



PRESCRIPTION D'UNE RECHERCHE DE DIABETE MODY (MAJ juillet 2018)

Exploration des diabètes monogéniques du sujet 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.

La majorité des phénotypes MODY (85 %) met en cause des mutations hétérozygotes sur les gènes de la glucokinase (GCK) 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 en moyenne chez 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. L'hyperglycémie n'évolue pas de façon progressive comme on peut l'observer dans le diabète de type 2.

LE DIABETE MODY 3

Le MODY 3 représenterait 25 % des diabètes MODY. Il est secondaire à une mutation au niveau du gène HNF (« Hépatocyte Nuclear Factor »), en particulier du HNF-1A (alpha). Ce diabète se manifeste au moment de la puberté ou chez l'adulte jeune par une hyperglycémie sévère 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 en défaveur du diabète de type 1. Son évolution est variable mais il peut être à l'origine de complications et nécessite le plus souvent une insulinothérapie.

LE DIABETE MODY 5

Le MODY 5 est dû à des anomalies du gène HNF1B ou TCF2 (« Transcription Factor 2 »). Ce diabète est particulier car associé à des anomalies rénales (kystes). Il peut être prescrit à part des autres formes de MODY.

AUTRES FORMES DE MODY

Les autres diabètes MODY sont moins fréquents. Il s'agit du MODY 1 (gène HNF-4A), du MODY 4 (gène IPF-1 «Insulin Promoter Factor »). Il existe également d'autres gènes impliqués dans des formes MODY plus rares tels ABCC8 («ATP binding cassette subfamily C member 8 ») et KCNJ11 (« potassium voltage-gated channel subfamily J member 11 »).

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

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

1-Evaluation du pronostic.

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

3-Prise en charge différentielle d'un diabète gestationnel et d'un MODY2.

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 Il faut bien identifier les phénotypes avant de proposer un génotype. Ainsi, on s'assurera de:

- 1) Eliminer un diagnostic de diabète de type 1
 - a. Absence de cétose
 - b. Anticorps anti-îlots négatifs

- 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.

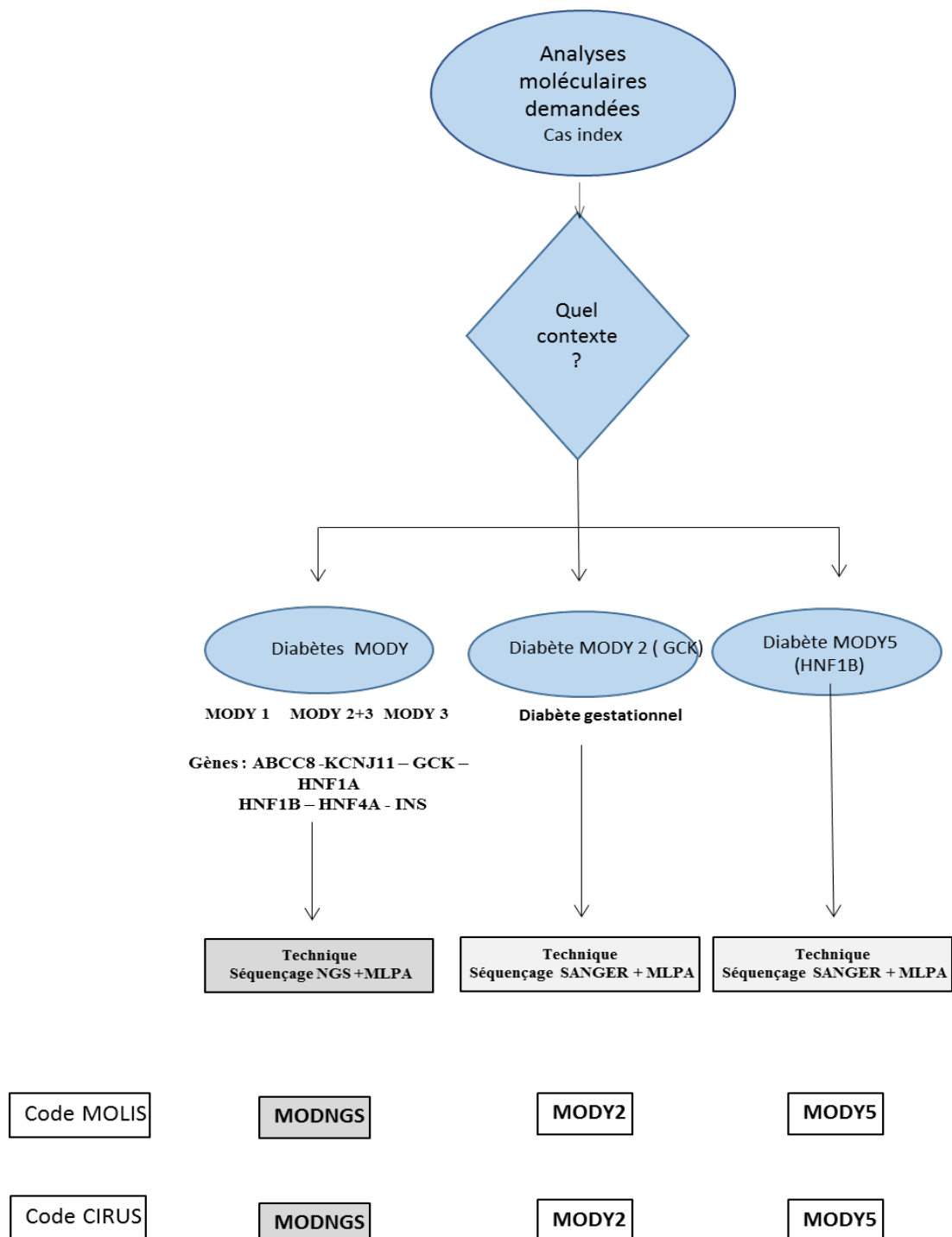
LA METHODOLOGIE

L'analyse génétique consiste à rechercher des mutations ou délétions ponctuelles par séquençage (SANGER / NGS) des régions codantes du ou des gènes les plus susceptibles d'être impliqués. Ce séquençage sera suivi d'une analyse de fragments (technique MLPA) avec recherche des délétions et insertions génétiques importantes.

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

Arbre décisionnel d'aide à la prescription



LA FACTURATION (MAJ avril 2018)

| DEMANDE ANALYSE | Gène | Code acte RIHN | Cotation BHN | Ajout MLPA | Cotation avec MLPA ou non | Coût en euro | Délai de rendu du résultat |
|-----------------|------|----------------|--------------|------------|---------------------------|--------------|----------------------------|
|-----------------|------|----------------|--------------|------------|---------------------------|--------------|----------------------------|

| | | | | | | | |
|---------------------|---------|------|----------|------|--------------------|--------|--------|
| MODY - NGS (+ MLPA) | 7 gènes | N351 | BHN 5570 | N318 | BHN 5570 + BHN 870 | 1503,9 | 4 mois |
|---------------------|---------|------|----------|------|--------------------|--------|--------|

| | | | | | | | |
|-----------------|-----|----------|----------|------|--------------------|--------|----------|
| MODY 2 (+ MLPA) | GCK | N906 x 6 | BHN 3420 | N318 | BHN 3420 + BHN 870 | 1158,3 | 2-3 mois |
|-----------------|-----|----------|----------|------|--------------------|--------|----------|

| | | | | | | | |
|-----------------|-------|----------|----------|------|--------------------|--------|----------|
| MODY 5 (+ MLPA) | HNF1B | N906 x 6 | BHN 3420 | N318 | BHN 3420 + BHN 870 | 1158,3 | 2-3 mois |
|-----------------|-------|----------|----------|------|--------------------|--------|----------|

| | | | | | | | |
|---|--|------|---------|-----|---------|-------|----------|
| Recherche variant Ségrégation familiale | | N353 | BHN 720 | Non | BHN 720 | 194,4 | 1-2 mois |
|---|--|------|---------|-----|---------|-------|----------|

Pour Information MLPA N318 BHN 870