutation spécifique peut également être influencée par d'autres gènes, tels que des variants de gènes de susceptibilité au DT2. Par conséquent, le phénotype clinique de certaines formes de diabète monogénique peut varier considérablement d'une famille à l'autre et même parmi les mêmes familles chez les personnes ayant la même mutation.

iii. La pénétrance des mutations :

Elle indique une probabilité élevée d'exprimer un diabète en présence de la mutation, voire complète.

Cependant, le pourcentage de personnes atteintes de diabète monogénique peut augmenter avec l'âge dans certaines formes. Cela explique pourquoi certains individus qui ont été identifiés avec la mutation dans une étude familiale ne présentent pas encore de phénotype diabétique lors de l'analyse moléculaire.

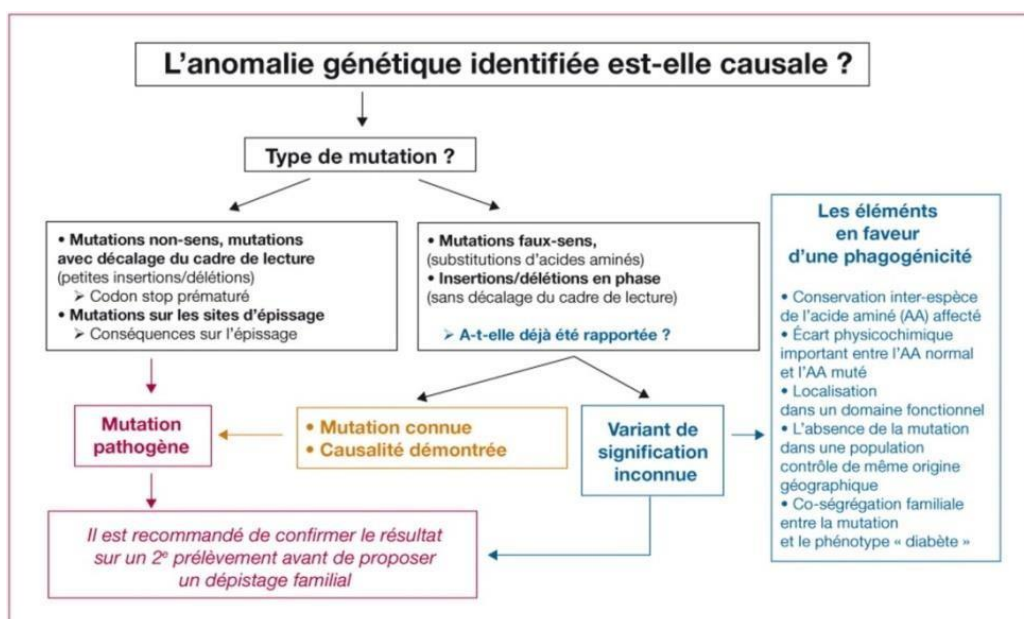


Figure 14 : Arbre décisionnel pour la validation d'une anomalie génétique (110)

Le diagnostic de MODY peut être difficile pour les cliniciens, mais peut être facilement réalisé en utilisant un calculateur statistique qui utilise des informations cliniques multiples et disponibles. Par exemple, une application Web permettant de déterminer si un cas est probablement MODY : le « MODY Probability Calculator », développé par B. Shields, est disponible gratuitement sur www.diabetesgenes.org et sur l'application «Diabetes Diagnostic» pour les plateformes mobiles iOS et Android (111).

Le groupe de l'Université d'Exeter a élaboré et approuvé cette méthode chez des individus caucasiens âgés de 1 à 35 ans pour les trois types de MODY les plus fréquents (GCK, HNF1A et HNF4A uniquement). Pour calculer une probabilité post-test de MODY, le calculateur prend en compte l'âge actuel, l'âge au moment du diagnostic, le genre, l'origine ethnique, le

traitement, l'IMC, l'HbA1c, les antécédents de diabète chez les parents et la présence de certains problèmes médicaux liés aux phénotypes MODY. En revanche, il ne prend pas en compte le statut des autoanticorps des îlots et du peptide C.

Les auteurs suggèrent que des probabilités post-test $> 10\%$ et $> 25\%$ devraient déclencher des tests génétiques chez les patients qui sont et ne sont pas traités par insuline dans les 6 mois suivant le diagnostic, respectivement.

QUESTION POSEE :

Un diagnostic génétique précis du diabète monogénique est essentiel pour les patients, car il permet un traitement optimisé pour chaque patient. Cela s'avère particulièrement significatif pour certains patients qui peuvent passer d'un traitement à l'insuline ou à la metformine à des sulfonylurées à faible dose (HNF1A-MODY et HNF4A-MODY), à l'absence de traitement (GCK-MODY) ou de l'insuline aux sulfonylurées à forte dose (K ATP-diabète). En outre, un diagnostic précis du diabète monogénique aide à gérer plus efficacement le risque familial et à prédire plus précisément l'évolution clinique.

Les progrès technologiques dans les tests génétiques ont amélioré la capacité de diagnostic et réduit les coûts du séquençage. Parallèlement, il y a eu une réduction du délai de référence entre le développement du diabète et les tests génétiques de 4 ans à 7 semaines entre la période de 2004 à 2013 (112).

Mais, en attendant la généralisation des tests génétiques pour tous les patients diabétiques, il est pratique de donner la priorité aux patients présentant une forte suspicion de diabète monogénique en étudiant leur profil de biomarqueurs ou leur score de probabilité.

Le séquençage de nouvelle génération facilitera un dépistage rapide, rentable et complet, conduira à la découverte de variantes dysgéniques et oligogéniques du diabète et contribuera à améliorer notre compréhension de la génétique sous-jacente à d'autres types de diabètes. Un diagnostic précis reste crucial, car il pourrait changer la façon dont les patients sont traités et avoir un impact sur les complications à long terme.

La prise en charge des patients atteints de formes dites atypiques de diabète peut-elle être améliorée grâce à la médecine génomique personnalisée, une approche qui nécessite l'analyse de la totalité du génome de chaque patient ?

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le taux de prévalence de diabètes monogéniques parmi les sujets diabétiques jugés cliniquement « atypiques » et résidant en région Centre-Val de Loire sur la période 2021 – 2023.

2ème partie : Matériels et Méthodes :

- 1) **Type d'étude** : Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive, comparative, multicentrique sur une série de 124 patients présentant un diabète de forme atypique.

Cette étude a été menée *entre janvier 2021 et décembre 2023* et a inclus des patients diagnostiqués avec un diabète à partir de l'âge de 18 ans. Ils ont été recrutés consécutivement dans 7 hôpitaux de soins tertiaires de la région Centre Val de Loire (Tours, Orléans, Bourges, Chartres, Montargis, Chinon, Sainte-Maure ; Figure 15) pour participer à cette enquête.



Figure 15 : Région Centre-Val-de-Loire répartie en 6 départements (<https://www.shutterstock.com/fr/search/centre-val-de-loire>)

- 2) **Population étudiée** : Elle correspond une série de 124 patients ne présentant pas de problèmes majeurs de santé interférant avec le diabète.

L'échantillon des sujets rencontrés a été disponible via les entretiens en consultations par des diabétologues hospitaliers ou libéraux des différentes ville sus-citées. Le plus souvent, le suivi diabétologique se fait de façon annuelle ou bisannuelle.

Les participants ont été inclus après la signature d'un formulaire de consentement éclairé validé par le comité d'éthique CPP du Centre Val de Loire.

3) Les critères d'inclusion étaient les suivants :

L'objectif pour les cliniciens était d'inclure largement les patients qui leur semblaient présenter un diabète atypique sur la base de la présence d'un ou plusieurs critères parmi les suivants :

- Critères familiaux :

Les patients doivent avoir au moins plus d'un parent et/ou plus d'une fratrie atteint de diabète avant 50 ans.

- Critères d'âge au diagnostic :

Les patients ont de préférence un diabète débutant précocement (< 40 ans), ou alors cela peut être dans le contexte d'un diabète gestationnel sous insuline puis sevré.

- Critères cliniques : les patients doivent en présenter au moins un parmi les suivants :

- o un IMC < 27 kg/m² au diagnostic ;
- o une perte de poids significative au diagnostic ;
- o une absence de syndrome métabolique ;
- o un rapport taille/hanche bas (gynoïde) ;
- o un taux de triglycérides bas ou de HDL haut ;
- o un aspect lipodystrophique ou lipoatrophique ;
- o une myopathie ou une surdité associée ;
- o une néphropathie précoce ;
- o une cardiopathie précoce.

- Critères thérapeutiques :

Les patients sont peu répondeurs aux traitements non insuliniques malgré une bonne adhérence.

- Critère biologique :

Le dosage des anticorps anti-GAD et anti-IA2 est négatif ou proche de la limite inférieure.

- Critères d'exclusion :

La présence d'un dosage d'anticorps anti-GAD ou anti-IA2 positif correspond à un vrai DT1 et exclu ainsi le patient de l'étude.

4) **Objectif principal** : Notre étude avait pour objectif de calculer la prévalence des mutations identifiées de diabète monogéniques au sein d'une population de diabétiques jugés atypiques par leurs diabétologues.

5) **Objectifs secondaires** : Regrouper les sujets mutés par type de mutations pour identifier différents sous-groupes de diabète atypiques et en étudier leurs caractéristiques cliniques.

6) Collecte de données :

Les caractéristiques cliniques, les antécédents familiaux de diabète au premier degré, l'âge d'apparition du diabète, la durée du diabète, les éventuelles complications micro et macrovasculaires ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standard par le biais d'entretiens médicaux dans le cadre de consultations hospitalières. La taille, le poids et la pression artérielle ont été mesurés à l'aide de procédures standard et ont été récupérés sur les données de la dernière visite. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en divisant le poids en kilogrammes par la taille au carré en mètres.

Les informations sur les traitements ont été extraites des notes médicales lors du diagnostic. Les résultats des dosages des anticorps anti- GAD ou IA2 ont été recueillis rétrospectivement. L'hémoglobine glyquée (HbA1c, en %), le débit de filtration glomérulaire (DFG, en ml/min) ainsi que les dosages urinaires des microalbuminurie ou de protéinurie ont été récupérés rétrospectivement.

7) Analyse génétique :

Pour les prélèvements génétiques, des échantillons salivaires ont été récupérés via des kits salivaires (Oragene®, produit par DNA GENOTEK) réalisés chez tous nos patients.

Les échantillons étaient ensuite envoyés par la poste en courrier standard au centre de génomique de Lille (PRECIDIAB). Une séquence d'exome complet a été réalisée avec recherche de mutations à partir d'une liste préétablie de 164 mutations pathogènes.

La conservation était optimale et non complexe grâce à un liquide stabilisateur ainsi qu'une température devant se situer entre 15 et 30°C (chaîne de froid inutile). La durée de conservation était de 30 mois.

Les seuils utilisés reposaient sur des résultats binaires (positifs ou négatifs).

Les kits salivaires sont simples d'utilisation et offrent la possibilité d'obtenir une quantité adéquate d'ADN chez des personnes difficiles à prélever, comme les prématurés. En revanche, ils possèdent un impact sur la qualité de l'ADN recueillie.

8) Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R.

Les données étaient recueillies puis saisies sur le logiciel Excel.

Les données de mesure ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type ou de médiane (Q1–Q3).

Les données de dénombrement ont été exprimées en nombre de cas, taux (%).

Le test t et le test U de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les moyennes et les médianes entre deux groupes.

Les différences de moyennes et de médianes entre les trois groupes ont été comparées à l'aide de l'analyse de la variance et du test H de Kruskal-Wallis, respectivement.

Les variables catégorielles de deux ou trois groupes ont été comparées à l'aide de tests du Chi2 ou du test exact de Fisher.

Pour chaque analyse, une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

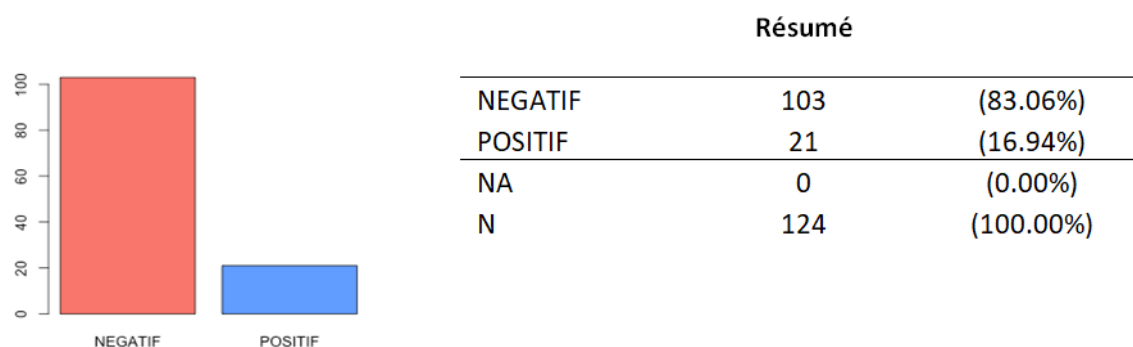
3^{ème} partie : Résultats :

1) Prévalence :

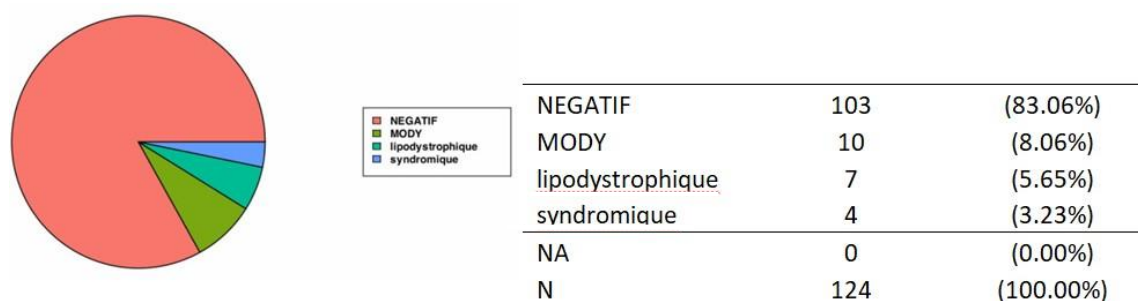
Dans notre population de 124 patients, 21 patients (17%) étaient considérés comme mutés du fait d'un test génétique positif, déterminant ainsi un diabète monogénique. Le reste de la population étudiée (103 patients, soit 83%) furent considérés comme non mutés (Tableau 4, Graphique 1).

Parmi les patients mutés, il y avait 10 patients (47,62%) avec un diabète MODY, 7 patients (33,33%) avec un diabète lipodystrophique et 4 patients (19,05%) avec un diabète syndromique (Tableau 4, Graphique 2).

Dans l'ensemble, nous avons pu identifier des patients atteints d'un diabète secondaire à une mutation du gène de la glucokinase (GCK), du gène HNF1 α , HNF1 β , HNF4 α , ABCC8, NEUROD1, INS, WFS1, LMNA, LDLR, APOB, COL4A4, ADIPOQ, CREB3L3 et POLD1.



Graphique 1 : Patients selon leurs résultats génétiques (binaire).



Graphique 2 : Types d'atteinte génétique (MODY – lipodystrophique – syndromique – négatif).

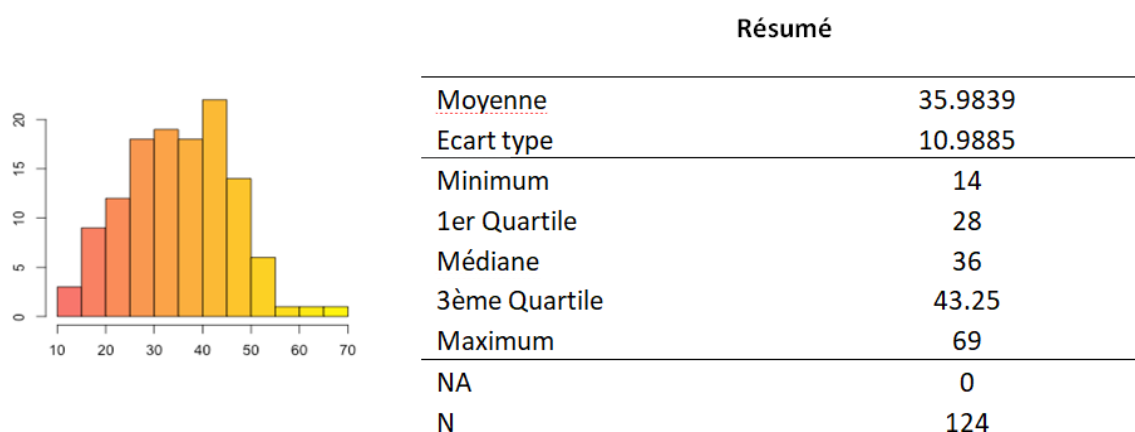
2) Caractéristiques de la population étudiée (échantillon total) :

Durant la période de janvier 2021 à décembre 2023, 146 sujets adultes se situant dans la tranche d'âge de 18 à 80 ans et présentant des critères atypiques de diabète ont été inclus dans l'étude, lors de consultations hospitalières ou en cabinet libéral dans la région centre Val de Loire.

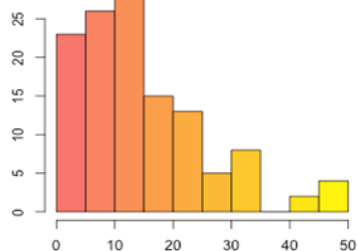
Parmi les 146 patients, 21 patients ont été exclus de l'étude du fait d'une analyse génétique impossible par le laboratoire et un seul patient fut perdu de vue. Au total, il y a eu 70 femmes (56,5%) et 54 hommes (43,6%). L'âge moyen de la population était de 51,1 ans, avec un écart type de 14,1 ans. L'âge minimum des sujets est de 20 ans et l'âge maximum de 77 ans (Tableau 4).

Concernant l'âge lors du diagnostic de diabète, l'âge médian était de 36 ans, avec un écart type d'environ 11 ans (Graphique 3).

La durée du diabète pour tous les patients était en moyenne de 27 ans (+/-5,1) (Graphique 4).



Graphique 3 : Répartition de l'âge au diagnostic de diabète.



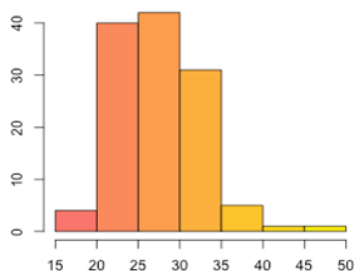
Résumé

Moyenne	15.1613
Ecart type	10.8316
Minimum	1
1er Quartile	7.75
Médiane	13
3ème Quartile	21
Maximum	50
NA	0
N	124

Graphique 4 : Répartition de la durée du diabète.

L'IMC moyen de la population étudiée était d'environ 27,4 kg/m² (sur un échantillon compris entre 17,6 et 49,3 kg/m², Graphique 5), en sachant que 32 des patients présentaient une obésité (tout grade confondu).

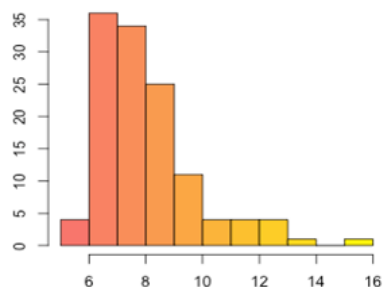
La médiane d'hémoglobine glyquée était légèrement élevée à 7,65%, avec une moyenne de 8,05% (SD 1,78) (Graphique 6).



Résumé

Moyenne	27.3724
Ecart type	5.05418
Minimum	17.5697
1er Quartile	23.7662
Médiane	26.9806
3ème Quartile	30.9253
Maximum	49.2408
NA	0
N	124

Graphique 5 : Répartition de l'Indice de Masse Corporelle (IMC, en kg/m²).



Résumé

Moyenne	8.05484
Ecart type	1.78332
Minimum	5.3
1er Quartile	6.8
Médiane	7.65
3ème Quartile	9
Maximum	16
NA	0
N	124

Graphique 6 : Répartition de l'hémoglobine glyquée (HbA1c, en %).

Concernant les antécédents familiaux de diabète, on en retrouvait chez 73,39% des patients (Tableau 4), légèrement plus du côté paternel (chez 45 patients soit 36,29%, Graphique 7).

À noter que 16 patients de la population étudiée (soit 12,90%) avaient les 2 parents diabétiques et qu'ils se trouvaient uniquement dans le groupe de patients non mutés (Tableau 4).



Résumé

0	33	(26.61%)
1	45	(36.29%)
2	30	(24.19%)
3	16	(12.90%)
NA	0	(0.00%)
N	124	(100.00%)

Graphique 7 : Répartition des patients selon le nombre d'antécédents familiaux (0 : aucun antécédent familial ; 1 : antécédent paternel ; 2 : antécédent maternel ; 3 : antécédents chez les 2 parents).

3) Comparatif des patients mutés et non mutés :

Parmi les 21 patients mutés, la majorité était des femmes (61.90%, Tableau 4). Il en était de même pour le groupe des patients non mutés avec une légère prédominance féminine (55,34%).

L'âge médian des patients mutés était de 55 ans (sur un échantillon compris entre 37 et 63 ans), avec un diabète diagnostiqué il y a 13 ans. Il était de 52 ans chez les patients non mutés (sur un échantillon moins large entre 41 et 61,5 ans), pour une durée médiane du diabète de 12 ans quasiment similaire à l'autre groupe.

L'âge médian au diagnostic était de 30 ans chez les patients mutés, avec une médiane plus âgée de 36 ans chez les patients non mutés.

L'IMC des patients mutés se situait à 25,26 kg/m² (sur un échantillon compris entre 22,89 et 27,76 kg/m²), tandis que la médiane d'IMC était plus élevée dans le groupe non muté avec une valeur de 27,38 kg/m² (sur un échantillon compris entre 23,98 et 31,47 kg/m²).

Seulement 4 patients mutés (19,05%) présentaient un aspect lipodystrophique de leur diabète, alors qu'ils étaient 16 chez les patients non mutés (15,53%).

Il y avait plus de patients sans hypertension artérielle. L'HTA était identifiée chez 5 des patients mutés (23,81%). Il y avait un nombre plus important dans le groupe des non mutés avec 29 patients hypertendus (28.16%).

Sur le plan biologique, on retrouvait une moyenne d'HbA1c à 7.94 % (SD 1.62) chez les patients positifs, et une moyenne d'HbA1c à 8.08% (SD 1.82) chez les patients négatifs.

La moyenne du DFG était normale dans les deux groupes, à 86.38 ml/min et à 94.61 ml/min (SD 27.38) chez les patients mutés et non mutés, respectivement.

Sur le plan des complications, la majorité des patients ne présentaient pas de complications microvasculaires. En effet, on mettait en évidence chez les patients mutés 3 patients avec

une rétinopathie, 1 patient avec une neuropathie et 5 avec une néphropathie. Chez les patients non mutés, on retrouvait seulement 15 patients (14.56%) avec une rétinopathie, 10 patients (9.71%) avec une neuropathie et 18 patients (17.48%) avec une néphropathie diabétique.

Parmi toutes les caractéristiques, seuls l'IMC et la présence de parents atteints de diabète (quel que soit le type) tendaient à se différencier entre les patients mutés et non mutés ($p = 0.08$ pour les parents diabétiques et $p = 0,10$ pour l'IMC).

En revanche, de façon surprenante, il y avait plus d'antécédents familiaux de diabète dans le groupe des patients non mutés, bien que non statistiquement significatif ($p = 0,96$).

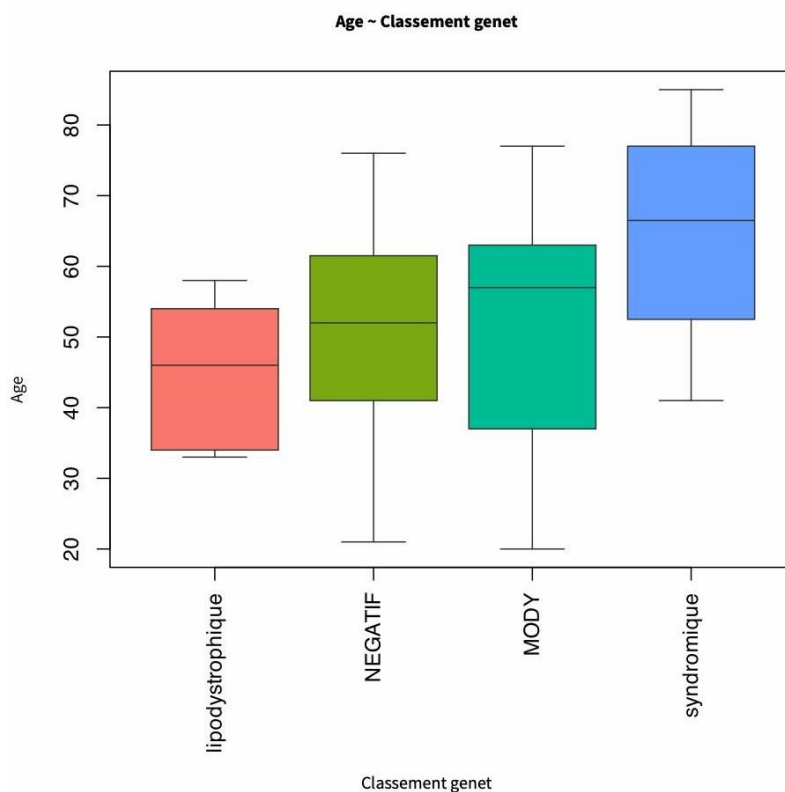
Tableau 4 : Caractéristiques clinicobiologiques des patients mutés et non mutés.

n (%)	NEGATIF	POSITIF	Overall	pValue
	103 (83.06%)	21 (16.94%)	124 (100%)	
Sexe				0.75
Femme	57 (55.34%)	13 (61.90%)	70 (56.45%)	
Homme	46 (44.66%)	8 (38.10%)	54 (43.55%)	
Âge				0.80
Mean (SD)	50.97 (13.61)	51.95 (16.74)	51.14 (14.11)	
Median [Q1, Q3]	52 [41, 61.5]	55 [37, 63]	52.5 [41, 62.25]	
Âge au diagnostic				0.59
Mean (SD)	36.27 (10.45)	34.57 (13.52)	35.98 (10.99)	
Median [Q1, Q3]	36 [29.5, 43.5]	30 [25, 42]	36 [28, 43.25]	
Durée du diabète (en années)				0.42
Mean (SD)	14.71 (9.94)	17.38 (14.53)	15.16 (10.83)	
Median [Q1, Q3]	12 [8, 19]	13 [5, 22]	13 [7.75, 21]	
IMC (kg/m²)				0.10
Mean (SD)	27.69 (5.11)	25.81 (4.57)	27.37 (5.05)	
Median [Q1, Q3]	27.38 [23.98, 31.47]	25.26 [22.89, 27.76]	26.98 [23.77, 30.93]	
Aspect Lipodystrophique				0.94
Absent	87 (84.47%)	17 (80.95%)	104 (83.87%)	
Présent	16 (15.53%)	4 (19.05%)	20 (16.13%)	
Antécédents familiaux				0.96
Absent	28 (27.18%)	5 (23.81%)	33 (26.61%)	
Présent	75 (72.82%)	16 (76.19%)	91 (73.39%)	
Parents diabétiques				0.08
aucun	28 (27.18%)	5 (23.81%)	33 (26.61%)	
Père	33 (32.04%)	12 (57.14%)	45 (36.29%)	
Mère	26 (25.24%)	4 (19.05%)	30 (24.19%)	
Père & Mère	16 (15.53%)	0 (0%)	16 (12.90%)	
HbA1c (%)				0.72
Mean (SD)	8.08 (1.82)	7.94 (1.62)	8.05 (1.78)	
Median [Q1, Q3]	7.7 [6.8, 9]	7.6 [6.8, 8.9]	7.65 [6.8, 9]	
DFG (ml/min)				0.22
Mean (SD)	94.61 (27.38)	86.38 (27.96)	93.2 (27.54)	
Median [Q1, Q3]	95 [83, 114]	88 [74, 104]	95 [80, 109.75]	
HTA				0.88
Absent	74 (71.84%)	16 (76.19%)	90 (72.58%)	
Présent	29 (28.16%)	5 (23.81%)	34 (27.42%)	
HDL bas				0.98
Absent	53 (51.46%)	11 (52.38%)	64 (51.61%)	
Présent	50 (48.54%)	10 (47.62%)	60 (48.39%)	
Rétinopathie				0.99
Absent	88 (85.44%)	18 (85.71%)	106 (85.48%)	
Présent	15 (14.56%)	3 (14.29%)	18 (14.52%)	
Neuropathie				0.75
Absent	93 (90.29%)	20 (95.24%)	113 (91.13%)	
Présent	10 (9.71%)	1 (4.76%)	11 (8.87%)	
Néphropathie				0.70
Absent	85 (82.52%)	16 (76.19%)	101 (81.45%)	
Présent	18 (17.48%)	5 (23.81%)	23 (18.55%)	

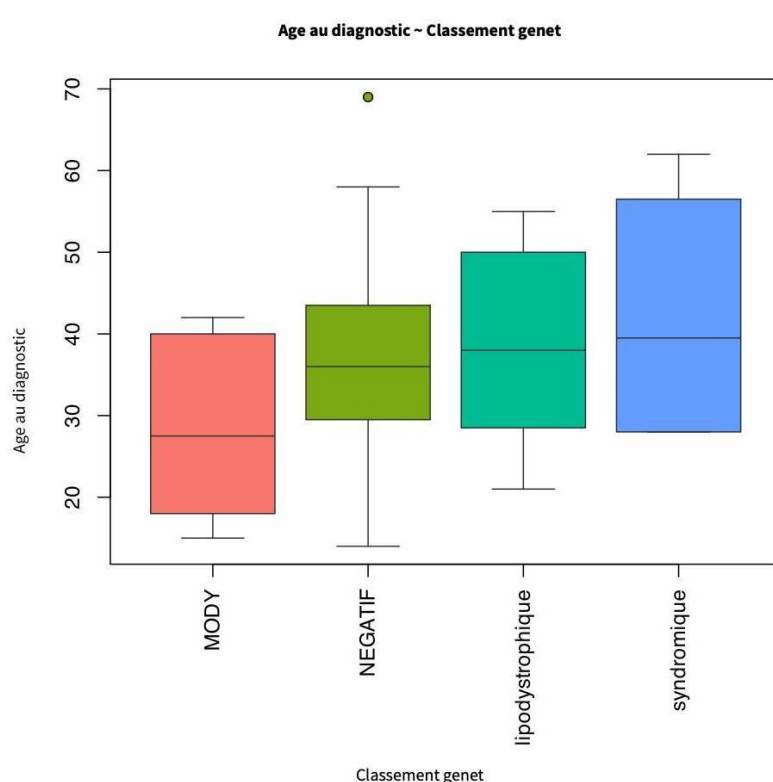
MODY = « Maturity-Onset Diabetes of the Youth » ; IMC = indice de masse corporelle (kg/m²) ; HbA1c = Hémoglobine glyquée ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; HTA = Hypertension artérielle ; HDL = High density lipoprotein.

4) Caractéristiques des patients selon leur mutation génétique respective (MODY ou lipodystrophique ou syndromique) :

- Concernant l'âge médian des patients (Graphique 9 ; Tableau 5), il était plus élevé dans le groupe de diabète syndromique avec une médiane de 65 ans, alors qu'elle était < 60 ans pour les 2 autres groupes (notamment sur ceux avec un diabète lipodystrophique, âgés entre 34 et 54 ans environ pour un âge médian à 46 ans).
- En revanche, les patients ayant eu un diabète diagnostiqué à un plus jeune âge étaient de façon logique le groupe des diabètes MODY (avec une médiane d'environ 28 ans), les deux autres groupes ayant été diagnostiqué environ un même âge (39 – 40 ans) (Graphique 10).



Graphique 8 : Âge des patients selon leur type d'atteinte génétique.

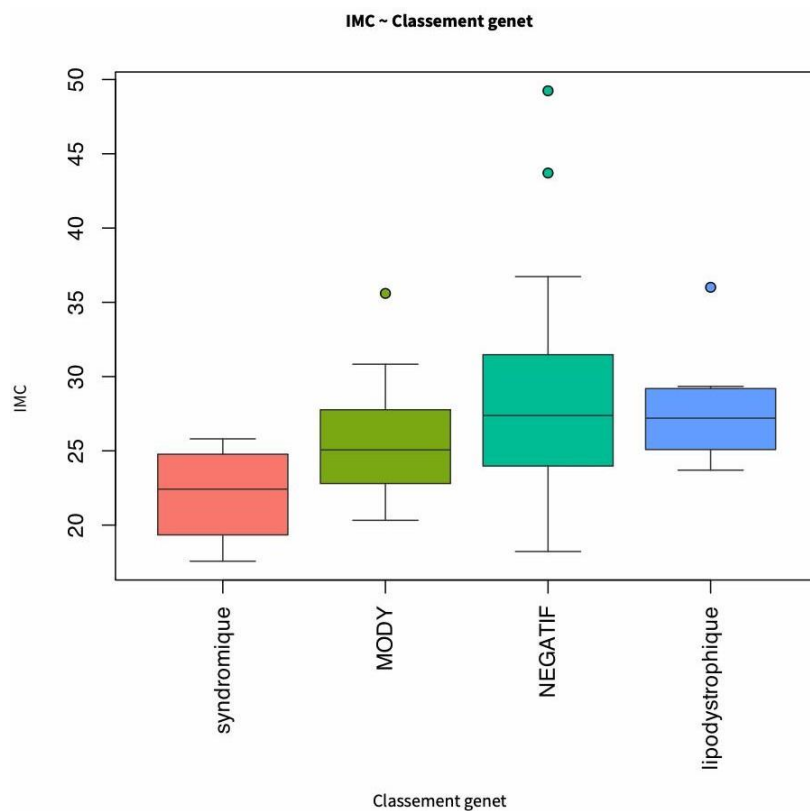


Graphique 9 : Âge au diagnostic de diabète selon les groupes génétiques retrouvés.

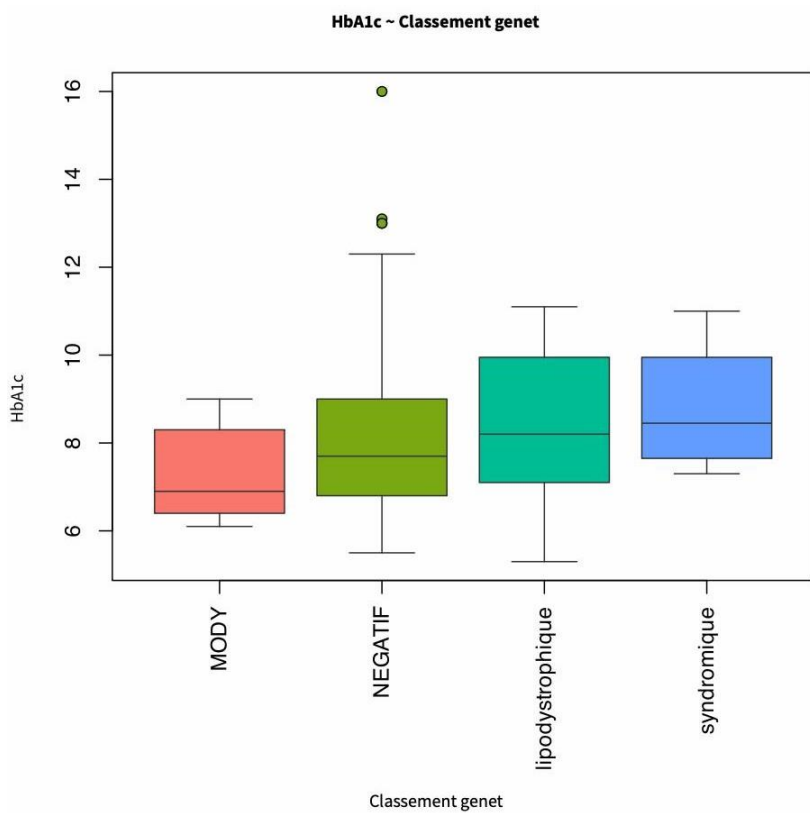
- En se basant sur le graphique 11 et le tableau 5, on peut les voir que l'IMC était plus élevé chez les diabètes lipodystrophiques avec une médiane de 27 kg/m² (par ailleurs, identique à celle des patients non mutés, possédant deux IMC extrêmes allant jusqu'à plus de 45 kg/m²).

L'IMC des diabètes MODY était à la limite supérieure de la normale avec une médiane de 25,06 (sur un échantillon entre 22,82 et 27,3 kg/m²) et encore plus bas pour les diabètes syndromiques avec une médiane dans les normes à 22,42 (sur un échantillon entre 20,22 et 24,25 kg/m²).

- En ce qui concerne l'équilibre glycémique (Graphique 12 ; Tableau 5), l'HbA1C était le mieux contrôlé dans le groupe des diabètes MODY avec une médiane de 6,9% (sur un écart interquartile entre 6,5 et 8,1%). Il était en revanche plus déséquilibré pour les groupes de diabète syndromique (médiane de 8,5%, avec un écart interquartile entre 7,8 et 9,4%) et lipodystrophique (médiane de 8,2%, avec un écart interquartile entre 7,1 et 9,9%).

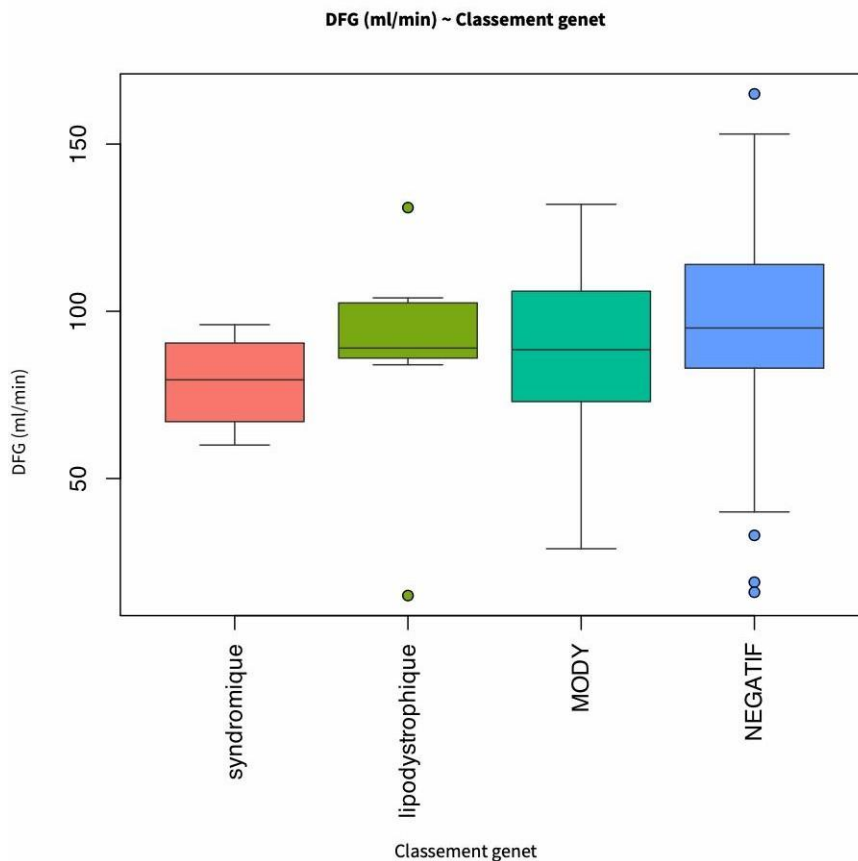


Graphique 10 : Indice de masse corporelle (IMC, en kg/m²) des patients selon leurs groupes génétiques.



Graphique 11 : Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c, en %) des patients selon leur groupe génétique.

- La fonction rénale était globalement identique entre les différents groupes (Graphique 13), avec un DFG se situant entre 79,5 ml/min (pour le groupe des diabètes syndromiques) et 89 ml/min (pour le groupe des diabètes lipodystrophiques). 5 patients au total (23,81%) avaient une néphropathie, présente principalement chez les diabètes MODY et syndromique.



Graphique 12 : Fonction rénale des patients (déterminée par le débit de filtration glomérulaire (DFG), en ml/min) selon leurs groupes génétiques.

La répartition du taux d'HDL-cholestérol bas ($< 0,4$ g/l) était assez hétérogène entre les trois groupes avec au total 10 patients (soit 47,62%, avec une tendance statistique significative ($p = 0,07$)). En effet, on en retrouvait chez la moitié des patients du groupe de diabètes MODY avec 5 patients, et chez une majorité de patients avec un diabète lipodystrophique (5 patients, soit 71,43%). Ce taux était normal chez tous les patients du groupe de diabète syndromique (Tableau 5).

- Sur le plan des complications microvasculaires (Tableau 5), elles étaient minoritaires chez les diabétiques de type MODY avec 3 patients (2 avec une néphropathie et 1 avec une rétinopathie diabétique), ainsi que pour les diabétiques de type lipodystrophique (1 avec une néphropathie et 1 avec une neuropathie). Il y en avait légèrement un peu plus chez les diabétiques de type syndromique avec la moitié du groupe possédant une rétinopathie associée à une néphropathie.

A noter que la présence ou non de rétinopathie diabétique se rapprochait d'une tendance à se différencier de manière statistiquement significative entre les différents groupes ($p = 0,06$) que l'on retrouvait chez un seul patient avec un diabète lipodystrophique.

- Sur le plan thérapeutique (Tableau 5) : la majorité des patients n'avaient pas de schéma insulinaire basal-bolus avec la présence d'insuline rapide chez simplement 6 patients tous groupes confondus (soit 28,57%), qui se trouvaient majoritairement dans le groupe de diabète MODY avec 3 patients.

En revanche, plus de la moitié des patients mutés (11 patients, soit 52,38%) avaient de l'insuline lente dans leur traitement, notamment dans le groupe de diabète lipodystrophique avec 5 patients (soit 71,43%).

Les traitements par analogue de GLP-1 et sulfamides hypoglycémifiants étaient présents chez environ un tiers des patients mutés (28,57% et 38,10%, respectivement), notamment dans le groupe de diabète lipodystrophique (3 patients). En revanche, 80% des patients avec un diabète MODY n'avaient aucun antidiabétique dans leur traitement.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et biologiques des 3 groupes de patients présentant ou non une atteinte génétique du diabète (MODY – lipodystrophique – syndromique).

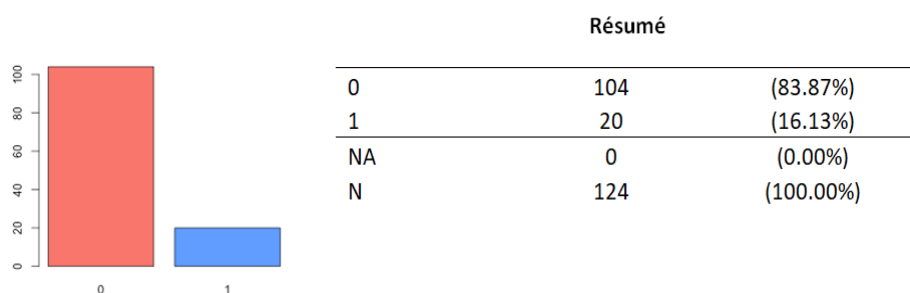
n (%)	MODY	Lipodystrophique	Syndromique	Overall	pValue
	10 (47.62%)	7 (33.33%)	4 (19.05%)	21 (100%)	
Sexe					0.77
Femme	6 (60.00%)	5 (71.43%)	2 (50.00%)	13 (61.90%)	
Homme	4 (40.00%)	2 (28.57%)	2 (50.00%)	8 (38.10%)	
Âge					0.16
Mean (SD)	51.9 (17.77)	44.71 (11.18)	64.75 (18.19)	51.95 (16.74)	
Median [Q1, Q3]	57 [40.5, 62]	46 [34, 54]	66.5 [58.25, 73]	55 [37, 63]	
IMC (kg/m²)					0.12
Mean (SD)	25.84 (4.58)	27.92 (4.15)	22.05 (3.55)	25.81 (4.57)	
Median [Q1, Q3]	25.06 [22.82, 27.3]	27.2 [25.09, 29.19]	22.42 [20.22, 24.25]	25.26 [22.89, 27.76]	
Traitement par insuline rapide					0.99
Absent	7 (70.00%)	5 (71.43%)	3 (75.00%)	15 (71.43%)	
Présent	3 (30.00%)	2 (28.57%)	1 (25.00%)	6 (28.57%)	
Traitement par insuline lente					0.44
Absent	6 (60.00%)	2 (28.57%)	2 (50.00%)	10 (47.62%)	
Présent	4 (40.00%)	5 (71.43%)	2 (50.00%)	11 (52.38%)	
Traitement par Sulfamides hypoglycémiants					0.15
Absent	8 (80.00%)	4 (57.14%)	1 (25.00%)	13 (61.90%)	
Présent	2 (20.00%)	3 (42.86%)	3 (75.00%)	8 (38.10%)	
Traitement par Analogue de GLP1					0.58
Absent	8 (80.00%)	4 (57.14%)	3 (75.00%)	15 (71.43%)	
Présent	2 (20.00%)	3 (42.86%)	1 (25.00%)	6 (28.57%)	
HbA1c (%)					0.19
Mean (SD)	7.28 (1.01)	8.39 (2.11)	8.8 (1.61)	7.94 (1.62)	
Median [Q1, Q3]	6.9 [6.5, 8.12]	8.2 [7.1, 9.95]	8.45 [7.82, 9.43]	7.6 [6.8, 8.9]	
HDL bas					0.07
Absent	5 (50.00%)	2 (28.57%)	4 (100%)	11 (52.38%)	
Présent	5 (50.00%)	5 (71.43%)	0 (0%)	10 (47.62%)	
DFG (ml/min)					0.84
Mean (SD)	88.7 (27.91)	87.43 (35.63)	78.75 (15.39)	86.38 (27.96)	
Median [Q1, Q3]	88.5 [76, 105.5]	89 [86, 102.5]	79.5 [70.5, 87.75]	88 [74, 104]	
Rétinopathie					0.06
Absent	9 (90.00%)	7 (100%)	2 (50.00%)	18 (85.71%)	
Présent	1 (10.00%)	0 (0%)	2 (50.00%)	3 (14.29%)	
Néphropathie					0.37
Absent	8 (80.00%)	6 (85.71%)	2 (50.00%)	16 (76.19%)	
Présent	2 (20.00%)	1 (14.29%)	2 (50.00%)	5 (23.81%)	
Neuropathie					0.35
Absent	10 (100%)	6 (85.71%)	4 (100%)	20 (95.24%)	
Présent	0 (0%)	1 (14.29%)	0 (0%)	1 (4.76%)	

MODY = « Maturity-Onset Diabetes of the Youth » ; IMC = indice de masse corporelle (kg/m²) ; GLP1 = Glucagon-like peptide 1 ; HbA1c = Hémoglobine glyquée ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; HTA = Hypertension artérielle ; HDL = High density lipoprotein.

5) Caractéristiques des patients présentant une lipodystrophie à l'examen clinique :

En analysant le Tableau 6 et le Graphique 13, on pouvait noter que 20 patients sur l'échantillon totale avaient une lipodystrophie clinique (soit 16,13%). Seulement 4 patients de ce groupe (20%) avaient un test génétique positif.

Parmi ces derniers, seuls 2 patients (soit 10%) étaient classés dans les diabètes lipodystrophiques, alors qu'ils étaient 5 (4,81%) chez les patients sans lipodystrophie clinique. On retrouvait également 2 patients avec un diabète de type MODY et aucun avec un diabète syndromique.



Graphique 13 : Diagramme en barre comparant les patients avec un aspect lipodystrophique ou non du diabète.

La majorité de ces patients étaient des femmes avec 11 patientes (soit 55%), pour un âge moyen de 58,2 ans (SD 10,86). La découverte de diabète avait été faite en moyenne à 39 ans, avec une durée moyenne de diabète à 19,2 années.

13 patients de ce groupe (65%) avaient des antécédents familiaux de diabète.

Les patients avaient un IMC moyen qui se trouvait au-dessus des normes au stade desurpoids à 28,4 kg/m² (SD 5,78) et la majorité un déséquilibre glycémique avec une HbA1c moyenne à 8,54% (SD 1,52).

8 patients étaient hypertendu, soit 40% de ces patients, mais la fonction rénale était correcte avec un DFG à 84,4 ml/min (SD 27,25).

Une plus grande partie possédait un taux de HDL bas (13 patients, soit 65%).

Les complications microvasculaires ont été retrouvées chez une minorité de patients de ces patients, avec notamment une néphropathie diabétique chez 7 d'entre (soit 35%), 4 patients avec une neuropathie et 3 patients avec une rétinopathie.

Concernant le traitement, 8 patients d'entre eux avaient un schéma insulinaire basal-bolus (soit 40%).

Par ailleurs, 8 patients avaient un traitement par sulfamides hypoglycémisants et un nombre plus important étaient traités par analogue de GLP-1 (12 patients, 60 %).

Notons au final que seuls l'âge des patients ($p = 0,01$) et la présence d'un analogue de GLP1 ($p = 0,01$) différenciaient de manière statistiquement significative entre les patients avec ou sans lipodystrophie clinique. Il y avait en revanche une tendance à retrouver une différence statistiquement significative en ce qui concerne la durée du diabète ($p = 0,09$) et la présence de néphropathie diabétique ($p = 0,08$).

Tableau 6 : Caractéristiques clinicobiologiques et génétiques des patients présentant une lipodystrophie clinique ou non.

n (%)	Pas de Lipodystrophie	Lipodystrophie clinique	Overall	pValue
	104 (83.87%)	20 (16.13%)	124 (100%)	
Sexe				0.99
Femme	59 (56.73%)	11 (55.00%)	70 (56.45%)	
Homme	45 (43.27%)	9 (45.00%)	54 (43.55%)	
Âge				0.01
Mean (SD)	49.78 (14.3)	58.2 (10.86)	51.14 (14.11)	
Âge au diagnostic				0.18
Mean (SD)	35.4 (10.97)	39 (10.83)	35.98 (10.99)	
Durée du diabète (en années)				0.09
Mean (SD)	14.38 (10.61)	19.2 (11.37)	15.16 (10.83)	
IMC (kg/m2)				0.40
Mean (SD)	27.18 (4.91)	28.36 (5.78)	27.37 (5.05)	
Antécédents familiaux				0.51
Absent	26 (25.00%)	7 (35.00%)	33 (26.61%)	
Présent	78 (75.00%)	13 (65.00%)	91 (73.39%)	
HbA1c (%)				0.14
Mean (SD)	7.96 (1.82)	8.54 (1.52)	8.05 (1.78)	
DFG (ml/min)				0.12
Mean (SD)	94.93 (27.39)	84.35 (27.25)	93.2 (27.54)	
HTA				0.26
Absent	78 (75.00%)	12 (60.00%)	90 (72.58%)	
Présent	26 (25.00%)	8 (40.00%)	34 (27.42%)	
HDL bas				0.16
Absent	57 (54.81%)	7 (35.00%)	64 (51.61%)	
Présent	47 (45.19%)	13 (65.00%)	60 (48.39%)	
Rétinopathie				0.99
Absent	89 (85.58%)	17 (85.00%)	106 (85.48%)	
Présent	15 (14.42%)	3 (15.00%)	18 (14.52%)	
Neuropathie				0.14
Absent	97 (93.27%)	16 (80.00%)	113 (91.13%)	
Présent	7 (6.73%)	4 (20.00%)	11 (8.87%)	
Néphropathie				0.08
Absent	88 (84.62%)	13 (65.00%)	101 (81.45%)	
Présent	16 (15.38%)	7 (35.00%)	23 (18.55%)	
Insuline rapide				0.77
Absent	69 (66.35%)	12 (60.00%)	81 (65.32%)	
Présent	35 (33.65%)	8 (40.00%)	43 (34.68%)	
Insuline lente				0.90
Absent	37 (35.58%)	8 (40.00%)	45 (36.29%)	
Présent	67 (64.42%)	12 (60.00%)	79 (63.71%)	
Sulfamides hypoglycémisants				0.41
Absent	75 (72.12%)	12 (60.00%)	87 (70.16%)	
Présent	29 (27.88%)	8 (40.00%)	37 (29.84%)	
Analogues de GLP1				0.01
Absent	77 (74.04%)	8 (40.00%)	85 (68.55%)	
Présent	27 (25.96%)	12 (60.00%)	39 (31.45%)	
Résultat génétique				0.94
NEGATIF	87 (83.65%)	16 (80.00%)	103 (83.06%)	
POSITIF	17 (16.35%)	4 (20.00%)	21 (16.94%)	
Classement génétique				0.63
NEGATIF	87 (83.65%)	16 (80.00%)	103 (83.06%)	
MODY	8 (7.69%)	2 (10.00%)	10 (8.06%)	
lipodystrophique	5 (4.81%)	2 (10.00%)	7 (5.65%)	
syndromique	4 (3.85%)	0 (0%)	4 (3.23%)	

IMC = indice de masse corporelle (kg/m2) ; GLP1 = Glucagon-like peptide 1 ; HbA1c = Hémoglobine glyquée ; DFG = débit de filtration glomérulaire ; HTA = Hypertension artérielle ; HDL = High density lipoprotein.

4^{ème} partie : Discussion générale et perspectives :

Notre étude s'est intéressée rechercher des mutations connues de diabètes monogéniques au sein d'une population de diabétiques jugés atypiques par leurs diabétologues, avec des critères de sélection très larges et souvent laissés au bon sens clinique du diabétologue.

L'étude était prospective sur une durée de deux ans consécutifs, et multicentriques en regroupant différentes structures hospitalières. La région Centre est dans l'ensemble représentative des diverses populations des autres départements français et constitue la 8eme région ayant le plus grand nombre de diabétiques avec 132599 patients (après les régions Île-de-France, Rhône-Alpes, PACA, Nord-Pas-de-Calais, Aquitaine, Pays-de-la-Loire et Languedoc-Roussillon, *d'après les données épidémiologiques de Santé Publique France en 2013*).

Le recueil d'ADN se faisait par le test salivaire Oragene® (par DNA GENOTEK), qui possédait de nombreux atouts : simplicité d'utilisation et de transport, indolore, non-invasif, stabilité à température ambiante (15-30°C), adhésion du patient, faible coût, faible contenu bactérien, format standardisé pour des procédures automatiques, ADN salivaire équivalent à l'ADN sanguin pour les applications en aval. Rappelons qu'il a fait ses preuves pour le séquençage génomique complet et ciblé (113).

Le séquençage recherchait de nombreuses mutations pathogènes (plus de 150), avec notamment les mutations des diabètes MODY mais également les diabètes lipodystrophiques et syndromiques.

Nous avons pu ainsi recenser 124 patients atteints d'un diabète, et qui excluaient un diabète de type I (par évidence clinique et/ou anticorps négatifs).

Parmi ces patients, 21 patients (17%) présentaient un diabète secondaire à un défaut d'insulinosécrétion (MODY GCK, HNF1 α , HNF1 β , HNF4 α , ABCC8, NEUROD1, INS, WFS1, LMNA, LDLR, APOB, COL4A4, ADIPOQ, CREB3L3 et POLD1) et étaient donc considérés comme mutés du fait d'un test génétique positif, déterminant ainsi un diabète monogénique.

Le reste de la population étudiée (103 patients, soit 83%) fut considérée comme non mutée.

Parmi nos mutés, il y avait 10 patients (47,62%) avec un diabète MODY, 7 patients (33,33%) avec un diabète lipodystrophique et 4 patients (19,05%) avec un diabète syndromique.

Une étude similaire à la nôtre effectuée de manière rétrospective dans la région Poitou-Charentes sur une série de 50 patients ayant tous un diabète monogénique confirmé génétiquement. Elle montrait que les mutations du gène GCK et HNF1- α représentaient 72 % des diabètes monogéniques de l'échantillon total (les autres étant plus rares avec les mutations de l'ADN mitochondrial, du gène HNF4- α et des gènes HNF1- β , ABCC8, LMNA et WFS1, tous < 10 % des cas). Les patients MODY 2 et MODY 3 étaient asymptomatiques avec un âge au diagnostic < 25 ans dans une grande majorité des cas. Il y avait plus de traitement par antidiabétiques oraux ou insuline chez les patients MODY 3 que chez les patients MODY

2. En ce qui concerne les patients présentant un diabète mitochondrial, le mode de découverte était le plus souvent fortuit et l'âge au diagnostic était compris entre 26 et 50 ans. Les patients étaient tous sous insuline et ne présentaient pas de complications micro ou macrovasculaires (114).

En ce qui concerne les différences entre les différents groupes, il y avait un taux plus élevé de mutations dans notre étude en comparaison avec d'autres études de prévalence, en raison d'une présélection des patients inclus sur des critères de présélection.

Citons par exemple une étude transversale de Donath et al. en 2019 (27) où des variantes pathogènes ont été identifiées chez environ 16 % des patients et chez 23,2 % des patients eurocauciens. Dans cette étude, l'utilisation de critères de sélection plus stricts (antécédents familiaux de diabète sur ≥ 3 générations, âge au diabète ≤ 40 ans et IMC < 30 kg/m² chez le proband, origine eurocaucasienne) a augmenté le taux de diagnostic à 43 %, mais avec 70 % des cas identifiés manqués. Par rapport aux cas non monogéniques, un âge plus jeune, un IMC plus faible et l'absence de symptômes de diabète au moment du diagnostic, une origine eurocaucasienne et des antécédents familiaux de diabète sur ≥ 3 générations étaient associés au diabète monogénique, mais avec de larges chevauchements phénotypiques entre les deux groupes. Les phénotypes des 59 patients (3,8 %) présentant des variants de signification incertaine étaient différents de ceux des patients présentant des variants pathogènes, mais pas de ceux des patients non monogéniques.

Néanmoins, dans l'étude de Saint-Martin et al. en 2022, on observait un résultat presque identique avec 17,9 % présentant une mutation dans un gène associé à un syndrome génétique (28).

Récemment, une étude chinoise multicentrique réalisée en février 2023 et qui a démontré une prévalence faible < 1 % de diabète MODY chez les jeunes adultes atteints de DT2 phénotypique, parmi lesquels les MODY-2, 1 et 3 étaient les plus courants. La reconnaissance de MODY a été aussi limitée par les caractéristiques cliniques dans cette étude (115).

En 2012, les chercheurs *Thanabalasingham et al* (116) avaient analysé les séquences HNF1A et HNF4A chez 80 patients étiquetés cliniquement comme DT2, sans syndrome métabolique, avec un âge au diagnostic de moins de 30 ans et/ou de moins de 45 ans. 15 % (12/80) présentaient des mutations HNF1A ou HNF4A mais la pathogénicité de ces mutations n'était pas bien identifiée.

Du fait de notre présélection clinique, nos données ont montré très peu de différences significatives dans les paramètres parmi toutes les caractéristiques étudiées.

Seuls l'IMC et la présence de parents atteints de diabète tendaient à se différencier entre les patients mutés et non mutés ($p = 0.08$ pour les parents diabétiques et $p = 0,10$ pour l'IMC).

Des recherches épidémiologiques ont prouvé que les mutations de novo des principaux gènes MODY pourraient être plus fréquentes que démontrées auparavant. En effet, *selon Stanik et ses collègues*, 11 mutations de novo de GCK, HNF1A et HNF4A furent observées chez 150 candidats qui remplissaient tous les critères de MODY (117).

De plus, des résultats encourageants ont été obtenus en distinguant précisément les types de MODY les plus courants des autres sous-types grâce à des biomarqueurs potentiels comme la CRP (protéine C-réactive à haute sensibilité) et le rapport créatinine-peptide C dans l'urine. (118). Néanmoins, leur traduction dans la pratique clinique a été influencée par une absence d'uniformité et des seuils différents (119).

Les diabètes MODY sont sous-estimés (> 80% des cas), car difficiles à diagnostiquer.

Il est essentiel d'avoir des critères diagnostiques précis et sensibles pour guider vers la réalisation de l'analyse moléculaire. Les critères standards de diabète MODY (âge au diagnostic < 25 ans et présence d'au moins un parent diabétique) présentent une spécificité élevée (avec une exclusion de 91 % des DT1 et DT2), mais une sensibilité faible (seulement 72 % des diabètes MODY diagnostiqués) (113). *Shield et al* ont donc tenté de suggérer, chez des patients atteints de diabète diagnostiqués avant l'âge de 35 ans, des modèles prédictifs plus précis tout en maintenant la même spécificité. En comparaison avec le DT2, des facteurs prédictifs de diabète MODY ont été repérés chez des patients diabétiques non traités par insuline pendant les 6 premiers mois après leur détection. Parmi eux, on retrouve un âge plus jeune au moment du diagnostic, un IMC et une HbA1C plus bas, un parent diabétique, le sexe féminin et l'absence de traitement par insuline ou antidiabétiques oraux. Dans la tranche d'âge de 25 à 35 ans, les critères restent les mêmes pour le groupe de patients diabétiques MODY 1 et 3 ainsi que pour le groupe de patients DT2.

Le diabète monogénique, et notamment le diabète MODY, ne se résume pas à une seule entité, car il s'agit d'un groupe varié de diabètes provoqués par la mutation de gènes qui jouent un rôle crucial dans le développement de la fonction de la cellule β . Il existe donc une hétérogénéité phénotypique au sein des différents sous-types de MODY, car ils varient selon l'âge de début du diabète, du niveau d'hyperglycémie, des complications, des manifestations extra-pancréatiques et de la réponse thérapeutique.

En établissant un diagnostic moléculaire précis, il est possible de comprendre le processus physiopathologique et de proposer un traitement approprié. Il offre la possibilité de prédire l'évolution du diabète, d'identifier les symptômes spécifiques liés au diabète et de suggérer un dépistage des apparentés.

À noter qu'aucune anomalie génétique n'est retrouvée chez 20 à 40 % des patients diabétiques ayant un phénotype MODY.

Un diabète monogénique doit ainsi être recherché dans différentes situations (Figure 16).

Pour une meilleure caractérisation des patients diabétiques, des études sont en cours pour recueillir ces données phénotype-génotype à des fins d'analyse, y compris des informations sur l'influence de l'environnement sur la modification épigénétique.

Concernant les limites de l'étude, cette dernière est non systématique, car centrée uniquement sur les diabètes présentant des critères atypiques de DT2 comme par exemple l'absence de syndrome métabolique et l'âge jeune non DT1, ce qui représente un taux plutôt bas dans la population et donc diminue la validité externe.

Par ailleurs, il n'y avait pas de critères précis pour inclure les patients et les diabétologues hospitaliers ou de ville avec le choix libre d'inclure leurs patients ou non dans l'étude.

Enfin, il a été utilisé uniquement les anti-GAD et anti-IA2 pour éliminer un DT1, et non cinq anticorps (les autres étant les anti-cellules d'îlots, anti-insuline et anti-ZnT8). Cela pourrait entraîner l'inclusion d'une minorité de diabètes auto-immuns latents dans notre étude.

Ainsi, dans notre étude, nous avons défini des critères plus larges pour sélectionner les sujets soumis à des tests génétiques par rapport aux recommandations actuelles.

Cela souligne que même avec cette sélection, la prévalence de diabète monogénique reste non négligeable dans cette population.

Il était évidemment impossible d'effectuer des tests génétiques MODY sur l'ensemble de la population diabétique. Afin de déterminer ou de concevoir un critère optimal pour identifier les individus qui devraient être soumis à des tests génétiques, il serait essentiel de mener des études plus approfondies avec des populations plus larges et des critères de sélection plus précis.

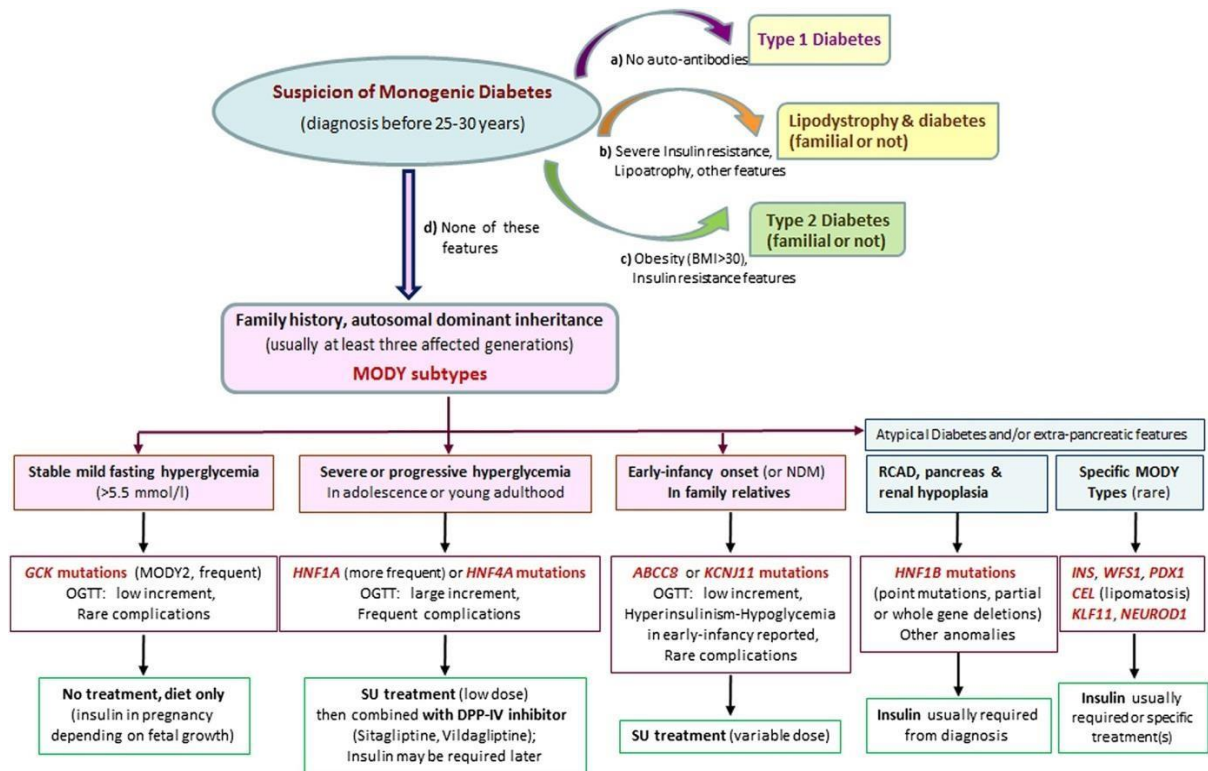


Figure 16 : Critères diagnostiques et caractéristiques cliniques pour différencier les principaux sous-types génétiques du diabète MODY et impact du défaut génétique sur les options thérapeutiques recommandées (26).

5ème partie : Bibliographie :

1. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from MATURITY-ONSET diabetes of the young (MODY). J Diabetes Investig. sept 2022;13(9):1465-71.
2. Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, Walker MA. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and syndromic diabetes. Rev Endocr Metab Disord. mars 2018;19(1):35-52.
3. Cammidge PJ. DIABETES MELLITUS AND HEREDITY. BMJ. 27 oct 1928;2(3538):738-41.
4. Tattersall RB, Fajans SS, Arbor A. A Difference Between the Inheritance of Classical Juvenile-onset and Maturity-onset Type Diabetes of Young People. Diabetes. 1 janv 1975;24(1):44-53.
5. Bell JI, Wainscoat JS, Old JM, Chlouverakis C, Keen H, Turner RC, et al. Maturity onset diabetes of the young is not linked to the insulin gene. BMJ. 19 févr 1983;286(6365):590-2.
6. Kadowaki T, Bevins CL, Cama A, Ojamaa K, Marcus-Samuels B, Kadowaki H, et al. Two Mutant Alleles of the Insulin Receptor Gene in a Patient with Extreme Insulin Resistance. Science. 6 mai 1988;240(4853):787-90.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1 janv 2009;32(Supplement_1):S62-7.
8. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature. avr 1992;356(6371):721-2.
9. Hattersley AT, Turner RC, Patel P, O'Rahilly S, Hattersley AT, Patel P, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. The Lancet. mai 1992;339(8805):1307-10.
10. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature. déc 1996;384(6608):455-8.

11. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. déc 1996;384(6608):458-60.
12. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. déc 1997;17(4):384-5.
13. Tager H, Given B, Baldwin D, Mako M, Markese J, Rubenstein A, et al. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. *Nature*. sept 1979;281(5727):122-5.
14. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 18 sept 2007;104(38):15040-4.
15. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013 Sep;50(Pt 5):403-15. doi: 10.1177/0004563213483458. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23878349.
16. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni RN, Mohan V, et al. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primer*. 9 mars 2023;9(1):12.
17. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliusson PB, Søvik O, Levy S, Skrivarhaug T, Joner G, Molven A, Johansson S, Njølstad PR. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2017 Apr;60(4):625-635. doi: 10.1007/s00125-016-4167-1. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27913849.
18. Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia*. avr 2017;60(4):609-12.
19. Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, McLean J, Pearson ER, Ellard S, et al. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years

in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care*. 1 mars 2022;45(3):642-9.

20. 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*. oct 2013;98(10):4055-62.
21. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med*. déc 2017;15(1):213.
22. Matsha TE, Raghubeer S, Tshivhase AM, Davids SF, Hon GM, Bjørkhaug L, et al. Incidence of HNF1A and GCK MODY Variants in a South African Population. *Appl Clin Genet*. déc 2020;Volume 13:209-19.
23. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. avr 2008;4(4):200-13.
24. Barbetti F, Rapini N, Schiaffini R, Bizzarri C, Cianfarani S. The application of precision medicine in monogenic diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 4 mars 2022;17(2):111-29.
25. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):971-80. doi: 10.1056/NEJMra002168. PMID: 11575290.
26. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: Implementation of translational genomic research towards precision medicine. *J Diabetes*. 2016 Nov;8(6):782-795. doi: 10.1111/1753-0407.12446. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27390143.
27. Donath X, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Rajasingham R, Mifsud F, Ciangura C, Timsit J, Bellanné-Chantelot C; Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in

- 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. *BMC Med.* 2019 Jul 11;17(1):132. doi: 10.1186/s12916-019-1363-0. PMID: 31291970; PMCID: PMC6621990.
28. Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Bellanné-Chantelot C. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes.* 1 mars 2022;71(3):578-84.
29. Colclough K, Ellard S, Hattersley A, Patel K. Syndromic Monogenic Diabetes Genes Should Be Tested in Patients With a Clinical Suspicion of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes.* 1 mars 2022;71(3):530-7.
30. Perge K, Nicolino M. Variable phenotypes of individual and family monogenic cases with hyperinsulinism and diabetes: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* oct 2022;23(5):1063-78.
31. 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.* déc 2010;53(12):2504-8.
32. Savola K, Sabbah E, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, Knip M. Autoantibodies associated with Type 1 diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia.* 20 oct 1998;41(11):1293-7.
33. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, Haymond MW, Levitsky LL, Linder B, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med.* juin 2018;20(6):583-90.
34. Yu L, Miao D, Scrimgeour L, Johnson K, Rewers M, Eisenbarth GS. Distinguishing Persistent Insulin Autoantibodies With Differential Risk. *Diabetes.* 1 janv 2012;61(1):179-86.
35. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* juill 2013;30(7):803-17.

36. Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, McDonald TJ, Jones AG. Random non-fasting C-peptide: bringing robust assessment of endogenous insulin secretion to the clinic. *Diabet Med.* nov 2016;33(11):1554-8.
37. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lernmark Å, Forsander G, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care.* 1 janv 2020;43(1):82-9.
38. Urbanová J, Rypáčková B, Procházková Z, Kučera P, Černá M, Anděl M, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA_{1c} level. *Diabet Med.* avr 2014;31(4):466-71.
39. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HAJ, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 α mutations in a large European collection. *Diabetologia.* mai 2005;48(5):878-85.
40. Mirshahi UL, Colclough K, Wright CF, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. The penetrance of age-related monogenic disease depends on ascertainment context [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2021 juill [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.28.21259641>
41. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med.* juill 2000;17(7):543-5.
42. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *The Lancet.* oct 2003;362(9392):1275-81.
43. 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.* 29 avr 2004;350(18):1838-49.

44. Østoft 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*. 1 août 2014;63(8):2838-44.
45. Fantasia KL, Steenkamp DW. Optimal Glycemic Control in a Patient With HNF1A MODY With GLP-1 RA Monotherapy: Implications for Future Therapy. *J Endocr Soc*. 1 déc 2019;3(12):2286-9.
46. Christensen AS, Hædersdal S, Støy J, Storgaard H, Kampmann U, Forman JL, et al. Efficacy and Safety of Glimepiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA). *Diabetes Care*. 1 sept 2020;43(9):2025-33.
47. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 1 déc 2020;43(12):3117-28.
48. Hamilton AJ, Bingham C, McDonald TJ, Cook PR, Caswell RC, Weedon MN, et al. The *HNF4A* R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a β cell phenotype. *J Med Genet*. mars 2014;51(3):165-9.
49. 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*. 1 juill 2015;38(7):1383-92.
50. Sanyoura M, Letourneau L, Knight Johnson AE, Del Gaudio D, Greeley SAW, Philipson LH, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res Clin Pract*. mai 2019;151:231-6.
51. 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*. 15 janv 2014;311(3):279.

52. Chakera AJ, Hurst PS, Spyer G, Ogunnowo-Bada EO, Marsh WJ, Riches CH, et al. Molecular reductions in glucokinase activity increase counter-regulatory responses to hypoglycemia in mice and humans with diabetes. *Mol Metab.* nov 2018;17:17-27.
53. 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. *Lin X (Erick), éditeur. PLoS ONE.* 14 juin 2013;8(6):e65326.
54. 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.* janv 2014;57(1):54-6.
55. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* sept 2020;63(9):1671-93.
56. Udler MS, Powe CE, Austin-Tse CA. Case 6-2020: A 34-Year-Old Woman with Hyperglycemia. Cabot RC, Rosenberg ES, Pierce VM, Dudzinski DM, Baggett MV, Sgroi DC, et al., éditeurs. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):745-53.
57. Hohendorff J, Szopa M, Skupien J, Kapusta M, Zapala B, Platek T, et al. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* août 2017;57(2):272-9.
58. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* mars 2002;45(3):427-35.
59. Bellanné-Chantelot C, Lévy 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.* 1 août 2011;96(8):E1346-51.
60. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, et al. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep.* oct 2000;1(4):359-65.
 61. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia.* 20 mars 1998;41(4):467-73.
 62. 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.* févr 2010;27(2):157-61.
 63. Perge K, Nicolino M. Variable phenotypes of individual and family monogenic cases with hyperinsulinism and diabetes: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* oct 2022;23(5):1063-78.
 64. Haddouche A, Bellanne-Chantelot C, Rod A, Fournier L, Chiche L, Gautier J, et al. Liver adenomatosis in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young (*HNF1A* -MODY) : Clinical, radiological and pathological characteristics in a French series. *J Diabetes.* janv 2020;12(1):48-57.
 65. Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte Nuclear Factor-1 α Gene Inactivation: Cosegregation between Liver Adenomatosis and Diabetes Phenotypes in Two Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)3 Families. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2004;89(3):1476-80.
 66. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* oct 2018;19:47-63.
 67. Sperling MA, Garg A. Monogenic Forms of Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., éditeurs. *Diabetes in America* [Internet]. 3rd éd. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney

Diseases (US); 2018 [cité 12 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567994/>

68. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 12 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>
69. Fantasia KL, Steenkamp DW. Optimal Glycemic Control in a Patient With HNF1A MODY With GLP-1 RA Monotherapy: Implications for Future Therapy. *J Endocr Soc.* 1 déc 2019;3(12):2286-9.
70. Lumb AN, Gallen IW. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor Sitagliptin. *Diabet Med.* févr 2009;26(2):189-90.
71. Staffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet.* oct 1997;17(2):138-9.
72. Edghill EL. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 and their related phenotypes. *J Med Genet.* 27 mai 2005;43(1):84-90.
73. Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Charles P, Jacquette A, Larger E, Ciangura C, Saint-Martin C, Rastel C, Keren B, Timsit J; Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète (SFD). Intellectual disability in patients with MODY due to hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects. *Diabetes Metab.* 2017 Feb;43(1):89-92. doi: 10.1016/j.diabet.2016.10.003. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27838256.
74. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol.* févr 2015;11(2):102-12.
75. Roehlen N, Hilger H, Stock F, Gläser B, Guhl J, Schmitt-Graeff A, et al. 17q12 Deletion Syndrome as a Rare Cause for Diabetes Mellitus Type MODY5. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2018;103(10):3601-10.

76. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* nov 1999;23(3):323-8.
77. Gonsorcíková L, Průhová S, Cinek O, Ek J, Pelikánová T, Jørgensen T, Eiberg H, Pedersen O, Hansen T, Lebl J. Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. *Pediatr Diabetes.* 2008 Aug;9(4 Pt 2):367- 72. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00379.x. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18331410.
78. Fernandez-Zapico ME, Van Velkinburgh JC, Gutiérrez-Aguilar R, Neve B, Froguel P, Urrutia R, et al. MODY7 Gene, KLF11, Is a Novel p300-dependent Regulator of Pdx-1 (MODY4) Transcription in Pancreatic Islet β Cells. *J Biol Chem.* déc 2009;284(52):36482-90.
79. Johansson BB, Torsvik J, Bjørkhaug L, Vesterhus M, Ragvin A, Tjora E, et al. Diabetes and Pancreatic Exocrine Dysfunction Due to Mutations in the Carboxyl Ester Lipase Gene- Maturity Onset Diabetes of the Young (CEL-MODY). *J Biol Chem.* oct2011;286(40):34593-605.
80. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, et al. *PAX4* Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2007;92(7):2821-6.
81. Lebo RV, Chakravarti A, Buetow KH, Cheung MC, Cann H, Cordell B, et al. Recombination within and between the human insulin and beta-globin gene loci. *Proc Natl Acad Sci.* août 1983;80(15):4808-12.
82. Kim SH, Ma X, Weremowicz S, Ercolino T, Powers C, Mlynarski W, et al. Identification of a Locus for Maturity-Onset Diabetes of the Young on Chromosome 8p23. *Diabetes.* 1 mai 2004;53(5):1375-84.
83. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, Klimontov VV, Koroleva EA, Myakina NE, et al. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther.* sept 2016;7(3):591-600.

84. 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. Brusgaard K, éditeur. PLoS ONE. 11 juin 2012;7(6):e37423.
85. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. Am J Hum Genet. juill 2015;97(1):177-85.
86. De Santana LS, Caetano LA, Costa-Riquetto AD, Franco PC, Dotto RP, Reis AF, et al. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. Mol Genet Genomic Med. déc 2019;7(12):e962.
87. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med. déc 2017;19(12):1380-97.
88. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. Nature. juin 2014;510(7506):542-6.
89. Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. Mol Cell Endocrinol. oct 2013;379(1-2):2-11.
90. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. Curr Diab Rep. janv 2016;16(1):6.
91. Semple RK, Sleigh A, Murgatroyd PR, Adams CA, Bluck L, Jackson S, et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. J Clin Invest. 26 janv 2009;JCI37432.
92. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. Diabetologia. janv 2010;53(1):27-35.

93. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 15 mai 2002;109(10):1345-50.
94. Bonnefond A, Semple RK. Achievements, prospects and challenges in precision care for monogenic insulin-deficient and insulin-resistant diabetes. *Diabetologia*. nov 2022;65(11):1782-95.
95. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJG, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutations in ATP-Sensitive K⁺ Channel Genes Cause Transient Neonatal Diabetes and Permanent Diabetes in Childhood or Adulthood. *Diabetes*. 1 juill 2007;56(7):1930-7.
96. Flanagan SE, Clauin S, Bellanné-Chantelot C, De Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K_{ATP} channel subunits Kir6.2 (*KCNJ11*) and sulfonylurea receptor 1 (*ABCC8*) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat*. févr 2009;30(2):170-80.
97. Temple IK. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet*. 1 déc 2002;39(12):872-5.
98. Busiah K, Simon A, Polak M. Anomalies génétiques de sécrétion de l'insuline et diabète sucré de la petite enfance. In 2009. Disponible sur: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:163657815>
99. Asadi S. The Role of Mutations on Gene KCNJ11 in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus Syndrome. *Int J Clin Stud Med Case Rep [Internet]*. 30 mars 2022 [cité 26 mars 2024];19(1). Disponible sur: <https://ijclinmedcasereports.com/ijcmcr-rw-id-00454/>
100. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. août 2018;6(8):637-46.
101. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. mai 2017;60(5):769-77.

102. 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*. 1 févr 2012;35(2):248-51.
103. Bonnefond A, Boissel M, Bolze A, Durand E, Toussaint B, Vaillant E, et al. Pathogenic variants in actionable MODY genes are associated with type 2 diabetes. *Nat Metab*. 12 oct 2020;2(10):1126-34.
104. Bonnycastle LL, Willer CJ, Conneely KN, Jackson AU, Burrill CP, Watanabe RM, et al. Common Variants in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes Contribute to Risk of Type 2 Diabetes in Finns. *Diabetes*. 1 sept 2006;55(9):2534-40.
105. Weir GC, Bonner-Weir S. Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes*. 1 déc 2004;53(suppl_3):S16-21.
106. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. juill 2016;12(7):394-406.
107. Rivera-Muñoz EA, Milko LV, Harrison SM, Azzariti DR, Kurtz CL, Lee K, et al. ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation. *Hum Mutat*. nov 2018;39(11):1614-22.
108. Malikova J, Kaci A, Dusatkova P, Aukrust I, Torsvik J, Vesela K, et al. Functional Analyses of HNF1A-MODY Variants Refine the Interpretation of Identified Sequence Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2020;105(4):e1377-86.
109. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro 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*. 1 févr 2008;57(2):503-8.
110. Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ciangura C. Demander un diagnostic génétique en diabétologie. *Médecine Mal Métaboliques*. oct 2011;5(5):497-505.

111. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. mai 2012;55(5):1265-72.
112. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Allen HL, Mackay DJ, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*. sept 2015;386(9997):957-63.
113. Hu Y, Ehli EA, Nelson K, Bohlen K, Lynch C, Huizenga P, et al. Genotyping Performance between Saliva and Blood-Derived Genomic DNAs on the DMET Array: A Comparison. Adamovic T, éditeur. *PLoS ONE*. 20 mars 2012;7(3):e33968.
114. Rodes ML, Lefort G, Gouet D, Hadjadj S, Marechaud R, Piguel X. P2076 Les diabètes monogéniques : état des lieux en Poitou-Charentes, à propos de 50 patients. *Diabetes Metab*. mars 2013;39:A86.
115. Chen Y, Zhao J, Li X, Xie Z, Huang G, Yan X, et al. Prevalence of maturity-onset diabetes of the young in phenotypic type 2 diabetes in young adults: a nationwide, multi-center, cross-sectional survey in China. *Chin Med J (Engl)*. 5 janv 2023;136(1):56-64.
116. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic Assessment of Etiology in Adults With a Clinical Diagnosis of Young-Onset Type2 Diabetes Is a Successful Strategy for Identifying Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes Care*. 1 juin 2012;35(6):1206-12.
117. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, Skopkova M, Dusatkova L, Stanikova D, Pura M, Klimes I, Lebl J, Gasperikova D, Pruhova S. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2014 Mar;57(3):480-4. doi: 10.1007/s00125-013-3119-2. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24323243.
118. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. 1 nov 2016;39(11):1879-88.

119. Juszczak A, Pavić T, Vučković F, Bennett AJ, Shah N, Pape Medvidović E, et al. Plasma Fucosylated Glycans and C-Reactive Protein as Biomarkers of HNF1A-MODY in Young Adult-Onset Nonautoimmune Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2019;42(1):17-26.

Vu, le Directeur de Thèse

Pr DUCLUZEAU

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and strokes, positioned to the right of the printed name 'Pr DUCLUZEAU'.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours, le**

RESUME :

Introduction : Les diabètes monogéniques représentent une forme rare mais sous-évaluée de diabète. Le diagnostic moléculaire est souhaitable pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Objectifs : Notre étude avait pour objectif de rechercher des mutations connues de diabètes monogéniques au sein d'une population de diabétiques jugés atypiques par leurs diabétologues.

Méthodologie : De janvier 2021 à décembre 2023, nous avons réalisé une étude descriptive prospective multicentrique sur une série de 124 patients présentant un diabète de forme atypique pour lequel le diabétologue a adressé un prélèvement d'ADN au centre de génomique de Lille (PRECIDIAB). Une séquence d'exome complet a été réalisée avec recherche de mutations à partir d'une liste préétablie de 164 mutations pathogènes.

Résultats : Dans notre population de 124 patients, 21 patients (17 %) étaient considérés comme mutés du fait d'un test génétique positif, déterminant ainsi un diabète monogénique. Le reste de la population étudiée (103 patients, soit 83 %) furent considérés comme non mutés. Parmi les patients mutés, il y avait 10 patients (47,6%) avec un diabète MODY, 7 patients (33,3%) avec un diabète lipodystrophique et 4 patients (19%) avec un diabète syndromique. Les mutations les plus fréquentes correspondaient aux gènes de la glucokinase et du gène HNF1- α , ainsi que les gènes ABCC8 et WFS1, les autres diabètes monogéniques étant plus rares. Parmi toutes les caractéristiques, seuls l'IMC et la présence de parents atteints de diabète tendaient à se différencier entre les patients mutés et non mutés. Les patients étaient le plus souvent traités par insuline basale et plus rarement sous antidiabétiques oraux et avaient peu de complications microvasculaires.

Conclusion : Les caractéristiques d'anamnèse et cliniques ont joué un rôle limité dans la reconnaissance des différents types de diabètes monogéniques. Il est essentiel de procéder à un diagnostic moléculaire pour mieux appréhender l'évolution de la maladie, suggérer un traitement adéquat et effectuer un dépistage chez les apparentés.

Mots clés : Diabète monogénique, MODY, syndrome lipodystrophique, diabète syndromique.

ABOUL-HASSAN Samy

87 pages – 6 tableaux – 16 figures – 13 graphiques.

Résumé :

Introduction : Les diabètes monogéniques représentent une forme rare mais sous-évaluée de diabète. Le diagnostic moléculaire est souhaitable pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Objectifs : Notre étude avait pour objectif de rechercher des mutations connues de diabètes monogéniques au sein d'une population de diabétiques jugés atypiques par leurs diabétologues.

Méthodologie : De janvier 2021 à décembre 2023, nous avons réalisé une étude descriptive prospective multicentrique sur une série de 124 patients présentant un diabète de forme atypique pour lequel le diabétologue à adresser un prélèvement d'ADN au centre de génomique de Lille (PRECIDIAB). Une séquence d'exome complet a été réalisé avec recherche de mutations à partir d'une liste préétablie de 164 mutations pathogènes.

Résultats : Dans notre population de 124 patients, 21 patients (17 %) étaient considérés comme mutés du fait d'un test génétique positif, déterminant ainsi un diabète monogénique. Le reste de la population étudiée (103 patients, soit 83 %) furent considérés comme non mutés. Parmi les patients mutés, il y avait 10 patients (47,6%) avec un diabète MODY, 7 patients (33,3%) avec un diabète lipodystrophique et 4 patients (19%) avec un diabète syndromique. Les mutations les plus fréquentes correspondaient aux gènes de la glucokinase et du gène HNF1- α , ainsi que le gènes ABCC8 et WFS1, les autres diabètes monogéniques étant plus rares. Parmi toutes les caractéristiques, seuls l'IMC et la présence de parents atteints de diabète tendaient à se différencier entre les patients mutés et non mutés. Les patients étaient le plus souvent traités par insuline basale et plus rarement sous antidiabétiques oraux et avaient peu de complications microvasculaires.

Conclusion : Les caractéristiques d'anamnèse et cliniques ont joué un rôle limité dans la reconnaissance des différents types de diabètes monogéniques. Il est essentiel de procéder à un diagnostic moléculaire pour mieux appréhender l'évolution de la maladie, suggérer un traitement adéquat et effectuer un dépistage chez les apparentés.

Mots clés : Diabète monogénique, MODY, syndrome lipodystrophique, diabète syndromique.

Jury :

Président du Jury : Pr MAILLOT François, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Dr DE LUCA Arnaud, Nutrition, PH, CHU – Tours

Dr VENEL Yann, Médecine Nucléaire, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Pr DUCLUZEAU Pierre-Henri, Endocrinologie, diabétologie et nutrition, Faculté de Médecine – Tours

Date de soutenance : Le 17 juin 2024