

PRESCRIPTION d'UNE RECHERCHE DE DIABETE MODY



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Dr Isabelle FAJARDY

Unité Fonctionnelle Marqueurs Prédicatifs des Maladies Chroniques
Service Biochimie automatisée des protéines & Biologie Prédictive
Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire
Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille
Tél : 03 20 44 68 36 ou 03 20 44 51 45

Exploration des diabètes monogéniques du jeune MODY (*maturity onset diabetes of the young*).

Le diabète MODY est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce chez l'enfant ou l'adulte jeune, associé à des anomalies primaires de l'insulino-sécrétion. Les phénotypes MODY représentent 1 à 2 % des cas de diabète. Ils se caractérisent le plus souvent par une histoire familiale de diabète de survenue précoce et non insulino-dépendant à sa découverte, chez des sujets sans excès pondéral.

Une dizaine de gènes impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta-pancréatiques sont d'ores et déjà connus. (les 6 principaux gènes sont représentés dans le tableau ci-dessous).

PRINCIPAUX GENES MODY				
Sous types	gène	phénotype	fréquence	Traitement
MODY-3	HNF-1 α	Diabète-complications	58 %	Sulfonyl urée insuline
MODY- 2	Glucokinase	Hyperglycémie modérée et tardive	22 %	Régime-exercice
MODY-1	HNF-4 α	Diabète- complications	5 %	Hypo oraux insuline
MODY-5	HNF-1 β	Diabète- néphropathies malformations	2 %	insuline
MODY-4	IPF-1	diabète	<1%	Hypo oraux insuline
MODY-6	Neuro D1	diabète	< 1 %	insuline

La majorité des phénotypes MODY 85 % met en cause des mutations hétérozygotes sur les gènes de la glucokinase (GLK) ou du facteur de transcription Hépatocyte Nuclear Factor 1 (HNF1a).

LE DIABETE MODY 2

IL s'agit du diabète MODY le plus fréquent en France plus de 50 % des cas. Il est secondaire à une mutation du gène de la Glucokinase. Il se manifeste par la survenue au cours de l'enfance d'une hyperglycémie modérée et stable, peu évolutive, chez un sujet jeune et mince. De manière caractéristique, dans la mesure où la mutation se transmet de manière autosomique dominante, cette hyperglycémie modérée est retrouvée dans la famille au niveau de 3 générations successives et chez en moyenne 1 membre sur 2. Les complications

sont extrêmement rares dans la mesure où l'hyperglycémie est peu élevée et facile à contrôler soit par des mesures diététiques, soit par l'association des mesures diététiques à un sulfamide hypoglycémiant. Il n'y a pas d'aggravation de l'hyperglycémie progressive comme on peut l'observer dans le diabète de type 2.

LE DIABETE MODY 3

Le MODY 3 : il représenterait 25 % des diabètes MODY. Il est secondaire à une mutation au niveau HNF (Hépatocyte Nuclear Factor), en particulier du HNF-1 alpha. Ce diabète se manifeste au moment de la puberté ou chez l'adulte jeune par une hyperglycémie sévère chez un sujet jeune et peut mimer de ce fait un diabète insulino-dépendant. Mais son caractère familial (transmission autosomique dominante) et l'absence d'auto-anticorps anti-pancréas sont des arguments contre le diabète de type 1. Son évolution est variable mais il peut être à l'origine de complications et nécessite le plus souvent une insulinothérapie.

AUTRES FORMES DE MODY

Les autres diabètes MODY sont moins fréquents. Il s'agit du MODY 1 (mutation au niveau HNF-4 alpha), du MODY 4 (mutation au niveau de l'IPF-1 : Insulin Promoter Factor) et du diabète MODY 5 (mutation HNF-1 bêta) associé à des anomalies rénales. Il existe également d'autres gènes MODY plus rares ainsi que des gènes impliqués dans des formes de diabète néonataux non explorés dans notre laboratoire

Nous réalisons au CHRU de Lille l'investigation du gène **HNF4A (MODY 1)**, uniquement en deuxième intention chez les patients MODY 3 négatifs et après discussion du dossier clinique avec le médecin prescripteur.

QUAND PENSER A UN DIABETE MODY ?

Le diagnostic est évoqué devant l'existence d'une hyperglycémie stable chez une personne de moins de 25 ans ayant une forte hérédité familiale.

- ❖ <25 ans
- ❖ Hyperglycémie souvent asymptomatique de découverte fortuite
- ❖ Pas d'acidocétose
- ❖ Forte prévalence familiale (50 % des apparentés sur 2 à 3 générations)
- ❖ Mode autosomique dominant
- ❖ Pas ou peu de surpoids
- ❖ Autoanticorps anti îlots de Langerhans négatifs (GADA, IA2, ICA)

L'INTERET D'UN DIAGNOSTIC DE DIABETE MODY

L'intérêt de ce diagnostic est triple:

La reconnaissance d'un MODY est importante car le diagnostic étiologique a des conséquences pratiques pour les patients :

1-évaluation du pronostic,

2-prise en charge thérapeutique adaptée (notamment les sulfamides pour un MODY3)

3- L'identification d'une mutation chez le cas index permettra de proposer : (i) un diagnostic génétique ciblé aux apparentés diabétiques afin de confirmer l'étiologie de leur diabète, (ii) un diagnostic pré-symptomatique aux apparentés à risque, avec la mise en place éventuelle de mesures préventives et une prise en charge précoce de leur diabète, en particulier pour les femmes avant leur grossesse.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES AUTRES FORMES DE DIABETES

En pratique clinique et biologique il est essentiel de bien cadrer la demande pour orienter le diagnostic

Ne pas demander le diagnostic de MODY en 1^{ère} intention

Bien identifier les phénotypes avant de proposer un génotype

- 1) Eliminer un diagnostic de diabète de type 1
 - a. absence de cétose
 - b. anticorps anti îlots négatifs
 - c. HLA de classe II non à risque de diabète de type 1

- 2) Eliminer un diagnostic de diabète de type 2
 - a. Absence de cétose
 - b. Absence de syndrome métabolique (pas de surpoids, pas d'hypertension, pas d'hyperlipémie)
 - ❖ Arbre familial ; repérer la forte pénétrance familiale.

LA METHODOLOGIE

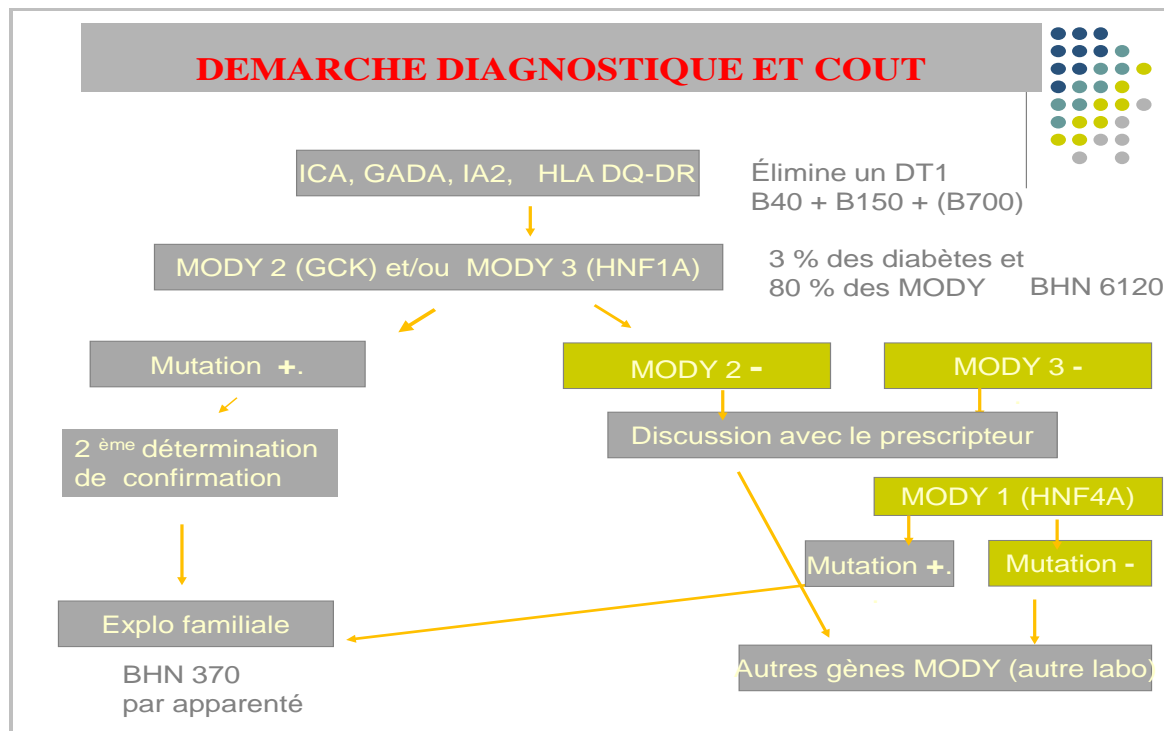
L'analyse génétique consiste à rechercher des mutations ou délétions ponctuelles par PCR-séquençage des régions codantes du ou des gènes les plus susceptibles d'être impliqués suivi d'une recherche par analyse de fragments (MLPA) des délétions et insertions génétiques plus importante. Ces analyses sont longues et coûteuses d'où des délais relativement longs de rendu de résultats. Lorsqu'une anomalie moléculaire est identifiée chez le cas index, un diagnostic ciblé peut être proposé aux apparentés à risque.

LA DEMARCHE EN PRATIQUE

- Prélèvement 2 tubes de 5 ml sur EDTA
- Les documents suivants doivent être joints impérativement aux prélèvements (disponibles sur l'intranet du centre de Biologie du CHRU de LILLE- catalogue des analyses- mot clef MODY)
 - - le formulaire de demande d'analyse génétique
 - - le bon de commande de l'établissement prescripteur (pour la facturation)
 - - le consentement éclairé
 - - la fiche de renseignements cliniques

Le résultat sera rendu au médecin prescripteur dans un délai de 2 mois.

un prélèvement de confirmation (2 x 5 ml sur EDTA) est demandé ce qui correspond à une deuxième détermination. Si la mutation est validée, nous encourageons le médecin prescripteur à proposer au patient une investigation familiale. En cas de négativité, nous proposons après discussion avec le prescripteur d'étendre la recherche à d'autres gènes.



COUT DES ANALYSES

	gènes	codification*	Cotation en BHN	Cotation en euros
MODY 2	Glucokinase	N920 + N305 x 10	2620	707,40 €
MODY 3	HNF1A	N920 + N305 x 10	2620	707,40 €
MODY 1	HNF4A	N920 + N305 x 10	2620	707,40 €
MODY 2 + 3	Glucokinase + HNF1	N920 + N305 x 20	5120	1382,24 €
dg direct chez un apparenté ou dg de confirmation	diagnostic direct de la mutation	N920 + N305	370	75,00 €