

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2012

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 25 octobre 2012 à Poitiers

par Mademoiselle Marie-laure RODES

Les diabètes monogéniques
Etat des lieux de la prise en charge en Poitou-Charentes
à propos de 50 patients

COMPOSITION DU JURY:

<u>Président :</u>	Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD
<u>Membres :</u>	Monsieur le Professeur Samy HADJADJ
	Madame le Professeur Brigitte GILBERT
<u>Directeur de thèse :</u>	Monsieur le Docteur Xavier PIGUEL

A Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse,
Merci pour votre disponibilité au cours de ces quatre années.

A Monsieur le Professeur Samy HADJAJ

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être dans mon jury de thèse,
Merci pour vos remarques pertinentes et votre rigueur scientifique.

A Madame le Professeur Brigitte GILBERT

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur Docteur Xavier PIGUEL,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse
Merci de m'avoir aidée à mener ce projet,
Merci pour ta disponibilité.

A Madame le Docteur Florence TORREMOCHA,

Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A Monsieur le Docteur Guy LEFORT et à son équipe,

Merci de m'avoir ouvert les portes de votre service il y a quatre ans et de m'accueillir à
nouveau,
Merci pour votre participation à ce projet.

A Monsieur le Docteur Didier GOUET et à son équipe,

Merci d'avoir participé à ce projet.

A Madame le Docteur Anne MULLER,

Merci pour votre participation à ce projet.

A Madame le Docteur Sylvie FIEUZAL

Merci pour votre gentillesse,
Merci d'avoir participé à ce projet.

A mon compagnon, Xavier

Merci pour ton écoute, tes conseils, ton réconfort,
Merci pour ta patience au cours de ces longues années,
Merci pour ton amour.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes études,
Merci de m'avoir écoutée et d'avoir cru en moi,
Merci pour votre amour.

A mes amis

Merci pour ces merveilleux souvenirs, pour tous ces fous-rire,
Merci pour vos encouragements, votre soutien dans les périodes de doutes.

TABLE DES ABREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AGPAT2	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2
ARN	Acide ribonucléique
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ATP	Adénosine triphosphate
BSCL2	Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2
GAJ	Glycémie à jeun
GCK	Glucokinase
HDL cholesterol	High-density lipoprotein cholesterol
HGPO	Hyperglycémie provoquée orale
HbA1C	Hémoglobine glyquée
HNF	Hepatocyte nuclear factor
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IMC	Indice de masse corporelle
IPF1	Insulin promoter factor 1
LDL cholesterol	Low-density lipoprotein cholesterol
MELAS	Myopathie Mitochondriale-Encéphalopathie-Acidose lactique
MIDD	Maternally inherited diabetes and deafness
MODY	Maturity onset diabetes of the young
ND	Non déterminé
NEUROD1	Neurogenic differentiation factor 1
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Paquet-année

RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SNC	Système nerveux central
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABEAU 1 : CLASSIFICATION DES DIFFERENTS DIABETES SUCRES D'APRES DROUIN ET AL.....	1
TABEAU 2: PROPORTION DES DIFFERENTS DIABETES MONOGENIQUES RECENSES EN POITOU-CHARENTES	46
TABEAU 3: PROPORTION DES DIFFERENTS DIABETES MODY RECENSES EN POITOU-CHARENTES	46
TABEAU 4: ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES DIABETES MONOGENIQUES	47
TABEAU 5: CARACTERISTIQUES A LA DECOUVERTE DES PATIENTS PRESENTANT UNE MUTATION DU GENE DE LA GLUCOKINASE.....	49
TABEAU 6: CARACTERISTIQUES A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MODY 2	50
TABEAU 7: TRAITEMENT A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MODY2	51
TABEAU 8: CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DIABETIQUES MODY 2 SOUS REGLES HYGIENO-DIETETIQUES SEULES / SOUS ANTIDIABETIQUES ORAUX	52
TABEAU 9: CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MODY3	54
TABEAU 10: CARACTERISTIQUES A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MODY 3	55
TABEAU 11: TRAITEMENT A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MODY 3	58
TABEAU 12: CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MIDD	59
TABEAU 13: CARACTERISTIQUES A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MIDD.....	60
TABEAU 14: CARACTERISTIQUES INDIVIDUELS DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MIDD	61
TABEAU 15: TRAITEMENT A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE MIDD	61
TABEAU 16: ATTEINTES EXTRA-PANCREATIQUES SECONDAIRES A LA PATHOLOGIE MITOCHONDRIALE.....	62
TABEAU 17 : CARACTERISTIQUES A LA DECOUVERTE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE SECONDAIRE AU MODY 5	63

TABLEAU 18: CARACTERISTIQUES A LA DERNIERE VISITE DES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE SECONDAIRE AU MODY 5	64
TABLEAU 19: CARACTERISTIQUES INDIVIDUELS DES PATIENTS DIABETIQUES MODY 5	65
TABLEAU 20: TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN DIABETE MODY 5	65
TABLEAU 21: ATTEINTES EXTRA-PANCREATIQUES SECONDAIRE AU MODY 5	66

FIGURE 1: PRODUCTION D'INSULINE PAR LA CELLULE B PANCREATIQUE D'APRES NYUNT O ET AL⁴	6
FIGURE 2: IMPLICATION DE LA GLUCOKINASE DANS LA SYNTHÈSE POST-PRANDIALE DE GLYCOGENE HEPATIQUE D'APRES TIMSIT ET AL (TRAITE DE DIABETOLOGIE 2005).....	6
FIGURE 3: RÔLE DE HNF1A DANS L'HOMÉOSTASIE GLYCÉMIQUE D'APRES TIMSIT ET AL (TRAITE DE DIABETOLOGIE 2005)	9
FIGURE 4: REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DE LA CELLULE B PANCREATIQUE, ILLUSTRANT LES CONSEQUENCES DES MUTATIONS AU SEIN DES GENES ABCC8 ET KIR 6.2 DANS LA SÉCRÉTION INSULINIQUE D'APRES ANNA L. GLOYN⁴⁴.	25

PHOTO 1: SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE GENERALISE⁶⁶	33
PHOTO 2: ACANTHOSIS NIGRICANS⁷¹	35
PHOTO 3: SYNDROME DE DUNNINGAN⁷⁵	37

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	1
A.	Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)	3
1.	MODY 2	5
2.	MODY 3	8
3.	MODY 1	11
4.	MODY 5	13
B.	Diabètes mitochondriaux	15
1.	MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness) et MELAS (Myopathy-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke like episodes)	15
2.	Kearn Sayre Syndrome	21
C.	Syndrome Wolfram (ou DIDMOAD)	21
1.	Génétique	21
2.	Physiopathologie.....	21
3.	Caractéristiques cliniques et biologiques.....	22
D.	Diabète néonatal	23
1.	Physiopathologie.....	24
2.	Mutation KCN11	25
3.	Mutation ABCC8	27
4.	Anomalie de la région chromosomique 6q24	28
5.	Mutation du gène de l'insuline.....	30
6.	Mutation du gène de la glucokinase	30
E.	Syndromes d'insulinorésistance avec lipodystrophie	31
1.	Syndrome de Berardinelli-Seip ou lipodystrophie généralisée	31
2.	Lipodystrophie partielle.....	35
F.	Syndrome d'insulinorésistance sans lipodystrophie : mutation du gène du récepteur de l'insuline	40
1.	Syndrome d'insulino-résistance de type A	40
2.	Syndrome de Rabson-Mendenhall	40
3.	Lépréchaunisme	41
G.	Objectifs.....	41
II.	Patients et Méthode	43
A.	Population	43
1.	Population étudiée	43

2. Critères d'inclusion	43
3. Critères d'exclusion	43
B. Méthode.....	44
1. Recueil des données cliniques	44
2. Recueil des paramètres biologiques et génétiques	44
C. Analyses statistiques	45
III. RESULTATS	46
A. Caractéristiques générales	46
B. Caractéristiques des patients présentant un diabète MODY 2.....	48
1. Au diagnostic	48
2. A la dernière visite.....	49
C. Caractéristiques des patients présentant un diabète MODY 3	52
1. Au diagnostic	52
2. A la dernière visite.....	54
D. Caractéristiques des patients présentant un diabète mitochondrial.....	58
1. Au diagnostic	58
2. A la dernière visite.....	59
3. Atteintes extra-pancréatiques.....	62
E. Caractéristiques des patients présentant un diabète MODY 5.....	62
1. Au diagnostic	62
2. A la dernière visite.....	63
3. Atteintes extra-pancréatiques.....	66
F. Caractéristiques d'une patiente présentant un diabète MODY1	66
1. Au diagnostic	66
2. A la dernière visite.....	67
G. Caractéristiques d'un patient présentant un diabète secondaire à une mutation du gène ABCC8	67
1. Au diagnostic	67
2. A la dernière visite.....	68
H. Caractéristiques d'un patient présentant un diabète secondaire à une mutation du gène WFS1.....	68
1. Au diagnostic	68
2. A la dernière visite.....	68
3. Atteintes extra-pancréatiques.....	69

I.	Caractéristiques des deux patientes présentant un diabète secondaire à une mutation du gène LMNA	69
IV.	DISCUSSION	71
A.	MODY 2	73
B.	MODY 3	75
C.	Diabète mitochondrial	78
D.	MODY 5	80
E.	MODY 1	80
F.	ABBC8	82
G.	Syndrome Wolfram	83
H.	Syndrome de Dunningan	84

I. Introduction

Le diabète est une pathologie chronique qui touche environ 2,9 millions de personnes en France. Il s'agit dans près de 90 % des cas d'un diabète de type 2 soit une prévalence de 4% au sein de la population générale. Le diabète se définit par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut insulino-sécrétion ou d'insulino-sensibilité. Une classification étiologique des différents diabètes a été proposée par l'ADA et l'OMS en 1998 (cf tableau 1).

I. Diabète de type 1 (destruction des cellules β, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue) A. D'origine immunologique B. Idiopathique II. Diabète de type 2 (spectre variable, d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline) III. Autres types de diabète spécifiques A. Défauts génétiques de la fonction des cellules β 1. Chromosome 12, HNF-1α (anciennement MODY 3) 2. Chromosome 7, glucokinase (anciennement MODY 2) 3. Chromosome 20, HNF-4α (anciennement MODY 1) 4. Mutation de l'ADN mitochondrial 5. Autres B. Défaut génétiques de l'action de l'insuline 1. Insulinorésistance de type A 2. Léprechaunisme 3. Syndrome de Rabson-Mendenhall 4. Diabète lipoatrophique 5. Autres C. Diabètes pancréatiques 1. Pancréatites 2. Traumatisme/pancréatectomie 3. Cancer du pancréas 4. Mucoviscidose 5. Hémochromatose 6. Pancréatite fibrocalculeuse 7. Autres D. Endocrinopathies 1. Acromégalie 2. Syndrome de Cushing 3. Glucagonome 4. Phéochromocytome 5. Hyperthyroïdie 6. Somatostatine 7. Hyperaldostérionisme primaire 8. Autres	E. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques 1. Vacor (raticide) 2. Pentamidine 3. Acide nicotinique 4. Glucocorticoïdes 5. Hormones thyroïdiennes 6. Diazoxide 7. Agonistes β-adrénergiques 8. Diurétiques thiazidiques 9. Diphenylhydantoïne 10. Interféron-α 11. Autres F. Infections 1. Rubéole congénitale 2. Cytomégalovirus 3. Autres G. Formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire 1. « Stiff-man » syndrome (syndrome de l'homme raide) 2. Anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline 3. Autres H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète 1. Syndrome de Down (trisomie du chromosome 21) 2. Syndrome de Klinefelter 3. Syndrome de Turner 4. Syndrome de Wolfram 5. Ataxie de Friedreich 6. Chorée de Huntington 7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet 8. Dystrophie myotonique (Steinert) 9. Porphyrries 10. Syndrome de Prader-Willi-Labhart 11. Autres IV. Diabète gestationnel
--	---

Tableau 1 : Classification des différents diabètes sucrés d'après Drouin et al¹

Les diabètes monogéniques représentent donc une forme rare de diabète (< 5 %), mais le diagnostic précis est important car il permet de prédire l'évolution, le risque de complications de la maladie et d'adapter le suivi et la prise en charge thérapeutique. Le diagnostic moléculaire permet de plus de proposer un dépistage aux apparentés.

Un diabète monogénique doit être suspecté devant²:

- un diabète diagnostiqué dans les 6 premiers mois de vie voire la première année,
- un diabète familial,
- une hyperglycémie à jeun modérée, spécialement si le sujet est jeune ou s'il y a une histoire familiale de diabète,
- un diabète associé à des atteintes extra-pancréatiques,
- un diabète associé à un syndrome lipodystrophique partiel ou généralisé.

Ces diabètes peuvent être secondaires:

- **à un défaut génétique d'insulino-sécrétion :**

Ceci est le cas des diabètes :

- MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)
- Mitochondriaux
- Néonataux : KIR 6.2, ABCC8, anomalie du chromosome 6q24...
- Secondaire au syndrome Wolfram

- **à un défaut génétique d'insulino-sensibilité :**

Ceci est le cas des diabètes secondaires aux :

- syndromes d'insulinorésistance avec lipodystrophie :
 - syndrome de Berardinelli-Seip
 - syndrome de Dunningan
 - mutation du gène PPAR- γ
- syndromes d'insulinorésistance sans lipodystrophie :
 - Syndrome d'insulino-résistance de type A
 - Syndrome de Rabson-Mendenhall

Un diabète monogénique est secondaire par définition à la mutation d'un seul gène. L'analyse moléculaire doit être orientée par une description précise du phénotype chez le cas index et ses apparentés. L'analyse génétique ne sera réalisée chez le cas index qu'après avoir obtenu son accord par la signature d'un consentement éclairé, signé également par le médecin prescripteur. Lorsqu'une anomalie moléculaire est identifiée chez le cas index, un second prélèvement devra être réalisé pour confirmer la mutation. Un diagnostic ciblé pourra ensuite être proposé aux apparentés.

Avant de réaliser toute analyse génétique, il est nécessaire d'éliminer:

- **un diabète de type 1**², les arguments allant contre étant la survenue du diabète avant l'âge de 6 mois, l'histoire familiale de diabète, la négativité des anticorps anti-GAD, anti-IA2, l'absence de cétose, la persistance de la synthèse endogène d'insuline avec un peptide C détectable.
- **un diabète de type 2**², les arguments allant contre étant l'absence de signes d'insulino-résistance (acanthosis nigricans, obésité, hyperinsulinémie à jeun). Il peut parfois être difficile de différencier un diabète de type 2 et un diabète secondaire à un défaut génétique d'insulino-sensibilité.

Nous allons décrire successivement les différents diabètes monogéniques en commençant par les diabètes MODY puis les diabètes mitochondriaux, le syndrome Wolfram, les diabètes néonataux et enfin les diabètes secondaires aux syndromes d'insulino-résistance avec ou sans lipodystrophie.

A. Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Décrits pour la première fois en 1960 par S.Fajans, ils représentent 2 à 5 %³ des diabètes non insulino-dépendants avec une très forte prédominance des MODY 2 et 3.

On connaît actuellement 12 gènes pouvant être responsables de diabète MODY. Il s'agit en effet d'une affection hétérogène sur le plan moléculaire mais aussi en ce qui concerne la sévérité de l'hyperglycémie, l'évolution du diabète, les complications dégénératives.

Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont localisées au niveau des 4 gènes suivants:

- GCK (MODY 2)
- HNF-1 α (MODY 3)
- HNF-1 β (MODY 5)
- HNF-4 α (MODY 1)

D'autres gènes mutés peuvent être recherchés si la suspicion de MODY est forte et que les mutations précédentes ont été éliminées. Il s'agit de :

- IPF1 (MODY 4)
- NEUROD1 (neurogenic differentiation factor 1) (MODY 6)
- CEL (MODY 7)
- ABCC8
- KCNJ11
- INS

Ces mutations sont très rares et représentent moins de 1 % des diabètes MODY. La mutation autosomique récessive du gène IPF1 est responsable d'agénésie pancréatique, la mutation du gène CEL est responsable d'une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine⁴.

A noter que 20 à 30% des patients présentant une histoire familiale et clinique compatible avec le diagnostic de diabète MODY ne présentent pas de mutation dans les gènes actuellement identifiés. Ces patients sont actuellement classés dans le groupe MODY X.

Une définition des diabètes MODY fut proposée par Tattersall et Fajans en 1974 avec plusieurs caractéristiques communes:

- la découverte du diabète est précoce avec un âge au diagnostic $\leq$ à 25 ans,
- la transmission est autosomique dominante avec plusieurs membres d'une même famille atteints (2 ou plus),
- le diabète est non insulino-dépendant au moins pendant les premières années suivant le diagnostic,
- le diabète ne se déséquilibre pas sur un mode acido-cétosique,
- les patients ne présentent pas de signe d'insulino-résistance, avec un poids plus faible que chez les patients diabétiques de type 2.

Ces diabètes surviennent volontiers plus tardivement que les diabètes de type 1 mais plus précocement que les diabètes de type 2.

Nous allons présenter les diabètes MODY les plus fréquents à savoir le MODY 2, le MODY 3 ainsi que le MODY 1 et 5.

1. MODY 2

a) Prévalence

Le MODY 2 représente la première cause de diabète MODY en France (50 à 60%)^{3,5}, et la deuxième cause dans les pays anglo-saxons (25 à 30 %)⁶. Cette différence est probablement en rapport avec des critères de recrutement différents⁵.

b) Génétique

Le MODY 2 est secondaire à une mutation hétérozygote du gène de la glucokinase. La transmission est autosomique dominante. Ce gène est situé sur le chromosome 7, la première mutation fut découverte en 1992⁷. Depuis, plus de 150 mutations ont été identifiées.

c) Physiopathologie du gène de la glucokinase⁸

La glucokinase (GCK) est une enzyme présente au niveau des cellules β pancréatiques et des hépatocytes.

Au niveau du pancréas, plus particulièrement dans la cellule β , la glucokinase participe à la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Cette enzyme se comporte comme un «sensor» du glucose pour les cellules β pancréatiques. En effet, elle catalyse la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate permettant la production d'ATP par les mitochondries avec augmentation du rapport ATP/ADP intracellulaire. Cela conduit à la fermeture des canaux K^+ ATP-dépendant avec augmentation du K^+ intracellulaire responsable d'une dépolarisation membranaire et d'une ouverture des canaux Ca^{2+} voltage dépendant. La concentration intracellulaire du Ca^{2+} augmente ce qui aboutit à l'exocytose de l'insuline (cf figure 1).

Dans le cas des diabètes MODY 2, du fait de la mutation du gène de la glucokinase, il existe un défaut de sensibilité des cellules β au glucose responsable d'un défaut d'insulino-sécrétion. En effet, la mutation entraîne une diminution de la phosphorylation du glucose ce qui induit une augmentation du seuil de glycémie à partir duquel l'insulino-sécrétion est déclenchée, passant de 5 à 6 ou 7 mmol/l.

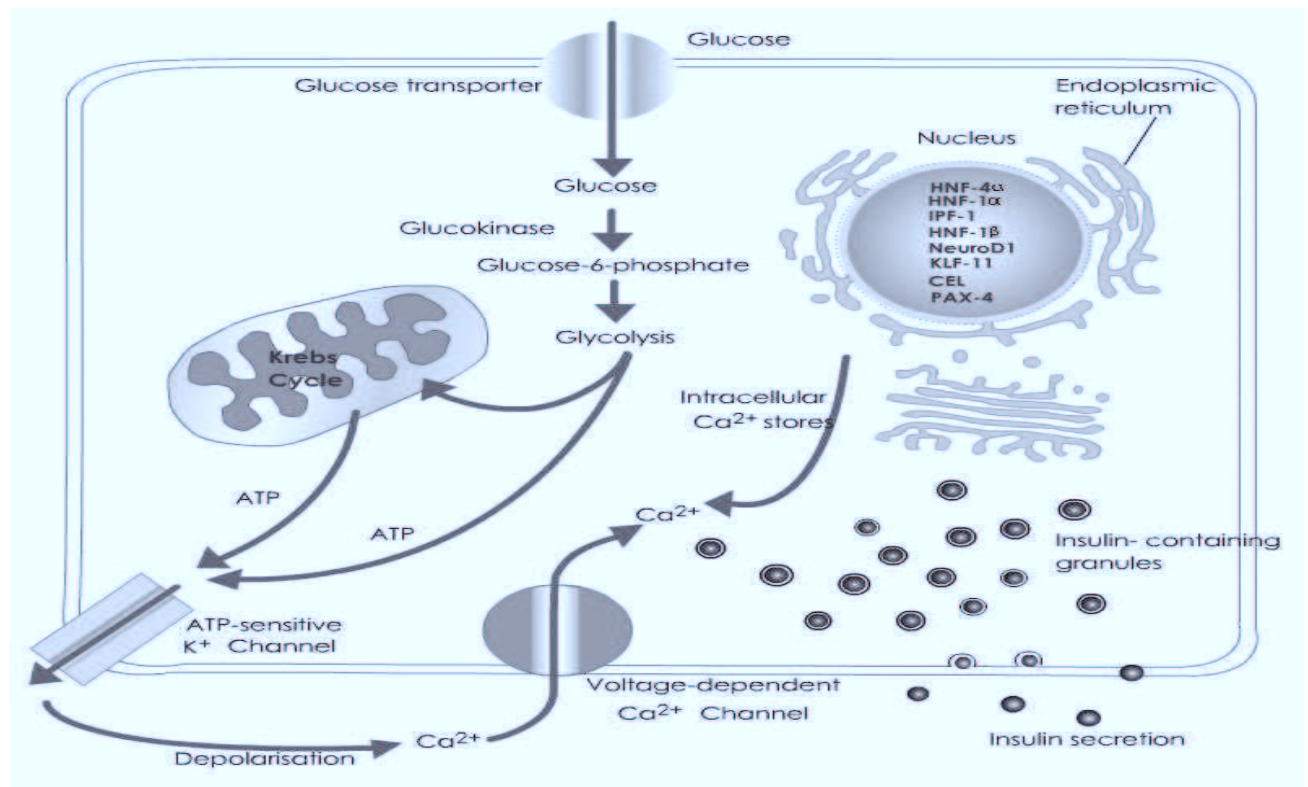


Figure 1: Production d'insuline par la cellule β pancréatique d'après Nyunt O et al⁴

Au niveau du foie, la GCK participe au stockage du glucose sous forme de glycogène. Les patients diabétiques MODY 2 présentent donc une anomalie du métabolisme hépatique du glucose participant à l'hyperglycémie. En effet, on observe une réduction de la synthèse hépatique du glycogène et une augmentation de la néoglucogénèse hépatique (cf figure 2).

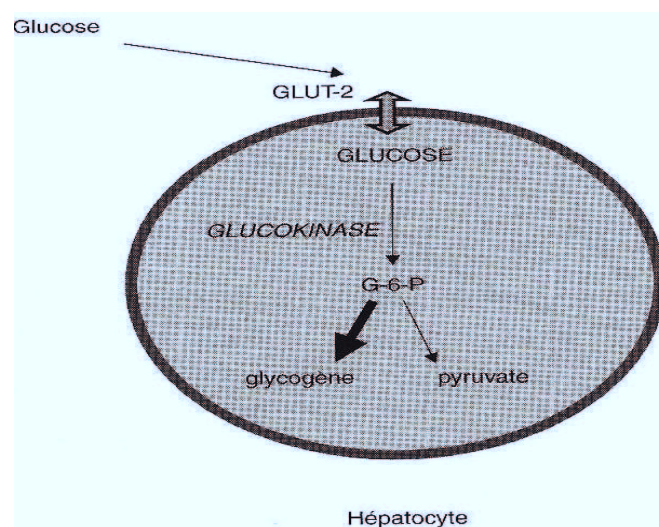


Figure 2: Implication de la Glucokinase dans la synthèse post-prandiale de glycogène hépatique d'après Timsit et al (traité de diabétologie 2005).

d) Caractéristiques cliniques et biologiques⁸

Le phénotype des patients est homogène malgré l'existence de nombreuses mutations. Il s'agit le plus souvent d'une hyperglycémie:

- asymptomatique, de découverte précoce (avant 25 ans) et fortuite lors de la mesure systématique d'une glycémie.
- minime ou modérée, présente dès la naissance voir même probablement in utéro. En effet, dans des familles MODY 2, le poids de naissance des enfants porteurs d'une mutation est réduit par rapport à celui des nouveau-nés non porteurs de la mutation ce qui suggère une tendance à l'insulinopénie responsable d'un ralentissement de la croissance foetale.
- peu évolutive avec le temps (comprise le plus souvent entre 5,5 et 8 mmol/l, inférieure à 7 mmol/L dans 60 % cas)
- présente en générale dans 2 voire 3 générations successives.

Le poids est en général normal⁵.

La pénétrance est complète, c'est-à-dire que les porteurs de la mutation dans une même famille sont tous hyperglycémiques. De plus, le niveau d'hyperglycémie observé dans une famille est similaire d'un sujet à l'autre.

Lors de l'HGPO, on observe généralement une légère augmentation de la glycémie à 2 heures, le plus souvent inférieure à 3 mmol/l^{8,9}. Le diagnostic de diabète chez les apparentés se fera donc plus sur la glycémie à jeun que sur une HGPO.

Environ 50 % des femmes porteuses de la mutation développent un diabète gestationnel⁴.

e) Complications dégénératives du diabète

Les complications micro et macrovasculaires sont extrêmement rares dans la mesure où l'hyperglycémie est peu élevée et facile à contrôler.

- La prévalence des complications microangiopathiques est faible. Moins de 5 % des sujets développent une rétinopathie diabétique, une néphropathie ou une neuropathie diabétique¹⁰.
- Les complications de macroangiopathies sont rares chez ces patients n'ayant habituellement pas de facteur de risque cardiovasculaire associé¹⁰.

f) Traitement

Le traitement repose essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques seules d'autant plus que l'hyperglycémie est modérée et stable dans le temps avec peu de complications. Dans 30 % des cas, un traitement médicamenteux est introduit mais modifie peu l'équilibre glycémique et l'HbA1C ⁵:

- Il s'agit le plus souvent des sulfamides hypoglycémisants qui stimulent l'insulino-sécrétion en court-circuitant le métabolisme du glucose dans la cellule β .
- La metformine peut être utile en réduisant la production hépatique de glucose chez les patients avec une hyperglycémie élevée.
- Un traitement par insuline est nécessaire dans moins de 5 % des cas⁴, essentiellement au cours des grossesses du fait de la contre-indication des antidiabétiques oraux dans cette situation.

2. MODY 3

a) Prévalence

Le diabète MODY 3 représente la première cause de diabète MODY dans les pays anglo-saxons⁶ (50 à 60%) et la deuxième cause en France (25 %)³, différence probablement secondaire à des critères de recrutements différents comme précisé précédemment .

b) Génétique

Le diabète MODY 3 résulte de la mutation hétérozygote du gène codant pour le facteur de transcription nucléaire à synthèse hépatique HNF-1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α). La transmission est autosomique dominante. Ce gène est situé sur le chromosome 12q et fut identifié pour la première fois en 1995¹¹. Plus de 300 mutations ont été mises en évidence.

c) Physiopathologie

Le gène HNF-1 α code pour un facteur de transcription exprimé dans divers tissus, dont le foie, le pancréas et le rein. Ce gène est impliqué dans la transcription du gène de l'insuline et de gènes codant pour des protéines participant au métabolisme du glucose (pyruvate kinase). La mutation du gène HNF1 α va donc perturber la transcription de ces gènes avec apparition d'un défaut d'insulino-sécrétion (cf figure 3).

Le gène HNF-1 α joue également un rôle dans l'expression des transporteurs du glucose au niveau du tubule proximal du rein. Sa mutation va entraîner une altération de l'expression de ces transporteurs du glucose notamment SGLT2. La résorption du glucose sera alors diminuée expliquant ainsi la glycosurie en situation normoglycémique et le syndrome polyuro-polydipsique en situation hyperglycémique.

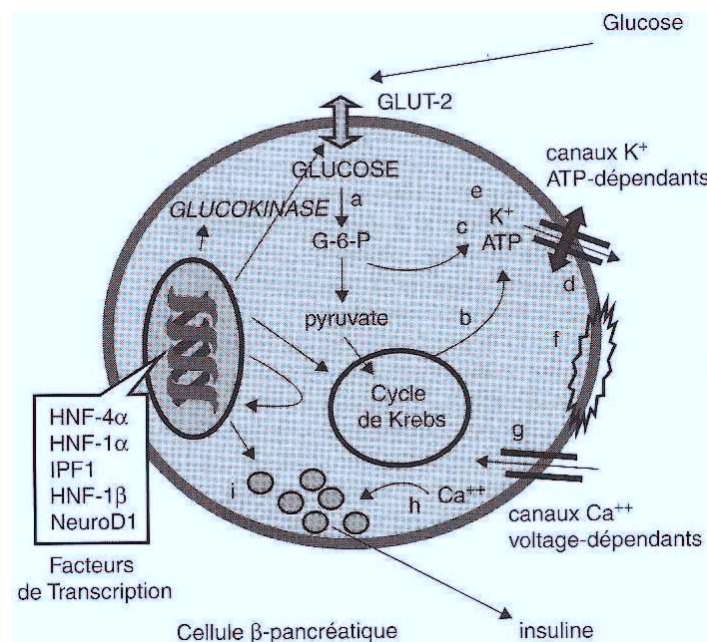


Figure 3: Rôle de HNF1 α dans l'homéostasie glycémique d'après Timsit et al (traité de diabétologie 2005)

d) Caractéristiques cliniques et biologiques

Le diabète est absent à la naissance avec une glycémie à jeun et une tolérance au glucose normales avant 10 ans. On assiste ensuite à une réduction progressive de l'insulino-sécrétion responsable de l'apparition d'une hyperglycémie. Cette hyperglycémie est plus importante que chez les patients MODY 2 et s'aggrave avec le temps. Le diabète apparaît donc le plus souvent chez l'adulte jeune, en moyenne entre 22 et 26 ans. La découverte peut se faire devant un syndrome polyuro-polydipsique, en général sans acidocétose¹². Dans 25% des cas, les patients présentent un phénotype évocateur d'un diabète de type 1 mais sans acidocétose ni anticorps. Dans 75 % des cas, les patients présentent un phénotype évocateur d'un diabète de type 2 précoce. Il n'existe pas en général de surpoids ni d'insulino-résistance chez le patient et dans la famille.

On note fréquemment une glycosurie¹² y compris lorsque la glycémie est normale, en raison d'un défaut primitif de résorption du glucose par le rein. Cette anomalie peut précéder la découverte du diabète.

L'expression phénotypique du diabète est très variable au sein d'une même famille et d'une famille à l'autre. Au sein d'une même famille, certains sont hyperglycémiques alors que d'autres d'âge comparable sont normoglycémiques. En effet, la pénétrance est incomplète à l'âge de 25 ans où seulement 60 % des patients porteurs de la mutation seront diabétiques alors que la pénétrance est complète à l'âge de 50 ans. Si certains patients ne présentent pas d'hyperglycémie à jeun, on observe en revanche toujours une altération de la réponse insulino-sécrétoire à une charge en glucose. En effet, lors de l'HGPO, on constate fréquemment une augmentation de la glycémie à 2 heures de plus de 3 voire 5 mmol/l⁹. Le diagnostic de diabète chez les apparentés se fera donc plus sur une HGPO que sur la glycémie à jeun.

e) Complications dégénératives du diabète

Les complications microvasculaires sont fréquentes et sont liées à l'altération progressive et sévère de l'insulino-sécrétion. La rétinopathie est présente chez 50 % des patients¹³, les formes sévères touchant 15 à 25 % des sujets. La microalbuminurie est présente dans 20 % des cas¹³. La prévalence des complications microvasculaires est la même que chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2.

Le risque de complications macrovasculaires, notamment de coronaropathie est faible, car les patients ont peu de facteurs de risque cardio-vasculaire associés à leur diabète. La prévalence de l'hypertension artérielle est plus faible que chez les patients ayant un diabète de type 2 et similaire aux patients avec un diabète de type 1¹³.

f) Traitement

Initialement, le diabète est souvent non insulino-dépendant. Les sulfamides hypoglycémisants sont le traitement de première intention, certains patients y étant très sensibles¹⁴ avec un risque majeur d'hypoglycémie. Leur efficacité a pu être constatée de manière prolongée pendant plusieurs années. Les patients sont beaucoup moins sensibles à la metformine¹⁵. Cependant, le défaut d'insulino-sécrétion s'aggrave avec le temps, l'efficacité des sulfamides diminue en parallèle et un traitement par insuline s'avère alors nécessaire.

3. MODY 1

a) Prévalence

Il correspond à 5 % des diabètes MODY⁶.

b) Génétique

Le MODY 1 est secondaire à une mutation hétérozygote du gène codant pour le facteur de transcription nucléaire à synthèse hépatique HNF-4 α (hépatocyte nuclear factor 4 α). La transmission est autosomique dominante. Ce gène est localisé sur le chromosome 20q. Cette anomalie génétique fut identifiée pour la première fois en 1996¹⁶.

c) Physiopathologie

Ce facteur de transcription joue un rôle important dans le développement, la différenciation et le fonctionnement des cellules β pancréatiques. Le gène HNF-4 α active la transcription du gène HNF1 α et est donc responsable d'un défaut d'insulino-sécrétion d'où une présentation phénotypique proche de celle du MODY 3.

d) Caractéristiques cliniques et biologiques

Le diabète survient à un âge variable, entre 10 et 40 ans. En effet, la glycémie se détériore progressivement du fait du défaut d'insulino-sécrétion aboutissant à l'apparition d'un diabète. Le phénotype des patients est comparable à celui du MODY 3 avec à la différence l'absence de glycosurie lorsque la glycémie est normale¹⁷. La mutation du gène HNF4 α n'est à rechercher que si la recherche de la mutation du gène HNF1 α est négative et que les critères cliniques évoquent un diabète MODY 3¹⁷. En effet, les diabètes MODY 1 représentent 5 à 10 % des diabètes où la recherche MODY 3 est négative. Le poids est en général normal.

La pénétrance est quasi complète avec une hyperglycémie à long terme chez plus de 95 % des sujets porteurs de la mutation. Lors de la réalisation d'une HGPO, on obtient une augmentation de la glycémie de plus de 5 mmol/l à 2 heures.

e) Complications dégénératives du diabète

La prévalence des complications micro et macrovasculaires est la même que chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2.

f) Traitement

Les sulfamides hypoglycémisants sont le traitement de première intention. Certains patients seront contrôlés pendant de nombreuses années sous sulfamides¹⁸ alors que d'autres nécessiteront un passage plus rapide à l'insuline. Le diabète évolue le plus souvent vers une perte progressive de l'insulino-sécrétion avec diminution progressive de la réponse aux sulfamides hypoglycémiant nécessitant l'instauration d'un traitement insulinique.

4. MODY 5

a) Prévalence

Il représente 5 % des diabètes MODY⁶.

b) Génétique

Le diabète MODY 5 résulte de la mutation hétérozygote du gène codant pour le facteur de transcription nucléaire à synthèse hépatique HNF1 β . Ce gène se situe sur le chromosome 17q et fut décrit pour la première fois en 1997¹⁹.

La transmission est autosomique dominante le plus souvent mais il est possible d'avoir une mutation de novo.

Il existe 80 à 90 % d'homologie entre l'ADN d'HNF1 α et HNF1 β mais l'expression d'HNF1 β prédomine au niveau des reins alors que celle d'HNF1 α prédomine au niveau hépatique, expliquant ainsi la différence phénotypique.

c) Physiopathologie

Ce facteur de transcription intervient dans la régulation de la synthèse des cellules β pancréatiques. Il régule HNF1 α . La mutation entraîne donc une dysfonction pancréatique avec défaut d'insulinosécrétion.

Le gène HNF1 β est également exprimé au niveau des tubules rénaux et du tractus urogénital ce qui explique l'existence de malformations rénales et uro-génitales lorsque ce gène est muté.

d) Caractéristiques cliniques et biologiques

Le MODY 5 se caractérise par l'association d'un diabète, d'anomalies rénales fonctionnelles et morphologiques non secondaires au diabète, d'anomalies génitales et de perturbations du bilan hépatique. La pénétrance est incomplète et le phénotype est variable aussi bien en intra qu'en inter familial.

Diabète

L'âge de découverte du diabète est assez variable, avant 40 ans chez 85 % des patients, le plus souvent entre 20 et 30 ans. La découverte peut être fortuite ou associée à un syndrome polyuro-polydipsique. L'IMC est en général normal voir un peu augmenté.

Le diabète est rarement isolé, il est associé le plus souvent à une atteinte rénale et apparait fréquemment après cette atteinte. Le diabète peut être absent dans 30 à 50 % des cas selon les études, sa présence n'est donc pas une exigence pour rechercher cette mutation.

Il existe le plus souvent une histoire familiale de diabète mais elle peut être absente en cas de mutation de novo.

Pathologie rénale

L'atteinte rénale est présente dans 90 % des cas et est diagnostiquée vers l'âge de 28 ans en moyenne. Il s'agit le plus souvent d'une pathologie rénale kystique. On peut également mettre en évidence un rein unique, des reins en fer à cheval. Il existe fréquemment une insuffisance rénale chronique pouvant nécessiter un recours à la dialyse et/ou à la transplantation.

Il existe fréquemment une histoire familiale de pathologie rénale même si elle peut être absente en cas de mutation de novo.

Anomalies du tractus uro-génitale

Ces anomalies seraient présentes chez 10 à 20 % des femmes porteuses de la mutation avec possible aplasie vaginale et/ou utérus rudimentaire.

Il existe un sur risque d'infertilité, de fausses couches et d'accouchements prématurés même en l'absence de malformation utérine.

Il n'est pas nécessaire de rechercher de malformation génitale s'il n'y a pas de plainte gynécologique ou de désir de grossesse.

Autres anomalies

Les patients peuvent présenter une dysfonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT), une atrophie du pancréas, une hyperuricémie.

e) Complications dégénératives du diabète

Les complications du diabète sont rares.

f) Traitement

Les patients présentant un diabète MODY 5 ne sont pas sensibles aux sulfamides².
Le traitement par insuline est nécessaire dans la majorité des cas.

B. Diabètes mitochondriaux

1. MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness) et MELAS (Myopathy-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke like episodes)

a) Génétique

Les diabètes mitochondriaux résultent le plus souvent de la substitution de l'Adénine par la Guanine à la position 3243 de l'ADN mitochondrial qui code pour l'ARN de transfert de la leucine. Cette mutation, dont la transmission est purement maternelle, fut identifiée pour la première fois en 1992²⁰ et peut être responsable :

- d'un MIDD
- d'un MELAS

Il s'agit en effet de la même mutation mais il existe des différences entre les deux syndromes qui seraient liées à une concentration plus élevée de mitochondries mutées dans les cellules cérébrales dans le MELAS et une concentration plus élevée dans les cellules pancréatiques pour le MIDD. Cette hétéroplasmie est donc responsable d'une variabilité phénotypique.

b) Physiopathologie mitochondriale

L'ADN mitochondrial est composé de deux brins circulaires et code 22 ARN de transfert, 2 ARN ribosomiaux et 13 sous-unités protéiques des complexes de la chaîne respiratoire.

Les mitochondries jouent un rôle dans la synthèse d'énergie sous forme d'ATP. La mutation de l'ADN mitochondrial entraîne donc une dysfonction des mitochondries avec un défaut chronique de production d'ATP et d'énergie. Dans la cellule β pancréatique, cette incapacité à produire de l'ATP avec modification du rapport ATP/ADP altère les voies de transduction du « signal glucose » sur l'insulino-sécrétion à 2 niveaux :

- la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate par la glucokinase, avec pour conséquence une élévation du seuil de sensibilité au glucose,
- la fermeture des canaux K^+ ATP-dépendant.

L'ADN mitochondrial est transmis uniquement par la mère²¹ car seul le noyau du spermatozoïde, qui ne contient pas de mitochondries, pénètre l'ovocyte lors de la fécondation. L'anomalie génétique secondaire à la mutation de l'ADN mitochondrial ne peut donc provenir que de l'ovocyte et donc de la mère.

Au cours de la division cellulaire (mitose), les mitochondries se répartissent de façon aléatoire dans les cellules filles, certaines recevant des mitochondries dont le génome est normal et d'autres dont le génome est altéré. La proportion d'ADN muté ou normal est donc variable d'une cellule fille à l'autre ce qui définit l'hétéroplasmie²¹. Ceci pourrait expliquer le caractère hétérogène du phénotype au sein d'une même famille et d'une famille à l'autre.

Les organes les plus souvent atteints par les maladies mitochondriales sont des tissus dit post-mitotiques c'est-à-dire dont les cellules ne se divisent quasiment plus à partir de l'âge adulte comme par exemple les neurones, les cellules musculaires, les organes endocrines. Les mitochondries anormales s'y accumulent alors, d'où l'expression surtout neuro-musculaire et endocrinienne des maladies mitochondriales²¹. A l'inverse, les tissus à renouvellement rapide comme les tissus hématopoïétiques contenant un fort pourcentage d'ADN mitochondrial anormal sont préférentiellement éliminés. La proportion des cellules sanguines contenant de l'ADN mitochondrial modifié diminue progressivement avec l'âge du sujet²¹. L'analyse génétique de l'ADN mitochondrial réalisée à partir de leucocytes sanguins circulants peut donc être faussement négative en particulier chez les sujets âgés^{21,22}.

c) MIDD

(1) Prévalence

Il s'agit d'une forme rare de diabète. La prévalence est variable selon les pays. Il représente 1,5 % des diabètes au Japon, 0,8 % en Europe et 0,6 % dans les autres ethnies^{21,23}. Il s'agit de la forme la plus fréquente de diabète mitochondrial.

(2) Caractéristiques cliniques et biologiques :

Le MIDD est caractérisé par une atteinte multi-organe avec diabète, surdité, atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien et troubles neurologiques et musculaires.

Diabète

Le diabète, première manifestation dans 50 % des cas, survient assez précocement avec un âge moyen de 32 à 37 ans^{24,22}. Les sujets atteints sont minces avec un IMC moyen de 20 kg/m². La pénétrance est élevée et âge-dépendant car estimée à plus de 85 % après l'âge de 70 ans²³. Un antécédent maternel de diabète est présent dans 60 à 70 % des cas^{24,25}. Le diabète est secondaire à un déficit primitif d'insulino-sécrétion, l'insulino-sensibilité étant normale dans la plupart des cas. Les anticorps anti GAD et anti IA2 sont négatifs le plus souvent²⁵.

Il a été décrit 2 phénotypes de MIDD, le MIDD 1 et le MIDD 2²⁴ :

- Le MIDD 1 représente 20 % des MIDD. Il s'agit d'un diabète évocateur d'un diabète de type 1, insulino-dépendant dès le début avec une acidocétose dans la moitié des cas. Il survient en moyenne vers l'âge de 30 ans. L'IMC moyen est bas (18 kg/m²).
- Le MIDD 2 représente 80 % des MIDD. Il s'agit d'un diabète évocateur d'un diabète de type 2 car non insulino-dépendant au début, traité dans un premier temps par les règles hygiéno-diététiques et les antidiabétiques oraux. Ce diabète devient insulino-réquant après 10 ans d'évolution. Il survient plus tardivement que le MIDD 1, en moyenne vers l'âge de 39 ans. L'IMC moyen est de 21 kg/m², un peu plus élevé que dans le MIDD 1.

Surdité

Il s'agit d'une surdité neurosensorielle, bilatérale, de gravité variable, le plus souvent constante. Elle apparait vers 30-35 ans^{25,26}, plus précocement chez les patients avec un MIDD1 que les patients avec un MIDD2.

Elle est présente dans 90 % des cas^{22,25}. Elle précède la découverte du diabète dans 40 à 50 % des cas²⁶. Des antécédents maternels sont présents dans 60 à 90 % des cas²⁶.

Atteinte oculaire

L'atteinte principale est la dystrophie maculaire réticulée, anomalie spécifique du diabète mitochondrial. Il s'agit de lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien. Elle appar t entre 20 et 30 ans et s'aggrave avec le temps. L'acuité visuelle est en générale normale. Cette rétinite pigmentaire est fréquente chez les sujets caucasiens notamment fran ais^{22,26} alors qu'elle paraît rare chez les japonais²⁵.

La rétinopathie diabétique est beaucoup moins fréquente chez les caucasiens (8%) que chez les japonais (40%) ainsi qu'en comparaison aux diabétiques de type 1 et 2²¹.

Atteinte rénale

L'atteinte principale est une néphropathie mitochondriale avec hyalinose glomérulaire segmentaire et focale. Elle est présente dans 80 % des cas. L'insuffisance rénale est 4 à 6 fois plus fréquente que chez les patients diabétiques de type 1 ou 2, malgré un meilleur contrôle glycémique et tensionnel. Les patients peuvent également présenter une néphropathie diabétique, une microalbuminurie (30%), une protéinurie (15%), une néphropathie tubulo interstitielle. La fréquence de la microalbuminurie et de la protéinurie est comparable à celle des diabétiques de type 1 ou 2.

Myopathie

L'atteinte est souvent proximale, responsable de crampes, d'une fatigabilité à l'effort²⁶.

Cardiomyopathie

Les patients peuvent présenter des troubles du rythme, des troubles de la conduction, une hypertrophie ventriculaire gauche, une insuffisance cardiaque²⁶. Les patients présentent plus rarement une coronaropathie, une HTA, une dyslipidémie.

Manifestations neurologiques et neuropsychologiques

Elle peut se manifester par une paralysie oculomotrice, une ataxie cérébelleuse, une neuropathie autonome. Les patients peuvent présenter un retard mental, des troubles du comportement, de la mémoire et de la concentration, un syndrome dépressif²⁶.

Manifestations digestives

Elles se manifestent par des diarrhées ou une constipation, une pseudo-obstruction colique²¹.

d) MELAS

(1) Prévalence

Il s'agit d'une forme rare de diabète mitochondrial décrite pour la première fois en 1984 par Pavlaskis et al.

(2) Caractéristiques cliniques et biologiques

Le MELAS associe principalement une encéphalomyopathie mitochondriale, une acidose lactique et des pseudo-accidents vasculaires cérébraux. Il peut également survenir un diabète. Les patients ont leurs premiers symptômes entre 2 et 20 ans dans 70 % des cas. Il n'existe pas de traitement curatif.

On retrouve 3 critères quasi permanents :

➤ **Pseudo accidents vasculaires cérébraux**

Il s'agit d'un stress d'origine non ischémique, qui imite une ischémie sans respecter les territoires vasculaires avec fluctuation des lésions avec le temps. Les patients peuvent donc présenter une aphasie, une hémianopsie, une cécité, un déficit neurologique. En général, ces symptômes sont réversibles dans une certaine mesure mais ils peuvent récidiver et être plus sévères. Ils surviennent dans plus de 90 % des cas²⁷.

L'IRM encéphalique (séquence flair) met en évidence des signaux hyperintenses au niveau des zones atteintes comme par exemple au niveau des lobes temporaux, du cervelet. Ces anomalies disparaissent ensuite.

➤ **Encéphalopathie :**

Elle se manifeste dans plus de 90 % des cas par une crise d'épilepsie, une démence ou les deux²⁷. Les autres atteintes neurologiques possibles²⁷ sont des migraines, une perte d'audition, une dépression, des troubles cognitifs.

➤ **Acidose lactique**

Elle est présente dans plus de 90 % des cas²⁷.

Les patients peuvent présenter un diabète dans 30 % des cas²⁷. L'âge moyen au diagnostic est de 38 ans²⁷. La découverte peut se faire devant un syndrome polyuropolydipsique voire une acido-cétose²⁷, le diabète étant secondaire à un défaut d'insulino-sécrétion. Le traitement peut reposer initialement sur les règles hygiéno-diététiques associées aux sulfamides hypoglycémiants. Une insulinothérapie peut être nécessaire dès la découverte du diabète ou dans un second temps après une période sous sulfamides hypoglycémiants. Il faut éviter la metformine compte tenu le risque théorique d'acidose lactique²⁷.

e) Diagnostic

Le diagnostic moléculaire repose sur la recherche d'une mutation de l'ADN mitochondrial à partir des leucocytes sanguins. Si le résultat n'est pas concluant ou douteux, la recherche de la mutation peut être réalisée sur un échantillon urinaire ou salivaire²⁷. Il est également possible de réaliser une biopsie musculaire qui peut mettre en évidence des fibres rouges déchiquetées, en lambeaux²⁷. En effet, le pourcentage d'hétéroplasmie peut varier entre les différents tissus, la mutation pouvant être indétectable dans les leucocytes sanguins et détectable dans la biopsie musculaire²⁷, qui reste un geste invasif.

f) Traitement par coenzyme Q10

Il s'agit d'un cofacteur de la chaîne respiratoire mitochondriale, antioxydant qui diminue la toxicité des radicaux libres produits en plus grande quantité par les mitochondries défaillantes. Ce traitement permettrait une amélioration de la myopathie^{28,29}. Dans une étude de Suzuki et al³⁰, le traitement par coenzyme Q10 prévient le déficit progressif de l'insulino-sécrétion et l'aggravation de la surdité.

2. Kearn Sayre Syndrome

Ce syndrome fut décrit pour la première fois par Kearns et Sayre en 1958. Il s'agit d'une pathologie mitochondriale sévère secondaire le plus souvent à une délétion sporadique de l'ADN mitochondrial.

Il est défini par l'association³¹ d'une ophtalmoplégie chronique progressive et d'une rétinite pigmentaire. Ces deux anomalies apparaissent avant l'âge de 20 ans et peuvent être associées à des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, des anomalies cérébelleuses, une hyperprotéinorachie. Les patients peuvent présenter un diabète dans 12 à 15 % des cas, un hypogonadisme, une hypoparathyroïdie.

La biopsie du muscle squelettique met en évidence une myopathie mitochondriale typique avec des fibres rouges déchiquetées³¹.

C. Syndrome Wolfram (ou DIDMOAD)

Ce syndrome, décrit pour la première fois par Wolfram et Wagener en 1938, se définit par l'association d'un diabète, d'une atrophie optique, d'un diabète insipide central et d'une surdité. Ce syndrome est extrêmement rare (1/770 000 naissances).

1. Génétique

Ce syndrome est secondaire à une mutation du gène WFS1 identifié en 1998 et localisé sur le chromosome 4³². La transmission est autosomique récessive³³.

2. Physiopathologie

Le gène WFS1 code pour une glycoprotéine transmembranaire localisée dans le réticulum endoplasmique, la wolframine. La perte de fonction de WFS1 entraîne un stress chronique dans le réticulum endoplasmique conduisant à l'apoptose de cellules, essentiellement β pancréatiques, neuroendocrines et neuronales d'où le déclin progressif de la fonction endocrine et neurodégénérative³³.

3. Caractéristiques cliniques et biologiques

Le diabète et l'atrophie optique bilatérale sont les manifestations majeures du syndrome Wolfram. L'association de ces deux atteintes et leur survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence sont suffisantes pour établir le diagnostic.

La durée de survie sans symptômes (diabète insipide, surdité, symptôme neurologique ou psychiatrique) après le diagnostic de ce syndrome serait plus importante chez les patients avec une HbA1C < 7,5% par rapport à ceux avec une HbA1C > 7,5 %³³.

Ces patients décèdent à un âge jeune, en moyenne vers 30 ans. Leur décès peut être secondaire à une insuffisance respiratoire centrale secondaire à une atrophie cérébrale³⁴.

Diabète

Il s'agit le plus souvent de la première manifestation de ce syndrome³³. Il est diagnostiqué avant l'âge de 15 ans, en moyenne entre 6 et 11 ans selon les études^{33,35,36}. Il présente des caractéristiques cliniques similaires au diabète de type 1 mais il survient en général plus tôt³³, les auto anticorps sont rarement positifs³³, les hypoglycémies sévères sont plus fréquentes, l'acidocétose est plus rare³³. Les complications microvasculaires sont rares³⁴ avec une rétinopathie et une néphropathie diabétique dans moins de 10 % des cas³⁷.

Le traitement repose sur l'insulinothérapie avec possiblement une plus faible dose que celles rencontrées chez les patients diabétiques de type 1³⁷.

Atrophie optique

Cette atteinte est présente dans 85 % des cas et apparait en général après la découverte du diabète, entre 10 à 13 ans^{34,35}. Il s'agit fréquemment du premier symptôme neurodégénératif³³. On assiste à une aggravation progressive avec une baisse de l'acuité visuelle et une perte de la vision des couleurs.

Manifestations urologiques

Elles sont présentes dans 40 à 60 % des cas selon les études et surviennent vers l'âge de 15 ans³⁵. Il peut s'agir d'une vessie rétentionniste avec fréquemment une dilatation plus ou moins importante du haut appareil urinaire³⁸. La symptomatologie est diverse avec possible polyurie, rétention urinaire, incontinence, infections urinaires à répétition voir

épisode d'insuffisance rénale aiguë³⁸. Ces atteintes seraient secondaires à une altération primaire de l'innervation urétérale et vésicale.

Anomalies neurologiques

Elles sont présentes dans 50 % des cas et surviennent vers l'âge de 15 ans³⁵. Il peut s'agir d'une atteinte du tronc cérébral ou du cervelet (ataxie cérébelleuse, dysphagie, dysarthrie), d'une neuropathie périphérique, de trouble cognitif, d'épilepsie, d'une atrophie cérébrale ou cérébelleuse. La progression de la pathologie neuro-dégénérative serait plus rapide chez les patients ayant un diabète mal contrôlé³³.

Diabète insipide

Il est présent dans 30 % des cas et survient vers l'âge de 14-15 ans^{35,34}.

Surdité

Elle est présente dans presque 50 % des cas et survient vers l'âge de 16 ans^{35,34}.

D. Diabète néonatal

Le diabète néonatal est défini par la mise en évidence d'une hyperglycémie modérée ou sévère dans les premiers jours ou premiers mois de vie par carence en insuline. Il ne s'agit pas d'une maladie auto-immune. Le diabète néonatal est un diabète rare, touchant environ 1/400 000 naissances³⁹.

Les 3 principales anomalies génétiques sont :

- mutation du gène KCNJ11 qui code pour la sous unité KIR 6.2 du canal K⁺-ATP dépendant.
- mutation du gène ABCC8 qui code pour la sous-unité SUR 1 du canal K⁺-ATP dépendant.
- anomalie de la région chromosomique 6q24.

Deux formes cliniques ont été individualisées selon la durée de l'insulino-requ rance. Il s'agit :

- du diabète néonatal permanent qui représente 40 à 50 % des diabètes néonataux. Il survient dans les 6 premiers mois de vie, plus rarement entre 6

et 12 mois de vie⁴⁰. Il est secondaire dans 25 à 50 % des cas à une mutation du gène KCNJ11, 10 % des cas à une mutation du gène ABCC8 et 12 % des cas à une mutation du gène de l'insuline⁴¹.

- du diabète néonatal transitoire qui représente 50 à 60 % des diabètes néonataux. Il est diagnostiqué dans les 6 premiers mois de vie, en général dès la première semaine⁴², le diagnostic étant fait plus précocement que dans les formes permanentes⁴². Il disparaît en moyenne au bout de 3 mois^{42,43}. Il récidive dans plus de 50 % des cas, avec un âge moyen de récurrence de 14 ans⁴⁴, la rechute survenant le plus souvent pendant l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Il est secondaire dans 70 % des cas aux anomalies du chromosome 6q24⁴², 12 % des cas à une mutation du gène KCNJ11 et 13 % des cas à une mutation du gène ABCC8⁴¹.

Devant la découverte d'une hyperglycémie en période néonatale, il faut rechercher dans un premier temps une anomalie du chromosome 6q24 et une mutation du gène KCNJ11. Si ces recherches s'avèrent négatives, alors une mutation du gène ABCC8 peut être recherchée. Dans de très rares cas, le diabète néonatal est secondaire à une mutation du gène de la glucokinase, d'IPF1, de FOXP3.

1. Physiopathologie

Le canal K⁺ sensible à l'ATP se situe dans la membrane de la cellule β pancréatique et est formé de 4 sous unités KIR 6.2 et 4 sous unités SUR 1 (récepteur des sulfamides).

Le glucose entre dans la cellule β pancréatique à l'aide du transporteur GLUT 2 puis est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase conduisant à la production d'ATP. L'ATP produit se lie à la sous unité KIR 6.2 et entraîne la fermeture du canal K⁺-ATP dépendant, conduisant à la dépolarisation membranaire puis à l'entrée cellulaire du Ca²⁺ dans la cellule β et enfin à la sécrétion d'insuline⁴⁵. L'ADP en se liant à la sous unité SUR 1, récepteur des sulfamides, permet l'ouverture du canal K⁺ ce qui inhibe la sécrétion d'insuline^{45,46} (cf figure 4).

La mutation activatrice du gène KCNJ11 est responsable de l'absence de fermeture du canal K⁺ - ATP dépendant malgré l'élévation de la glycémie empêchant donc la libération d'insuline. Lors de la mutation activatrice du gène ABCC8, le canal potassique reste ouvert et bloque la sécrétion d'insuline.

Les canaux mutés restent sensibles aux sulfamides qui en se fixant sur la sous unité SUR 1, sont responsables de la fermeture du canal K^+ indépendamment de l'ATP et permettent donc la sécrétion d'insuline malgré la mutation de KCNJ11 ou ABCC8⁴⁵.

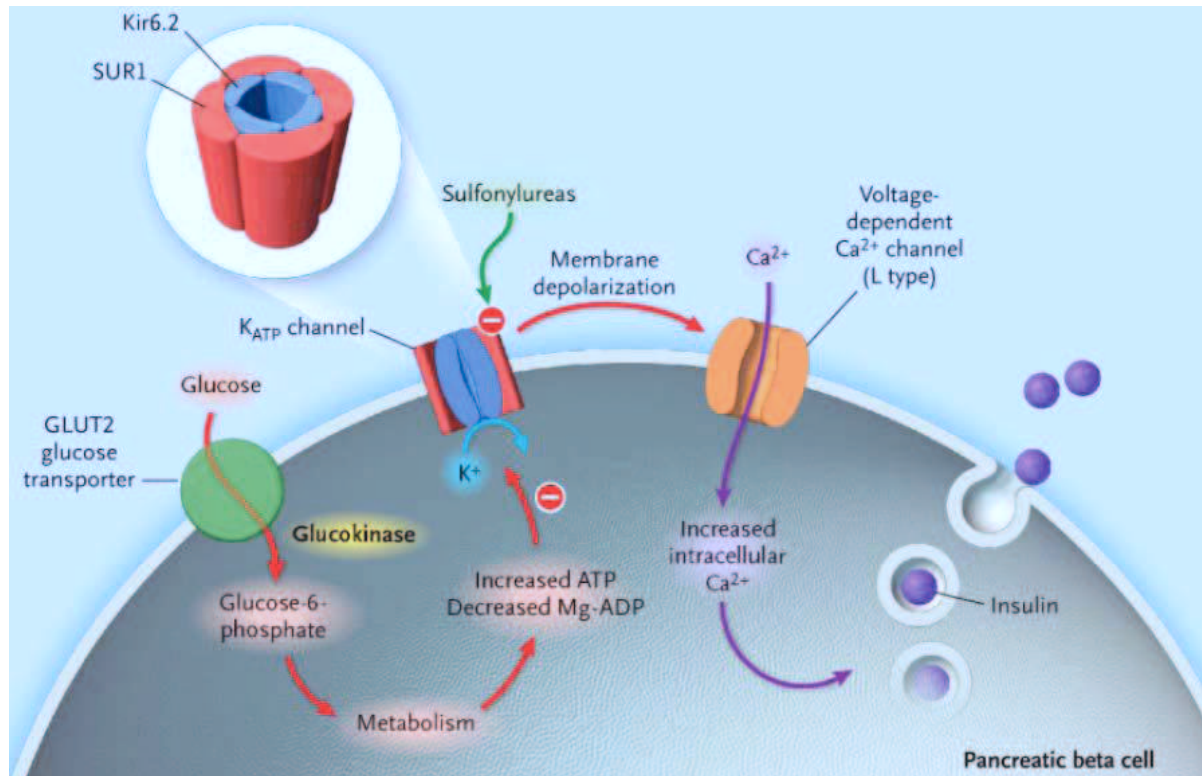


Figure 4: Représentation schématique de la cellule β pancréatique, illustrant les conséquences des mutations au sein des gènes ABCC8 et KIR 6.2 dans la sécrétion insulinaire d'après Anna L. Gloyn⁴⁵.

2. Mutation KCNJ11

a) Prévalence

Elle représente 25 à 50 % des diabètes néonataux permanents, 12 % des diabètes transitoires.

b) Génétique

Il s'agit d'une mutation activatrice hétérozygote du gène KCNJ11 qui fut identifiée pour la première fois en 2004 par Gloyn et al⁴⁵. Il s'agit dans 80 à 90 % des cas d'une mutation de novo^{12,47}. L'histoire familiale n'est donc pas toujours présente.

Cette mutation entraîne dans 90 % des cas un diabète néonatal permanent et dans 10 % des cas une forme transitoire¹².

La mutation R201H est la mutation la plus fréquente⁴⁸, responsable d'un diabète isolé^{46,49}. La mutation V59M est responsable d'un diabète fréquemment associé à des troubles neurologiques^{49,50}.

A noter que, rarement, il survient une mutation inactivatrice du gène KCNJ11 entraînant une hyperinsulinémie responsable d'hypoglycémies.

c) Caractéristiques cliniques et biologiques

Le diabète est découvert en général vers la sixième ou septième semaine de vie, le plus souvent avant l'âge de 3 mois^{46,49}. Ce diabète se manifeste par une hyperglycémie, une glycosurie, une polyurie et un risque d'acidocétose dans 30 % des cas^{12,46,48}. Le défaut d'insulino-sécrétion présent in utero est responsable d'un retard de croissance intra-utérin, d'un petit poids de naissance (2,5 à 2,8 kg en moyenne)⁴¹.

Le diabète est fréquemment isolé mais peut être associé à des troubles neurologiques dans 20 à 30 % des cas^{46,51}. Il s'agit du syndrome DEND et du syndrome DEND intermédiaire souvent associés à mutation V59M:

- Le syndrome DEND associe un retard de développement, une épilepsie généralisée précoce et un diabète néonatal⁴⁹.
- Le syndrome DEND intermédiaire associe un retard de développement moins sévère et un diabète néonatal⁴⁹.

Le dosage des anticorps anti GAD, anti IA2 est négatif^{46,50}. Le peptide C est indétectable.

d) Traitement du diabète néonatal

Le traitement par insuline a été, pendant de nombreuses années, le traitement de première intention sans que cela ne permette systématiquement d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant⁵². La découverte de mutations des gènes KIR6.2 et ABCC8 a permis

une meilleure compréhension de la physiopathologie de ce diabète avec de nouvelles perspectives de traitement. Les sulfamides ont un effet inhibiteur sur le canal potassique de la cellule β pancréatique, impliqué dans l'exocytose de l'insuline. Lorsque le récepteur aux sulfamides est muté, ce canal potassique reste ouvert et bloque la sécrétion de l'insuline. Cependant, les canaux mutés restent sensibles aux sulfamides hypoglycémiants.

Ainsi, en présence d'une mutation du gène KCNJ11, les sulfamides hypoglycémiants doivent être le traitement de première intention y compris chez les patients déjà traités par insuline. Il a été constaté un succès de l'ordre de 90 % lors du relai insuline-sulfamides hypoglycémiants avec un bon contrôle des glycémies et de l'HbA1C⁵²⁻⁵³ sans augmentation du risque d'hypoglycémie. Le peptide C qui était indétectable initialement devenait détectable avec cette classe thérapeutique.

3. Mutation ABCC8

a) Epidémiologie

Cette mutation représente 10 % des diabètes néonataux permanents et 13 % des diabètes néonataux transitoires. Ils sont plus fréquemment associés à un diabète transitoire⁵⁴.

b) Génétique

Il s'agit d'une mutation activatrice hétérozygote du gène ABCC8 qui fut identifié pour la première fois en 2006 par Babenko et al⁵⁴. Ce gène est localisé sur le chromosome 11. La transmission peut être autosomique dominante mais il peut s'agir d'une mutation sporadique notamment dans les diabètes néonataux permanents.

A noter que, rarement, il survient une mutation inactivatrice du gène ABCC8, autosomique récessive responsable d'hypoglycémies par hyperinsulinisme.

c) Caractéristiques cliniques et biologiques

Diabète

Un diabète est découvert le plus souvent dans les 6 premiers mois de vie devant un syndrome polyuro-polydipsique et plus rarement devant une acidocétose⁵⁴. Le phénotype est proche de celui secondaire à une mutation du gène KCNJ11. Ils présentent fréquemment un petit poids de naissance⁵⁵. Les anticorps anti-GAD et anti-IA2 sont négatifs⁵⁴.

Troubles neuro-musculaires

Les patients peuvent également présenter des troubles neurologiques à type de retard de développement, d'épilepsie, de faiblesse musculaire.

d) Traitement du diabète

Comme dans les diabètes néonataux secondaires à une mutation du gène KIR6.2, un meilleur équilibre glycémique est obtenu sous sulfamides hypoglycémiants que sous insuline, les canaux K^+ -ATP dépendant mutés restants sensibles aux sulfamides hypoglycémiants. Le traitement par sulfamides est donc le traitement de première intention. Plusieurs études ont montré que l'équilibre du diabète non satisfaisant sous insuline s'améliorait sous sulfamides^{42,56} même après une insulinothérapie prolongée pendant de nombreuses années.

4. Anomalie de la région chromosomique 6q24

a) Epidémiologie

Il représente 70 % des diabètes néonataux transitoires⁴².

b) Génétique

Il s'agit d'une atteinte localisée au niveau du chromosome 6q24, décrite pour la première fois en 1995. Cette anomalie est responsable de l'apparition d'un diabète néonatal transitoire.

Trois mécanismes génétiques sont mis en cause dans la genèse du diabète néonatal transitoire par anomalie de la région chromosomique 6q24. Il peut s'agir⁴³:

- d'une disomie uniparentale du chromosome 6 d'origine paternelle (les 2 copies du chromosome 6 sont héritées du père)
- d'une duplication partielle du bras long du chromosome 6 d'origine paternelle (phénomène d'empreinte parental).
- d'un défaut de méthylation de l'allèle d'origine maternelle, le patient présentant alors 2 allèles non méthylés.

Deux gènes d'origine paternelle sont surexprimés dans cette région et sont des gènes candidats pour cette maladie⁴³:

- le facteur de transcription ZAC, exprimé uniquement sur l'allèle paternel. Il contrôle l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire ainsi que le récepteur PACAP1 qui stimule la sécrétion d'insuline
- le gène HYMAI dont la fonction est inconnue.

c) Caractéristiques cliniques et biologiques

Un diabète apparaît dans les 6 premiers mois de vie mais le plus souvent dès la première semaine⁵¹. Il peut être découvert devant une polyurie, une déshydratation, une glycosurie. Les patients présentent en général un retard de croissance intra utérin et un petit poids de naissance.

En comparaison aux diabètes secondaires aux mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8, le poids est plus faible à la naissance, le diagnostic et la rémission sont plus précoces, et la récurrence est plus tardive⁴³.

Les patients peuvent également présenter une hernie ombilicale, une macroglossie⁴⁴.

Les anticorps anti-GAD, anti-IA2 sont négatifs⁴⁴.

d) Traitement

Un traitement par insuline est nécessaire à la découverte du diabète avec diminution progressive puis arrêt de l'insulinothérapie¹². Ce traitement par insuline est souvent repris lors de la réapparition du diabète qui récidive dans 50 à 60 % des cas et ce le plus souvent vers l'adolescence.

5. Mutation du gène de l'insuline

a) Epidémiologie

Il s'agit d'une cause très rare de diabète néonatal.

b) Génétique

Il s'agit d'une mutation de novo dans 75 % des cas. Des mutations hétérozygotes du gène de l'insuline ont été reliées à un diabète néonatal permanent par accumulation de la pro-insuline dans le réticulum endoplasmique des cellules β pancréatiques entraînant un stress réticulaire et la destruction des cellules β pancréatiques⁵⁷. Des mutations homozygotes responsables d'un diabète néonatal transitoire ont également été mises en évidence entraînant un défaut d'activation du gène de l'insuline.

c) Caractéristiques cliniques et biologiques

Le diabète est découvert le plus souvent dans les 6 premiers mois de vie voire même au cours de la première année⁵⁸. Le déficit insulinique peut entraîner un syndrome polyuro-polydipsique et une acidocétose⁵⁸. Les patients présentent en général un petit poids à la naissance⁵⁸.

Certains peuvent présenter, après plusieurs années d'évolution, des complications micro-vasculaires à type de rétinopathie ou de neuropathie. Ils n'ont pas d'atteinte extra pancréatique.

Les anticorps anti-GAD, anti-IA2 sont négatifs. Le peptide C peut être bas ou indétectable⁵⁸.

6. Mutation du gène de la glucokinase

Cette mutation à l'état homozygote est responsable de rares cas de diabète néonatal permanent.

E. Syndromes d'insulinorésistance avec lipodystrophie

1. Syndrome de Berardinelli-Seip ou lipodystrophie généralisée

a) Prévalence

Il s'agit d'une pathologie rare décrite chez environ 250 patients dans le monde. La prévalence serait de 1 sur 10 millions de naissance⁵⁹.

b) Génétique

Ce syndrome est secondaire dans 98 % des cas à une mutation du gène BSCL2 ou du gène AGPAT2⁶⁰. La transmission est autosomique récessive. Une consanguinité est fréquemment retrouvée^{61,62}.

Le gène AGPAT2 est localisé sur le chromosome 9q34⁶¹. Il code pour une enzyme, la 1-acyl-glycérol-3-phosphate-O-acyltransférase-2. La mutation prédomine chez des patients d'origine africaine⁶¹. La mutation fut identifiée pour la première fois en 1999⁶³.

Le gène BSCL2 est situé sur le chromosome 11q13⁶¹. Il code pour une protéine, la seipine, dont la fonction est inconnue. La mutation fut identifiée pour la première fois en 2001⁶².

D'autres mutations ont également été mises en cause exceptionnellement (CAV 1, PTRF).

c) Physiopathologie

Le gène BSCL2 code pour une protéine de fonction inconnue⁶⁴. Son expression est ubiquitaire et importante au niveau du tissu adipeux et du système nerveux central.

Le gène AGPAT2 code pour une enzyme, la 1-acyl-glycérol-3-phosphate-O-acyltransférase- 2, responsable de la synthèse de triacylglycérol et donc impliquée dans la synthèse et le stockage des triglycérides dans les adipocytes^{64,65}. Ce gène est exprimé au niveau du tissu adipeux mais pas au niveau du système nerveux central.

Dans le syndrome de Berardinelli-Seip, il existe donc une déplétion des adipocytes en triglycérides⁵⁹. Il se produit alors une synthèse et une accumulation ectopique des acides

gras dans le muscle et le foie qui sont les organes cibles de l'insuline. Cette anomalie provoque une insulino-résistance et une hyperinsulinémie.

Ces mutations sont également responsables d'un déficit endocrine du tissu adipeux en leptine et adiponectine⁵⁹. Ces 2 hormones diminuent la néoglucogenèse hépatique et améliorent la captation musculaire du glucose d'où une amélioration de l'insulinosensibilité. Elles activent l'oxydation mitochondriale des acides gras dans le muscle d'où une réduction de la surcharge lipidique et donc de la lipotoxicité musculaire.

d) Caractéristiques cliniques et biologiques

Perte du tissu adipeux et hypertrophie musculaire

Dans les lipodystrophies généralisées, le tissu adipeux (sous-cutané et péri-viscéral) est absent. Cette anomalie est présente dès la naissance ou apparaît précocement en période néo-natale⁶⁶.

En effet, on observe une perte :

- de la graisse sous cutanée au niveau de la face, du tronc, des extrémités (bras et jambes) qu'il s'agisse d'une mutation du gène BSCL2 ou AGPAT2. Il s'agit du tissu adipeux sous cutanée métaboliquement actif qui permet le stockage et la libération d'énergie⁶⁴.
- de la graisse sous cutanée au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, au niveau rétro-orbitaire, péri-articulaire, périnéale uniquement chez les patients avec une mutation du gène BSCL2. Il s'agit du tissu adipeux mécanique, métaboliquement inactif, qui a une fonction de protection⁶⁴.



Photo 1: Syndrome lipodystrophique généralisé⁶⁷

Insulino-résistance et complications métaboliques

L'insulino-résistance se développe pendant l'enfance et engendre de nombreuses complications métaboliques.

- Intolérance au glucose et diabète

La glycémie et l'insulinémie sont normales lors des premières années de vie. Les troubles glycémiques apparaissent en général pendant l'adolescence, sans cétose⁶⁶. Un diabète est présent dans 35 à 50 % des cas.

Le traitement est difficile. Il repose sur les règles hygiéno-diététiques associées aux antidiabétiques oraux et/ ou à l'insulinothérapie. La metformine peut réduire l'appétit, favoriser la perte de poids, améliorer l'insulino-sensibilité en diminuant la néoglucogenèse hépatique et en améliorant l'utilisation périphérique du glucose⁶⁸. Les glitazones peuvent également améliorer l'insulinosensibilité⁶⁸. Ces traitements sont souvent insuffisants pour contrôler l'équilibre glycémique. Une insulinothérapie même à forte dose peut ne pas suffire pour équilibrer un diabète compte tenu de l'insulino-résistance majeure.

Le syndrome de Berardinelli-Seip étant associé à un déficit en leptine, certains patients ont pu bénéficier d'un traitement par leptine dans le cadre de protocole notamment

en France. En effet, quelques études ont été réalisées ces dernières années pour juger de l'efficacité de ce traitement avec des résultats plutôt satisfaisants. Elle est efficace dès les premiers mois avec amélioration de l'insulinosensibilité, diminution de la glycémie et de l'HbA1C^{69,70,71}. On assiste à une diminution de l'HbA1C de 1,5 à 2 % en 1 an dans certaines études⁷¹, avec une HbA1C moyenne initiale supérieure à 8 %. Elle permet de plus la diminution voire l'arrêt des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline dès les premiers mois de traitement avec maintien de l'amélioration glycémique⁷¹. Son efficacité persiste plusieurs années si le traitement par leptine est maintenu.

- Hypertryglicéridémie

Elle est présente dans 80 à 100 % des cas. Elle se développe pendant l'enfance. Elle peut être sévère et se compliquer d'une pancréatite aigüe⁶⁶.

Le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques (avec en phase aigüe un régime hypocalorique, pauvre en graisse, en sucre à index glycémique élevée et en alcool) associées aux fibrates. Il faut favoriser la consommation d'acides gras polyinsaturés, d'oméga 3 (huile de poisson). Un traitement par leptine peut également être proposé. Ce traitement permet une augmentation du stockage lipidique dans le tissu adipeux et protège les tissus comme le foie et les muscles de l'excès de stockage lipidique. Elle permet une diminution des triglycérides de 60% dès 7 premiers jours, effet se maintenant à 12 mois^{69,70}. Elle permet également une diminution du LDL⁷¹.

Il faut éviter les contraceptions oestro-progestatives qui majorent l'hypertriglycéridémie⁵⁹.

- Perturbations hépatiques

Les patients peuvent présenter une hépatomégalie, une stéatose hépatique pouvant évoluer vers une cirrhose⁶⁶. La metformine améliore la stéatose hépatique⁶⁶.

- Acanthosis Nigricans⁶⁶

L'acanthosis nigricans est une lésion cutanée hyperkératosique et brunâtre prédominant au niveau des plis axillaires et du cou, donnant un aspect épais et rugueux à la peau.



Photo 2: Acanthosis nigricans⁷²

Autres manifestations

Il est possible d'observer une hyperandrogénie, un syndrome des ovaires polykystiques, des troubles des règles, une hypertrophie des organes génitaux externes, un aspect acromégale, un appétit vorace, un hypermétabolisme basal⁶⁶.

Malgré un phénotype clinique proche, les mutations du gène BSCL2 semblent plus sévères que les mutations du gène AGPAT2 avec développement plus fréquent d'un retard mental et d'une cardiopathie.

2. Lipodystrophie partielle

a) Syndrome de Dunningan

(1) Prévalence

Il s'agit d'une affection rare, décrite chez 200 patients environ. Elle survient chez 1/15 millions de patients. Il s'agit de la première cause de lipodystrophie partielle.

(2) Génétique

Ce syndrome est secondaire à une mutation du gène LMNA situé sur le chromosome 1q21, la transmission est autosomique dominante⁷³.

(3) Physiopathologie

Le syndrome de Dunningan est secondaire à une mutation du gène LMNA qui code pour les lamines A/C (filaments intermédiaires nucléaires)⁷³.

En situation physiologique, il existe une protéine SREBP1 (sterol-regulatory-element-binding-protein1) qui franchit l'enveloppe nucléaire pour jouer son rôle de facteur de transcription en se liant à PPAR-γ permettant ainsi la différenciation adipocytaire⁷⁴.

Une mutation du gène LMNA entraîne une accumulation au niveau de l'enveloppe nucléaire de pré-lamine A qui induit une séquestration de SREBP1 à ce niveau. Cette protéine SRBP1 ne peut pas activer PPAR-γ d'où un défaut de différenciation adipocytaire et de réponse à l'insuline⁷⁴. Il s'agit le plus souvent d'une mutation faux-sens responsable de la substitution de l'arginine en position 482.

Les taux circulants d'adiponectine et de leptine sont abaissés mais moins sévèrement que dans les formes généralisées de lipoatrophie.

(4) Caractéristiques cliniques et biologiques

La pénétrance est quasi complète, la sévérité est variable, plus marquée chez les femmes avec des troubles métaboliques plus sévères.

Perte du tissu adipeux et hypertrophie musculaire

Les femmes présentent une perte progressive du tissu adipeux sous cutané apparaissant au niveau de la partie inférieure du corps (membres inférieurs, fesses) puis au niveau des bras⁷⁵. Cette perte survient généralement après la puberté et est associée à une accumulation de la graisse au niveau de la tête, du cou, des creux sus claviculaire, donnant un aspect Cushingoïde⁷⁵. Elles présentent également une hypertrophie musculaire marquée au niveau des membres.

Chez l'homme, le diagnostic est moins évident car ces anomalies sont souvent absentes⁷⁵.

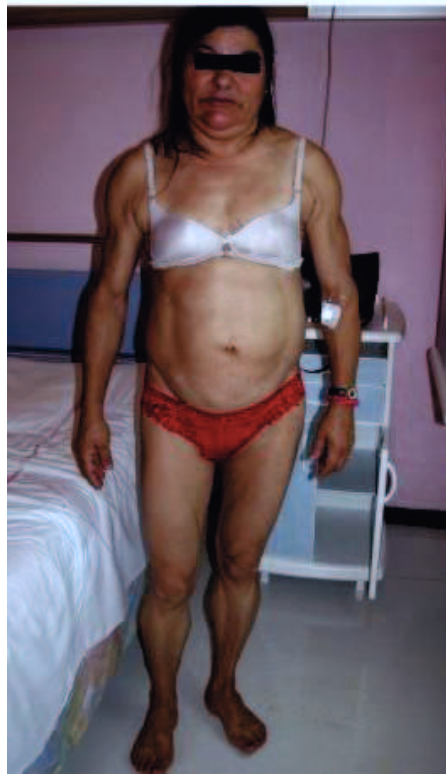


Photo 3: Syndrome de Dunningan⁷⁶

Insulino-résistance et complications métaboliques

Il existe une insulino-résistance et une hyperinsulinémie responsables de complications métaboliques.

- Intolérance au glucose et diabète

Un diabète peut apparaître vers 30-35 ans. Il n'y a pas de cétose. La prévalence est plus élevée chez les femmes (48 à 56%) que les hommes (15-18 %)⁷⁷. Elles ont un diabète plus sévère⁷⁵.

Le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques associées à un traitement médicamenteux. La metformine peut diminuer l'insulino-résistance. L'efficacité des glitazones a été montrée dans certains case-reports avec diminution de l'HbA1C de 1 à 3 % selon les études^{76,78}. De fortes doses d'insuline peuvent être nécessaires en particulier chez les femmes du fait de l'insulino-résistance. En effet, les femmes peuvent présenter un diabète déséquilibré malgré de fortes doses d'insuline alors que les hommes peuvent présenter un diabète bien équilibré sous antidiabétiques oraux⁷⁵. En ce qui concerne le traitement par leptine, toutes les études ne montrent pas la même efficacité avec dans certains cas une diminution significative mais de moins de 1 % (0,4 à 0,7 %) de l'HbA1C⁷¹.

Dyslipidémie

Les patients présentent fréquemment une hypertriglycémie avec une prévalence plus élevée chez les femmes⁷⁷ et un risque associé de pancréatite aiguë. L'hypertriglycémie est plus sévère chez les femmes⁷⁵. Le HDL est bas⁷⁷.

Le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques associées aux fibrates. Un traitement par leptine permet une diminution de l'hypertriglycémie de 60 %⁷⁹. Elle diminue également le LDL. Le HDL reste bas.

Maladie cardio-vasculaire

L'athérosclérose est précoce et sévère avec un risque majeur de coronaropathie en particuliers chez les femmes. Ils peuvent présenter une HTA.

Perturbations hépatiques

Les patients peuvent présenter une hépatomégalie, une stéatose hépatique, une cytolysé.

Acanthosis Nigricans

Autres manifestations

On peut observer une hyperandrogénie, un SOPK, un hirsutisme, une hypertrophie clitoridienne, des troubles des règles.

b) Mutation de PPAR γ

(1) Prévalence

Il s'agit d'une affection très rare. C'est la deuxième cause de lipodystrophie partielle.

(2) Génétique

Ce syndrome est secondaire à une mutation du gène PPAR- γ . La transmission est autosomique dominante.

(3) Physiopathologie

Le gène PPAR- γ code pour un facteur de transcription impliqué dans la différenciation du tissu adipeux. La mutation affecte le domaine de liaison du ligand de PPAR- γ et est donc responsable d'anomalie de différenciation adipocytaire.

(4) Caractéristiques cliniques et biologiques

Perte du tissu adipeux sous-cutané

Cette mutation est responsable d'une lipodystrophie modérée proche de celle que l'on voit dans le syndrome métabolique avec perte surtout du tissu adipeux sous cutané des membres et des fesses.

En comparaison au syndrome de Dunningan, le tissu adipeux sous cutané facio-cervical et abdominal est normal et l'hypertrophie musculaire est moins marquée.

Insulino-résistance et complications métaboliques

En comparaison au syndrome de Dunningan⁸⁰, les signes cliniques et biologiques d'insulino-résistance (acanthosis nigricans, stéatose hépatique, SOPK) sont moins importants. Le diabète débute plus précocement. L'hypertriglycéridémie est moins sévère, l'HTA sévère est plus fréquente. L'athérosclérose précoce est moins fréquente.

Le diabète et l'hypertriglycéridémie peuvent être améliorés par un traitement par leptine^{71,81}.

F. Syndrome d'insulinorésistance sans lipodystrophie : mutation du gène du récepteur de l'insuline

Les mutations du gène du récepteur de l'insuline sont responsables d'un défaut de transmission du message de l'insuline et donc d'une insulinorésistance. Elles s'expriment cliniquement sous la forme de trois syndromes de sévérité croissante : le syndrome d'insulinorésistance de type A, le syndrome de Rabson-Mendenhall et le lépréchaunisme.

1. Syndrome d'insulino-résistance de type A

Le syndrome d'insulino-résistance de type A est secondaire à une mutation du gène du récepteur de l'insuline. La transmission est autosomique dominante.

Ce syndrome est caractérisé par une triade qui comprend un hyperinsulinisme, un acanthosis nigricans et des signes d'hyperandrogénie chez la femme. Il n'y a pas d'anomalie de la répartition du tissu adipeux.

Les sujets présentent une insulino-résistance évoluant vers un diabète. Le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux (metformine, glitazone). Le bilan lipidique est peu perturbé.

L'hyperandrogénie est responsable de troubles de la fertilité.

2. Syndrome de Rabson-Mendenhall

Le syndrome de Rabson-Mendenhall est secondaire à une mutation du gène du récepteur de l'insuline.

Les patients présentent une insulino-résistance responsable d'une élévation de l'insulinémie même à jeun. Cela conduit initialement à une hypoglycémie de jeûne et une hyperglycémie post-prandiale. Il apparaît ensuite une diminution de l'insulinémie avec l'âge, responsable d'une hyperglycémie permanente évoluant vers un diabète avec parfois une acidocétose.

Le traitement du diabète est difficile, il repose sur la metformine, une insulinothérapie à forte dose. Un traitement par leptine pourrait être une alternative. Un case-report a montré

une diminution de la glycémie à jeun (de 0,6 à 1,4 g/l) et de l'HbA1C (de 0,9 à 1,3%) sous leptine. Un traitement par IGF 1 pourrait également être utilisé.

Ils présentent un retard de croissance intra-utérin et post-natal, une dysplasie dentaire, un faciès acromégaloïde, un hirsutisme, un acanthosis nigricans. Ils présentent une hypotrophie des tissus adipeux et musculaires. Le décès est précoce souvent avant la puberté.

3. Lépréchaunisme

Le lépréchaunisme est une forme sévère de syndrome d'insulino-résistance secondaire à une mutation du gène du récepteur de l'insuline. La transmission est autosomique récessive. Il s'agit d'une affection très rare avec moins de 1 cas par million de naissances. Les patients présentent un retard de croissance intra-utérin, un faciès dysmorphique, une atrophie du tissu adipeux sous-cutané et une hypotrophie musculaire.

Cette pathologie est responsable d'hypoglycémie à jeun et d'hyperglycémie post prandiale. Les patients ne présentent pas de diabète. L'espérance de vie dépasse rarement quelques mois.

G. Objectifs

Les diabètes monogéniques représentent une forme rare de diabète (< 5 %), mais le diagnostic précis est important car il permet :

- de prédire l'évolution et le risque de survenue de complications liées au diabète,
- d'adapter le suivi et la prise en charge thérapeutique,
- de proposer un dépistage aux apparentés susceptibles d'être porteur de la même anomalie génétique avec des conséquences sur le dépistage puis la prise en charge thérapeutique des autres membres de la famille.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et multicentrique, au sein de la région Poitou-Charentes, chez des individus porteurs d'un diabète monogénique. Nos objectifs étaient de:

- recenser les patients présentant un diabète monogénique au sein de la région Poitou-Charentes (Angoulême, Châtellerauld, La Rochelle, Niort, Poitiers).

- préciser les caractéristiques de ces différents diabètes :
 - âge à la découverte
 - mode de découverte (fortuite, dépistage familial, syndrome polyuro-polydipsique, acido-cétose)
 - complications micro et macrovasculaires
 - présence d'un surpoids, d'une HTA, d'une dyslipidémie
 - autres atteintes organiques secondaires à cette mutation monogénique
 - atteinte des autres membres de la famille
- faire un état des lieux de leur prise en charge thérapeutique

II. Patients et Méthode

A. Population

1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique menée sur une série de 50 patients, ayant un diabète monogénique, diagnostiqués et suivis par des diabétologues du CHU de Poitiers, des CH de Niort et de la Rochelle ainsi que par des diabétologues libéraux d'Angoulême, de Châtelleraut et de Poitiers.

2. Critères d'inclusion

Les patients inclus présentent un diabète ou une intolérance au glucose associé à une mutation d'un gène responsable d'un diabète monogénique (glucokinase, HNF 1 α , HNF4 α , HNF1 β , ABCC8, KCNJ11, mutation de l'ADN mitochondrial, gène de l'insuline, WFS1, BSCL 2, AGPAT2, LMNA, PPAR- γ , mutation du gène du récepteur à l'insuline).

3. Critères d'exclusion

Les patients présentant un diabète évocateur d'un diabète monogénique mais dont l'analyse génétique n'a pas été réalisée ou s'est avérée négative étaient exclus.

B. Méthode

1. Recueil des données cliniques

Les données ont été recueillies rétrospectivement sur consultation des dossiers médicaux. Le recueil portait sur :

- les données au diagnostic :
 - le mode de découverte (fortuite, syndrome polyuro-polydipsique, acidocétose, contexte familial),
 - le poids (kg), la taille (m), l'IMC (kg/m^2)
- les données à la dernière visite
 - poids (kg), taille (m), IMC (kg/m^2), pression artérielle (mmHg)
 - traitements du diabète (règles hygiéno-diététiques et/ou antidiabétiques oraux et/ou insuline)
 - traitements de l'HTA, de la dyslipidémie
- les complications micro et macrovasculaires secondaires au diabète
- la durée d'évolution du diabète et l'âge à l'introduction des différents traitements
- les hypoglycémies sous sulfamides,
- les atteintes organiques, associées au diabète, secondaires à l'anomalie génétique (surdité, anomalie rénale, ophtalmologique, neurologique, cardiaque, musculaire, hépatique)
- l'atteinte des membres de la famille

2. Recueil des paramètres biologiques et génétiques

Les données ont été recueillies rétrospectivement sur consultation des dossiers médicaux. Les données d'intérêt portaient sur :

- la glycémie à jeun (g/l) et l'HbA1C (%) au diagnostic
- le dosage des anticorps anti-GAD, anti-IA2

- la présence d'une mutation génétique responsable d'un diabète monogénique : gène de la glucokinase, HNF1 α , HNF1 β , HNF 4 α , mutation de l'ADN mitochondrial, KCNJ11, ABCC8, gène de l'insuline, WFS1, BSCL 2, AGPAT2, LMNA, PPAR- γ , mutation du gène du récepteur à l'insuline.
- les données de la dernière visite : glycémie à jeun (g/l), HbA1C (%), LDL (g/l), HDL (g/l), triglycéride (g/l), créatinine ($\mu\text{mol/l}$), clairance de la créatinine selon la formule MDRD (ml/min/1,73m^2), microalbuminurie (mg/l ou mg/24 h) ou protéinurie (g/24h).

Le diabète, l'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun sont définis selon les critères de l'ADA et de l'OMS :

- Le diagnostic de diabète était établi devant 2 glycémies à jeun $\geq 1,26$ g/l et/ou devant une glycémie ≥ 2 g/l à n'importe quel moment de la journée ou 2 heures après une HGPO.
- Les patients étaient définis comme intolérant au glucose devant une glycémie comprise entre 1,40 et 2 g/l 2 heures après une HGPO.
- Les patients étaient définis comme ayant une anomalie de la glycémie à jeun devant une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l associée à une glycémie $< 1,40$ g/l 2 heures après une HGPO.

C. Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en pourcentage et en moyenne (écart-type) sauf pour les variables de répartition non gaussienne où les résultats sont exprimés en médiane (interquartile). Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel STATVIEW. Les comparaisons au sein du groupe de patients diabétiques MODY 2 ont été effectuées par le test de Mann et Whitney. Pour chaque analyse, les différences ont été considérées comme statistiquement significatives si $p \leq 0,05$.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques générales

Notre série comporte 50 patients atteints d'un diabète monogénique, confirmé génétiquement, diagnostiqué et suivi en Poitou-Charentes. Nous avons pu recenser des patients atteints d'un diabète secondaire à une mutation du gène de la glucokinase, du gène HNF1 α , HNF1 β , HNF4 α , ABCC8, WFS1, LMNA et une mutation mitochondriale (cf tableau 2 et 3). Les diabètes MODY 2 et 3 sont les plus fréquents.

	N	%
MODY	41	82
MODY 2	24	48
MODY 3	12	24
MODY 5	4	8
MODY 1	1	2
MIDD	5	10
ABCC8	1	2
WOLFRAM	1	2
DUNNIGAN	2	4

Tableau 2: Proportion des différents diabètes monogéniques recensés en Poitou-Charentes

	N	%
MODY 2	24	58,5
MODY 3	12	29
MODY 5	4	10
MODY 1	1	2,5

Tableau 3: Proportion des différents diabètes MODY recensés en Poitou-Charentes

Il s'agit de patients diabétiques diagnostiqués et suivis au CHU de Poitiers, aux CH de Niort et de La Rochelle ainsi que par des diabétologues libéraux d'Angoulême, de Châtellerauld et de Poitiers (cf tableau 4). Les patients diabétiques sont suivis par leur

diabétologue de façon annuelle le plus souvent aussi bien en centre hospitalier qu'en libéral. Certains patients ont été perdu de vue dont 12 n'ont pas été vu depuis plus de 3 ans. Le patient atteint d'un syndrome Wolfram présente un diabète difficile à équilibrer et a suivi plus rapproché (3 à 4 fois par an).

	N	%
Diabétologues libéraux Angoulême	7 diabètes monogéniques : - 4 MODY 2 - 2 MODY 3 - 1 MIDD	14
Diabétologues libéraux Châtelleraut	1 diabète monogénique - 1 MODY 2	2
CH la Rochelle	3 diabètes monogéniques - 1 MODY 2 - 1 MODY 3 - 1 MIDD	6
CH Niort	13 diabètes monogéniques - 5 MODY 2 - 4 MODY 3 - 3 MODY 5 - 1 MIDD	26
CHU et diabétologues libéraux Poitiers	26 diabètes monogéniques	52
Diabétologues libéraux Poitiers	3 diabètes monogéniques - 2 MODY 2 - 1 MODY 3	6
CHU Poitiers	23 diabètes monogéniques - 11 MODY 2 - 4 MODY 3 - 1 ABCC8 - 1 MODY 5 - 2 MIDD - 1 WOLFRAM - 2 DUNINGAN - 1 MODY 1	46

Tableau 4: Origine géographique des diabètes monogéniques

B. Caractéristiques des patients présentant un diabète MODY 2

Vingt-quatre patients présentent un diabète MODY 2 secondaire à une mutation du gène de la glucokinase.

1. Au diagnostic

Les caractéristiques des patients présentant une mutation du gène de la glucokinase sont résumées dans le tableau 5.

Parmi les 24 patients, 17 patients présentent un diabète et 7 patients une intolérance au glucose. Ces anomalies de la glycémie ont été découvertes fortuitement ou dans un contexte de dépistage familial et ce avant 25 ans dans 91,7 % des cas. Ils étaient tous asymptomatiques lors du diagnostic avec un âge moyen de $15,8 \pm 8,9$ ans, une glycémie à jeun moyenne de $1,25 \pm 0,1$ g/l (1,10 à 1,49 g/l) et une HbA1C moyenne de $6,24 \pm 0,6$ % (5,1 à 7 %). Sept patients ont bénéficié d'une HGPO avec une élévation de la glycémie de moins de 3 mmol/l dans 86 % des cas (6/7).

Les anticorps anti-GAD et anti-IA2 ont été dosés chez 33 % d'entre eux (8/24) et se sont avérés négatifs chez 7 d'entre eux (87,5 %). En effet, une fille présente une augmentation des anticorps anti-GAD (35 pour normale <5) alors qu'ils sont négatifs chez son frère atteint de la même mutation.

Tous les patients présentent une histoire familiale de diabète avec atteinte d'au moins deux générations dans 100 % des cas. Le diabète est découvert de façon systématique avant l'âge de 40 ans chez les apparentés et dans 72 % des cas avant l'âge de 25 ans. Une analyse génétique a été réalisée chez au moins un des apparentés dans 71 % des cas.

	N	%	Non déterminé
Hommes/ Femmes	7/17	29/71	0
Diabète	17	71	0
Intolérance au glucose	7	29	0
Découverte fortuite/ contexte familial	24	100	0
Syndrome cardinal (syndrome polyuro-polydipsique, acidocétose)	0	0	0
Age moyen (années)	15,8 ± 8,9		0
Age ≤ 25 ans	22	91,7	0
GAJ moyenne (g/l)	1,25 ± 0,1		8
HbA1C moyenne (%)	6,24 ± 0,6		12
Positivité anticorps anti GAD	1/8	12,5	16
Diabète chez 2 générations ou plus	23	100	1
Diabète chez 3 générations ou plus	14	61	1

Tableau 5: Caractéristiques à la découverte des patients présentant une mutation du gène de la glucokinase

2. A la dernière visite

Les caractéristiques des patients à la dernière visite sont résumées dans le tableau 6.

L'âge moyen est de 35,2 ± 19,3 ans. Le poids est le plus souvent normal. Un surpoids est présent dans 27 % des cas mais aucun ne présente d'obésité.

Aucun ne présente de complication micro ni macro-vasculaire. Une dyslipidémie est présente dans 25 % des cas avec une HTA chez l'un d'entre eux.

	N	%	Non déterminé
Hommes/ Femmes	7/17	29/71	0
Age moyen (années)	35,2± 19,3		0
Durée moyenne du diabète	19,3 ± 16,4		0
GAJ moyenne (g/l)	1,3 ± 0,1		4
HbA1C moyenne (%)	6,5 ± 0,3		3
HbA1C<6,5 %	9	43	3
HbA1C < 7 %	19	90,5	3
IMC moyen (kg/m²)	22,3 ± 3,1		2
IMC ≥ 25 kg/m²	6	27	2
IMC ≥ 30 kg/m²	0	0	2
Poids moyen (kg)	60 ± 11,6		1
HTA	1	4,2	0
Dyslipidémie	6	25	0
Complications microvasculaires	0	0	0
Complications macrovasculaires	0	0	0

Tableau 6: Caractéristiques à la dernière visite des patients présentant un diabète MODY 2

L'équilibre du diabète est satisfaisant avec une glycémie à jeun moyenne de $1,3 \pm 0,1$ g/l et une HbA1C moyenne de $6,5 \pm 0,3$ %.

En ce qui concerne le traitement (cf tableau 7), 54 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules et 42 % sous antidiabétiques oraux. Un traitement par insuline n'a été nécessaire que chez certaines femmes et uniquement au cours de leur grossesse. En effet, parmi les 12 femmes ayant eu une grossesse, un traitement par insuline a été nécessaire chez 66,7 % (8/12) d'entre elles.

Parmi les patients sous antidiabétiques oraux, 30 % sont sous sulfamides hypoglycémisants, 50 % sous metformine, 20 % sous répaglinide et 10 % sous inhibiteur de la DPP4 (cf tableau 7). Deux patients ont présenté des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémisants ayant conduit à une diminution de la posologie.

	N	%	Remarque
Traitement non déterminé	1	4	
Règles hygiéno-diététiques seules	13/24	54	
Insulinothérapie	8	33,3	Uniquement au cours grossesse
Traitement par antidiabétiques oraux	10/24	42	
Metformine	5	50	HbA1C : 6,5 à 6,9 %
Sulfamide hypoglycémiant	3	30	HbA1C : 6,7 à 7,2 %
Répaglinide	2	20	HbA1C : 6,9 à 7,1 %
Inhibiteur DPP4	1	10	HbA1C : 6,7 %
Monothérapie	9	37,5	HbA1C : 6,5 et 7,1 %
Bithérapie (metformine+répaglinide)	1	4,5	HbA1C : 6,9 %

Tableau 7: Traitement à la dernière visite des patients présentant un diabète MODY2

Les patients sous règles hygiéno-diététiques seules sont significativement plus jeunes que les patients sous antidiabétiques oraux (24 ± 27 ans vs $54,5 \pm 12$ ans, $p=0,03$) et ont un diabète évoluant depuis moins longtemps ($7,5 \pm 14$ années vs $34,5 \pm 31$ années, $p=0,02$) (cf tableau 8). A noter qu'un traitement par metformine a été introduit dès le diagnostic chez deux patients âgés respectivement de 16 et 19 ans.

	Patients sous règles hygiéno-diététiques seules	Patients sous antidiabétiques oraux	p
N	13 (54%)	10 (42%)	
Age médian au diagnostic (années)	13 ± 10,2	19 ± 8	0,06
HbA1C médiane au diagnostic (%)	6,1 ± 1,05	6,5 ± 0,45	0,12
GAJ médiane au diagnostic (g/l)	1,26 ± 0,1	1,3 ± 0,12	0,15
Durée médiane d'évolution diabète (années)	7,5 ± 14	34,5 ± 31	0,02
Age médian à la dernière visite (années)	24 ± 27	54,5 ± 12	0,003
HbA1C médiane à la dernière visite (%)	6,4 ± 0,4	6,7 ± 0,6	0,37
GAJ médiane à la dernière visite (g/l)	1,28 ± 0,9	1,3 ± 0,3	0,61
IMC médian (kg/m²) à la dernière visite	20 ± 2,5	23,7 ± 3,5	0,07

Tableau 8: Caractéristiques des patients diabétiques MODY 2 sous règles hygiéno-diététiques seules / sous antidiabétiques oraux

C. Caractéristiques des patients présentant un diabète MODY 3

Douze patients présentent un diabète MODY 3 secondaire à une mutation du gène HNF 1 α .

1. Au diagnostic

Les caractéristiques des patients présentant une mutation du gène HNF1 α sont résumées dans le tableau 9.

Les patients présentent tous un diabète au diagnostic. La découverte est fortuite dans 75 % des cas et symptomatique (syndrome polyuro-polydipsique) chez une patiente, âgée de 21 ans. Le mode de découverte n'est pas précisé pour les deux autres patients.

L'âge médian est de $18 \pm 10,5$ ans (âgés de 3 à 42 ans) avec une glycémie à jeun de $1,4 \pm 0,7$ g/l. L'HbA1C n'est disponible que chez 2 patients (5,9 % chez le premier et 7 % chez le deuxième). Un des patients a pour antécédent une glycosurie découverte à la médecine du travail deux ans avant la découverte du diabète. Cette information n'est pas disponible chez les autres patients. Seuls deux patients ont bénéficié d'une HGPO. Ils présentent chacun une élévation de la glycémie de plus de 3 mmol/l, 2 heures après la charge orale en glucose.

La recherche des anticorps anti-GAD et anti-IA2 était négative chez les cinq patients dont les données étaient disponibles.

On retrouve un antécédent familial de diabète chez sept patients avec au moins deux générations atteintes (cf tableau 9). Il n'est pas précisé si les apparentés ont bénéficié de l'analyse génétique. Les données concernant le statut familial des quatre autres patients ne sont pas disponibles. L'âge d'apparition du diabète est connu chez neuf apparentés, ils sont tous âgés de moins de 40 ans.

	N	%	Non déterminé
Hommes/ Femmes	6/6	50/50	0
Découverte fortuite	9/12	75	2
Contexte familial			
Syndrome polyuro-polydipsique	1/12	8,3	2
Age médian (années)	18 ± 10,5		0
Age au diagnostic ≤ 25 ans	9	75	0
Age au diagnostic ≥ 25 ans	3	25	0
Age au diagnostic > 35 ans	1	8,3	0
GAJ médiane (g/l)	1,4 ± 0,7		8
Positivité anticorps anti-GAD, anti-IA2	0/5	0	7
Diabète chez 2 générations	3/7	43	4
Diabète chez 3 générations	4/7	57	4

Tableau 9: Caractéristiques au diagnostic des patients présentant un diabète MODY3

2. A la dernière visite

Les caractéristiques des patients à la dernière visite sont résumées dans le tableau 10.

L'âge médian est de 40 ± 21 ans avec une durée médiane d'évolution du diabète de 23,5 ± 20,5 années. L'IMC peut être augmenté avec un surpoids dans 33 % des cas.

En ce qui concerne les complications dégénératives du diabète, des complications microvasculaires sont retrouvées chez 16,6 % des patients et des complications macrovasculaires chez 33,3 % des patients. Deux patients présentent une sténose carotidienne associée chez l'un à une HTA. Deux autres patients présentent à la fois des complications micro et macrovasculaires :

- L'un des deux présente une néphropathie microalbuminurique avec insuffisance rénale ainsi qu'une sténose carotidienne bilatérale (45%) associée à une HTA et une dyslipidémie dans un contexte de tabagisme sévère, évalué à 8 paquets-année.
- Le deuxième présente une rétinopathie, une néphropathie microalbuminurique, une neuropathie sensitive ainsi qu'une AOMI et une sténose carotidienne (< 40 %). Il présente également une HTA, une dyslipidémie et un tabagisme sévère évalué à 50 PA.

	N	%	Non déterminé
Hommes/ femmes	6/6	50/50	
Age médian (années)	40 ± 21		0
Durée médiane du diabète (années)	23,5 ± 20,5		0
GAJ médiane (g/l)	1,1 ± 0,5		3
HbA1C médiane (%)	6,8 ± 1		0
HbA1C < 7 %	7	58	0
HbA1C < 6,5 %	3	25	0
IMC médian (kg/m ²)	23,4± 5,8		1
IMC ≥ 25 kg/m ²	4	33	1
IMC ≥ 30 kg/m ²	2	17	1
Poids médian (kg)	61± 21,2		1
HTA	3	25	0
Dyslipidémie	2	16,6	0
Complications microvasculaires	2	16,6	0
Complications macrovasculaires	4	33,3	0
Complications micro et macrovasculaires	2	16,6	0

Tableau 10: Caractéristiques à la dernière visite des patients présentant un diabète MODY 3

Sur le plan de l'équilibre glycémique, les résultats sont variables avec une HbA1C médiane de $6,8 \pm 1$ % (HbA1C comprise entre 5,8 à 8,3). La glycémie à jeun médiane est de $1,1 \pm 0,5$ g/l (glycémie à jeun comprise entre 0,92 à 1,52 gr/l). %).

En ce qui concerne le traitement (cf tableau 11), 8 % des patients sont sous règles hygiéno-diététiques seules, 50 % sous antidiabétiques oraux et 42 % sous insuline. Huit patients ont bénéficié d'un traitement par sulfamides hypoglycémiants avec survenue d'hypoglycémies chez 62,5 % (5/8) d'entre eux.

Un seul patient est sous règles hygiéno-diététiques seules et présente un diabète évoluant depuis 20 ans avec une HbA1C à 6 % à 28 ans.

Quatre patients sous antidiabétiques oraux présentent un diabète bien équilibré :

- Le premier patient présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 31 ans. Il est âgé de 34 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 5,8 % sous répaglinide (0,5 mg*3) (contre 5,4 % à 32 ans sous gliclazide 30 LM*1). Devant la présence d'hypoglycémie, le traitement a été remplacé à la dernière visite par un inhibiteur de la DPP4.
- La deuxième patiente présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 14 ans. Elle est âgée de 39 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 6,1 % sous metformine (1000*2) et glimépiride (1mg/jr) avec une HbA1C à 6,1 % à 39 ans (contre 7,7 % à 38 ans sous metformine et sitagliptine). Devant l'existence d'hypoglycémie, le glimépiride a été remplacé par un inhibiteur de la DPP4 à la dernière visite.
- La troisième patiente présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 15 ans. Elle est âgée de 56 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 6,1 % sous metformine (1000*2), répaglinide (2mg*3) et sitagliptine (contre 6,6 % 3 mois auparavant sous metformine (1000*2) et répaglinide 2mg*3). A noter qu'elle a bénéficié d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant permettant un très bon équilibre glycémique (HbA1C à 5,6 % à 54 ans) mais devant de nombreuses hypoglycémies malgré la diminution de la posologie, ce traitement a été arrêté.
- Le quatrième patient présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 29 ans. Il est âgé de 72 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 6,5 % sous metformine (850*2) contre 6,9 % 3 mois auparavant sous règles hygiéno-diététiques seules.

Deux autres patients sous antidiabétiques oraux présentent un diabète déséquilibré nécessitant une intensification du traitement :

- Le premier patient présente un diabète diagnostiqué à 18 ans avec introduction d'un traitement par antidiabétique oral à partir de l'âge de 46 ans. Il est âgé de 51 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 8,3 % sous metformine (700*3) et répaglinide (2mg*3). Il était auparavant sous glibenclamide et metformine avec une HbA1C à 7 % mais le traitement par sulfamide hypoglycémiant a été arrêté suite à des épisodes d'hypoglycémie.
- Le deuxième patient présente un diabète diagnostiqué à 18 ans avec introduction d'un traitement par gliclazide à partir de l'âge de 20 ans. Il est âgé de 34 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 7,2 % sous gliclazide 30 LM (3/jr). Un traitement par metformine (500*2) a alors été introduit. Il n'y a pas de notion d'hypoglycémie.

Cinq patients sont sous insulinothérapie :

- La première patiente présente un diabète diagnostiqué à 9 ans. Elle a été mise sous sulfamide hypoglycémiant jusqu'à l'âge de 32 ans (HbA1C non disponible) puis un relai par insuline a été réalisé en vue d'une grossesse et maintenu depuis avec une HbA1C à 6,9 % à 44 ans.
- Chez la deuxième patiente, le diabète a été diagnostiqué à 42 ans. Un traitement par antidiabétique oral a été instauré à partir de 49 ans, elle a été traitée initialement par glimépiride avec une HbA1C à 9 % puis par metformine, rosiglitazone et répaglinide avec une HbA1C à 12 % à 52 ans. Devant cet échec des antidiabétiques oraux, un traitement par insuline (schéma basal bolus) a été instauré à l'âge de 53 ans avec obtention d'une HbA1C à 6,8 % à l'âge de 57 ans.
- La troisième patiente a été mise sous insuline dès le diagnostic de diabète à 21 ans (basal bolus puis pompe) mais reste difficile à équilibrer avec une HbA1C à 8 % à 35 ans.
- La quatrième patiente, âgée de 25 ans, a été mise sous insuline au cours de sa grossesse, son HbA1C antérieure étant de 6 % sous règles hygiéno-diététiques seules.
- La cinquième patiente présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 16 ans. Un traitement par insuline rapide a été débuté à l'âge de 50 ans devant une HbA1C à 7,9 % associée à des glycémies post-prandiales élevées sous règles hygiéno-diététiques seules. Elle est âgée de 51 ans à la dernière visite avec une HbA1C à 7,1%. Elle a bénéficié auparavant d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant puis par répaglinide, tous les deux responsables d'hypoglycémies.

	N	%	ND
Règles hygiéno-diététiques seules	1	8	0
Insulinothérapie	5	42	0
Traitement par antidiabétiques oraux	6	50	0
Metformine	4	33	0
Sulfamide	2	16,6	0
Répaglinide	3	25	0
Sitagliptine	1	8	0
Monothérapie	3	25	0
Bithérapie	2	16,7	0
Triphthérapie	1	8,3	0

Tableau 11: Traitement à la dernière visite des patients présentant un diabète MODY 3

⋮

D. Caractéristiques des patients présentant un diabète mitochondrial

Cinq patients de notre série présentent un diabète mitochondrial secondaire à la substitution de l'Adénine par la Guanine en position 3243 de l'ADN mitochondrial.

1. Au diagnostic

Les caractéristiques des patients présentant une mutation de l'ADN mitochondrial sont résumées dans les tableaux 12 et 14.

La découverte est fortuite chez trois d'entre eux. Le quatrième présentait un syndrome polyuro-polydipsique. Le mode de découverte n'est pas connu chez le cinquième patient.

Les patients ont un âge médian au diagnostic de $33 \pm 10,5$ ans, la glycémie à jeun médiane est de $1,4 \pm 0,07$ g/l. L'HbA1C au diagnostic est élevée à 10,1 % chez le seul patient dont la valeur est disponible.

Le dosage des anticorps anti-GAD et anti-IA2 est négatif chez le seul patient dont la données est disponible.

Une histoire familiale de diabète est retrouvée chez les cinq patients de notre série sachant que deux d'entre eux sont apparentés. Il n'a pas été réalisé à priori d'analyse génétique chez les apparentés des trois autres patients.

	N	%	ND
Découverte fortuite ou contexte familial	3/5	60	1
Découverte devant SPUPD	1/5	20	1
Age médian (années)	33± 10,5		7
Age au diagnostic > 25 ans	5	100	0
Age au diagnostic >30 ans	3	60	0
Age au diagnostic > 35 ans	1	20	0
GAJ médiane (gr/l)	1,4 ± 0,07		10
Positivité anticorps anti GAD, anti IA2	0/1	0	4
Diabète chez ≥ 2 générations	5	100	0
Diabète chez ≥ 3 générations	3	60	0

Tableau 12: Caractéristiques au diagnostic des patients présentant un diabète MIDD

2. A la dernière visite

Les caractéristiques des patients à la dernière visite sont résumées dans les tableaux 13 et 14.

L'âge médian est de 47 ± 20,7 ans avec une durée médiane d'évolution du diabète de 12 ± 8,2 années. L'IMC est en général normal bas. Aucun des patients ne présentent de surpoids.

Deux patients sont hypertendus et présentent une dyslipidémie. Aucun des patients ne présentent pas de complications micro ou macrovasculaires.

En ce qui concerne l'équilibre glycémique, les résultats sont variables avec une HbA1C médiane à 7 ± 2 % (HbA1C comprise entre 5,9 et 9,3 %).

	N	%	Non déterminé
Hommes/ femmes	2/3	40/60	0
Age médian (années)	$47 \pm 20,7$		0
Durée médiane du diabète	$12 \pm 8,2$		0
GAJ médian (g/l)	$0,97 \pm 0,6$		2
HbA1C médian (%)	7 ± 2		0
HbA1C < 7 %	2	40	
HbA1C < 6,5 %	1	20	
BMI médian (kg/m ²)	$19 \pm 3,8$		0
BMI < 25 kg/m ²	5	100	
BMI < 20 kg/m ²	3	60	
Poids médian (kg)	48 ± 18		0
HTA	2	40	0
Dyslipidémies	2	40	0
Complications microvasculaires	0	0	0
Complications macrovasculaire	0	0	0

Tableau 13: Caractéristiques à la dernière visite des patients présentant un diabète MIDD

	MIDD (1)	MIDD (2)	MIDD (3)	MIDD (4)	MIDD (5)
Age au diagnostic (années)	26	29	33	35	50
HbA1C au diagnostic (%)	ND	ND	10,1	ND	ND
GAJ au diagnostic (g/l)	ND	1,4	ND	ND	1,47
Age à la dernière visite (années)	59	40	36	47	62
Durée évolution du diabète (années)	33	11	3	12	12
HbA1C à la dernière visite (%)	6,7	8,3	5,9	9,3	7
GAJ à la dernière visite (g/l)	0,94	1,73	0,97	ND	ND
IMC (kg/m²)	18,7	19	22	24	18,6

Tableau 14: Caractéristiques individuels des patients présentant un diabète MIDD

En ce qui concerne le traitement (cf tableau 15), les patients sont tous sous insuline avec un âge médian à l'introduction de $45 \pm 11,5$ ans et une durée médiane d'évolution du diabète de 10 ± 7 ans. Un seul patient bénéficie d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant en complément de l'insulinothérapie.

	N	%	Non déterminé	
Traitement par antidiabétiques oraux (glimépiride)	1/5	20	0	Interrompu chez 3
Traitement par insuline	5/5	100	0	

Tableau 15: Traitement à la dernière visite des patients présentant un diabète MIDD

3. Atteintes extra-pancréatiques

Les patients diabétiques présentant une mutation de l'ADN mitochondriale peuvent présenter des atteintes extra-pancréatiques (cf tableau 16).

Les cinq patients présentent une surdité, diagnostiquée entre 29 et 43 ans. Cette surdité a été découverte avant ou après le diagnostic de diabète. On retrouve une histoire familiale de surdité chez chacun d'entre eux.

	N	%	Non déterminé
Surdité	5/5	100	0
Pathologie rénale	2/5	40	0
Pathologie neurologique	3/5	60	0
Pathologie ophtalmologique	2/5	40	0
Pathologie cardiaque	1/5	20	0

Tableau 16: Atteintes extra-pancréatiques secondaires à la pathologie mitochondriale

E. Caractéristiques des patients présentant un diabète MODY 5

Quatre patients présentent un diabète MODY 5 secondaire à la mutation du gène HNF 1 β .

1. Au diagnostic

Les caractéristiques des patients présentant une mutation de gène HNF1 β sont résumées dans les tableaux 17 et 19.

Le diabète peut être découvert fortuitement ou devant un syndrome polyuro-polydipsique. L'âge au diagnostic est variable avec un âge médian de 26 ± 28 ans.

Les anticorps anti-GAD et anti-IA2 ont été dosés chez un patient. Ils sont négatifs.

Une histoire familiale de diabète est retrouvée chez les quatre patients de notre série sachant que deux d'entre eux sont apparentés. Il n'a pas été réalisé à priori d'analyse génétique chez les apparentés des deux autres patients.

	N	%	Non déterminé
Découverte fortuite ou contexte familial	2/4	50	0
Découverte devant syndrome polyuro-polydipsique	2/4	50	0
Age médian (années)	26 ± 28		0
Age ≤ 25 ans	2/4	50	0
Positivité Ac anti GAD, anti IA2	0/1	0	3
Diabète chez 2 générations	4	100	0

Tableau 17 : Caractéristiques à la découverte des patients présentant un diabète secondaire au MODY 5

2. A la dernière visite

Les caractéristiques des patients à la dernière visite sont résumées dans les tableaux 18 et 19.

L'âge médian est de 50 ± 15 ans avec une durée médiane d'évolution du diabète de 26 ± 28 ans.

Un seul patient présente une HTA et une dyslipidémie. Les patients ne présentent pas de complications micro ou macrovasculaires.

Parmi les quatre patients, le diagnostic et le suivi se sont déroulés pour deux d'entre eux au CHU de Poitiers et pour les deux autres au CH de Niort. Un des patients du CHU de Poitiers est suivi une à deux fois par an. Les trois autres ont été perdus de vue.

	N	%	ND
Hommes/ femmes	2/2	50/50	0
Age médian (années)	50 ± 15		0
Durée médiane évolution diabète (années)	26 ± 28		0
GAJ médiane (g/l)	1,77 ± 0,7		1
HbA1C médiane (%)	8 ± 3,8		0
HbA1C >9,5 %	2	50	0
HbA1C < 6,5 %	2	50	0
IMC médian (kg/m ²)	30,8 ± 3,8		0
IMC>25 kg/m ²	4	100	
IMC> 30 kg/m ²	3	75	
Poids médian (kg)	93 ± 14		0
HTA	1	25	0
Dyslipidémie	1	25	0
Complications microvasculaires	0	0	0
Complications macrovasculaires	0	0	0

Tableau 18: Caractéristiques à la dernière visite des patients présentant un diabète secondaire au MODY 5

	MODY 5 (1)	MODY 5 (2)	MODY 5 (3)	MODY5 (4)
Age au diagnostic (années)	10	16	36	46
HbA1C au diagnostic (%)	ND	ND	8	6
GAJ au diagnostic (g/l)	ND	ND	3,15	1,1
Age à la dernière visite (années)	52	29	49	56
Durée évolution diabète (années)	42	13	13	10
HbA1C à la dernière visite (%)	6,3	9,7	10,3	6
GAJ à la dernière visite (g/l)	1,77	ND	1,97	1,08
IMC	31,2	28,3	30,5	35,3

Tableau 19: Caractéristiques individuels des patients diabétiques MODY 5

En ce qui concerne l'équilibre glycémique, les résultats sont variables avec une HbA1C médiane de $8 \pm 3,8$ % (HbA1C comprise entre 6 et 10,3 %).

Sur le plan thérapeutique (cf tableau 20), trois patients bénéficient d'une insulinothérapie associée chez l'un d'entre eux à un traitement par analogue du GLP1. Le traitement par insuline a été introduit à des âges variables (entre 16 et 32 ans) avec un âge médian de 22 ± 15 ans. Le quatrième patient est sous règles hygiéno-diététiques seules avec une HbA1C à 6 % après 10 ans d'évolution du diabète.

	N	%	Non déterminé
Traitement par règles hygiéno-diététiques seules	1	25	0
Traitement par antidiabétiques oraux	0	0	0
Traitement par insuline seule	2	50	0
Insuline + analogue du GLP1	1	25	0

Tableau 20: Traitement des patients atteints d'un diabète MODY 5

3. Atteintes extra-pancréatiques

Les patients diabétiques MODY 5 peuvent présenter une atteinte extra-pancréatique (cf tableau 22).

Dans notre série, ils présentent tous une atteinte rénale avec insuffisance rénale (clairance MDRD comprise entre 14 et 41 ml/min/1,73m²) associée chez trois d'entre eux à une polykystose rénale. Il est également retrouvé des antécédents familiaux de pathologie rénale chez 75 % des patients.

Une des deux femmes présente une anomalie génitale.

Un patient présente une atteinte hépatique (cytolyse et cholestase) associé à un antécédent familial d'atteinte hépatique.

	N	%	Non déterminé
Atteinte rénale	4	100	0
Atteinte urogénitale	1	50	0
Atteinte hépatique	1	25	0

Tableau 21: Atteintes extra-pancréatiques secondaire au MODY 5

F. Caractéristiques d'une patiente présentant un diabète MODY1

Une patiente présente un diabète MODY 1 secondaire à une mutation du gène HNF4 α . Le diagnostic génétique a été fait au CHU de Poitiers à l'âge de 57 ans, après avoir éliminé une mutation du gène de la glucokinase et du gène HNF1 α .

1. Au diagnostic

Son diabète a été diagnostiqué à 17 ans de manière fortuite. Un traitement par sulfamide hypoglycémiant a été instauré dès le diagnostic.

Au moins deux générations successives présentent un diabète (frère, père, mère). Il n'y a pas de notion de diabète chez son fils qui n'a pas bénéficié à priori de la recherche génétique.

2. A la dernière visite

A la dernière visite, elle est âgée de 61 ans, son IMC est de 34 kg/m². Elle est suivie par une diabétologue libérale de Châtellerauld de façon annuelle.

L'équilibre de son diabète est très satisfaisant avec une HbA1C à 6,2 % et une glycémie à jeun à 1,1 g/l sous glargine (18 UI) et insuline lispro (4 à 6 UI par repas).

Le diabète est compliqué d'une rétinopathie diabétique depuis l'âge de 55 ans et associé à une HTA depuis l'âge de 56 ans.

Elle a été traitée dès le début par antidiabétiques oraux. Elle a tout d'abord bénéficié d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant seul puis un traitement par metformine a été ajouté. Après dix ans d'évolution du diabète, un traitement par insuline (schéma basal-bolus) a été introduit tout en maintenant la metformine devant une HbA1C à 11,5 %.

G. Caractéristiques d'un patient présentant un diabète secondaire à une mutation du gène ABCC8

Un patient présente un diabète secondaire à une mutation du gène ABCC8 codant pour la sous-unité SUR 1 du canal K⁺ ATP-dépendant. Devant une histoire familiale importante de diabète (diabète chez son père, son grand-père, son oncle, sa tante et sa cousine germaine), il a tout d'abord bénéficié d'une recherche de mutation du gène HNF1α et du gène de la glucokinase, recherche qui s'est avérée négative. La mutation du gène ABCC8 a été mise en évidence à l'âge de 18 ans.

1. Au diagnostic

Le diabète a été découvert de façon fortuite à 13 ans, avec une glycémie à jeun à 3g/l et une HbA1C à 10 %. Les anticorps anti-GAD et anti-IA2 étaient négatifs. Le diagnostic a été réalisé au CHU de Poitiers.

Les cinq membres diabétiques de sa famille, présentent un diabète découvert fortuitement avec un âge au diagnostic variable (de 11 à 53 ans). L'analyse génétique à la recherche d'une mutation du gène ABCC8 n'a été réalisée chez aucun d'entre eux.

2. A la dernière visite

Le patient est âgé de 18 ans à la dernière visite. Le patient était suivi au CHU de Poitiers et n'a pas été revu depuis 3 ans.

Son IMC est de 25,4 kg/m². Il ne présente pas de complications micro ni macrovasculaires.

Son HbA1C est de 10,6 % six mois après l'arrêt volontaire de l'insulinothérapie. Un traitement par metformine et glimépiride a été introduit permettant deux mois après l'introduction de ce traitement, l'obtention de glycémies à jeun comprise entre 0,8 et 1,2 gr/l sans hypoglycémie.

H. Caractéristiques d'un patient présentant un diabète secondaire à une mutation du gène WFS1

Un patient présente un syndrome de Wolfram secondaire à une mutation hétérozygote autosomique récessive du gène WFS1, mutation non décrite jusque-là. Le diagnostic génétique a été fait au CHU de Poitiers à l'âge de 21 ans. Il avait bénéficié auparavant d'une recherche de mutation de l'ADN mitochondriale, recherche qui s'était avérée négative.

1. Au diagnostic

Il présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 1 an, traité depuis le début par insuline. Les anticorps anti-GAD et anti-insuline sont négatifs. Le poids à la naissance est de 2600 grammes.

2. A la dernière visite

A la dernière visite, le patient est âgé de 26 ans, son IMC est de 28,4 kg/m². Il est suivi au CHU de Poitiers (pédiatre initialement puis diabétologue adulte) avec une consultation tous les 3 mois.

Son diabète est instable avec une glycémie à jeun à 3,38 g/l et une HbA1C à 9,5 %. Il présente des hypoglycémies fréquentes et une HbA1C systématiquement > 8 %. Son

handicap sensoriel rend l'équilibre glycémique difficile avec des hypoglycémies responsables de crises convulsives généralisées. Il est sous glargine (20 UI), insuline lispro (2UI à chaque repas) et metformine (1000*2).

Il ne présente pas de complications dégénératives du diabète. Il n'a pas d'HTA ni de dyslipidémie.

3. Atteintes extra-pancréatiques

Le patient présente plusieurs atteintes extra-pancréatiques en rapport avec son syndrome de Wolfram dont une surdité neurogène bilatérale (diagnostiquée à 7 mois), une cataracte bilatérale (diagnostiquée à 18 mois), un glaucome bilatéral (diagnostiqué à 30 mois), une neuropathie non diabétique (depuis l'âge de 30 mois) avec incoordination motrice, ataxie et aréflexie tendineuse. Il présente également une insuffisance gonadotrope et une hypothyroïdie périphérique. Il ne présente pas de diabète insipide.

I. Caractéristiques des deux patientes présentant un diabète secondaire à une mutation du gène LMNA

Deux sœurs présentent un syndrome de Dunningan secondaire à une mutation R482W de l'exon 8 du gène codant pour la lamine A/C. Le diagnostic génétique a été fait au CHU de Poitiers où elles sont suivies de façon annuelle.

L'une présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 39 ans devant une glycémie > 2 g/l 2 heures après une HGPO (75 g de glucose). Sa glycémie à jeun était à 0,93 g/l et son HbA1C à 5,5%. Elle a bénéficié initialement d'un traitement par metformine seule de l'âge de 39 ans à l'âge de 49 ans avec maintien d'une HbA1C ≤ 6,5 %. Un traitement par sulfamides hypoglycémisants a été ajouté de 50 à 55 ans devant une HbA1C à 6,7 %. Ce traitement a été remplacé par une insulinothérapie avec un schéma basal bolus à partir de l'âge de 56 ans devant une HbA1C à 8,4 %. A la dernière visite, elle est âgée de 60 ans, présente un IMC de 23,6 kg/m² et a une HbA1C à 6,7 % sous ce même traitement.

Sa sœur présente un diabète diagnostiqué à l'âge de 60 ans avec une glycémie également > 2g/l 2 heures après une HGPO (75 g glucose). Sa glycémie à jeun était à 0,91 g/l et son HbA1C à 5,9 %. Un traitement par metformine 1000 * 2 a alors été introduit. Son IMC est de 24,7 kg/ m². Elle était suivie pour une intolérance au glucose depuis l'âge de 53 ans.

Elles présentent également une HTA pour l'une depuis l'âge de 40 ans et l'autre depuis l'âge de 57 ans. Elles ont une dyslipidémie (hypertriglycémie) découverte entre 27 et 30 ans. Elles n'ont ni micro ni macro-angiopathie. Il n'y a pas d'intoxication tabagique.

Elles présentent une stéatose hépatique et un syndrome lipodystrophique partiel avec répartition abdominale des graisses et atrophie des membres supérieurs et inférieurs.

IV. DISCUSSION

Notre étude s'est intéressée à faire l'état des lieux du mode de découverte, de la prise en charge thérapeutique et de l'évolution des diabètes monogéniques dans la région du Poitou-Charentes. Nous avons pu ainsi recenser 50 patients atteints d'un diabète monogénique, diagnostic confirmé par la génétique. Parmi ces 50 patients, 48 présentent un diabète secondaire à un défaut d'insulinosécrétion (MODY 1, 2, 3, 5, diabètes mitochondriaux, syndrome Wolfram, mutation ABCC8). Les 2 autres patients présentent un syndrome de Dunningan responsable d'un diabète par défaut d'insulinosensibilité. Nous n'avons pas recensé de cas de diabète monogénique secondaire à une mutation des gènes de l'insuline, du récepteur de l'insuline, de KCN J11, de BSCL2, d'AGPAT2, de PPAR- γ . Il n'a pas été retrouvé de cas d'anomalie du chromosome 6q24.

Le diabète est une pathologie chronique qui touche environ 2,9 millions de personnes en France. Selon les données de l'agence régionale de santé, la région Poitou-Charentes comporte 1,8 millions d'habitants dont 3 % de patients diabétiques (soit 56 347 patients diabétiques). Les diabètes monogéniques correspondent à une forme rare de diabète (3 à 5% de l'ensemble des diabètes), les diabètes les plus fréquents étant le diabète de type 2 (90 % des diabètes) puis le diabète de type 1 (moins de 10 % des diabètes). Nous avons recensé 50 patients présentant un diabète monogénique ce qui représente 0,09 % des patients diabétiques de la région. Si 3 à 5 % des patients diabétiques présentent un diabète monogénique dans la région Poitou-Charentes, cela signifie que l'on aurait dû recenser non pas 50 patients mais 1690 à 2817 patients. Il est clair que ces diabètes sont fréquemment classés à tort comme diabète de type 1 ou de type 2 mais il est important de noter que le coût de l'analyse génétique est souvent un frein à la réalisation du test moléculaire notamment en libéral ce qui peut expliquer que les diabètes monogéniques soient plus fréquemment diagnostiqués en milieu hospitalier dans notre série. Il est également possible que certains patients présentant un diabète monogénique n'aient pas été recensés si leur diabète monogénique n'a pas été codé comme tel dans les différents services hospitaliers ou en libéral.

Les diabètes MODY peuvent être difficiles à diagnostiquer et sont sous-estimés. Des critères diagnostiques sensibles et spécifiques sont indispensables afin d'orienter vers la réalisation de l'analyse moléculaire. Or, comme le montre l'étude de Shield et al⁸², les critères standards de diabète MODY (âge au diagnostic < 25 ans et existence d'au moins un parent diabétique) ont une bonne spécificité (avec exclusion de 91 % des diabètes de type 1 et 2) mais une faible sensibilité (avec seulement 72 % des diabètes MODY diagnostiqués).

Shield et al⁸² ont donc cherché à proposer, chez des patients diabétiques diagnostiqués avant 35 ans, des modèles prédictifs plus sensibles tout en conservant la même spécificité. Ils ont mis en évidence des facteurs prédictifs de diabète MODY en comparaison au diabète de type 2 chez des patients diabétiques non traités par insuline les 6 premiers mois suivant le diagnostic. Ces facteurs prédictifs sont un âge plus jeune au diagnostic, un IMC et une HbA1C plus faible, un parent diabétique, le sexe féminin et ne pas être traité par insuline ou antidiabétiques oraux. Dans la tranche d'âge de 25 à 35 ans, lorsque l'on compare le groupe de patients diabétiques MODY 1 et 3 au groupe de patients diabétiques de type 2, ces critères gardent la même sensibilité et la même spécificité. Ils ont également mis en évidence des facteurs prédictifs de diabète MODY en comparaison au diabète de type 1 chez les patients diabétiques traités par insuline dès les 6 premiers mois du diagnostic. Ces facteurs prédictifs sont une HbA1C plus faible, le sexe féminin, un âge plus élevé et l'âge actuel. Le facteur prédictif le plus important est l'antécédent de diabète chez un parent avec un risque de MODY vingt-trois fois plus important chez un patient diabétique ayant au moins un parent diabétique. Ces critères ont permis une amélioration de la sensibilité (91 %) et de la spécificité (94 %). L'équation obtenue à partir de ces deux modèles est disponible sur internet (www.diabetesgenes.org) permettant une évaluation du risque de MODY chez les patients dont le diabète a été diagnostiqué avant l'âge de 35 ans.

Les diabètes MODY 2 et 3 sont les diabètes monogéniques les plus fréquents dans notre série, en accord avec les données de la littérature. En effet, les mutations du gène de la glucokinase et du gène HNF1 α sont responsables de 70 % des diabètes MODY. Le ratio entre MODY 2 et 3 varie d'un pays à l'autre en rapport avec des critères de recrutement différents. La mutation du gène HNF1 α est plus fréquente en Grande-Bretagne^{6,83} alors que la mutation du gène de la glucokinase est plus fréquente en France⁵, en Italie, en Espagne⁸⁴, en Allemagne⁸⁵. Cette prévalence plus importante de MODY 2 serait liée à la réalisation plus fréquente de tests génétiques chez les sujets jeunes notamment par des campagnes de sensibilisation utilisant les médias (journaux, radio, télévision). Dans notre série, les diabètes MODY 2 représentent 58,5 % des diabètes MODY et 48 % des diabètes monogéniques. Les diabètes MODY 3 représentent 24 % des diabètes MODY et 29 % des diabètes monogéniques. Dans les séries françaises, les diabètes MODY sont secondaires dans 50 à 60 % des cas à une mutation du gène de la glucokinase et dans 20 % des cas à une mutation du gène HNF1 α ⁸⁶. En Grande-Bretagne, les diabètes MODY sont secondaires à une mutation du gène de la glucokinase dans 12 à 32 %⁶ des cas et à une mutation du gène HNF1 α dans 52 à 70 %⁶ des cas. Les mutations des gènes HNF1 β et HNF4 α sont responsable de moins de 10 % des diabètes MODY⁶. Les mutations des gènes IPF1 et NEURO D1 représentent moins de 1 % des diabètes MODY⁶. Les diabètes néonataux

représentent 1/300 000 à 1/500 000 naissances. Les diabètes MIDD représentent 0,5 à 2 % des diabètes²³.

Il est nécessaire avant de rechercher un diabète monogénique d'éliminer un diabète de type 2 (obésité, syndrome métabolique, acanthosis nigricans, antécédent familiaux...), ainsi qu'un diabète de type 1 (positivité des anticorps anti-GAD, anti-IA2, syndrome polyuropolydipsique, cétonurie, acidocétose). Le dosage des anticorps anti-GAD et anti-IA2 est réalisé pour confirmer le diagnostic de diabète de type 1 en cas de positivité et l'éliminer en cas de négativité. En général, une des conditions pour réaliser la recherche génétique d'un diabète monogénique est la négativité de ces anticorps. Or dans notre série, les anticorps anti-GAD ont été retrouvés positifs chez un des 8 patients MODY 2 ayant bénéficié du dosage, anomalie également constatée dans la littérature. Dans l'étude de Mc Donald et al⁸⁷, les anticorps anti-GAD et anti-IA2 ont été dosés chez 227 patients MODY 2, 229 patients MODY 3, 52 patients MODY1 et 98 patients diabète de type 1. Les anticorps anti-GAD et/ou anti-IA2 sont positifs chez 82 % (80/98) des diabétiques de type 1. Ils sont par contre positifs dans moins de 1 % des cas chez les diabètes MODY (5/508) avec des anticorps anti-GAD positifs chez 3/229 (1,3 %) des MODY 3 et 2/227 (0,9 %) des MODY 2. Les anticorps anti-IA2 sont négatifs chez tous les patients MODY. Les anticorps anti-GAD sont donc exceptionnellement augmentés notamment dans les diabètes MODY.

A. MODY 2

Le diabète MODY 2 est un diabète monogénique secondaire à une mutation du gène de la glucokinase. Il s'agit d'une des causes principales de diabète monogénique, retrouvée dans notre série chez 48 % de l'ensemble des diabètes monogéniques et chez 58,5 % des patients présentant un diabète MODY. Dans l'étude allemande de Schober et al⁸⁵, parmi les 40 567 patients diabétiques diagnostiqués avant 18 ans et âgés de moins de 20 ans à la dernière visite, 96 % (38 934) présentent un DT1, 1,4 % (562) un DT2 et 0,83 % (339) un diabète évocateur par la clinique et l'histoire familial d'un diabète MODY. Parmi les patients présentant un diabète évocateur d'un MODY, 272 ont bénéficié d'une analyse génétique retrouvant dans 62 % des cas (n= 169) une mutation du gène de la glucokinase, dans 31 % des cas (n= 84) une mutation du gène HNF 1- α et dans 4 % des cas (n= 10) une mutation du gène HNF 4- α . Dans 3 % des cas, il n'est pas retrouvé de mutation (n=9 MODY X).

Dans notre étude comme dans la littérature, le diabète est le plus souvent découvert précocement avant l'âge de 25 ans, de façon fortuite ou dans un contexte de dépistage familial. En effet, dans notre série, aucun n'a présenté de signe d'insulinopénie (syndrome

polyuro-polydipsique, cétonurie, acidocétose) et 91,7 % (22/24) sont âgés de moins de 25 ans à la découverte du diabète. Le poids est le plus souvent normal. L'IMC moyen est compris entre 21 et 24 kg/m² selon les séries⁹⁻¹⁰ avec un surpoids chez seulement 18 % de nos patients.

Les patients ayant un diabète MODY 2 présentent rarement des complications micro et macrovasculaires en raison d'une hyperglycémie modérée⁸⁸. Dans la littérature, ces complications sont décrites dans moins de 5 % des cas. Dans une série de Velho et al⁸⁹, 3 % (2/65) présentent une rétinopathie proliférative diabétique, 5 % (4/78) une protéinurie et 5 % (5/96) une neuropathie. Dans une autre série de Velho et al¹⁰, les complications microvasculaires sont rares avec une rétinopathie diabétique chez moins de 4% des patients présentant un diabète depuis plus de 5 ans, une protéinurie dans 6 % des cas et une neuropathie périphérique dans 4 % des cas. Il y a peu de complications macrovasculaires du fait de l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire. De plus, une HTA est présente chez moins de 15 % des patients de plus de 35 ans et une dyslipidémie dans moins de 6 % des cas. Dans notre série, aucun des 24 patients ne présente de complication micro ni macrovasculaire avec un âge moyen à la dernière visite de 35 ans et une durée moyenne d'évolution du diabète de 19 ans. Une HTA est présente chez un seul des 24 patients. Une dyslipidémie est retrouvée chez 25 % des patients.

Les patients atteints d'un diabète MODY 2 présentent en règle générale une hyperglycémie modérée, peu évolutive avec le temps avec un diabète le plus souvent correctement équilibré sous règles hygiéno-diététiques seules. Un traitement peut être introduit mais est en général peu efficace. Les patients sont sous règles hygiéno-diététiques seules dans 70 % des cas et sous insuline dans moins de 5 % des cas. Dans notre série, les patients paraissent bénéficier plus fréquemment d'un traitement médicamenteux puisque 42% (10/24) sous antidiabétiques oraux. Les patients sous traitement sont plus âgés et ont un diabète significativement plus ancien avec une HbA1C avant l'introduction du traitement comprise entre 6,3 et 7,2 % et après l'introduction comprise entre 6,7 et 7,2 %. Les patients sous règles hygiéno-diététiques seules ont une HbA1C comprise entre 6 et 6,8 %. Aucun des patients ne bénéficie d'une insulinothérapie au long cours, un traitement par insuline n'ayant été nécessaire que chez certaines femmes dans un contexte de grossesse. Dans l'étude de Schober et al⁸⁵, les patients bénéficient plus rarement d'un traitement par antidiabétique oral mais ils sont tous âgés de moins de 20 ans avec une durée moyenne d'évolution du diabète de 1,6 an (0,3 à 3,3 ans). En effet, parmi les 169 patients présentant un diabète MODY 2, 85 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules, 7 % sous antidiabétiques oraux (3% sous sulfamide, 3 % sous metformine, 1 % sous répaglinide) et 8% sous insuline. Leur HbA1C moyenne est de 6,2 ± 0,1 % avec une HbA1C <7,5 % dans

99 % des cas. Les patients sous sulfamides n'ont pas présenté d'hypoglycémie sévère. Dans l'étude de Froguel et al⁵, parmi les 149 patients diabétiques MODY 2 âgés en moyenne de 37 ± 21 ans, 76 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules, 22 % sous antidiabétiques oraux et 2 % sous insuline.

Il est important de rechercher une histoire familiale de diabète, le plus souvent découvert fortuitement avant 25 ans. Dans notre série, deux générations sont systématiquement atteintes.

B. MODY 3

Le diabète MODY3 est un diabète monogénique secondaire à une mutation du gène HNF1- α . Il s'agit d'une des causes principales de diabète monogénique, retrouvée dans notre série chez 24 % de l'ensemble des diabètes monogéniques et chez 29 % des patients ayant un diabète MODY.

Le diabète peut être diagnostiqué précocement avant l'âge de 25 ans mais il peut être découvert plus tardivement compte tenu l'absence initiale de signes d'insulinopénie. Dans notre série, l'âge médian à la découverte du diabète est de $18 \pm 10,5$ ans avec un âge au diagnostic ≤ 25 ans chez 75 % des patients (9/12). La découverte est fortuite dans 75 % des cas (9/12) et symptomatique (syndrome polyuro-polydipsique) chez une seule patiente. Dans l'étude de Bellané-Chantelot⁹⁰, l'âge moyen au diagnostic est de 21 ans (5 à 70 ans) avec un diagnostic réalisé dans 40 % des cas après 25 ans. La découverte est fortuite chez 75% des patients et symptomatique dans 25 % des cas. Les patients présentent en général un poids normal avec un IMC moyen compris entre 22 et 25 kg/m² selon les séries^{90,88,91}. L'IMC peut être plus rarement supérieur à 25 kg/m², par exemple dans 33 % des cas dans notre série et dans 28 % des cas dans la série de Bellané-Chantelot⁹⁰.

Une HTA est retrouvée dans 13 à 33 % des cas selon les séries (13 % dans l'étude de Schober⁸⁵, 25 % dans la série de Isomaa¹³ ainsi que dans la nôtre, 33 % dans l'étude de Bellané-Chantelot⁹⁰). Une dyslipidémie est présente dans 20 à 40 % des cas selon les séries⁸⁵⁻⁹⁰ et dans 16,6 % des cas dans notre étude. Les complications sont plus fréquentes chez les patients diabétiques MODY 3 que chez les patients diabétiques MODY 2. Dans notre série, les complications microvasculaires sont présentes dans 16,6 % des cas (2/12) et les complications macrovasculaires dans 33,3 % des cas (4/12) avec une durée médiane d'évolution du diabète de $23,5 \pm 20,5$ ans et une HbA1C médiane de $6,8 \pm 1$ %. Dans l'étude d'Isomaa et al¹³, on retrouve une rétinopathie diabétique chez 47 % des patients (rétinopathie non proliférante minime dans 34 % des cas, rétinopathie diabétique non

proliférante sévère ou proliférante dans 13 % des cas), une neuropathie chez 29 % des patients, une néphropathie microalbuminurique chez 20 % des patients et une coronaropathie chez 16 % des patients. Dans cette étude, l'hyperglycémie est le principal facteur prédictif de complications microvasculaires. La durée du diabète est également un facteur prédictif du risque de rétinopathie diabétique. Cette étude retrouve une prévalence similaire de microangiopathie chez les patients MODY 3 (47 %), les patients diabétiques de type 2 (39 %) et les patients diabétiques de type 1 (63 %). La coronaropathie survient plus fréquemment chez les patients diabétiques de type 2 (33,3 %) puis chez les patients MODY 3 (16%) puis chez les patients diabétiques de type 1 (4,5 %).

En ce qui concerne le traitement, les patients présentant un diabète secondaire à une mutation du gène HNF 1- α sont traités initialement par règles hygiéno-diététiques plus ou moins associées aux antidiabétiques oraux en particuliers les sulfamides hypoglycémiants auxquels ils peuvent être très sensibles. Les patients présentent ensuite une dégradation de leur insulinosécrétion nécessitant une insulinothérapie. Dans l'étude d'Isomaa et al¹³, 33 % des patients MODY 3 sont sous règles hygiéno-diététiques seules, 30 % sous antidiabétiques oraux et 37 % sous insuline. Dans l'étude de Schober et al⁸⁵, 36 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules, 26 % sous antidiabétiques oraux (18 % sous sulfamides, 2 % sous metformine, 6 % sous répaglinide) et 45 % sous insuline (dont 17,8 % antérieurement sous sulfamide). Plusieurs études ont montré l'efficacité des sulfamides hypoglycémiants chez les patients diabétiques MODY3^{14,15}. Pearson et al¹⁴ relate le cas de 3 patients présentant une mutation du gène HNF1- α . Un traitement par sulfamide a permis d'obtenir chez le premier une HbA1C à 5,9 % onze ans après le diagnostic de diabète, chez le deuxième une HbA1C à 5,3 % treize ans après le diagnostic de diabète et chez le troisième une HbA1C à 4,6 % quatorze ans après le diagnostic de diabète. Suite à des épisodes d'hypoglycémie sous sulfamide hypoglycémiant chez le deuxième patient, les sulfamides hypoglycémiants ont été remplacés par de la metformine 500*3 responsable d'un déséquilibre de diabète avec une HbA1C à 10,3 %. Pearson et al¹⁵ ont également réalisé une étude randomisée en double aveugle, en cross over avec 1 groupe diabétique de type 2 (n = 18) et un groupe diabète secondaire à la mutation du gène HNF 1- α (n = 18). Chaque groupe a bénéficié alternativement d'un traitement par metformine seule (500 puis 1000 puis 2000 mg) et par gliclazide seul (40 puis 80 puis 80 mg* 2) pendant 6 semaines. Dans le groupe des patients diabétique secondaire à une mutation du gène HNF 1- α , l'âge moyen est de 44 $\pm$ 13 ans avec une durée moyenne d'évolution du diabète de 18,3 $\pm$ 9,2 ans. On obtient une diminution significativement plus importante de la glycémie à jeun sous gliclazide que sous metformine (diminution de 4,7 mmol/l sous gliclazide versus 0,9 mmol/l sous metformine soit une différence de 3,9 mmol/l entre les 2 traitements). La réponse aux

sulfamides est 5 fois plus importante qu'à la metformine avec une augmentation de l'insulinosécrétion. Les sulfamides hypoglycémiants peuvent être efficaces après plusieurs années d'évolution du diabète notamment sous insuline. Par exemple, dans l'étude de Shepherd et al⁹¹, le traitement par insuline a été remplacé par des sulfamides hypoglycémiants chez 34 patients diabétiques MODY 3 et par de la metformine chez un patient également diabétique MODY 3. Ce dernier avait une HbA1C initialement à 6,3 % puis à 7,2% quatre ans après le changement. En ce qui concerne le traitement par sulfamide hypoglycémiant, il a pu être poursuivi chez 24 des 34 patients (soit 71 %) permettant d'obtenir une HbA1C médiane de 6,9 % (6,3-8%) sur un suivi médian de 39 mois (17 à 90 mois). Il n'y a pas eu d'hypoglycémie sévère et 33 % (n= 8) ont eu des symptômes modérés d'hypoglycémie. Les patients remis sous insuline avaient tendance à avoir une durée de diabète plus longue que ceux qui restaient sous sulfamides hypoglycémiant (18 vs 7 ans, p=0,066). Parmi les 24 patients restant sous sulfamides hypoglycémiant, 79,5 % des cas ont des résultats satisfaisants puisque 63 % des patients (n= 15) présentent une HbA1C inférieure à 7,5 % et 16,5 % des patients (n= 4) obtiennent une HbA1C supérieure à 7,5 % mais avec une amélioration de l'HbA1C de plus de 1 %. Les résultats ne sont pas satisfaisants dans 20,5 % des cas puisque 16,5 % des patients (n= 4) présentent une HbA1C supérieure à 7,5 % sans amélioration de l'HbA1C et 4% des patients (n= 1) ont une HbA1C supérieure à 7,5 % avec une aggravation de l'HbA1C de plus de 1 %. Dans l'étude de Bellané-Chantelot⁹⁰, l'efficacité du traitement par sulfamide est maintenue plusieurs années après le diagnostic de diabète. Après un suivi de 20 ans, 45 % des patients MODY3 sont sous insuline mais 25 % d'entre eux n'ont jamais eu de sulfamide⁹⁰.

Les patients diabétiques MODY 3 sont plus fréquemment traités par antidiabétiques oraux et insuline^{88,92} que les patients MODY 2. Dans l'étude de Costa et al⁸⁸, 12 patients présentent un diabète MODY2 et 19 patients un MODY 3. Ils ne présentent pas de différence significative concernant l'âge au diagnostic (20,5 ans) et à la dernière visite (29,8 vs 38,8 ans). Parmi les 12 patients diabétiques MODY 2, 83 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules et 17 % sous antidiabétiques oraux. Aucun n'a d'insulinothérapie. Parmi les 19 patients diabétiques MODY 3, 26 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules et 74 % sous traitement médicamenteux (26 % sous antidiabétiques oraux et 48 % sous insuline). Ils présentent une différence significative au niveau de la glycémie à jeun moyenne qui est plus élevée chez les patients MODY 3 ($6,6 \pm 1,1$ mmol/l chez MODY 2 vs $7,9 \pm 2,4$ mmol/l chez MODY 3).

Il est important de rechercher une histoire familiale de diabète, le plus souvent survenue avant 35 ans. Dans notre série, tous les patients présentent deux ou trois

génération de patients diabétiques. Dans l'étude de Bellané-Chantelot et al⁹⁰, parmi les 196 patients MODY 3, 54,9 % ont un nombre de générations atteintes ≥ 3 .

C. Diabète mitochondrial

Le diabète mitochondrial est un diabète monogénique secondaire à une substitution de l'adénine par la guanine en position 3243 de l'ADN mitochondrial.

Les cinq patients de notre série présentent des caractéristiques comparables aux données de la littérature. L'âge au diagnostic du diabète est situé en moyenne entre 32 et 39 ans (35 ans dans notre série, 32 ans dans la série de Suzuki et al²⁵, 37 ans dans la série de Laloi-Michelin²², 38,8 ans dans la série de Guillausseau²⁶). L'IMC est le plus souvent inférieur à 25 kg/m² (IMC médian de 20,5 kg/m² dans notre série et 21,1 kg/m² dans la série de Laloi-Michelin²²). La découverte du diabète peut se faire de façon fortuite dans 50 à 75 % des cas (50,6% des cas dans la série de Laloi-Michelin²², 59 % des cas dans l'étude de Guillausseau et al²⁶ et 75 % des cas dans notre série) ainsi que devant un syndrome polyuro-polydipsique dans 25 à 50 % des cas (25 % des cas dans notre série, 33 % des cas dans la série de Laloi-Michelin²², 41 % des cas dans l'étude de Guillausseau²⁶, 50 % des cas dans une autre série de Guillausseau²⁴).

On retrouve fréquemment un antécédent maternel de diabète (dans 100 % des cas dans notre série, 68 % des cas dans la série de Suzuki et al²⁵, dans 73 % des cas dans la série de Guillausseau²⁶).

Sur le plan thérapeutique, les patients sont fréquemment traités initialement par règles hygiéno-diététiques seules ou antidiabétiques oraux mais une insulinothérapie est habituellement requise par la suite (dans 100 % des cas dans notre série, 86 % des cas dans l'étude de Suzuki et al²⁵, 59 % dans l'étude de Guillausseau²⁶). Une insulinothérapie est instaurée en moyenne 2 ans après le diagnostic dans l'étude de Murphy et al²¹, 3 ans après le diagnostic dans la série de Suzuki et al²⁵. Guillausseau décrit l'existence de deux types de diabète MIDD, le diabète MIDD 1 nécessitant une insulinothérapie dès le diagnostic et le diabète MIDD 2 nécessitant une insulinothérapie après 10 ans d'évolution²⁴. Dans notre série, parmi les 5 patients, un seul a été traité dès le début par insuline. Pour les 4 autres, l'insulinothérapie a été introduite 8 à 19 ans après la découverte du diabète.

Dans le cadre de la prise en charge de cette pathologie mitochondriale, quelques études ont recherché une efficacité du traitement par Coenzyme Q 10 sur les différentes atteintes du MIDD. Dans le case-report de Silvestre-Aillaud²⁸, un traitement par coenzyme Q 10 est introduit chez un patient présentant un diabète mitochondrial (MIDD). Ce patient ne

présente pas d'amélioration de l'insulinosécrétion après 6 mois de traitement mais présente une amélioration de sa myopathie. Dans l'étude de Suzuki et al³⁰, 28 patients diabétiques MIDD sont traités par Coenzyme Q10 (150 mg/jr) pendant 3 ans. On observe une concentration du peptide C significativement plus importante dans le groupe sous traitement que dans le groupe sans traitement 2 et 3 ans après l'initiation de ce traitement en faveur d'une prévention du déficit progressif de l'insulinosécrétion. Le traitement préviendrait également de l'aggravation de la surdité après 2 et 3 ans de traitement. Dans notre série, un patient a bénéficié de ce traitement permettant une amélioration de la symptomatologie musculaire mais sans effet sur l'équilibre glycémique, ce traitement n'ayant été pris que quelques mois.

Les complications micro ou macrovasculaire paraissent rares, absentes dans notre série après une durée médiane de suivi de $12 \pm 8,2$ ans (3 à 33 ans). Dans la cohorte de Laloi-Michelin²², 13% (11/84) présentent une rétinopathie diabétique, 22 % (18/82) une macroangiopathie et 37,6 % (32/85), une HTA. Dans l'étude de Guillausseau et al²⁶, 8 % (4/49) présentent une rétinopathie diabétique, 10 % une macroangiopathie (6/54) et 28 % (15/53) une HTA.

En ce qui concerne les atteintes extra-pancréatiques, les patients peuvent présenter une atteinte rénale mais il peut être difficile de distinguer une atteinte rénale secondaire au diabète ou à cette pathologie mitochondriale en l'absence de biopsie rénale. Dans notre série, 40 % des patients présentent une pathologie rénale. Dans la littérature, on retrouve une atteinte rénale dans 28 à 82 % des cas selon les séries (28 % des cas dans la série de Guillausseau (15/54)²⁶, 44 % des cas dans la série de Laloi-Michelin (37/84)²², 50 % des cas dans l'étude de Suzuki et al²⁵, 55 % des cas dans l'étude de Fukuda et al⁹³, 82 % des cas dans l'étude de Nakamura (9/11)⁹⁴). Les patients MIDD présentent une surdité dans 90 à 100% des cas (90 % des cas dans la série de Laloi-Michelin²², 92 % dans la série de Suzuki et al²⁵, 96 % des cas dans l'étude de Guillausseau²⁶ et chez tous les patients dans notre série). La dystrophie maculaire réticulée est une anomalie spécifique de cette pathologie mitochondriale. Elle est présente dans notre série dans 40 % des cas, ce qui est moins fréquent que dans les autres séries (90 % des cas dans la cohorte de Laloi-Michelin²², 86 % des cas dans la série de Guillausseau²⁶ et de Murphy²¹). Les patients peuvent également présenter une atteinte musculaire, atteinte le plus souvent proximale, responsable de crampe, d'une fatigabilité à l'effort. Elle est présente dans 60 % des cas dans notre série et dans 23 à 43%²⁶ des cas dans la littérature.

D. MODY 5

Le diabète MODY 5 est un diabète monogénique secondaire à une mutation du gène HNF1- β . Le diabète est une des manifestations principales après l'atteinte rénale⁹⁵. En effet les patients atteints d'une mutation du gène HNF 1- β présentent une atteinte rénale dans 80 à 90 % des cas⁹⁵ (kystes rénaux dans 66 à 83 % des cas^{96,95}, insuffisance rénale dans 85 à 100 % des cas^{96,97}) et un diabète dans 48 à 58 % des cas^{95,96}. Dans notre série, les 4 patients atteints d'un diabète MODY 5 présentent une insuffisance rénale avec une pathologie kystique dans 75 % des cas. Les patients présentant une mutation du gène HNF1- β peuvent également présenter des anomalies génitales ce qui est le cas chez 86 % des patients (6/7) de la série de Bellané-Chantelot⁹⁷.

En ce qui concerne les caractéristiques du diabète, le phénotype paraît variable dans et entre les familles. Le diabète peut être diagnostiqué à un âge variable, le plus souvent entre 20 et 30 ans (26 ans dans notre série ainsi que dans l'étude de Bingham et al⁹⁶, 28 ans dans l'étude de Bellané-chantelot⁹⁸). Le diabète est diagnostiqué avant 40 ans dans 75 % des cas dans notre série et dans 86 % des cas dans la série de Bellané-Chantelot⁹⁸. La découverte peut être fortuite (50 % des cas dans notre série et dans l'étude de Bellané-Chantelot⁹⁷) ou symptomatique avec un syndrome polyuro-polydipsique (50 % des cas dans notre série et dans l'étude de Bellané-Chantelot⁹⁷). Ils peuvent présenter un surpoids avec un IMC médian de 26,8 kg/m² (21,3-30,8) dans l'étude de Pearson et al⁹⁹. Dans notre série, l'IMC médian est de 30,8 $\pm$ 3,8 kg/m².

Il y a peu de données concernant les complications liées au diabète. Dans une étude de Bellané-Chantelot, aucun des huit patients ne présentent de rétinopathie ni de neuropathie diabétiques⁹⁷. Dans notre série, les patients ne présentent pas de complications micro ou macrovasculaires, la durée médiane d'évolution du diabète étant de 26 $\pm$ 28 ans. Un patient présente une dyslipidémie et une HTA.

En ce qui concerne le traitement, une insulinothérapie est le plus souvent nécessaire (chez 75 % des patients dans notre étude (3/4) et dans l'étude de Bellané-Chantelot (6/8)⁹⁷).

E. MODY 1

Le diabète MODY 1 est un diabète monogénique rare secondaire à une mutation du gène HNF4- α . Les patients diabétiques présentent un phénotype similaire aux patients diabétiques MODY 3 avec dysfonction de la cellule β pancréatique. A la différence du MODY3, on note une absence de glycosurie lorsque la glycémie est normale. Cette mutation

est beaucoup plus rare que celle de HNF 1- α et ne sera recherchée que si le phénotype du diabète est évocateur d'un diabète MODY 3 mais que la mutation de HNF 1- α est absente. Dans une étude de Pearson et al¹⁸, une mutation du gène HNF 1- α a été mise en évidence chez 44 % des patients (n=116/261). Une mutation du gène HNF 4- α a alors été recherchée chez 48 patients n'ayant pas de mutation du gène HNF 1- α et s'est avérée positive chez 29% d'entre eux (n=14). Les caractéristiques de ces 14 patients ainsi que celles de 28 apparentés présentant la même mutation ont été étudiées et comparées à celle des patients diabétiques avec mutation du gène HNF 1- α . Ils présentent des données comparables avec un âge moyen au diagnostic du diabète de 23 ans chez les patients diabétiques MODY 1 et de 20 ans chez les patients diabétiques MODY 3. L'IMC moyen des patients diabétiques MODY 1 est de 25 kg/m². Dans notre série, il n'a été recensé qu'une seule patiente atteinte d'un diabète MODY 1 avec un diabète diagnostiqué précocement avant 25 ans. Elle présente une obésité avec un IMC à 34 kg/m².

Les patients peuvent développer des complications micro et macrovasculaires. Dans un case-report de Hara et al¹⁰⁰, une femme présente un diabète MODY 1 découvert à l'âge de 29 ans et compliqué depuis l'âge de 32 ans d'une rétinopathie diabétique. Son diabète est déséquilibré sous règles hygiéno-diététiques seules ainsi que sous sulfamides hypoglycémiant avec une HbA1C à 8,7 % à 52 ans. Notre patiente présente un diabète évoluant depuis 45 ans, associé à une HTA et compliqué d'une rétinopathie diabétique.

Sur le plan thérapeutique, les patients peuvent être sensibles aux sulfamides hypoglycémiant pendant de nombreuses années puis présentent une diminution progressive de l'insulinosécrétion nécessitant le plus souvent l'instauration d'une insulinothérapie¹⁰¹. Dans l'étude de Pearson et al¹⁸, 50 % sont sous sulfamides, 40 % sous insuline et 10 % sous règles hygiéno-diététiques seules. A noter que 2 patients sont toujours sous sulfamides 33 et 34 ans après leur introduction. Deux patients ont été traités par sulfamides pendant 28 et 37 ans avant d'instaurer une insulinothérapie. Dans cette même étude, le pourcentage de patients diabétiques MODY 1 sous sulfamides hypoglycémiant et sous insuline est comparable à celui des patients diabétiques MODY 3. Dans l'étude de Schober et al⁸⁵, 50 % sont sous insuline, 30 % sous antidiabétiques oraux (dont 20 % sous sulfamides, 10 % sous glinide) et 40 % sont sous règles hygiéno-diététiques seules. La seule patiente de notre série ayant une mutation du gène HNF 4- α a bénéficié d'un traitement par antidiabétiques oraux (sulfamide hypoglycémiant et metformine) pendant 10 ans puis un schéma basal bolus a dû être instauré devant un déséquilibre de son diabète.

F. ABCC8

Le diabète est secondaire à une mutation du gène ABCC8. Il s'agit habituellement d'un diabète néonatal permanent ou transitoire, diagnostiqué le plus souvent dans les premiers mois de vie⁴² devant une hyperglycémie, un syndrome polyuro-polydipsique, une cétonurie voire une acidocétose. Dans certaines séries^{43,54}, la mutation du gène ABCC8 a également été recherchée et mise en évidence chez des patients présentant un diabète découvert à l'adolescence ou à l'âge adulte dans un contexte de diabète néonatal secondaire à une mutation de ce gène chez son enfant. Dans le case-report de Hartemann-Heurtier¹⁰², deux patients présentent un diabète secondaire à une mutation du gène ABCC8, diabète découvert devant un syndrome polyuro-polydipsique, (à 15 ans chez l'un et à 17 ans chez l'autre). Ils ont chacun un enfant ayant présenté un diabète néonatal transitoire découvert également devant un syndrome polyuro-polydipsique. Le premier patient présente un diabète non compliqué au bout de 22 ans d'évolution. Sa mère présente également un diabète diagnostiqué à l'âge de 20 ans devant un syndrome polyuro-polydipsique, sans surpoids, compliqué d'une rétinopathie et une néphropathie protéinurique après 28 ans d'évolution de son diabète. La deuxième patiente présente une rétinopathie diabétique après dix ans d'évolution de son diabète. Plusieurs membres de sa famille présentent un diabète étiqueté diabète de type 2, traité par antidiabétique oral, ayant conduit à la recherche de mutation du gène de la glucokinase et du gène HNF1 α , recherche qui s'est avérée négative.

Dans notre série, un patient présente un diabète secondaire à une mutation du gène ABCC8, diabète découvert à l'âge de 13 ans devant une histoire familiale importante de diabète. Cinq autres membres de sa famille présente un diabète mais la mutation n'a pas été recherchée. Le diabète n'a été diagnostiqué chez aucun d'entre eux en période néonatale avec un âge médian au diagnostic de 33 ans. La découverte a été à priori fortuite chez tous les patients notamment chez celui ayant la mutation. Les patients peuvent présenter un IMC normal ou un surpoids. Dans notre série, notre patient à un IMC à 25,2 kg/m².

Il existe peu de données sur le risque de complications mais il apparait que le risque augmente avec la durée et le déséquilibre du diabète. Dans notre série, le patient atteint d'une mutation du gène ABCC8 ne présente pas de complications du diabète ni d'HTA ni de dyslipidémie mais il est seulement âgé de 18 ans à la dernière visite avec une durée d'évolution de 5 ans.

Sur le plan thérapeutique, les patients sont fréquemment traités par insuline dès le début. La découverte des mutations du gène ABCC8 et KIR6.2 a permis une meilleure compréhension physiopathologique de ce diabète. Un traitement beaucoup moins

contraignant par sulfamides hypoglycémiants peut ainsi être proposé à la place de l'insuline. Plusieurs articles ont montré une efficacité de ce traitement y compris chez les patients ayant bénéficié d'une insulinothérapie pendant plusieurs années⁴² aussi bien chez les patients présentant une mutation du gène ABCC8^{55,56} que du gène KCNJ11^{103,53,55}. Dans l'étude de Rafiq et al⁵⁶, le remplacement du traitement insulinique par des sulfamides hypoglycémiants a été un succès chez 85 % (23/27) des patients présentant un diabète néonatal permanent et chez 100 % (8/8) des patients présentant un diabète néonatal transitoire. L'HbA1C médiane est de 7,2 % sous insuline et 5,5 % sous sulfamides. Chez les cinq patients pour qui des données sont disponibles plus de 6 mois après le changement de traitement, le bénéfice est maintenu (suivi jusqu'à 13 mois après le relai). Les patients, chez qui le relai avait été un échec, avaient été diagnostiqués plus tardivement (17 semaines versus 5 semaines). Dans le case-report de Hartemann-Heurtier¹⁰², deux patients présentent un diabète découvert à l'adolescence, secondaire à une mutation du gène ABCC8. Ces deux patients ont été traités initialement par insuline. Le premier patient a bénéficié d'un traitement par insuline pendant 22 ans permettant un équilibre glycémique satisfaisant. La deuxième patiente présente un diabète déséquilibré malgré l'insulinothérapie. Au bout de 10 ans d'évolution du diabète, l'HbA1C moyenne est de 8,5 %. Suite à la mise en évidence de cette mutation, le traitement par insuline a pu être remplacé par un sulfamide permettant l'obtention d'une HbA1C à 5,8 % chez le premier patient (deux ans après l'initiation de ce traitement) et à 7,3 % chez la deuxième patiente. Dans notre série, le patient présentant cette mutation présente une amélioration de l'équilibre glycémique deux mois après l'introduction d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant et metformine.

G. Syndrome Wolfram

Le syndrome Wolfram connue également sous l'acronyme DIDMOAD est secondaire à une mutation du gène WFS 1. Ce syndrome correspond à l'association d'un diabète insipide, d'un diabète sucré, d'une atrophie optique et d'une surdité.

L'existence d'un diabète dans le syndrome Wolfram est quasi permanente (dans 97% des cas (57/59) dans l'étude de Chaussenot³⁵ et 100 % des cas dans l'étude de Ganie³⁶). Le diabète est diagnostiqué précocement en général avant 15 ans (1 an dans notre série, 5,4 ans dans l'étude de Rohayem³³, 6 ans dans l'étude de Chaussenot³⁵, 8 ans dans l'étude de Cano et al³⁷ et 11 ans dans l'étude de Rigoli³⁴ et de Ganie³⁶). Il s'agit fréquemment de la première manifestation de ce syndrome (dans 86 % des cas par exemple dans l'étude de Rohayem et al³³). Dans le cas de notre patient, il s'agit de la deuxième manifestation, la

surdité ayant été diagnostiquée à l'âge de 7 mois. Le diabète peut être découvert fortuitement ou plus rarement devant une acidocétose (chez 17 % des patients (7/41) dans la série de Rohayem et al³³). Les anticorps sont le plus souvent négatifs ce qui est le cas chez notre patient.

Les complications micro et macrovasculaires sont rares. Elles sont absentes chez notre patient ainsi que dans la série de Rohayem³³. Elles sont présentes dans moins de 10% des cas dans l'étude de Cano et al³⁷. Dans cette dernière étude, 26 patients présentent un diabète secondaire au syndrome Wolfram et 52 patients présentent un diabète de type 1. La durée moyenne d'évolution du diabète est comparable entre les 2 groupes (12 ans). Parmi les 26 patients atteints d'un syndrome Wolfram, 8 % (2/26) présentent une rétinopathie non proliférante et une néphropathie microalbuminurique diabétique. Parmi les 52 diabétiques de type 1, 27% (14/52) présentent une rétinopathie (non proliférante dans 18 % des cas et proliférante dans 9 % des cas) et une néphropathie (microalbuminurique dans 8 % des cas et macroalbuminurique dans 19 % des cas) diabétique. Cette différence entre les 2 groupes n'est pas significative ($p=0,12$). La prévalence de l'HTA est similaire dans les 2 groupes (12% chez les patients diabétiques DIDMOAD et 8 % chez les DT1, $p=0,84$).

Les patients sont traités quasi systématiquement par insuline (92 % des cas dans l'étude de Rohayem et al³³) et ce dès le début ce qui est le cas de notre patient.

En ce qui concerne les atteintes extra-pancréatiques, l'atrophie optique est une atteinte fréquente, présente dans 85,5 % des cas dans l'étude de Chaussenot³⁵. Notre patient présente une cataracte et un glaucome mais sans atrophie optique. La surdité est moins fréquente, retrouvée dans 46 % des cas dans l'étude de Chaussenot³⁵ et dans 57 % des cas dans l'étude de Ganie³⁶. Elle est présente chez notre patient. La présence d'un diabète insipide est variable selon les études (29 % des cas dans l'étude de Chaussenot³⁵ et 75 % des cas dans l'étude de Rigoli³⁴). Notre patient ne présente pas cette anomalie. Il présente par contre un hypogonadisme hypogonadotrope, anomalie présente dans 30 % des cas³³.

H. Syndrome de Dunningan

Ce syndrome est secondaire à une mutation du gène LMNA responsable d'une insulino-résistance importante elle-même responsable de nombreuses complications métaboliques (diabète, HTA, hypertriglycéridémie, acanthosis nigricans...). Cette insulino-résistance et ces complications seraient plus marquées chez la femme. Dans notre série, deux sœurs présentent cette mutation. Elles présentent des caractéristiques typiques

avec un syndrome lipodystrophique partiel, un diabète (diagnostiqué à 39 ans chez l'une et 60 ans chez l'autre) précédée d'une intolérance au glucose, une HTA, une hypertriglycémie et une stéatose hépatique.

Le diabète apparaît en général après 30 ans. Dans l'étude de Haque et al¹⁰⁴, l'âge moyen d'apparition du diabète est de 30 ans chez les femmes et 34 ans chez les hommes. Les patients atteints de ce syndrome ne sont pas systématiquement diabétiques avec une prévalence plus élevée chez les femmes. En effet, un diabète est présent chez 45 à 55 % des femmes selon les études (48 % dans l'étude de Robins, 50 % dans l'étude de Garg⁷⁷, 54% dans l'étude de Haque¹⁰⁴) et plus rarement chez hommes (18 % dans l'étude de Garg⁷⁷, 17 % dans l'étude de Haque¹⁰⁴).

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, elle est présente chez 32 à 42 % des femmes (42 % dans l'étude de Haque¹⁰⁴, 41 % dans l'étude de Garg⁷⁷, 32 % dans l'étude de Robins¹⁰⁵) et chez 20 à 26 % des hommes (26 % dans l'étude de Haque¹⁰⁴, 24 % dans l'étude de Garg⁷⁷). Ici, les deux patientes présentent une HTA. Elles ne présentent pas de complications micro et macrovasculaires. Dans l'étude de Garg, 45 % des femmes et 12 % des hommes présentent des complications macrovasculaires mais cette différence après ajustement à l'âge n'est pas significative. La différence reste significative par rapport à la population normale.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, elle peut être difficile du fait de l'insulinorésistance. Dans notre série, une des patientes est restée bien contrôlée sous metformine pendant 10 ans (de 39 à 49 ans) avec une HbA1C inférieure à 6,5 %. L'équilibre glycémique s'est ensuite dégradé (HbA1C à 8,4%) conduisant à la mise sous insuline (1,5 UI/kg/jour) permettant ainsi l'obtention d'une HbA1C à 6,7 % à 60 ans. En ce qui concerne la deuxième patiente, le diabète est apparu plus tardivement à 60 ans (précédée d'une intolérance au glucose depuis l'âge de 53 ans) avec une HbA1C à 5,9 % sous traitement par metformine (1000*2). La metformine permettrait une amélioration de l'insulinosensibilité en diminuant la néoglucogénèse hépatique et en améliorant l'insulino-sensibilité. Certaines études ont montré une efficacité des glitazones chez les patients diabétiques avec mutation du gène LMNA. C'est le cas notamment dans deux case-reports. Dans le premier case-report⁷⁸, il s'agit d'une patiente présentant un diabète découvert à l'âge de 53 ans associé à une hypertriglycémie. Après quinze ans d'évolution de son diabète, son HbA1C est à 10% sous insuline (240 UI/24h). L'introduction d'un traitement par rosiglitazone (8mg/jr) a permis un meilleur équilibre glycémique avec diminution de l'HbA1C à 7,4 %. Après deux ans de suivi sous rosiglitazone, le bénéfice est conservé et s'accompagne également d'une diminution des triglycérides qui passent de 13,7 à 4,5 mmol/l. Dans le second case-report⁷⁶, un traitement par pioglitazone a été introduit chez une patiente diabétique depuis l'âge de 46

ans, traitée auparavant par insuline (4,2 UI/kg) et metformine (3 g/jour). Cette modification thérapeutique a permis une amélioration de l'équilibre glycémique avec diminution des doses d'insuline. En effet, l'HbA1C est passé de 7,8 % à 5,2% sous pioglitazone et insuline (3UI/kg). Ce diabète est associé à une HTA et une hypertryglicéridémie. Le traitement par pioglitazone et fibrates a également permis une diminution des triglycérides, passant de 5,9g/l à 3,2 g/l. Comme le montre ces deux case-report, un traitement par insuline même à forte dose peut ne pas suffire pour équilibrer le diabète du fait de cette insulino-résistance parfois majeure.

Un autre traitement, dont l'efficacité est discutée dans les syndromes lipodystrophiques partiels, est la leptine. Cette hormone est produite normalement par le tissu adipeux et sa concentration est diminuée dans les syndromes lipodystrophiques généralisés et partiels. Dans la série de Park et al⁷⁹ où six patients atteints d'un syndrome de Dunningan bénéficient d'un traitement par leptine (0,08 mg/kg en 2 injections par jour), il n'est pas observé de modification significative de l'HbA1C à un an alors que la glycémie à jeun s'améliore significativement (passe de $1,9 \pm 0,26$ gr/l à $1,51 \pm 0,15$ gr/l ($p= 0,006$)) en rapport avec une amélioration de l'insulinosensibilité. On constate également une augmentation de la concentration plasmatique de leptine, une diminution du poids de 1,9 kg ($p=0,032$), de l'IMC de $0,6$ kg/m² ($p=0,024$). On observe une diminution de 65 % des triglycérides, une diminution du LDL sans modification du HDL. Dans l'étude de Simha et al¹⁰⁶, le traitement par leptine (0,08 mg/kg/jour en 2 injections sous-cutanées) n'entraîne pas de changement significatif sur la glycémie à jeun et l'HbA1C avec malgré tout une augmentation de l'insulinosensibilité. On observe une diminution significative des triglycérides (- 17 à - 19 %), du poids (- 2,4 à - 5,3 %) et de la masse grasse (-11,7 à - 12,3 %). L'efficacité du traitement par leptine paraît donc limitée sur le plan du diabète. Ce traitement semble plus efficace dans les lipodystrophies généralisées. Par exemple, dans une série d'Ebihara et al⁷⁰ où sept patients présentent un syndrome lipodystrophique généralisé et sont traités par leptine, on observe une diminution significative dès le septième jour de la glycémie à jeun (qui passe de 1,72 à 1,13 gr/l) et des triglycérides (qui passent de 7 à 1,78 gr/l). A 4 mois, les traitements par antidiabétiques oraux ou insuline ont pu être arrêtés chez six d'entre eux et les antidiabétiques oraux ont pu être diminués chez le septième patient. Chez les patients poursuivant le traitement à 36 mois, le contrôle de la glycémie à jeun, de l'HbA1C et des triglycérides se maintient.

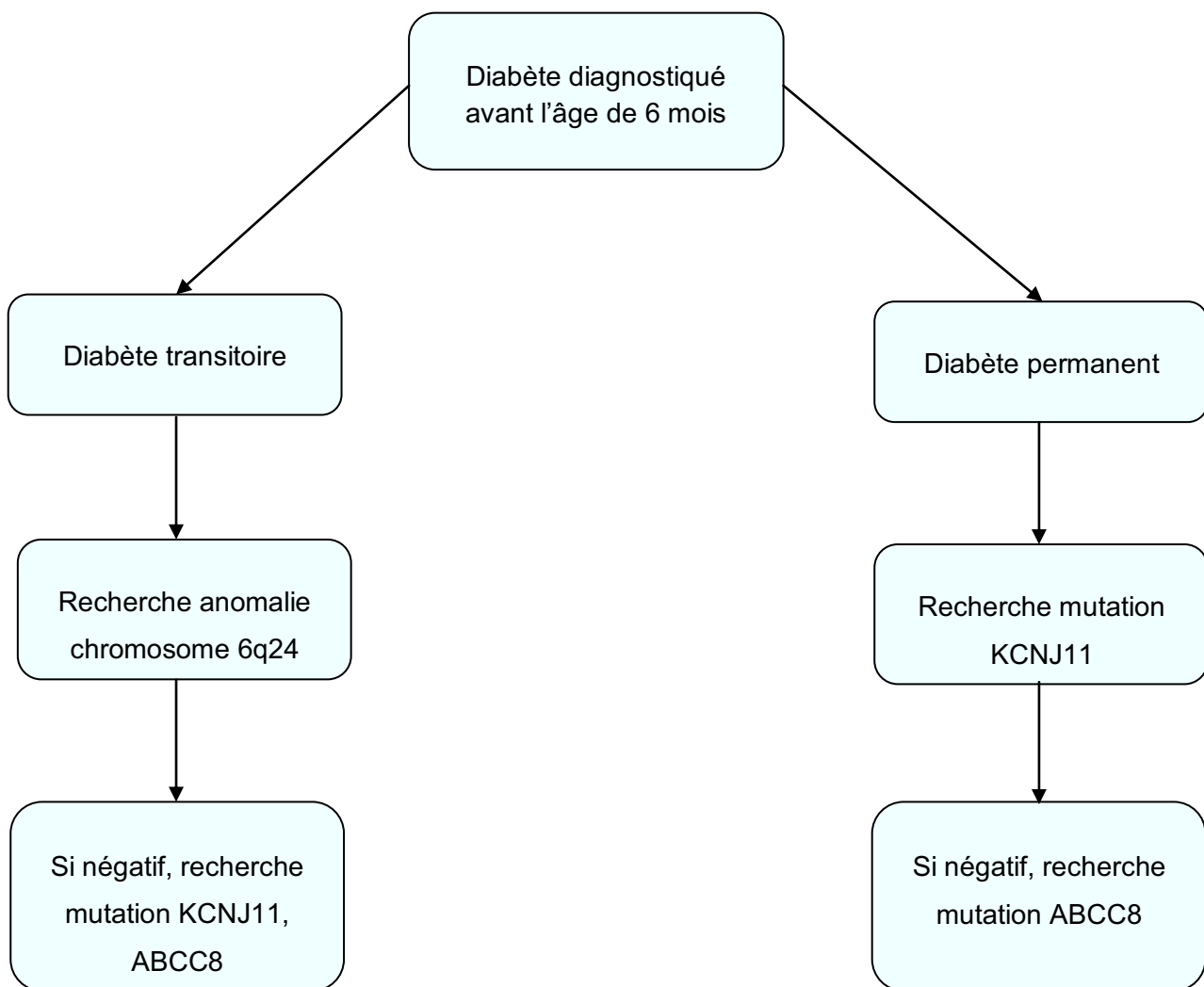
V. CONCLUSION

Les diabètes monogéniques résultent de mutations responsables d'un défaut primaire de l'insulinosécrétion ou de l'insulinosensibilité. Ils correspondent à une forme rare de diabète (2 à 5 % des diabètes) pouvant donc rendre le diagnostic difficile. Ils sont insuffisamment recherchés et probablement sous-évalués car fréquemment classés à tort comme diabète de type 1 ou diabète de type 2. Or le diagnostic précis est important car ces sous-groupes ont une réponse aux traitements et une évolution de l'hyperglycémie différente en comparaison aux diabètes de type 1 et 2. Le diagnostic moléculaire précis permet de connaître le mécanisme physiopathologique et ainsi proposer un traitement adapté. Il permet de prédire l'évolution du diabète, de rechercher les manifestations extra-pancréatiques spécifiques associées au diabète et de proposer un dépistage aux apparentés. Un interrogatoire précis est donc nécessaire à la recherche d'éléments d'orientation comme une atteinte extra-pancréatique (surdité, atteinte rénale, ophtalmologique, neuromusculaire, cardiologique), des antécédents familiaux de diabètes, de pathologie rénale, de surdité. Certaines atteintes extra-pancréatiques peuvent apparaître après le diabète rendant le diagnostic plus difficile.

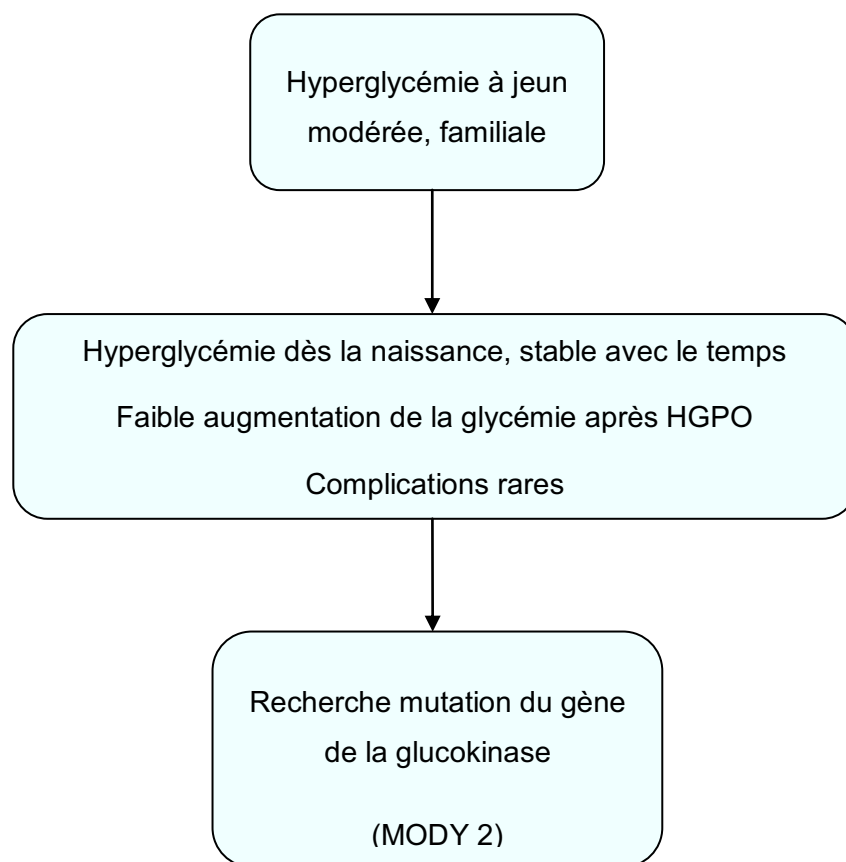
Le diabète MODY n'est pas une simple entité, il s'agit d'un groupe hétérogène de diabète causé par la mutation de gènes jouant un rôle important dans le développement de la fonction β cellulaire. Le diabète MODY fut défini par Tattersall et Fajans en 1974 comme un diabète avec un âge au diagnostic < 25 ans, une correction de l'hyperglycémie sans insuline au moins initialement, l'absence d'acidocétose et une transmission sur un mode autosomique dominant. Le risque de cette définition est de ne pas diagnostiquer un certain nombre de ces diabètes MODY notamment ceux dont le diabète a été diagnostiqué après 25 ans. Une telle définition est donc à utiliser avec précaution. Sept gènes responsables de diabètes MODY ont déjà été décrits. Chez 20 à 40 % des patients diabétiques présentant un phénotype MODY, aucune anomalie génétique n'est retrouvée. Ces différents sous-types présentent un phénotype hétérogène puisqu'ils diff  rent par l'âge de début du diabète, le niveau d'hyperglycémie, la réponse au traitement, les complications du diabète et les manifestations extra-pancréatiques.

Un diabète monogénique doit être recherché dans différentes situations.

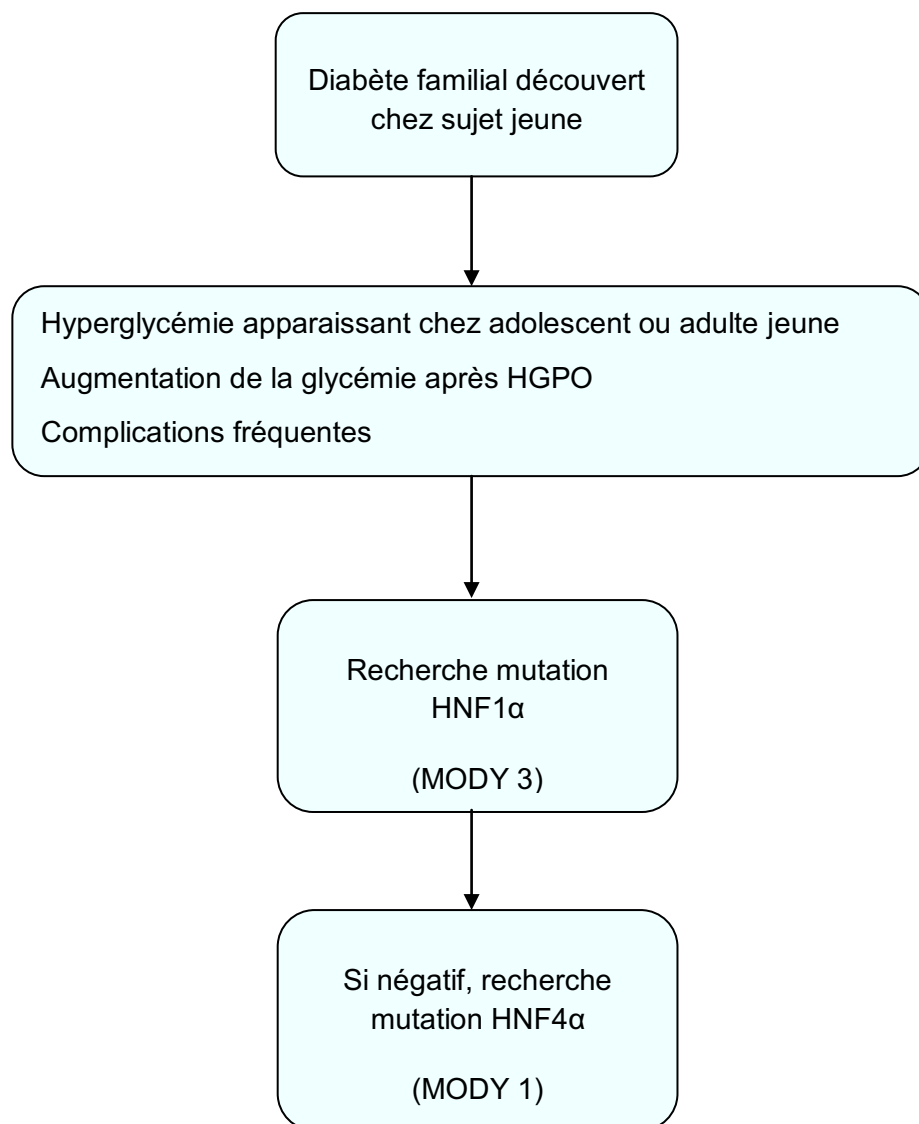
Il doit être recherché devant un diabète néonatal diagnostiqué dans les 6 voire 12 premiers mois de vie, associés des anticorps négatifs. Les anomalies génétiques qui seront recherchées en priorité seront une mutation du gène KCNJ11 (notamment en cas de manifestations neurologiques), du gène ABCC8 ainsi qu'une anomalie de la région chromosomique 6q24 (notamment en cas de macroglossie). Cette dernière anomalie ne sera recherchée que devant un diabète néonatal transitoire. En cas de négativité, il pourra être recherché une mutation du gène de l'insuline, du gène de la glucokinase, du gène HNF1 β , du gène IPF1, anomalies génétiques exceptionnellement observées.



Un diabète monogénique doit être recherché devant une hyperglycémie familiale modérée à jeun, asymptomatique au diagnostic, apparaissant à un âge relativement jeune (avant 30 ans), se détériorant peu avec le temps, avec une faible augmentation de la glycémie après une hyperglycémie provoquée orale. Devant ces anomalies, il faut rechercher une mutation du gène de la glucokinase (MODY2). Les patients présentant cette mutation présentent rarement des complications et un traitement par règles hygiéno-diététiques seules est le plus souvent suffisant.

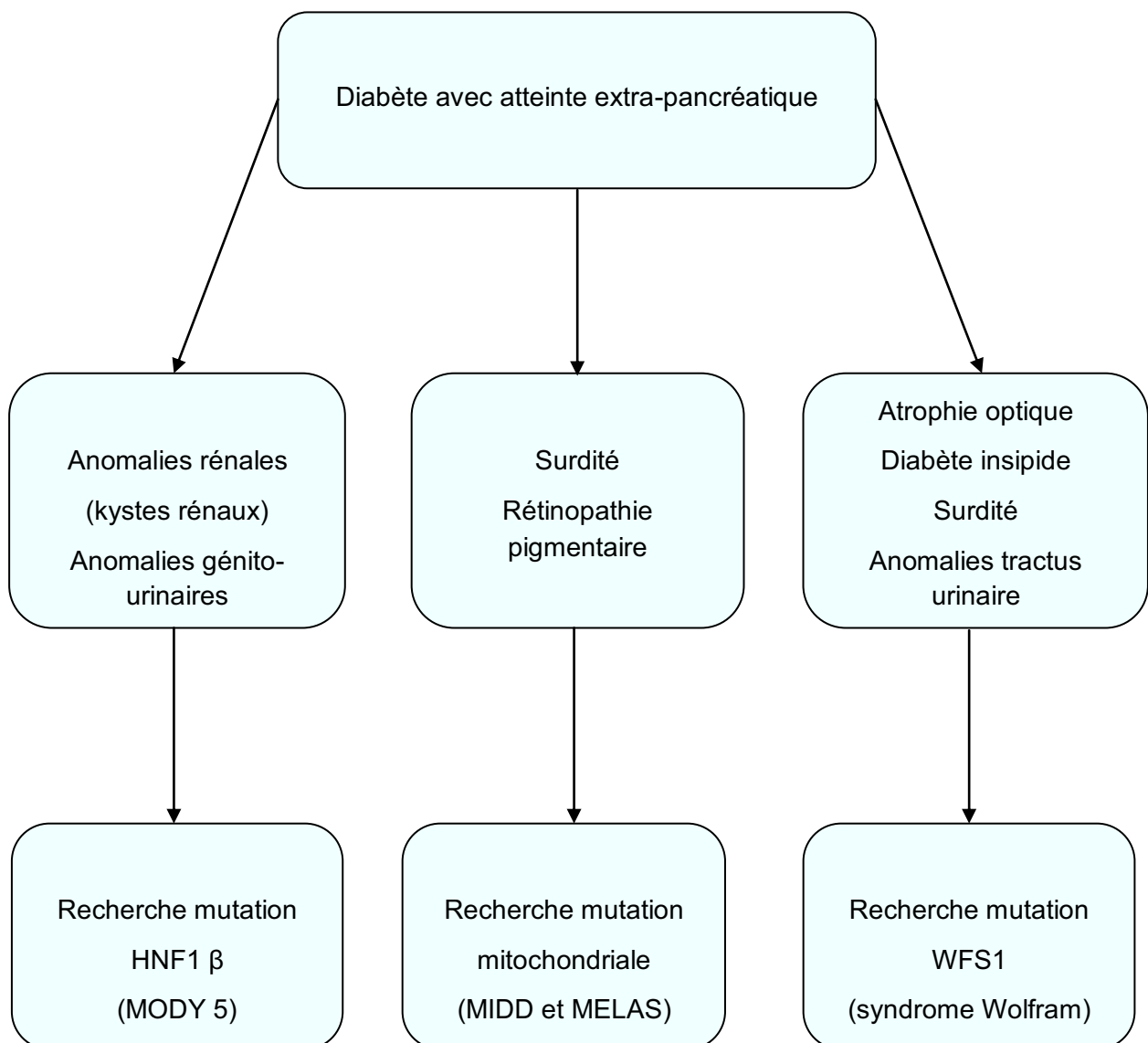


Un diabète monogénique doit être recherché devant une histoire familiale de diabète diagnostiqué à un âge jeune, non systématiquement avant 25 ans, qui ne correspond pas à un diabète de type 1 ou de type 2. On recherchera dans un premier temps une mutation du gène HNF1- α (MODY3). Si cette recherche s'avère négative, il sera nécessaire de rechercher une mutation du gène HNF4- α (MODY1) qui est responsable d'un diabète avec un phénotype comparable à celui du MODY3. Si cette recherche est également négative, on pourra éventuellement rechercher une mutation d'IPF1, CEL, NEURO D1, ABCC8, KCNJ11... En ce qui concerne les MODY 1 et 3, le diabète est découvert le plus souvent fortuitement et se complique avec l'évolution. En général, il ne nécessite pas d'insulinothérapie initialement et est sensible aux sulfamides avec un risque d'hypoglycémie.

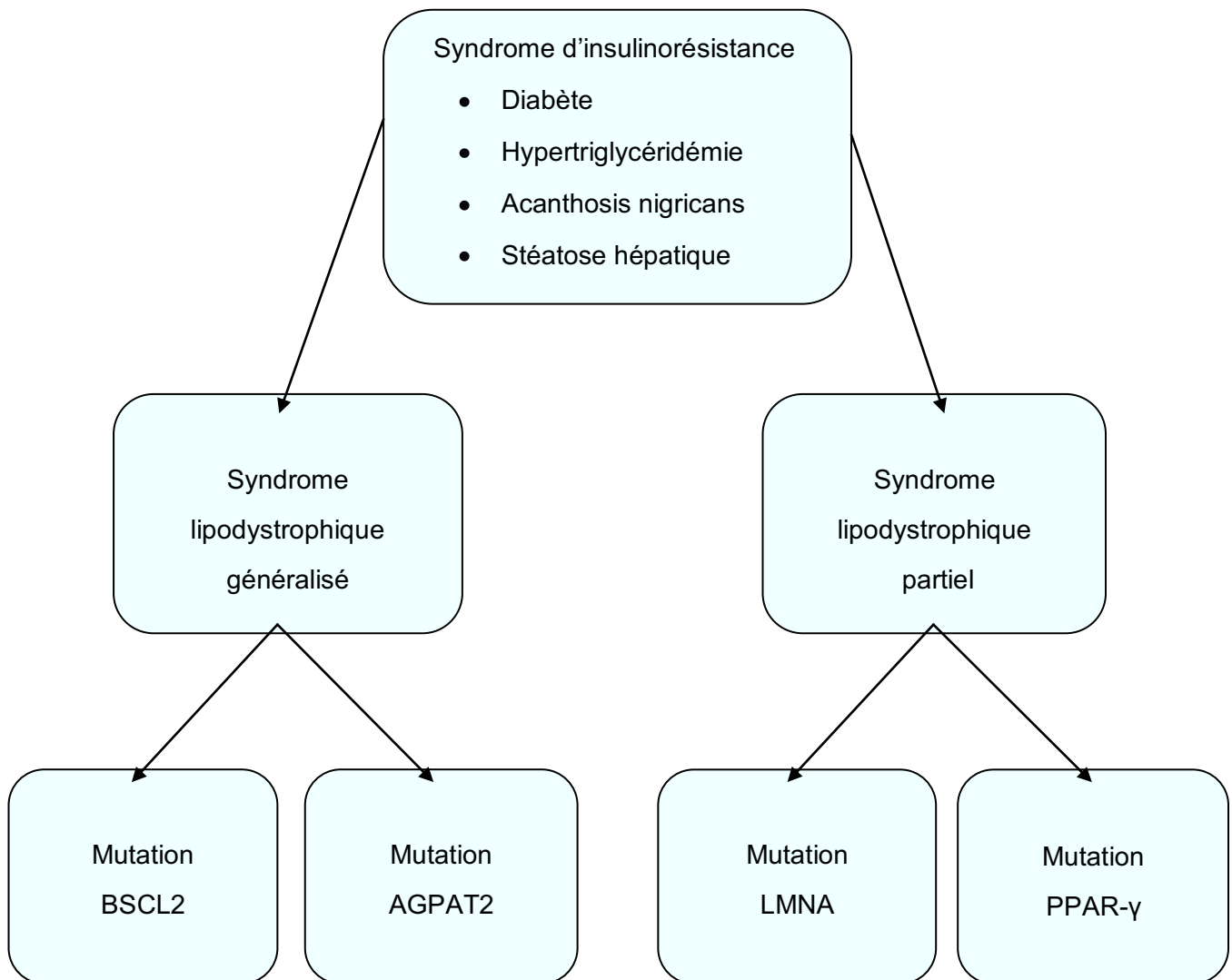


Un diabète monogénique devra être recherché devant un diabète associé à une atteinte extra pancréatique :

- Une mutation du gène HNF1- β sera recherchée devant un diabète familial associé à une atteinte rénale (kystes rénaux, insuffisance rénale) et à des anomalies génitales. A noter qu'une histoire familiale de diabète ou de maladies rénales n'est pas indispensable au diagnostic.
- Une mutation de l'ADN mitochondrial sera recherchée devant un diabète familial de transmission maternelle associé à une surdité, une rétinopathie pigmentaire, une pathologie rénale, cardiaque, neuro-musculaire.
- Une mutation du gène WFS1 sera recherchée devant un diabète survenant à un âge jeune, associé à une atrophie optique, un diabète insipide, une surdité, des anomalies rénales, neurologiques.



Un diabète monogénique devra être recherché devant un syndrome lipodystrophique associé à des signes d'insulinorésistance (acanthosis nigricans, hypertriglycémie, stéatose hépatique). On recherchera une mutation des gènes BSCL2 et AGPAT2 devant un syndrome lipodystrophique généralisé et une mutation des gènes LMNA et PPAR- γ devant un syndrome lipodystrophique partiel.



VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, et al. [Diagnosis and classification of diabetes mellitus: the new criteria]. *Diabetes Metab.* 1999;25(1):72-83.
2. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10 Suppl 12:33-42.
3. Chèvre JC, Hani EH, Boutin P, et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the existence of other MODY genes. *Diabetologia.* 1998;41(9):1017-1023.
4. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, et al. Investigating maturity onset diabetes of the young. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(2):67-74.
5. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(10):697-702.
6. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010;53(12):2504-2508.
7. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 1992;356(6365):162-164.
8. Giuffrida FMA, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(4):318-326.
9. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* 2002;45(3):427-435.
10. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia.* 1997;40(2):217-224.
11. Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, et al. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat. Genet.* 1995;9(4):418-423.
12. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7(3):171-185.
13. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia.* 1998;41(4):467-473.
14. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet. Med.* 2000;17(7):543-545.
15. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362(9392):1275-1281.
16. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature.* 1996;384(6608):458-460.

17. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-553.
18. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48(5):878-885.
19. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat. Genet.* 1997;17(4):384-385.
20. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat. Genet.* 1992;1(5):368-371.
21. Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet. Med.* 2008;25(4):383-399.
22. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(8):3025-3030.
23. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(4):200-213.
24. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). *Diabetes Metab.* 2004;30(2):181-186.
25. Suzuki S, Oka Y, Kadowaki T, et al. Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese: maternal inheritance and mitochondria-related complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003;59(3):207-217.
26. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 2001;134(9 Pt 1):721-728.
27. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1142:133-158.
28. Silvestre-Aillaud P, BenDahan D, Paquis-Fluckinger V, et al. Could coenzyme Q10 and L-carnitine be a treatment for diabetes secondary to 3243 mutation of mtDNA? *Diabetologia*. 1995;38(12):1485-1486.
29. Suzuki Y, Taniyama M, Muramatsu T, et al. Diabetes mellitus associated with 3243 mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation: clinical features and coenzyme Q10 treatment. *Mol. Aspects Med.* 1997;18 Suppl:S181-188.
30. Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, et al. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation. *Diabetologia*. 1998;41(5):584-588.
31. Laloi-Michelin M, Virally M, Jardel C, et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab.* 2006;32(2):182-186.

32. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat. Genet.* 1998;20(2):143-148.
33. Rohayem J, Ehlers C, Wiedemann B, et al. Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1503-1510.
34. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin. Genet.* 2011;79(2):103-117.
35. Chaussenot A, Bannwarth S, Rouzier C, et al. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann. Neurol.* 2011;69(3):501-508.
36. Ganie MA, Laway BA, Nisar S, et al. Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India. *Diabet. Med.* 2011;28(11):1337-1342.
37. Cano A, Molines L, Valéro R, et al. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2327-2330.
38. Benchekroun A, Nouini Y, Iken A, et al. [Wolfram syndrome. Report of 3 cases]. *Prog. Urol.* 2001;11(6):1292-1297.
39. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes.* 2004;53(10):2719-2722.
40. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia.* 2011;54(7):1693-1701.
41. Støy J, Greeley SAW, Paz VP, et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: a United States experience. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(5):450-459.
42. Patch AM, Flanagan SE, Boustred C, Hattersley AT, Ellard S. Mutations in the ABCC8 gene encoding the SUR1 subunit of the KATP channel cause transient neonatal diabetes, permanent neonatal diabetes or permanent diabetes diagnosed outside the neonatal period. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9 Suppl 2:28-39.
43. Flanagan SE, Patch A-M, Mackay DJG, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2007;56(7):1930-1937.
44. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, et al. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes.* 2000;49(8):1359-1366.
45. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(18):1838-1849.
46. Slingerland AS, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding Kir6.2 alter fetal and postnatal growth and also cause neonatal diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(7):2782-2788.

47. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*. 2005;54(9):2503-2513.
48. Slingerland AS, Hattersley AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. *Ann. Med.* 2005;37(3):186-195.
49. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia*. 2006;49(6):1190-1197.
50. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*. 2004;53(10):2713-2718.
51. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:33-42.
52. Al-Mahdi M, Al Mutair A, Al Balwi M, Hussain K. Successful transfer from insulin to oral sulfonylurea in a 3-year-old girl with a mutation in the KCNJ11 gene. *Ann Saudi Med*. 2010;30(2):162-164.
53. Vendramini MF, Gurgel LC, Moisés RS. Long-term response to sulfonylurea in a patient with diabetes due to mutation in the KCNJ11 gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):682-684.
54. Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(5):456-466.
55. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(4):1276-1282.
56. Rafiq M, Flanagan SE, Patch A-M, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. 2008;31(2):204-209..
57. Colombo C, Porzio O, Liu M, et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2008;118(6):2148-2156.
58. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, et al. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care*. 2009;32(1):123-125.
59. Walker UA. Acquired and inherited lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(1):103-104; author reply 103-104.
60. Miranda DM, Wajchenberg BL, Calsolari MR, et al. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009;71(4):512-517.
61. Van Maldergem L, Magré J, Khallouf TE, et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J. Med. Genet.* 2002;39(10):722-733.

62. Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat. Genet.* 2001;28(4):365-370.
63. Garg A, Wilson R, Barnes R, et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(9):3390-3394.
64. Simha V, Garg A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(11):5433-5437.
65. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat. Genet.* 2002;31(1):21-23.
66. Gomes KB, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy (BSCL). *Clin. Chim. Acta.* 2009;402(1-2):1-6
67. Agarwal AK, Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. *Annu. Rev. Med.* 2006;57:297-311.
68. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(3):137-150.
69. Mauvais-Jarvis F. Leptin-replacement therapy in lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(25):2008; author reply 2009-2010.
70. Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(2):532-541.
71. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia.* 2010;53(1):27-35.
72. Katz AS, Goff DC, Feldman SR. Acanthosis nigricans in obese patients: Presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease. *Dermatol. Online J.* 2000;6(1):1.
73. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat. Genet.* 2000;24(2):153-156.
74. Maraldi NM, Capanni C, Mattioli E, et al. A pathogenic mechanism leading to partial lipodystrophy and prospects for pharmacological treatment of insulin resistance syndrome. *Acta Biomed.* 2007;78 Suppl 1:207-215.
75. Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes.* 2000;49(11):1958-1962.
76. Collet-Gaudillat C, Billon-Bancel A, Beressi J-P. Long-term improvement of metabolic control with pioglitazone in a woman with diabetes mellitus related to Dunnigan syndrome: a case report. *Diabetes Metab.* 2009;35(2):151-154.
77. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(5):1776-1782.

78. Lüdtke A, Heck K, Genschel J, et al. Long-term treatment experience in a subject with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy: efficacy of rosiglitazone. *Diabet. Med.* 2005;22(11):1611-1613.
79. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metab. Clin. Exp.* 2007;56(4):508-516.
80. Hegele RA. Phenomics, lipodystrophy, and the metabolic syndrome. *Trends Cardiovasc. Med.* 2004;14(4):133-137.
81. Guettier J-M, Park JY, Cochran EK, et al. Leptin therapy for partial lipodystrophy linked to a PPAR-gamma mutation. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008;68(4):547-554.
82. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-1272.
83. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes*. 2000;1(2):88-117.
84. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(6):2532-2539.
85. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet. Med.* 2009;26(5):466-473.
86. Timsit J, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1):9-18.
87. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2011;28(9):1028-1033.
88. Costa A, Bescós M, Velho G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur. J. Endocrinol.* 2000;142(4):380-386.
89. Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care*. 1996;19(9):915-919.
90. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(8):E1346-1351.
91. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet. Med.* 2009;26(4):437-441.
92. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 1:S101-107.

93. Fukuda M, Nakano S, Imaizumi N, et al. Mitochondrial DNA mutations are associated with both decreased insulin secretion and advanced microvascular complications in Japanese diabetic subjects. *J. Diabetes Complicat.* 1999;13(5-6):277-283.
94. Nakamura S, Yoshinari M, Doi Y, et al. Renal complications in patients with diabetes mellitus associated with an A to G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999;44(3):183-189.
95. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J. Med. Genet.* 2006;43(1):84-90.
96. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19(11):2703-2708.
97. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann. Intern. Med.* 2004;140(7):510-517.
98. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes.* 2005;54(11):3126-3132.
99. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1102-1107.
100. Hara K, Noda M, Waki H, et al. Maturity-onset diabetes of the young resulting from a novel mutation in the HNF-4alpha gene. *Intern. Med.* 2002;41(10):848-852.
101. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.* 1998;15(1):15-24.
102. Hartemann-Heurtier A, Simon A, Bellanné-Chantelot C, et al. Mutations in the ABCC8 gene can cause autoantibody-negative insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab.* 2009;35(3):233-235.
103. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(5):467-477.
104. Haque WA, Oral EA, Dietz K, et al. Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1350-1355.
105. Robbins DC, Horton ES, Tulp O, Sims EA. Familial partial lipodystrophy: complications of obesity in the non-obese? *Metab. Clin. Exp.* 1982;31(5):445-452.
106. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(3):785-792.

RESUME

INTRODUCTION

Les diabètes monogéniques représentent une forme rare mais probablement sous-évaluée de diabète. Le diagnostic moléculaire est indispensable pour améliorer la prise en charge de ces patients. Notre étude avait pour objectif de recenser les patients de la région Poitou-Charentes présentant un diabète monogénique et de décrire leur phénotype et leur prise en charge.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, multicentrique sur une série de 50 patients présentant un diabète monogénique confirmé génétiquement. Les données cliniques et biologiques (au diagnostic et à la dernière visite) ainsi que les données génétiques ont été recueillies.

RESULTATS

Les mutations du gène de la glucokinase et du gène HNF1- α représentent à elles seules 72 % des diabètes monogéniques. Les autres diabètes monogéniques sont rares avec une mutation de l'ADN mitochondriale dans 10 % des cas, une mutation du gène HNF4- α dans 8 % des cas et une mutation des gènes HNF1- β , ABCC8, LMNA et WFS1 dans moins de 5 % des cas. Ces différents diabètes monogéniques sont dans 46 % des cas diagnostiqués au CHU de Poitiers, dans 26 % des cas au CH de Niort, dans 6 % des cas au CH de la Rochelle et dans 22 % des cas par des diabétologues libéraux (Poitiers, Angoulême, Châtelleraud). A la découverte du diabète, les patients MODY 2 sont tous asymptomatiques avec un âge au diagnostic inférieur à 25 ans dans 91,7 % des cas. Les patients MODY 3 sont asymptomatiques dans 90 % des cas avec un âge inférieur à 25 ans dans 75 % des cas. Les patients diabétiques MODY 3 présentent plus fréquemment des complications dégénératives et sont plus fréquemment traités par antidiabétiques oraux ou insuline que les patients diabétiques MODY 2. En ce qui concerne les patients présentant un diabète mitochondrial, le mode de découverte est le plus souvent fortuit et l'âge au diagnostic est variable compris entre 26 et 50 ans. Les patients sont tous sous insuline et ne présentent pas de complications micro ou macrovasculaires. En ce qui concerne les atteintes extra-pancréatiques, une atteinte rénale est présente chez tous les patients MODY 5 et une surdité est retrouvée chez tous les patients présentant un diabète mitochondrial.

CONCLUSION

Les diabètes monogéniques sont rares. Ils sont insuffisamment recherchés du fait du coût de l'analyse génétique et probablement sous-évalués car fréquemment classés à tort comme diabète de type 1 ou diabète de type 2. Or le diagnostic moléculaire est nécessaire pour mieux connaître l'évolution de la maladie, proposer un traitement approprié et réaliser un dépistage chez les apparentés. Les diabétologues doivent être sensibilisés à ces formes rares de diabètes.

MOTS CLEFS

Diabète monogénique, MODY, MIDD, ABCC8, KCNJ11, WFS1, syndrome d'insulino-résistance, atteinte, extra-pancréatique, dépistage familial.