

MODY des diabètes d'un autre type, monogéniques

L'étude de ces diabètes très particuliers, monogéniques, profite à tous les diabétiques, de types 1 et 2, et bien sûr aux patients MODY et à leurs enfants. Démonstration.

Dr Brigitte Blond

Dr Christine Bellanné-Chantelot,
*Département génétique, Unité fonctionnelle génétique
des maladies métaboliques, groupe hospitalier Pitié-
Salpêtrière (Paris)*

Pharmacienne et biologiste médicale, elle a soutenu une thèse en génétique humaine. Toujours intéressée par les applications de la recherche fondamentale à la recherche clinique, elle a pratiqué le diagnostic génétique, notamment là où a été découvert par Daniel Cohen et Philippe Froguel, en 1992, le premier gène MODY de la glucokinase*, au Centre d'étude du polymorphisme humain-Fondation Jean Dausset. « MODYste » depuis 1995. Elle est aujourd'hui responsable de l'Unité fonctionnelle du diagnostic génétique des diabètes monogéniques*.



© Thierry Borredon

La technicienne détermine la concentration et la qualité de l'ADN extrait des globules blancs. Sur l'écran, le profil de cet ADN.

« Depuis 2013, l'analyse simultanée de tous les gènes impliqués dans le diabète MODY est possible grâce au séquençage à haut débit de panels de gènes. »

Le risque de transmission de cette maladie « monogénique » est de **50 %**

1 à 2 femmes enceintes sur 1 000 seraient diabétique de type MODY 2*

**Chakera Ali et al, Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation Diabetes Care 2015;38:1383-1392.*

de l'anomalie, par son père ou par sa mère, signifie que l'on développera la maladie. Si donc l'un des parents est porteur de l'anomalie, les enfants ont statistiquement 50 % de risque d'être atteints.

Une fois sur deux

Un gène modifié... et le risque de MODY est de 100 %. À la différence du DT2, où une quarantaine de facteurs génétiques de susceptibilité aujourd'hui ont été décrits ! À eux tous, ils contribuent à hauteur de 6 % au développement d'un DT2 chez un individu donné. Les 94 % restants, soit la plus grosse part, sont des facteurs environnementaux. ▶

Aux côtés du diabète de type 1 (DT1), souvent auto-immun*, et du diabète de type 2 (DT2), d'autres formes, d'un autre type, les diabètes MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*). Cet acronyme date des années soixante-dix où ils ont été pour la première fois décrits. On sait maintenant que le MODY n'est pas forcément un diabète de la maturité. Il peut survenir avant l'âge de 25 ans, et en tout cas avant 40 ans. Ce qui le singularise surtout, c'est son caractère familial, transmis « verticalement », sur un mode autosomique* dominant, par les garçons ou les filles. En raison de cette forte « pénétrance », être porteur



© Thierry Borredon

Le séquençage à haut débit, qui permet l'analyse simultanée de plusieurs gènes, sur 48 patients en parallèle, se fait en microplaques « 96 puits » (et non plus en tubes individuels).

« Les diabétiques MODY 2 n'ont pas besoin d'être traités, ni par des médicaments ni par de l'insuline... s'ils n'ont pas de facteurs de risque de diabète de type 2. »

Marie-Axelle,

55 ans

« L'histoire de mon MODY 1 a débuté fortuitement lors d'une visite de la médecine du travail. « Enrobée », j'avais 26 ans et l'on a posé à l'époque un diagnostic de diabète de type 2. J'ai été soignée avec de la metformine et une hygiène de vie plus « convenable » jusqu'à ce que je débute une grossesse et consulte alors un spécialiste du diabète en maternité. C'est lui qui, le premier, a évoqué la possibilité d'un MODY, et l'a confirmé (ainsi que, plus tard, chez l'un de mes deux enfants). Je suis, depuis 10 ans, traitée par un glinide*, et mon hémoglobine glyquée est à moins de 7 % sans véritables contraintes alimentaires. »

- ▶ Cette anomalie monogénique qui caractérise les MODY, produit des perturbations de la sécrétion d'insuline. Plusieurs gènes, au moins 13, et leur mutation ont ainsi été identifiés pouvant conduire à un diabète MODY. Sept en particulier, dont deux principaux, en termes de fréquence. Le premier qui code pour la glucokinase* (GCK), l'a été en 1992 ; la mutation de ce gène produit un GCK-MODY ou MODY 2. Le second, le gène HFN1A*, à l'origine d'un MODY 3. Tous deux ne se présentent pas de la même manière. Les MODY 2 sont caractérisés par une hyperglycémie stable tout au long de leur vie ; ils sont réglés à un niveau plus élevé de glycémie, entre 1,10 et 1,20 g/l, et sécrètent donc de l'insuline à un niveau plus élevé que celui (1 g/l) des individus non porteurs de l'anomalie et indemnes de diabète. Depuis la naissance, ils ont cette hyperglycémie qu'ils tolèrent bien, indemnes de complications toujours ; ils n'ont habituellement pas besoin de traitement par voie orale ou d'insuline.

MODY 2 et grossesse

Faut-il alors le dépister ? Certes, de savoir que cette hyperglycémie est destinée à

rester stable, sans inconvénient, est rassurant. Mais le grand intérêt du dépistage d'un MODY 2 est au moment de la grossesse. « Cette situation particulière est au cœur de l'un de nos travaux de recherche », souligne le Dr Bellanné.

Les difficultés à l'accouchement tiennent en partie au poids du nouveau-né. Et le poids d'un bébé né de mère ou père MODY dépend de son statut : est-il ou non porteur (pour mémoire, il a un risque sur deux de l'être) de la mutation ? S'il ne l'est pas, il vit in utero dans un environnement d'hyperglycémie auquel il n'est pas génétiquement préparé, et secrète donc en permanence de l'insuline. Or l'insuline étant un facteur de croissance, le nouveau-né risque d'être macrosome (un poids de naissance de plus de 4 kg), source de complications obstétricales.

Comme il est impossible de savoir a priori (en l'absence de test) s'il s'agit d'un diabète MODY 2 ou de type 2, lorsqu'un diabète gestationnel est repéré chez une maman MODY 2, elle reçoit de l'insuline tout au long de la grossesse. Le bébé aussi, qu'il ait hérité ou non de la mutation. En sachant que s'il était effectivement porteur, il serait ►

Le diagnostic génétique, très encadré

La demande est faite sur prescription d'un médecin diabétologue, endocrinologue ou généticien. Des informations sont données sur la maladie, le mode de transmission, les bénéfices du diagnostic et le risque... que l'on ne trouve rien :

20 % « seulement » des personnes testées ont effectivement un diabète monogénique. Parce que la sélection des cas de possibles MODY est difficile, notamment au sein des DT2, et qu'il existe sans doute encore bien des gènes à identifier.



La technicienne, sous hotte, mélange des réactifs avant d'amplifier la région de l'ADN (pour laquelle on a identifié une mutation d'un gène MODY), pour confirmer les résultats du séquençage à haut débit.

© Thierry Borredon

► réglé comme sa maman et n'aurait donc pas besoin d'insuline : 50 % des bébés de mères MODY 2 sont traités à tort. C'est pour éviter ces surtraitements que l'équipe du Dr Bellanné a initié un premier projet de recherche (le premier en France), pour comparer les deux prises en charge, traitement par l'insuline ou simple suivi par l'échographie de tous les enfants de mères MODY 2.

MODY 2 transmis ?

« Notre deuxième projet est de déterminer le génotype fœtal grâce à une prise de sang maternel directement (ainsi de manière non

invasive) », annonce-t-elle. Pour vérifier qu'il est ou non porteur de la mutation, il s'agit de séparer dans le sang de la mère l'ADN du fœtus et celui de sa maman. « *La difficulté étant, souligne-t-elle, que les deux, maman et bébé, pourraient avoir la même anomalie et qu'il est par conséquent plus difficile de faire la part de l'ADN qui revient à l'une ou à l'autre, à la différence de ce qui se produit pour le diagnostic de la trisomie 21. Nous collaborons sur ce projet avec le service de génétique moléculaire de l'Hôpital Cochin (Paris), expert en diagnostic fœtal (sexe fœtal, trisomie 21, etc.)* ».

Profiler

Pour le MODY 2, l'hyperglycémie est stable, présente en l'absence de facteurs de risque de diabète, avant l'âge de 35 ans. L'indice de masse corporelle est normal, en tout cas en dessous de 30.

MODY 1 ou 3 ? Trois critères mettent la puce à l'oreille : un, l'âge (deux cas familiaux de diabète de moins de 40 ans) ; deux, une histoire familiale (sur au moins deux générations) ; trois, un IMC inférieur à 30.

MODY 1 ou 3 traité comme DT 1 ou 2

Pour tous les autres MODY, 1 et 3 en particulier, l'hyperglycémie évolue dans le temps, avec son lot de complications, et la prise en charge est similaire à celle d'un DT1 ou DT2. En pratique, à terme, un quart des MODY 1 ou 3 sont traités comme des diabétiques de type 1 (par de l'insuline), parce qu'ils se présentent comme tels et que l'on méconnaît leur statut. Ce qui veut dire que les autoanticorps devraient être recherchés chez les patients diabétiques, a priori de type 1 (d'origine auto-immune), pour lesquels l'on évoque un MODY, l'objectif étant d'écarter l'hypothèse d'un DT1



© Thierry Borredon

La technicienne analyse les données de séquençage, puis les valide avec la biologiste informatique, qui rédigera ensuite le compte-rendu.



© Thierry Borredon

En savoir +

www.orphanet.net,
pour trouver les équipes de
recherche et les laboratoires
qui réalisent en France
le diagnostic génétique
du diabète MODY.



L'équipe est composée de techniciennes spécialisées en génétique moléculaire, d'une biologiste, d'une secrétaire et du Dr Bellanné-Chantelot.

en l'absence d'autoanticorps. Et ainsi traiter ce diabète de manière adéquate. Pour le reste de ces MODY 1 ou 3 (les trois quarts), ils ressemblent à un diabète de type 2, mais atypique : l'histoire familiale diffère, la survenue de ce diabète est plus précoce et le poids normal dans la majorité des cas. Ignorer un MODY 1 ou 3 expose les patients à ne pas être traités comme il convient, par de petites doses de sulfamides hypoglycémifiants, par voie orale. Ils reçoivent souvent, à tort, de l'insuline. La découverte de l'anomalie sur une hyperglycémie mise en évidence, fortuitement le plus souvent, permet alors un traitement optimisé et un dépistage d'éventuelles atteintes associées (du foie surtout pour les MODY 3). ●

Source et Références : J. Timsit, C. Saint-Martin, D. Dubois-Laforge, C. Bellanné-Chantelot, Diabète de type MODY, EMC, 2016.

* Voir la définition dans le lexique.

Lexique

Auto-immun

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune où le système immunitaire détruit ses propres cellules, ici les cellules des îlots de Langerhans dans le pancréas. Les cellules qui secrètent de l'insuline.

Autosomique

La transmission est autosomique quand le gène muté est porté par un chromosome non sexuel, de la mère ou du père indifféremment.

Glinide

Une famille d'antidiabétiques oraux.

Glucokinase

Enzyme synthétisée par le foie qui permet la première étape de la transformation du glucose ; elle participe donc au contrôle de la glycémie.

Monogénique

qui ne concerne qu'un seul gène.