

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **Diabète monogéniques de type MODY**

## **ARGUMENTAIRE**

**Centre de Référence des Pathologies Rares de  
l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS)**

**15 Novembre 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS).

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS : diabètes monogéniques de type MODY.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'HAS, le site du centre de référence [PRISIS](#)  
Et le site de la filière [FIRENDO](#)

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1. Revues systématiques de la littérature.....	7
2. Etudes cliniques et articles scientifiques.....	13
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	32
Annexe 2. Liste des participants.....	33
Références bibliographiques.....	35

## Liste des abréviations

ABCC8	ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8
AJD	Aide aux Jeunes Diabétiques
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD-30	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP	Assistance publique - Hôpitaux de Paris
ASAT	Aspartate aminotransférase
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
FFD	Fédération Française des Diabétiques
GCK	Glucokinase
GGT	Gamma Glutamyl-Transpeptidase
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
GLP-1 RA	Agoniste du récepteur au Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HNF1A	Hepatocyte Nuclear Factor 1A
HNF4A	Hepatocyte Nuclear Factor 4A
HNF1B	Hepatocyte Nuclear Factor 1B
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
KCNJ11	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11
LDL	Low Density Lipoprotein
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MIDD	Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Youth
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Séquençage de Nouvelle Génération (Next-Generation Sequencing)
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatases Alcalines
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRISIS	Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SA	Semaine d'aménorrhée
SGLT2	Co-transporteur Sodium-Glucose de Type 2

## Préambule

Le PNDS sur les diabètes monogéniques de type MODY a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le [site de la HAS](#)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

Les références bibliographiques qui ont servi de base à la rédaction ce PNDS sont constituées, d'une part, des revues, avis d'experts et recommandations internationales publiées depuis 2016, et des autres travaux d'intérêt dans le domaine, pour la plupart publiés après 2016. La méthodologie de la recherche documentaire et le tableau résumant l'analyse des articles retenus sont présentés ci-dessous (Annexe 1).

### Gradation utilisée :

Grade	Niveau de preuve
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>- Analyse de décision fondée sur des études bien menées</li></ul>
B Présomption scientifique	Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li><li>- Études de cohortes</li></ul>
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none"><li>- Études cas-témoins</li></ul>
	Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none"><li>- Études comparatives comportant des biais importants</li><li>- Études rétrospectives</li><li>- Séries de cas</li><li>- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li></ul>

# 1. Revues systématiques de la littérature

<b>Source</b> <b>Revue de la littérature</b>  Référence, format : 1er auteur et coll. Titre, Journal, Année	<b>Méthodologie</b>  Gradation du niveau de preuve (objectif ; recherche renseignée ; critères sélection études ; traitement utilisé ; critères d'évaluation)	<b>Résultats et Commentaires</b>  Qualité de l'article ; populations et techniques étudiées
Diagnostic génétique		
Shields BM et coll. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. Diabetologia. 2017 Apr;60(4):609-612  <a href="#">PMID: 28132100</a> doi: 10.1007/s00125- 017-4213-7	Revue de la littérature  Pas de critères de sélection d'études	Le diabète de type MODY est une forme monogénique de diabète d'apparition précoce, dont le diagnostic moléculaire est important pour guider le traitement. Les auteurs décrivent une approche de dépistage systématique pour identifier les personnes atteintes de MODY dans la tranche d'âge pédiatrique, en excluant les patients présentant des marqueurs de diabète de type 1. Ce commentaire discute des avantages et des limites de cette approche, ainsi que de la prudence requise lors de l'interprétation des variants de pathogénicité incertaine.
Richards S et coll. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.  <a href="#">PMID: 25741868</a> doi: 10.1038/ gim.2015.30.	Revue de la littérature :  Recommandations internationales concernant les critères à utiliser pour interpréter les variants de séquençage  Recommandations établies par un groupe de travail incluant 100 laboratoires.	Des critères de pathogénicité et de neutralité des variants ont été proposés afin de définir 5 classes de variants : neutre (classe 1), probablement neutre (classe 2), de signification incertaine (classe 3), probablement pathogène (classe 4) et pathogène (classe 5).  Seuls les variants de classe 4 et 5 sont communiqués aux patients et peuvent donner lieu à un conseil génétique et à un dépistage familial pour le patient et/ou ses apparentés.  Les variants de classe 3 (de signification incertaine) peuvent donner lieu à des investigations complémentaires (cliniques et biologiques) afin de tenter de les reclasser
Zhang H et coll. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. J Clin Invest. 2021 Feb 1;131(3): e142244.  <a href="#">PMID: 33529164</a> doi: 10.1172/JCI142244	Revue de la littérature	Les diabètes monogéniques, qui désignent les diabètes causés par la mutation d'un seul gène, représentent environ 1 à 5 % des cas de diabète. Cette revue souligne l'importance du diagnostic des diabètes monogéniques pour l'adaptation de la prise en charge des patients. Elle présente les défis actuels des technologies de séquençage et de l'interprétation des données génétiques. Les différents types de diabètes monogéniques sont décrits, ainsi que les diabètes néonataux et les diabètes syndromiques, tels que le syndrome de Wolfram et les syndromes lipodystrophiques.

Diagnostic différentiel		
<p>Lebovitz H et coll. Ketosis-prone diabetes (Flatbush diabetes): an emerging worldwide clinically important entity. <i>Curr Diab Rep</i> 2018 Oct; 18 (11): 120.</p> <p><a href="#">PMID: 30280274</a> doi: 10.1007/s11892-018-1075-4.</p>	Revue de la littérature	<p>Le diabète de type 2 cétosique est une entité clinique reconnue depuis les années 80, assimilée initialement à un diabète MODY.</p> <p>De fait, sa présentation clinique est celle d'un DT2 à début précoce, mais avec une insulino-pénie relative importante au diagnostic. Il concerne particulièrement certaines populations, originaires d'Afrique subsaharienne, d'Asie ou hispaniques.</p> <p>Cette revue résume la présentation clinique de ce diabète, et en discute les mécanismes physiopathologiques.</p>
<p>Murphy R et coll. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A&gt;G mitochondrial point mutation. <i>Diabet Med.</i> 2008 Apr;25(4):383-99.</p> <p><a href="#">PMID: 18294221</a> doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02359.x.</p>	Revue de la littérature	<p>Le diabète mitochondrial (Maternal Inherited Diabetes and Deafness, MIDD) touche jusqu'à 1% des patients diabétiques mais est souvent méconnu des médecins. Il est important de poser un diagnostic génétique précis, car il y a des implications pour l'investigation clinique, le diagnostic, la prise en charge et le conseil génétique. Cette revue résume les différents phénotypes cliniques associés au MIDD ; les avancées en terme de diagnostic génétique; les données de prévalence publiées ; elle fournit des conseils de prise en charge pour ces patients et leurs familles.</p>
<p>Urano F et coll. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. <i>Curr Diab Rep.</i> 2016 Jan;16(1):6.</p> <p><a href="#">PMID: 26742931</a> doi: 10.1007/s11892-015-0702-6.</p>	Revue de la littérature	<p>Le syndrome de Wolfram est une maladie génétique rare caractérisée par un diabète sucré à début juvénile, un diabète insipide, une atrophie du nerf optique, une perte auditive et une neurodégénérescence. Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement efficace permettant de retarder ou d'inverser la progression du syndrome de Wolfram, le recours à une surveillance clinique attentive et à des soins de soutien peut contribuer à soulager la souffrance des patients et à améliorer leur qualité de vie. Cet article décrit l'histoire naturelle et l'étiologie moléculaire du syndrome de Wolfram, et fournit des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge clinique de la maladie.</p>
<p>Vigouroux C et coll. Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins).</p>	<p>Revue de la littérature :</p> <p>Recommandations nationales</p>	<p>Le syndrome de Dunnigan, ou lipodystrophie partielle familiale de type 2 (FPLD2 ; ORPHA 2348), est une maladie autosomique dominante rare due à des variants pathogènes du gène <i>LMNA</i>. Il est caractérisé par une atrophie partielle du tissu adipeux sous-cutané et par un syndrome d'insulino-résistance, associé à un risque de complications métaboliques, cardiovasculaires et musculaires. Sa prévalence,</p>

<p>Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 19;17(Suppl 1):170.</p> <p><a href="#">PMID: 35440056</a> doi: 10.1186/s13023-022-02308-7</p>		<p>évaluée à 1/100.000 en Europe, est probablement considérablement sous-estimée. Un examen clinique approfondi est la clé du diagnostic. Les tests biochimiques montrent fréquemment une hyper-insulinémie, une tolérance anormale au glucose et une hypertriglycéridémie. Une élévation des transaminases hépatiques (stéatose hépatique) et de la créatine phosphokinase, ainsi qu'une hyperandrogénie chez les femmes, sont fréquentes. L'analyse moléculaire du gène <i>LMNA</i> confirme le diagnostic et permet de réaliser des enquêtes familiales. Un dépistage régulier et un suivi multidisciplinaire des complications associées sont nécessaires. Le diabète se développe fréquemment à partir de la puberté. L'hypertriglycéridémie peut entraîner une pancréatite aiguë. L'athérosclérose et la cardiomyopathie précoces sont à surveiller. Chez les femmes, le syndrome des ovaires polykystiques est fréquent. Globalement, la prise en charge des patients atteints du syndrome de Dunnigan nécessite la collaboration de plusieurs soignants. Le médecin traitant, en lien avec le réseau de soins national, veillera à ce que le patient bénéficie d'une prise en charge optimale par un suivi et un dépistage régulier.</p>
<p>Brown RJ et coll. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 ; 101(12):4500–4511.</p> <p><a href="#">PMID 27710244</a> doi: 10.1210/jc.2016-2466.</p>	<p>Revue de la littérature</p> <p>Recommandations internationales avec indication des niveaux de preuve associés à chaque article.</p>	<p>Analyse de 114 articles publiés jusqu'en 2015 inclus dans le domaine des lipodystrophies en général.</p> <p>Algorithme diagnostique, Tableau récapitulatif des différents phénotypes de lipodystrophies, Approche thérapeutique avec détails sur l'utilisation de la métréleptine.</p>
<p>Evaluation de la sévérité</p>		
<p>Chakera AJ et coll. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1383-92.</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Cette revue résume l'état des connaissances sur la génétique moléculaire et la physiopathologie du MODY-GCK (MODY2), et émet des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients, en fonction des différentes situations cliniques.</p>

<p><a href="#">PMID: 26106223</a> doi: 10.2337/dc14-2769.</p>		
<p>Prise en charge thérapeutique</p>		
<p>Hattersley AT et coll. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. <i>Pediatr Diabetes</i>. 2018 Oct;19 Suppl 27:47-63</p> <p><a href="#">PMID: 30225972</a> doi: 10.1111/pedi.12772</p>	<p>Revue de la littérature : Recommandations internationales</p>	<p>Recommandations internationales pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de diabète monogénique</p>
<p>Chung WK et coll. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i>. 2020 Sep;63(9):1671-1693.</p> <p><a href="#">PMID: 32556613</a> doi: 10.1007/s00125-020-05181-w.</p>	<p>Revue de la littérature Recommandations internationales conjointes des sociétés savantes Américaines et Européennes.</p>	<p>Ce rapport de consensus présente l'initiative "Precision Medicine in Diabetes" de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD). Des avis d'experts sont présentés concernant le diagnostic et la prise en charge de précision, adaptée à la physiopathologie de chaque type de diabète. La médecine de précision des formes monogéniques de diabète, qui est un exemple de médecine de précision réalisable et efficace, est présentée.</p>
<p>Riddle MC et coll. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. <i>Diabetes Care</i>. 2020 Dec;43(12):3117-3128.</p> <p><a href="#">PMID: 33560999</a> doi: 10.2337/dci20-0065</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>La personnalisation de la thérapie en fonction du type de diabète d'une personne est un élément clé de l'approche de la "médecine de précision" dans le traitement du diabète. Cependant, l'application d'une telle approche reste difficile en raison d'obstacles tels que l'hétérogénéité de la maladie, les difficultés à diagnostiquer avec précision les différents types de diabète, les influences génétiques multiples, la compréhension incomplète de la pathophysiologie, les limites des thérapies actuelles et les facteurs environnementaux, sociaux et psychologiques. Le diabète monogénique, pour lequel les variants d'un seul gène sont causales, est la catégorie la plus adaptée à une approche de précision. Les mécanismes physiopathologiques du diabète monogénique sont mieux compris que ceux de toute autre forme de diabète. Cette catégorie</p>

		offre donc l'avantage d'un diagnostic précis de sous-groupes étiologiques qui ne se chevauchent pas et pour lesquels des interventions spécifiques peuvent être appliquées. Bien que représentant une faible proportion de tous les cas de diabète, les formes monogéniques présentent une opportunité de démontrer la faisabilité des stratégies de médecine de précision. Cet article résume les principaux thèmes abordés lors de ce forum. Il présente une vue d'ensemble des causes principales de diabètes monogéniques, décrit certains défis liés à l'identification et au traitement de ces maladies, et fait état de l'expérience acquise avec diverses approches de dépistage, de diagnostic et de prise en charge.
<b>Grossesse et nouveau-né</b>		
Rudland VL et coll. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2020 Dec;60(6): E18-E52.  <a href="#">PMID: 33200400</a> doi: 10.1111/ajo.13265	Revue de la littérature  Recommandations de la société Australienne pour la prise en charge de la grossesse chez les patientes diabétiques	Il s'agit de la version complète des recommandations 2020 de l'Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) concernant le diabète préexistant à la grossesse. Ces lignes directrices portent sur la prise en charge des grossesses de femmes atteintes d'un diabète de type 1 ou de type 2 préexistant à la grossesse. La prise en charge des femmes atteintes d'un diabète monogénique ou d'un diabète lié à la mucoviscidose en relation avec la grossesse est également abordée.
American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care. 2017 Jan;40(Suppl 1):S114-S119  <a href="#">PMID: 27979900</a> 10.2337/dc17-S016	Revue de la littérature  Recommandations de l'Association Américaine du Diabète pour la prise en charge de la grossesse chez les patientes diabétiques	Il s'agit de la version complète des recommandations internationales de prise en charge du diabète pendant la grossesse de l'Association Américaine du Diabète (ADA). Ces recommandations portent sur la prise en charge des femmes atteintes d'un diabète de type 1 ou de type 2 préexistant à la grossesse, y compris les soins pré-conceptionnels, ante-partum, intra-partum et postpartum. La prise en charge des femmes atteintes d'un diabète monogénique ou d'un diabète lié à la mucoviscidose en relation avec la grossesse est également abordée.
Perge K, Nicolino M.  Variable phenotypes of individual and family monogenic cases with hyperinsulinism and diabetes: a systematic review. Rev Endocr Metab Disord. 2022 Aug 23.  <a href="#">PMID: 35996042</a>	Revue de la littérature (avec critères de recherche renseignés)	Le diabète de la maturité chez les jeunes (MODY) reste souvent mal diagnostiqué. Un diabète monogénique doit être suspectée chez les personnes présentant une hypoglycémie hyperinsulinémique (HH) associée à un développement ultérieur de MODY (séquence hypoglycémie-rémission-diabète), ou ayant des antécédents familiaux de diabète au premier ou au second degré. Cette revue décrit l'association de HH et de diabète monogénique, à l'échelon individuel ou familial, ainsi que les corrélations génotype-phénotype potentielles, à partir des données de 26 études, incluant un total de 67 patients. Des variants dans <i>GCK</i> (n = 5 cas), <i>ABCC8</i>

<p>doi: 10.1007/s11154-022-09749-2</p>		<p>(n = 29), <i>HNF1A</i> (n = 5), ou <i>HNF4A</i> (n = 28) étaient associés à ce phénotype. Une histoire familiale d'hypoglycémie et/ou de diabète était présente dans 91% des cas (61/67). L'âge médian de la première hypoglycémie était de 24 heures après la naissance. L'administration de diazoxide a été initiée chez 46 enfants (46/67-69%) avec une réponse favorable chez 91% d'entre eux (42/46). La durée médiane de l'HH était de trois ans (1 jour-25 ans). Vingt-trois patients (23/67-34 %) ont ensuite développé un diabète (âge médian : 13 ans ; fourchette : 8-48) ; cette évolution était plus fréquente chez les patients qui n'avaient pas reçu de diazoxide. Cette association était le plus souvent héritée de manière autosomique dominante (43/48-90%). Certains gènes étaient associés à une hypoglycémie initiale moins sévère (<i>HNF1A</i>), à une durée plus courte de l'HH (<i>HNF4A</i>) et à une transmission plus fréquemment maternelle (<i>ABCC8</i>) ou paternelle (<i>HNF4A</i>). Cette étude illustre qu'un même génotype peut donner un phénotype biphasique chez une même personne ou un phénotype inverse dans une même famille. Une plus grande sensibilisation à cette association est nécessaire pour mettre en place un suivi annuel des patients ayant présenté une HH, et pour dépister le diabète et optimiser le conseil génétique et la prise en charge de la grossesse, de l'accouchement et du nouveau-né.</p>
--	--	--

## 2. Etudes cliniques et articles scientifiques

<p style="text-align: center;"><b>Source</b> <b>Revue de la</b> <b>littérature</b></p> <p>Référence, format : 1<sup>er</sup> auteur et col, Journal, Année</p>	<p style="text-align: center;"><b>Méthodologie</b></p> <p>Gradation du niveau de preuve (objectif ; recherche renseignée ; critères sélection études ; traitement utilisé ; critères d'évaluation)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Résultats et</b> <b>commentaires</b></p> <p>Qualité de l'article ; populations et techniques étudiées : Nombre de cas, type d'étude, principaux résultats, (critiques éventuelles)</p>
<b>Définition et épidémiologie</b>		
<p>Shields BM et coll. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. Diabetes Care. 2017 Aug;40(8):1017-1025</p> <p><a href="#">PMID: 28701371</a> doi : 10.2337/dc17-0224</p>	<p>Étude de la prévalence du diabète monogénique (DMg) par dépistage NGS (panel de 35 gènes) en Grande Bretagne.</p> <p>N= 1305 patients diabétiques d'âge au diagnostic &lt; 30 ans, après pré-sélection (i) sur la persistance d'une sécrétion résiduelle d'insuline (estimée par le ratio urinaire Peptide C/ créatinine [UCPCR], chez les sujets traités par insuline), puis (ii) sur l'absence d'anticorps anti-GAD (GADA) et anti-IA2 (IA2A). Comparaison avec des patients sélectionnés sur les critères cliniques classiques (âge au diagnostic &lt; 25 ans, pas de traitement par insuline, au moins un apparenté diabétique).</p> <p>Grade B</p>	<p>386/1365 des patients ayant un diabète diagnostiqué avant l'âge de 30 ans ont une sécrétion résiduelle d'insuline, parmi lesquels 216 sont négatifs pour GADA et IA2A. Chez les 216 sujets ayant un diabète avant l'âge de 30 ans, une sécrétion résiduelle d'insuline et étant négatifs pour les auto-anticorps, 17 (7.9%) ont un diabète monogénique confirmé.</p> <p><u>Sélection sur les critères biologiques :</u> Rendement 20%, taux de faux négatif 0%</p> <p><u>Sélection sur les critères cliniques classiques :</u> Rendement 58%, taux de faux négatif 63%</p> <p>Prévalence minimale du diabète monogénique chez les sujets ayant un diabète diagnostiqué avant l'âge de 30 ans : 3.6%.</p>
<p>Pang L et coll. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. Diabetes Care. 2022 Mar 1;45(3):642- 649.</p> <p><a href="#">PMID: 35061023</a> doi: 10.2337/dc21-2056</p>	<p>Étude de la prévalence du MODY en Grande Bretagne (en 2009 environ 80% cas étaient non diagnostiqués).</p> <p>N= 8537 (soit x4 depuis 2009) cas index âgés de plus de 1 an et leurs apparentés, adressés entre 1996 et 2019 pour suspicion de diabète monogénique, testés avec un panel de 28 gènes (<i>ABCC8</i>, <i>CEL</i>, <i>CISD2</i>, <i>GATA4</i>, <i>GATA6</i>, <i>GCK</i>, <i>HNF1A</i>, <i>HNF1B</i>, <i>HNF4A</i>, <i>INS</i>, <i>INSR</i>, <i>KCNJ11</i>, <i>LMNA</i>, <i>MAFA</i>, <i>NEUROD1</i>, <i>PAX6</i>, <i>PCBD1</i>, <i>PDX1</i>, <i>PLIN1</i>, <i>POLD1</i>, <i>PPARG</i>, <i>RFX6</i>, <i>SLC19A2</i>, <i>SLC29A3</i>, <i>TRMT10A</i>, <i>WFS1</i>, <i>ZBTB20</i>, et <i>ZFP57</i>, <i>mt.3242A&gt;G</i>).</p>	<p>N=3860/8537 (45%) des patients dépistés, soit x3 depuis 2009.</p> <p>Des variants dans les 4 gènes les plus souvent impliqués (<i>GCK</i>, <i>HNF1A</i>, <i>HNF4A</i>, <i>HNF1B</i>) ont été retrouvés dans 89.4% des cas.</p> <p>Age moyen au diagnostic : 21 ans.</p> <p>Le fait que les patients aient été référés par des centres spécialisés dans le dépistage de ces formes génétiques de diabète était associé avec un plus fort pourcentage de dépistages positifs.</p> <p>Le NGS seul a identifié 410/3860 cas (10,6%) avec des variants dans des gènes autres que les 4 gènes principaux, dont : . <i>ABCC8</i> (1,8%)</p>

	<p>Analyse du taux de positivité chez les sujets répondant ou non aux critères cliniques classiques de MODY (âge &lt; 25 ans, au moins un apparenté diabétique, pas de traitement par insuline), Avec l'aide du « MODY calculator ».</p> <p>Grade B</p>	<p>. m3243 A&gt;G (4,5%), avec une atteinte bi-allélique chez 40 patients.</p>
<p>Pihoker C et coll. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics, and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):4055-62.</p> <p><a href="#">PMID: 23771925</a> doi: 10.1210/jc.2013-1279.</p>	<p>Étude aux USA de la prévalence d'un variant pathogène dans l'un des 3 gènes séquencés (<i>GK</i>, <i>HNF1A</i>, <i>HNF4A</i>)</p> <p>N= 586 patients diabétiques d'âge au diagnostic &lt; 20 ans entre 2001 et 2006, après pré-sélection (i) sur la persistance d'une sécrétion résiduelle d'insuline (estimée par C-peptide ≥ 0.8 ng/ml) puis (ii) sur l'absence d'anticorps anti-GAD (GADA) et anti-IA2 (IA2A).</p> <p>Grade B</p>	<p>Large cohorte sans biais de sélection sur parentalité diabétique.</p> <p>N=47/586 (8%) avec présence d'un variant pathogène parmi les 3 gènes étudiés.</p> <p>Prévalence de n=7/586 (1,2%) dans la sous-population pédiatrique, dont une majorité de patients sous insuline et 3 avec un diagnostic clinique de MODY.</p> <p>La population avec critères MODY + avait un taux de C-peptide significativement plus bas (p&lt; 0.01) et moins souvent un phénotype de diabète type 2.</p> <p>La sélection sur les critères cliniques de parentalité diabétique sans critère biologique ne discriminait pas la population MODY+.</p>
<p>Bansal V et coll. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. BMC Med. 2017 Dec 6;15(1):213.</p> <p><a href="#">PMID: 29207974</a> doi: 10.1186/s12916-017-0977-3.</p>	<p>Étude cas-témoin multicentrique de la prévalence d'un diabète MODY à l'aide d'un panel de 22 gènes.</p> <p>N= 4016 cas avec DT2 (dont 1346 cas diagnostiqués avant l'âge de 40 ans) et 2872 cas contrôles.</p> <p>Grade C</p>	<p>N= 40 patients avec diabète (1.8% pédiatriques et 0.6% adultes) étaient porteurs d'un variant pathogène connu des gènes <i>GCK</i>, <i>HNF1A</i>, <i>HNF4A</i>, <i>ABCC8</i>, <i>INS</i>.</p> <p>7 patients diabétiques étaient porteurs d'un variant hétérozygote menant à une protéine tronquée. Présence d'une mutation <i>GCK</i> faux-sens fréquente (0,5%) par rapport aux cas contrôles (0,035%). Dépistage d'un variant <i>WFS1</i> associé avec un phénotype de diabète précoce isolé.</p>
<p>Chakera AJ et coll. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. Diabetes Care. 2014;37(5):1230-6.</p> <p><a href="#">PMID: 24550216</a> doi : 10.2337/dc13-2248</p>	<p>Étude de la prévalence du MODY-GCK au cours du diabète gestationnel (DG) en Grande Bretagne.</p> <p>N=247 patientes enceintes avec GAI &gt; 5.1 mmol/L</p> <p>Comparaison des caractéristiques cliniques de patientes avec (n = 44) et sans (n = 447) mutation de <i>GCK</i>.</p> <p>Grade B</p>	<p>Prévalence du MODY-GCK dans la population générale : 1.1/1000</p> <p>Prévalence du MODY-GCK au cours du diabète gestationnel (DG) : 9/1000</p> <p>Les patientes DG avec mutation de <i>GCK</i> ont une GAI plus élevée (6.4 vs 5.2 mmol/L), un IMC plus bas (23.9 vs 31.2 kg/m<sup>2</sup>) et sont plus jeunes (29.5 vs 33.1 ans) que les patientes DG sans mutation de <i>GCK</i>.</p> <p>L'association IMC &lt; 25 kg/m<sup>2</sup> et GAI &gt; 5.5 mmol/L au cours du DG a une sensibilité de 68% et une spécificité de 99% pour le diagnostic de MODY-GCK</p>

<p>Carmody D et coll. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. <i>Acta Diabetol.</i> 2016 Oct;53(5):703-8.</p> <p><a href="#">PMID: 27106716</a> doi: 10.1007/s00592-016-0859-8</p>	<p>Étude de registre</p> <p>Étude de la prévalence de mutations du gène GCK chez les personnes adressées au US Monogenic Diabetes Registry et présentant un phénotype compatible avec le GCK-MODY.</p> <p>Grade B</p>	<p>Des mutations de la GCK ont été trouvées chez 54,7 % des probants sélectionnés pour le séquençage de la GCK. Ensemble, les sujets afro-latino-américains, et asiatiques ne représentaient que 20,5 % des probants dépistés et 17,2 % de ceux présentant une mutation GCK, malgré une prévalence globale du diabète plus élevée dans ces groupes. 49% des patients MODY-GCK avaient été traités inutilement avec des hypoglycémifiants avant le diagnostic</p>
<b>DIAGNOSTIC et EVALUATION INITIALE</b>		
<p>Donath X et coll. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. <i>BMC Med.</i> 2019 Jul 11;17(1):132</p> <p><a href="#">PMID: 31291970</a> doi: 10.1186/s12916-019-1363-0</p>	<p>Étude comparative des caractéristiques cliniques au diagnostic de diabète de 254 patients ayant un diabète monogénique (DMg) confirmé et de 1310 patients avec suspicion de DMg sans mutation identifiée à l'issue d'un NGS, panel 7 gènes (<i>GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, ABCC8, KCNJ11, INS</i>). Critères de recrutement pour l'analyse génétique : autoanticorps négatifs, âge au diagnostic &lt; 40 ans et IMC &lt; 30 Kg/m<sup>2</sup> au diagnostic chez le cas index ou au moins 2 apparentés diabétiques, histoire familiale sur au moins 2 générations.</p> <p>Grade B</p>	<p>1. <u>comparaison entre sujets avec et sans mutation</u> :</p> <p>sex ratio (F/M) 66% vs 50% âge médian 24 (18-30) ans vs 31 (25-39) IMC médian : 21.8 (20-24.2) kg/m<sup>2</sup> vs 24.2 (21.6-28) HbA1C médiane : 6.7% vs 9.6% Symptômes d'hyperglycémie : 15% vs 40%</p> <p>2. <u>comparaison entre les différents diabètes monogéniques</u> :</p> <p>présentation hétérogène avec recouvrement des phénotypes hormis pour le MODY-GCK caractérisé par une hyperglycémie modérée (HbA1c 6.4%) non symptomatique (96% des cas)</p>
<p>Carlsson A et coll. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. <i>Diabetes Care.</i> 2020 Jan;43(1):82-89.</p> <p><a href="#">PMID: 31704690</a> doi: 10.2337/dc19-0747</p>	<p>Etude de cohorte comparant les caractéristiques cliniques discriminatoires au moment du diagnostic du diabète chez les patients atteints de diabète lié à la glucokinase (GCK), au gène HNF1A et au gène HNF4A: n=3933, âge 1 à 18 ans, avec diabète entre 2005 et 2010 au sein de la cohorte « Better Diabetes Diagnosis ». Etude des dossiers cliniques, avec biologie et génétique.</p> <p>Grade B</p>	<p>Prévalence minimale du MODY : 1,2 %.</p> <p>Facteurs discriminatoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- négativité des quatre auto-anticorps du DT1</li> <li>- HbA1c (7,0 % contre 10,7 %)</li> <li>- glycémie au diagnostic (11,7 vs. 26,7 mmol/L)</li> <li>- diabète familial (63 % vs. 12 %)</li> <li>- acidocétose diabétique (0 % vs. 15 %)</li> </ul> <p>Le dépistage de 303 patients anticorps négatifs a permis d'identifier 46 patients atteints de MODY (taux de détection de 15 %).</p> <p>En limitant les tests aux 73 patients négatifs aux auto-anticorps des îlots de Langerhans avec une HbA1c &lt;7.5 ; 36 des 46 (78 %) patients atteints de MODY ont été identifiés (taux de détection de 49 %). Lors du suivi, les 46 patients atteints de MODY présentaient un excellent contrôle glycémique, avec une HbA1c de 6,4 % (47 mmol/mol), 42 patients sur 46 (91 %) n'étant pas sous traitement insulinaire.</p> <p>Conclusion : Au moment du diagnostic du diabète pédiatrique, l'absence d'autoanticorps</p>

		et une hyperglycémie modeste (HbA1c <7,5 %) devraient entraîner le dépistage du MODY GCK, HNF1A et HNF4A. Tester les 12 % de patients négatifs pour les quatre auto-anticorps des îlots de Langerhans est une stratégie efficace pour ne pas manquer un MODY, mais elle se traduira par un taux de détection plus faible.
Flanagan SE et coll. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. Eur J Endocrinol. 2010 May;162(5):987-92.  <a href="#">PMID: 20164212</a> doi: 10.1530/EJE-09-0861.	Etude de la prévalence des mutations du gène ABCC8, KCNJ11, GCK, GLUD1, et/ou HNF4A chez 220 patients atteints d'hypoglycémie hyperinsulinémique (HH) répondant au diazoxide  Grade C	Un diagnostic génétique a été possible pour 59/220 (27%) patients. Les mutations du canal K(ATP) étaient les plus fréquentes (15 %), suivies des mutations de GLUD1 provoquant un hyperinsulinisme avec hyper-ammoniémie (5,9 %), et des mutations de <i>HNF4A</i> (5 %). Sept des 11 probants présentant une mutation de HNF4A n'avaient pas de parent atteint de diabète, et quatre mutations de novo ont été confirmées.  Conclusion : les mutations de HNF4A sont la troisième cause la plus fréquente de HH sensible au diazoxide. Le séquençage de <i>HNF4A</i> est recommandé chez tous les patients présentant une HH sensible au diazoxide diagnostiquée au cours de la première semaine de vie, indépendamment des antécédents familiaux de diabète, une fois que les mutations du canal K(ATP) ont été exclues.
Cuesta-Munoz AL et coll. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):290-2.  <a href="#">PMID: 199003754</a> doi: 10.2337/dc09-0681	Etude de l'hétérogénéité de l'expression clinique du diabète MODY-GCK Comparaison du HOMA(IR), de l'indice insulino-génique et de la glycémie et de l'insulinémie sous HGPO chez les porteurs de la mutation G261R à ceux de sujets présentant d'autres mutations <i>GCK</i> ( <i>GCK(m)</i> )  Grade C	Au cours de l'HGPO, la réponse glycémique (P = 0,02) et insulinique (P = 0,009) était significativement plus élevée chez les porteurs de <i>GCK</i> (261) que chez les porteurs de <i>GCK(m)</i> .  Conclusion : il existe une hétérogénéité clinique du MODY- GCK, fonction du type de mutation.
Kawakita R et coll. Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients. Diabet Med. 2014 Nov;31(11):1357-62.  <a href="#">PMID: 24804978</a> doi: 10.1111/dme.12487	Étude rétrospective des caractéristiques moléculaires et cliniques de 78 patients japonais atteints de GCK-MODY issus de 41 familles (55 probants diagnostiqués à l'âge de 0-14 ans et 23 membres adultes de la famille)  Grade C	Au total, 35 mutations différentes ont été identifiées, dont sept étaient nouvelles. La glycémie à jeun et les taux d'HbA1c des probants étaient respectivement $\leq 9,3$ mmol/l et $\leq 56$ mmol/mol (7,3 %), et il y avait une variation considérable dans leurs percentiles d'IMC (0,4-96,2). 25 % des probants présentaient des valeurs élevées d'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline, et 58,3 % d'entre eux avaient des signes de diabète de type 2 concomitant dans leur famille. L'incidence des complications microvasculaires était faible.

		Conclusions : Les caractéristiques moléculaires et cliniques du MODY-GCK chez les Japonais sont similaires à celles d'autres populations ethniques ; cependant, le diagnostic de GCK-MODY était plus difficile à établir chez les patients présentant des signes de résistance à l'insuline.
Bellanné-Chantelot C et coll. 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 Aug;96(8):E1346-51.  <a href="#">PMID: 21677039</a> doi : 10.1210/jc.2011-0268	Étude rétrospective des caractéristiques cliniques au diagnostic de diabète chez 196 sujets porteurs de mutations de HNF1A, comparées à 283 patients adressés pour suspicion de diabète MODY-HNF1A, sans mutation identifiée dans les gènes HNF1A, HNF4A et GCK (MODY-X).  Grade B	Caractéristiques des MODY-HNF1A vs MODY-X Sex ratio (F/M): 61.2 vs 46.3% Euro-caucasiens : 87.5% vs 62.2% Age médian : 21 ans (5-70), vs 30 (4-69), <b>40% &gt; 25 ans</b> IMC médian : 22.3 Kg/m <sup>2</sup> (14.2-42.2) vs 24.9 (15.6-48.7), <b>30% &gt; 25</b> HbA1c médiane : 8% (5.2-13.3) vs 10.4% (5.3-16.7)  Présence de symptômes au diagnostic : 25% vs 35%
Thanabalasingham G. et coll. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1206-12.  <a href="#">PMID : 22432108</a> doi : 10.2337/dc11-1243	Étude de la prévalence du diabète (i) MODY-GCK, et (ii) MODY-HNF1A/HNF4A N= 277 sujets étiquetés DT2, après sélection sur (i) des critères biologiques (glycémie à jeun (GAJ), HbA1c) et (ii) cliniques (âge au diagnostic, absence de syndrome métabolique).  Grade B	(i) Parmi 38 patients avec GAJ 5.5-8 mmol/L et HbA1c < 8% : 1 cas de MODY-GCK, soit une prévalence de 2.6%.  (ii) Parmi 80 patients avec âge au diagnostic < 30 ans et/ou absence de syndrome métabolique : -10 cas de MODY-HNF1A -2 cas de MODY-HNF4A Soit une prévalence de 15%.
Donath X et coll. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. BMC Med. 2019 Jul 11;17(1):132  <a href="#">PMID: 31291970</a> doi: 10.1186/s12916-019-1363-0	Cf p15	Cf p15
Pontoglio M, et coll. HNF1alpha controls	Étude de la réabsorption tubulaire du glucose chez les patients MODY-HNF1A	L'étude montre que les patients MODY-HNF1A sont caractérisés par une réabsorption tubulaire

renal glucose reabsorption in mouse and man. EMBO Rep. 2000 Oct;1(4):359-65.  <a href="#">PMID: 11269503</a> doi: 10.1093/embo-reports/kvd071.	et dans un modèle murin invalidé pour HNF1A  Grade C	réduite du glucose. Chez les souris invalidées pour le gène HNF1A, la fuite urinaire de glucose est liée à une expression réduite du cotransporteur de glucose à faible affinité/haute capacité (SGLT2), dont l'expression est sous la dépendance du gène HNF1A.
<b>DIAGNOSTIC GENETIQUE</b>		
Saint-Martin C et coll. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. Diabetes. 2022 Mar 1;71(3):578-584.  <a href="#">PMID: 34556497</a> doi: 10.2337/db21-0520	Résultats de l'analyse génétique de 1676 patients (cas index) avec une suspicion clinique de diabète monogénique en l'absence d'atteintes associées au diagnostic de diabète. Analyses réalisées entre 2017 et 2020 et basées sur le séquençage d'un panel de 18 gènes incluant les 3 principaux gènes <i>GCK</i> , <i>HNF1A</i> , <i>HNF4A</i> , des causes rares de diabète et des gènes associant diabète et atteintes extra-pancréatiques.  Grade B	Diagnostic moléculaire de diabète monogénique confirmé pour 307 patients (18.3%); parmi ces 307 cas, 17,9% (55 cas) étaient porteurs d'un variant pathogène d'un gène associé à une forme syndromique de diabète. Les 3 diagnostics les plus fréquents de diabètes syndromiques sont - le variant m.3243A>G associé classiquement au diabète mitochondrial avec surdité détecté chez 45% des cas - variants du gène <i>HNF1B</i> associant classiquement diabète et manifestations extra-pancréatiques (en particulier rénales) dans 33% des cas - variants homozygotes ou hétérozygotes composites du gène <i>WFS1</i> dans 16% des cas.  Étude montrant l'intérêt d'analyser des gènes de diabète syndromiques même en l'absence d'atteintes extra-pancréatiques.
Colclough K et coll. Syndromic Monogenic Diabetes Genes Should Be Tested in Patients With a Clinical Suspicion of Maturity-Onset Diabetes of the Young. Diabetes. 2022 Mar 1;71(3):530-537.  <a href="#">PMID: 34789499</a> doi: 10.2337/db21-0517	Résultats de l'analyse génétique de 1280 patients (cas index) réalisée entre 2017 et 2020 et basée sur le séquençage d'un panel de 27 gènes incluant les 3 principaux gènes <i>GCK</i> , <i>HNF1A</i> , <i>HNF4A</i> , des causes rares de diabète et 27 gènes associés à des formes syndromiques de diabète.  Critères pour l'analyse génétique : autoanticorps négatifs, âge au diagnostic < 40 ans et IMC < 30 Kg/m2 au diagnostic chez le cas index ou au moins 2 apparentés diabétiques  Grade B	Diagnostic moléculaire de diabète monogénique confirmé pour 297 patients (23%); parmi ces 297 cas, 19% (56 cas) étaient porteurs d'un variant pathogène d'un gène associé à une forme syndromique de diabète. Les 2 diagnostics les plus fréquents de forme syndromique sont - le variant m.3243A>G associé classiquement au diabète mitochondrial avec surdité et identifié dans 43% des cas syndromiques - variants génétiques du gène <i>HNF1B</i> associant classiquement diabète et manifestations extra-pancréatiques (en particulier rénales) identifiés dans 32% des cas syndromiques - des variants dans 6 autres gènes de formes syndromiques étaient responsables des autres cas (25%).  Etude montrant l'intérêt d'analyser des gènes de diabète syndromiques même en l'absence d'atteintes extra-pancréatiques.
Mirshahi et coll., AJHG. The penetrance of age-related monogenic	Analyse de 4 cohortes - 1742 cas index testés pour une suspicion de diabète MODY	Pénétrance des diabètes MODY liés à - <i>GCK</i> : quasi-complète dans les 4 cohortes (89 à 97%)

<p>disease depends on ascertainment context (sous presse)</p> <p><a href="https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259641">https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259641</a></p>	<p>- 2194 apparentés de cas index MODY - 132 194 cas d'une cohorte de consultants d'hôpitaux américains - 198 748 cas de la cohorte de UKK biobank (population générale) Objectif de l'étude est l'estimation de la pénétrance des 3 causes les plus fréquentes de diabète monogéniques basée sur le génotype et non sur le phénotype</p> <p>Grade C</p>	<p>- HNF1A : de 32% en population générale à 98% à 40 ans dans la cohorte de cas index - HNF4A : de 21% en population générale à 99% à 40 ans dans la cohorte de cas index.</p> <p>Cette étude montre que la pénétrance dépend du contexte d'analyse du patient. La pénétrance est beaucoup plus faible dans des cohortes non sélectionnées sur le phénotype et dans lesquelles la fréquence de la maladie est plus faible.</p>
<p>Shields BM et coll. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? <i>Diabetologia</i>. 2010 Dec; 53(12):2504-8.</p> <p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20499044/">PMID : 20499044</a> doi : 10.1007/s00125-010-1799-4</p>	<p>Étude de la prévalence du MODY en Grande Bretagne</p> <p>N= 2072 cas index adressés (1996-2009) pour suspicion de diabète monogénique et 1280 apparentés, testés pour <i>GCK HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, PDX1</i> et <i>NEUROD1</i>.</p> <p>Analyse du taux de positivité chez les sujets répondant ou non aux critères cliniques classiques de MODY (âge &lt; 25 ans, au moins un apparenté diabétique, pas de traitement par insuline).</p> <p>Grade B</p>	<p>Cas confirmés : 564/2072 cas index (27%), 613/1280 (48%) apparentés, soit un total de 1177 cas.</p> <p>Le taux de positivité est de 51% pour les sujets répondant aux critères cliniques et de 23% pour ceux n'y répondant pas.</p> <p>La prévalence minimale dans la population étant estimée à 108/million, 6000 cas seraient attendus (vs les 1177 recensés).</p> <p>Plus de 80% des cas de MODY ne sont donc pas diagnostiqués.</p>
<p>Johansson BB et coll. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. <i>Diabetologia</i>. 2017;60(4):625-635</p> <p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913849/">PMID: 27913849</a> doi: 10.1007/s00125-016-4167-1</p>	<p>Résultats de l'analyse génétique de 469 enfants diabétiques sans anticorps anti-GAD et IA2 avec une suspicion clinique de diabète monogénique (séquençage d'un panel des gènes HNF1A, HNF4A, HNF1B, GCK et INS).</p> <p>Comparaison à 469 sujets témoins appariés pour l'âge et le sexe</p> <p>Grade B</p>	<p>Parmi les patients sans anticorps, 6,5 % présentaient des variants génétiques de classes 3-5 (contre 2,4 % chez les témoins ; p = 0,002). Pour la classification plus stricte (classes 4 et 5), le nombre correspondant était de 4,1 % (contre 0,2 % chez les témoins ; p = 1,6 × 10<sup>-5</sup>). Les variants de HNF1A classe 3-5, étaient les plus fréquemment impliqués: 3,9 % chez les patients anticorps négatifs (contre 0,4 % chez les témoins ; p = 0,0002). Les porteurs de variants de la classe 3 avaient un phénotype similaire à ceux porteurs de variants des classes 4 et 5. Un tiers de ces cas de MODY n'avaient pas été reconnus par les cliniciens</p> <p>Conclusion : la prévalence du MODY dans le diabète infantile sans anticorps pourrait atteindre 6,5 %.</p>
<b>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b>		
<p>Pang L et coll. Improvements in</p>	<p>Cf p13</p>	<p>Cf p13</p>

<p>Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. <i>Diabetes Care</i>. 2022 Mar 1;45(3):642-649.</p> <p><a href="#">PMID: 35061023</a> doi: 10.2337/dc21-2056</p>		
<p>Cuesta-Munoz AL et coll. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). <i>Diabetes Care</i>. 2010 Feb;33(2):290-2.</p> <p><a href="#">PMID: 199003754</a> doi: 10.2337/dc09-0681</p>	<p>Etude de l'hétérogénéité de l'expression clinique du diabète MODY-GCK Comparaison du HOMA(IR), de l'indice insulino-génique et de la glycémie et de l'insulinémie sous HGPO chez les porteurs de la mutation G261R à ceux de sujets présentant d'autres mutations GCK (GCK(m))</p> <p>Grade C</p>	<p>Au cours de l'HGPO, la réponse glycémique (P = 0,02) et insulino-génique (P = 0,009) était significativement plus élevée chez les porteurs de GCK(261) que chez les porteurs de GCK(m).</p> <p>Conclusion : il existe une hétérogénéité clinique du MODY- GCK, fonction du type de mutation.</p>
<p>Kawakita R et coll. Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients. <i>Diabet Med</i>. 2014 Nov;31(11):1357-62.</p> <p><a href="#">PMID: 24804978</a> doi: 10.1111/dme.12487</p>	<p>Étude rétrospective des caractéristiques moléculaires et cliniques de 78 patients japonais atteints de GCK-MODY issus de 41 familles (55 probands diagnostiqués à l'âge de 0-14 ans et 23 membres adultes de la famille)</p> <p>Grade C</p>	<p>Au total, 35 mutations différentes ont été identifiées, dont sept étaient nouvelles. La glycémie à jeun et les taux d'HbA1c des probands étaient respectivement <math>\leq 9,3</math> mmol/l et <math>\leq 56</math> mmol/mol (7,3 %), et il y avait une variation considérable dans leurs percentiles d'IMC (0,4-96,2).</p> <p>25 % des probands présentaient des valeurs élevées d'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline, et 58,3 % d'entre eux avaient des signes de diabète de type 2 concomitant dans leur famille.</p> <p>L'incidence des complications microvasculaires était faible.</p> <p>Conclusions : Les caractéristiques moléculaires et cliniques du MODY-GCK chez les Japonais sont similaires à celles d'autres populations ethniques ; cependant, le diagnostic de GCK-MODY était plus difficile à établir chez les patients présentant des signes de résistance à l'insuline.</p>
<p>Bellanné-Chantelot C et coll. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A</p>	<p>Étude rétrospective des caractéristiques cliniques au diagnostic de diabète chez 196 sujets porteurs de mutations de HNF1A, comparées à 283 patients adressés pour suspicion de diabète MODY-HNF1A, sans mutation identifiée dans les gènes HNF1A, HNF4A et GCK (MODY-X).</p>	<p>Caractéristiques des MODY-HNF1A vs MODY-X Sex ratio (F/M): 61.2 vs 46.3% Euro-caucasiens : 87.5% vs 62.2% Age médian : 21 ans (5-70), vs 30 (4-69), <b>40% &gt; 25 ans</b> IMC médian : 22.3 Kg/m<sup>2</sup> (14.2-42.2) vs 24.9 (15.6-48.7), <b>30% &gt; 25</b></p>

<p>gene. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(8):E1346-51.</p> <p><a href="#">PMID: 21677039</a> doi : 10.1210/jc.2011-0268</p>	<p>Grade B</p>	<p>HbA1c médiane : 8% (5.2-13.3) vs 10.4% (5.3-16.7)</p> <p>Présence de symptômes au diagnostic : 25% vs 35%</p>
<p>Thanabalasingham G. et coll. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1206-12.</p> <p><a href="#">PMID : 22432108</a> doi : 10.2337/dc11-1243</p>	<p>Étude de la prévalence du diabète (i) MODY-GCK, et (ii) MODY-HNF1A/HNF4A N= 277 sujets étiquetés DT2, après sélection sur (i) des critères biologiques (glycémie à jeun (GAJ), HbA1c) et (ii) cliniques (âge au diagnostic, absence de syndrome métabolique).</p> <p>Grade B</p>	<p>(i) Parmi 38 patients avec GAJ 5.5-8 mmol/L et HbA1c &lt; 8% : 1 cas de MODY-GCK, soit une prévalence de 2.6%.</p> <p>(ii) Parmi 80 patients avec âge au diagnostic &lt; 30 ans et/ou absence de syndrome métabolique : -10 cas de MODY-HNF1A -2 cas de MODY-HNF4A Soit une prévalence de 15%.</p>
<p>Donath X et coll. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. BMC Med. 2019 Jul 11;17(1):132</p> <p><a href="#">PMID: 31291970</a> doi: 10.1186/s12916-019-1363-0</p>	<p>Cf p15</p>	<p>Cf p15</p>
<p>Flanagan SE et coll. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1930-7.</p> <p><a href="#">PMID: 17446535</a> doi: 10.2337/db07-0043.</p>	<p>Étude rétrospective monocentrique : Statut du chromosome 6q24 chez 97 patients atteints de diabète néonatal transitoire (DNT).</p> <p>Grade C</p>	<p>Des mutations du canal K(ATP) ont été trouvées chez 25 des 97 (26%) probants atteints de DNT (12 KCNJ11 et 13 ABCC8), tandis que 69 d'entre eux (71%) avaient des anomalies du chromosome 6q24. Le phénotype associé aux mutations de KCNJ11 et d'ABCC8 était similaire mais nettement différent de celui des patients du chromosome 6q24 qui avaient un poids de naissance plus faible et qui ont été diagnostiqués et guéris plus tôt (tous les P &lt; 0,001). Des mutations du canal K(ATP) ont été identifiées chez 26 membres supplémentaires de la famille, dont 17 étaient diabétiques. Sur les 42 patients diabétiques, 91% diagnostiqués avant 6 mois ont guéri, mais ceux diagnostiqués après 6 mois avaient un diabète permanent (P &lt; 0,0001). Les mutations du canal K(ATP) représentent 89 % des patients atteints de DNT</p>

		non-6q24 et entraînent un sous-type clinique qui comprend un diabète biphasique pouvant être traité par des sulfonurées.
Dubois-Laforgue D et coll. Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète. Diabetes, Associated Clinical Spectrum, Long-term Prognosis, and Genotype/Phenotype Correlations in 201 Adult Patients With Hepatocyte Nuclear Factor 1B ( <i>HNF1B</i> ) Molecular Defects.  Diabetes Care. 2017 Nov;40(11):1436-1443.  <a href="#">PMID: 28420700</a> doi: 10.2337/dc16-2462.	Étude de cohorte rétrospective multicentrique : N=201 patients, âgés de 18 ans ou plus au moment du suivi, avec variant pathogène (n = 101) ou une délétion (n = 100) de <i>HNF1B</i> .  Grade B	<b>Le diabète</b> était présent chez 159 patients. Age médian au diagnostic de diabète : 28 ans IMC median :23. 1 kg (IMC < 25 chez 80%) HbA1c au diagnostic : 9.85% Acidocétose inaugurale : 5%  <b>Atteintes associées :</b> Anomalie morphologique rénale : 88% IRC : 50% au diagnostic, 69% à 9 ans d'évolution Anomalie morphologique pancréas : 76% Insuffisance pancréatique exocrine : 76% Anomalies du bilan hépatique : 71% Hypomagnésémie : 75% Malformations tractus génital : 50-80%  <b>Relation génotype-phénotype :</b> Mutation : Atteinte rénale plus sévère Délétion : phénotype du diabète plus sévère
Guillausseau PJ et coll. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. Ann Intern Med. 2001 May 1;134(9 Pt 1):721-8.  <a href="#">PMID: 11329229</a> doi: 10.7326/0003-4819-134-9_part_1-200105010-00008	Étude rétrospective de la présentation clinique et des complications du diabète chez 54 patients atteints de MIDD, comparés à 54 patients DT2 appariés pour le sexe, l'âge et la durée d'évolution du diabète  Grade C	L'âge au diagnostic de MIDD était de 37 ans, et l'IMC de 20.3 kg/m2 (vs 29.3 pour les DT2). 73% des probands avaient des antécédents familiaux maternels de diabète. Le diabète n'était pas insulino-dépendant au moment de son apparition chez 87 %, mais évoluait vers une insulinothérapie après une durée moyenne d'environ 10 ans. Une perte auditive neurosensorielle était présente chez presque tous les patients. 86% des patients ayant subi un examen ophtalmologique présentaient une dystrophie maculaire 43% des patients présentaient une myopathie, 15 % une cardiomyopathie et 18 % des symptômes neuropsychiatriques. La prévalence de la rétinopathie diabétique était de 8 % parmi les patients MIDD (vs 30 % chez les DT2), après une durée moyenne de 12 ans de diabète, celle de l'atteinte rénale était de 30 % (vs 7.5% chez les DT2) Conclusions : Les patients MIDD ont un profil clinique spécifique qui peut aider à identifier les patients justifiant un test génétique.
Seiple RK et coll. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis.	Étude métabolique comparative de 41 patients présentant différents syndromes d'insulino-résistance, dus à une atteinte du récepteur de l'insuline (variants pathogènes de <i>INSR</i> ou auto-anticorps anti-récepteurs de l'insuline)	Les patients présentant une insulino-résistance due à une dysfonction du récepteur de l'insuline présentent des taux de TG sériques bas et des taux de cholestérol HDL normaux, une lipogenèse de novo peu active et une faible teneur hépatique en lipides, et produisent des

<p>J Clin Invest. 2009 Feb;119(2):315-22.</p> <p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164855/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164855/</a></p> <p>doi: 10.1172/JCI37432</p>	<p>ou une atteinte post-récepteur (variants pathogènes d'AKT2, lipodystrophies d'origine génétique confirmée ou d'origine indéterminée).</p> <p>Des paramètres biochimiques (bilan lipidique, mesure des concentrations plasmatiques d'adiponectine, leptine, glucose, insuline), la quantité de lipides hépatiques ont été mesurés, et chez certains patients, des test métaboliques dynamiques avec mesure des acides gras libres plasmatiques et de la lipogenèse hépatique <i>de novo</i> ont été pratiqués.</p> <p>Grade C</p>	<p>lipoprotéines VLDL avec ratio TG/cholestérol bas.</p> <p>En revanche, les patients atteints d'insulino-résistance post-récepteur (variant pathogène d'AKT2 ou lipodystrophie) présentent une lipogenèse accrue, une teneur élevée en graisse hépatique, des VLDL enrichies en TG, une hypertriglycéridémie et un HDL-cholestérol bas.</p> <p>Conclusion : L'insulinorésistance hépatique post-récepteur partielle, épargnant la voie de la lipogenèse <i>de novo</i>, est un élément clé dans le développement de la dyslipidémie métabolique et de la stéatose hépatique. Les patients atteints d'insulino-résistance liée aux variants de INSR ne présentent habituellement ni hypertriglycéridémie ni stéatose hépatique.</p>
<p>Evaluation de la sévérité</p>		
<p>Steele AM et coll. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. PLoS One. 2013 Jun 14;8(6):e65326.</p> <p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23799006/">PMID: 23799006</a></p> <p>doi: 10.1371/journal.pone.0065326</p>	<p>Étude comparative des niveaux de glycémie et d'HbA1c de patients présentant un diabète MODY-GCK (n = 129), un DT1 (n = 278), un DT2 (n = 319) et des sujets contrôles (n = 100) de plus de 18 ans.</p> <p>Grade B</p>	<p>Glycémie MODY-GCK: 5.4-8.3 mmol/L HbA1c MODY-GCK: 5.6-7.6% 97% des MODY-GCK ont une HbA1c &lt; 7.3% vs 27% des DT1/DT2</p>
<p>Chakera AJ et coll. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. Diabetes Care. 2014;37(5):1230-6</p> <p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550216/">PMID: 24550216</a></p> <p>doi: 10.2337/dc13-2248</p>	<p>Cf p14</p> <p>Étude de la prévalence du MODY-GCK au cours du diabète gestationnel (DG) 247 patientes enceintes avec GAJ &gt; 5.1 mmol/L</p> <p>Comparaison des caractéristiques cliniques de patientes avec (n = 44) et sans (n = 447) mutation de GCK.</p> <p>Grade B</p>	<p>Cf p14</p> <p>Prévalence du MODY-GCK dans la population générale : 1.1/1000 Prévalence du MODY-GCK au cours du diabète gestationnel DG : 9/1000</p> <p>Les patientes DG avec mutation de GCK ont une GAJ plus élevée (6.4 vs 5.2 mmol/L), un IMC plus bas (23.9 vs 31.2 kg/m<sup>2</sup>) et sont plus jeunes (29.5 vs 33.1 ans) que les patientes DG sans mutation de GCK.</p> <p>L'association IMC &lt; 25 kg/m<sup>2</sup> et GAJ &gt; 5.5 mmol/L au cours du DG a une sensibilité de 68% et une spécificité de 99% pour le diagnostic de MODY-GCK</p>
<p>Steele AM et coll. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations</p>	<p>Étude transversale de la fréquence des complications de microangiopathie et de macro-angiopathie chez 99 patients porteurs d'une mutation de GCK d'âge médian 49 ans, comparée à celle de 91</p>	<p>Après 49 ans d'évolution de l'hyperglycémie, la fréquence des complications microangiopathiques est de 1% chez les patients MODY-GCK, vs 2% pour les apparentés non porteurs du variant et 36% pour les DT2, et celle des</p>

<p>and prolonged, mild hyperglycemia. JAMA. 2014 Jan 15;311(3):279-86</p> <p><a href="#">PMID: 24430320</a> doi: 10.1001/jama.2013.283980</p>	<p>sujets apparentés non diabétiques et non porteurs de la mutation, d'âge médian 52 ans et à celle de 83 patients ayant un DT2 précoce, d'âge médian 55 ans, avec durée d'évolution du diabète de 12 ans.</p> <p>Grade B</p>	<p>complications macro-vasculaires est de 4%, vs 11% pour les apparentés et 30% pour les DT2</p>
<p>Stride A et coll. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. Diabetologia. 2002;45(3) :427-35.</p> <p><a href="#">PMID: 11914749</a> doi: 10.1007/s00125-001-0770-9.</p>	<p>Étude de la tolérance au glucose par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) chez 245 patients MODY-GCK et 117 MODY-HNF1A, appariés pour l'âge et l'IMC</p> <p>Grade C</p>	<p>La glycémie à jeun (GAJ) était inférieure à 5,5 mmol/l chez 2 % des sujets atteints de MODY-GCK et 46% des sujets atteints de MODY-HNF1A (p &lt; 0,0001). Les sujets MODY-GCK avaient une GAJ plus élevée que les sujets MODY-HNF1A (6,8 +/- 0,8 vs 6,0 +/- 1,9 mmol/l, p &lt; 0,0001), une valeur à 2 heures de l'HGPO plus faible (8. 9 +/- 2,3 vs 11,2 +/- 5,2 mmol/l, p &lt; 0,0001) et une augmentation plus faible de la glycémie sous HGPO (valeur à 2 h – valeur à jeun) (2,1 +/- 2,3 vs 5,2 +/- 3,9 mmol/l, p &lt; 0,0001). Les concentrations d'insuline étaient plus élevées chez les sujets MODY-GCK tout au long de l'HGPO.</p> <p>Conclusion : Les résultats de l'HGPO reflètent non seulement le degré d'hyperglycémie mais aussi la cause sous-jacente.</p>
<p>Isomaa B et coll. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. Diabetologia. 1998 Apr;41(4):467-73</p> <p><a href="#">PMID: 9562352</a> doi: 10.1007/s001250050931</p>	<p>Étude transversale de la prévalence des complications micro- et macroangiopathiques chez 57 patients porteurs de mutation de <i>HNF1A</i>, comparés à 111 patients DT1 et 159 patients DT2, appariés pour la durée d'évolution du diabète (17 ans).</p> <p>Grade C</p>	<p>Rétinopathie minime : 34% vs 37% (DT1) et 21% (DT2), Rétinopathie sévère : 13% vs 16% (DT1) et 18% (DT2), Microalbuminurie : 19% vs 24% (DT1) et 23% (DT2), Coronaropathie : 16% vs 4.5% (DT1) et 33% (DT2).</p> <p>Données manquantes, pas d'appariement pour âge</p>
<p>Steele AM et coll. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. Diabet Med. 2010;27(2):157-161</p> <p><a href="#">PMID: 20546258</a></p>	<p>Étude rétrospective de la mortalité cardiovasculaire chez 153 patients porteurs de mutation de <i>HNF1A</i> et 241 sujets contrôles (conjoints, apparentés non porteurs).</p> <p>Grade C</p>	<p>Pourcentage de décès : 35% vs 21 % chez les contrôles. Mortalité cardiovasculaire : 66% vs 43% chez les contrôles. Age au décès : 68.5 vs 66 ans chez les contrôles.</p> <p>Grade C : petite cohorte, génotypes déduits chez 36% des « porteurs ».</p>

doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x		
<p>Stride A et coll. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. Diabetes Care. 2005 Jul;28(7):1751-6.</p> <p><a href="#">PMID: 15983330</a> doi: 10.2337/diacare.28.7.1751</p>	<p>Étude de la fonction bêta et de la glycosurie chez 13 enfants porteurs de mutations HNF1A non diabétiques, comparés à 27 sujets issus des mêmes familles sans mutation, appariés pour l'âge le sexe et l'IMC</p> <p>Grade C</p>	<p>Déficience marquée des cellules bêta avec une réduction de l'indice insulino-gène (53,5 [31,5-90,9] contre 226,0 [126,0-407,1], P &lt; 0,001) et de l'aire sous la courbe de l'insuline (P &lt; 0,001). La sensibilité à l'insuline était accrue chez les porteurs de mutation : 144,6 [82,7-252,7] contre 100 [66,9-149,4], P = 0,025). 38 % des porteurs de la mutation présentaient une glycosurie à 2 heures, contre 0 % des sujets témoins (P = 0,0034).</p> <p>Conclusion : La présence d'une glycosurie après une charge de glucose pourrait être utilisée pour dépister les enfants porteurs de la mutation</p>
<p>Haddouche A et coll. Liver adenomatosis in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young (HNF1A-MODY): Clinical, radiological and pathological characteristics in a French series. J Diabetes. 2020 Jan;12(1):48-57.</p> <p><a href="#">PMID: 31166087</a> doi: 10.1111/1753-0407.12959</p>	<p>Étude de la prévalence de l'adénomatose hépatique chez 137 patients porteurs de mutation de HNF1A (74 cas index, 63 apparentés) Étude de ses manifestations cliniques sur une série de 24 sujets étudiés prospectivement.</p> <p>Grade B</p>	<p>Prévalence de l'adénomatose : 6.5% (87% ayant un diabète)</p> <p>Parmi les 24 sujets étudiés (dont 21 étaient diabétiques)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18/24 asymptomatiques au diagnostic</li> <li>- 54% &lt; 30 ans, 13% &gt; 45 ans, sex ratio (F/M): 6/1</li> <li>- Recours à la chirurgie : 38%</li> <li>- Atteinte sévère ou évolutive : 50%.</li> </ul>
<p>Pearson ER et coll. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. Diabetologia. 2005 May;48(5):878-85</p> <p><a href="#">PMID: 15830177</a> doi: 10.1007/s00125-005-1738-y</p>	<p>Étude des caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic de diabète chez 42 patients porteurs de mutation de HNF4A, initialement adressés pour suspicion de MODY-HNF1A.</p> <p>Grade C</p>	<p>Age médian au diagnostic : 22.8 ans (5-48) IMC au diagnostic : 25.7 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup> Réduction HDL-C et ApoA2 comparativement à des témoins.</p> <p>Cohorte de faible effectif.</p>
Pearson ER et coll. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in	Cf p15	Cf p15

<p>patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med. 2007 Apr;4(4): e118</p> <p><a href="#">PMID: 17407387</a> doi: 10.1371/journal.pmed.0040118</p>		
<p>Locke JM et coll. Association of birthweight and penetrance of diabetes in individuals with HNF4A-MODY: a cohort study. Diabetologia. 2022 Jan;65(1):246-249.</p> <p><a href="#">PMID: 34618178</a> doi: 10.1007/s00125-021-05581-6</p>	<p>Étude de l'association entre poids de naissance (PN) et pénétrance du diabète chez les patients MODY-HNF4A : étude rétrospective portant sur 186 sujets porteurs de la mutation et 30 apparentés non porteurs.</p> <p>Grade B</p>	<p>Médiane PN non mutés : 3660g ; PN mutés : 4170g Médiane PN mutés issus de mère diabétique : 4470g Prévalence du diabète : 50% à l'âge de 22 ans si PN &lt; 4170g, 50% à l'âge de 30 ans si PN &gt; 4170g. Chaque augmentation du PN de 1 Kg est associée à une réduction de 30% du diagnostic de diabète</p>
<p>Hamilton AJ et coll. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a <math>\beta</math> cell phenotype. J Med Genet. 2014 Mar;51(3):165-9.</p> <p><a href="#">PMID: 24285859</a> doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102066.</p>	<p>Étude de six patients hétérozygotes pour la mutation p.R76W HNF4A qui présentent un syndrome de Fanconi et une néphrocalcinose en plus d'un hyperinsulinisme néonatal et d'une macrosomie.</p> <p>Grade C</p>	<p>Les six patients présentaient un phénotype de tubulopathie proximale, caractérisé par une aminoacidurie, une protéinurie de faible poids moléculaire, une glycosurie, une hyperphosphaturie et une hypouricémie, ainsi que des caractéristiques supplémentaires non observées dans le syndrome de Fanconi : néphrocalcinose, insuffisance rénale, hypercalciurie avec hypocalcémie relative et hypermagnésémie. Il s'agissait d'une mutation spécifique, le phénotype rénal n'étant pas observé chez les patients présentant d'autres mutations de HNF4A.</p>
<p>Prise en charge thérapeutique</p>		
<p>Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet. 2003 Oct 18;362(9392):1275-81.</p> <p><a href="#">PMID: 14575972</a> doi: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.</p>	<p>Étude cross over Grade B</p> <p>Essai croisé randomisé du glicazide et de la metformine chez 36 patients, soit atteints de diabète causé par des mutations HNF-1A, soit de diabète de type 2, appariés pour l'indice de masse corporelle et la glycémie à jeun.</p>	<p>Les patients MODY-HNF1A ont eu une réponse 5,2 fois plus importante au gliclazide qu'à la metformine (réduction de la glycémie à jeun 4,7 vs 0,9 mmol/L, <math>p=0,0007</math>) et une réponse 3,9 fois plus importante au gliclazide que ceux atteints de diabète de type 2 (<math>p=0,002</math>). Les patients MODY-HNF1A présentaient une forte réponse insulino-sécrétoire au tolbutamide intraveineux malgré une faible réponse au glucose intraveineux, et étaient plus sensibles à l'insuline que ceux atteints de diabète de type 2.</p> <p>Conclusion : le diabète MODY-HNF1A présente une sensibilité marquée aux sulfonylurées. La définition de la base génétique de l'hyperglycémie a des implications pour la prise en charge des patients.</p>

<p>Chakera AJ et coll. Molecular reductions in glucokinase activity increase counter-regulatory responses to hypoglycemia in mice and humans with diabetes. <i>Mol Metab.</i> 2018 Nov;17:17-27.</p> <p><a href="#">PMID: 30146176</a> doi: 10.1016/j.molmet.2018.08.001</p>	<p>Étude de la contre-régulation glycémique par clamp hyperinsulinémique chez des patients MODY-GCK Étude de la réponse à l'hypoglycémie chez des souris présentant une mutation de la glucokinase</p> <p>Grade C</p>	<p>Les patients GCK-MODY présentent une augmentation plus forte et plus précoce des concentrations de glucagon et d'épinéphrine en réponse à l'hypoglycémie par rapport à un groupe de patients appariés sur le plan glycémique et atteints de diabète de type 2. Chez les souris porteuses de mutation de GCK, les réponses du glucagon et de l'épinéphrine à l'hypoglycémie, sont médiées par des mécanismes périphériques pour le glucagon, et cérébraux pour l'épinéphrine</p>
<p>Stride A et coll. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. <i>Diabetologia.</i> 2014 Jan;57(1):54-6.</p> <p><a href="#">PMID: 24092492</a> doi: 10.1007/s00125-013-3075-x</p>	<p>Étude de la prise en charge thérapeutique chez 799 patients avec variant de GCK, et évaluation de son efficacité chez 34 d'entre eux (10 traités par insuline, 6 par ADO, 18 sans traitement)</p> <p>Grade B</p>	<p>Avant le diagnostic génétique 168/799 (21%) des patients étaient sous traitement (13,5% ADOs, 7,5% insuline). Il n'y avait pas de différence dans l'HbA1c de ces patients par rapport à ceux ne recevant aucun traitement (6,5% [6,1%, 6,8%] vs 6,4% [6,1%, 6,7%] ; p = 0,11). Après l'arrêt du traitement pharmacologique chez 16 patients, l'HbA1c n'a pas changé.</p> <p>Conclusion : absence d'impact des traitements hypoglycémisants sur la glycémie chez les patients MODY-GCK</p>
<p>Udler MS, Powe CE, Austin-Tse CA. Case 6-2020: A 34-Year-Old Woman with Hyperglycemia. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382(8):745-753.</p> <p><a href="#">PMID: 32074423</a> doi: 10.1056/NEJMcpc1913475</p>	<p>Case report Grade C</p>	<p>Case report d'une patiente de 34 ans avec GCK-MODY</p>
<p>Stride A et coll. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. <i>Diabetologia.</i> 2002 Mar ;45(3):427-35.</p> <p><a href="#">PMID: 11914749</a> doi: 10.1007/s00125-001-0770-9.</p>	<p>Cf p24</p>	<p>Cf p24</p>
<p>Shepherd M et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters</p>	<p>Étude de l'efficacité des sulfamides en remplacement de l'insuline chez 34 patients traités par insuline depuis le</p>	<p>Après la mise sous sulfamides 24 patients (71 %) n'ont pas repris l'insuline dans un délai médian de 39 mois (intervalle 17-90). Les 10 patients qui</p>

<p>treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. <i>Diabet Med.</i> 2009 Apr;26(4):437-41.</p> <p><a href="#">PMID: 19388975</a> doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x.</p>	<p>diagnostic, durée médiane de 4 ans (intervalle 1-14) avant qu'une mutation du gène HNF1A ne soit identifiée.</p> <p>Grade C</p>	<p>ont repris l'insuline avaient tendance à avoir une durée de diabète plus longue (18 contre 7 ans, <math>P = 0,066</math>) par rapport à ceux qui restaient sous comprimés.</p> <p>19/24 patients (79 %) ont atteint un taux d'HbA1c &lt; 7,5 % ou ont amélioré leur taux d'HbA1c de &gt; 1,0 %.</p> <p>Conclusion : Chez les patients MODY-HNF1A, le remplacement de l'insulinothérapie par un traitement par sulfamides a été possible chez la majorité des patients sans détérioration du contrôle glycémique.</p>
<p>Tuomi T et coll. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. <i>Diabetes Care.</i> 2006 eb;29(2):189-94</p> <p><a href="#">PMID : 16443858</a> doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1314.</p>	<p>Étude rétrospective, n=15</p> <p>Étude de l'effet en aigu du natéglinide, du glibenclamide et du placebo sur la glycémie prandiale et les excursions de l'insuline sérique, du peptide C et du glucagon chez 15 patients atteints de MODY-HNF1A au cours d'un repas test, suivi d'un exercice physique de 30 min.</p> <p>Grade C</p>	<p>L'insuline a atteint son pic plus tôt après le natéglinide qu'après le glibenclamide ou le placebo (70 [50] vs. 110 [20] vs. 110 [30] min, <math>P = 0,0002</math> et <math>P = 0,0025</math>, respectivement). Par rapport au glibenclamide et au placebo, les aires sous courbe du pic de glucose plasmatique (<math>P = 0,031</math> et <math>P &lt; 0,0001</math>) et de l'augmentation du glucose pendant les 140 premières minutes du test (<math>P = 0,041</math> et <math>P &lt; 0,0001</math>) sont restées plus faibles après l'administration de natéglinide.</p> <p>L'amélioration du contrôle du glucose prandial avec le natéglinide a été obtenue avec une concentration maximale d'insuline plus faible qu'avec le glibenclamide (47,0 [26,0] contre 80,4 [71,7] mU/l ; <math>P = 0,023</math>). L'exercice n'a pas induit d'hypoglycémie après le natéglinide ou le placebo, mais après le glibenclamide, six patients ont présenté une hypoglycémie symptomatique et trois ont dû interrompre le test.</p> <p>Conclusions: Une faible dose de natéglinide prévient l'augmentation postprandiale aiguë du glucose plus efficacement que le glibenclamide et avec moins de symptômes hypoglycémiques chez les patients MODY-HNF1A.</p>
<p>Ostoft et coll. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young--type 2 and type 3 <i>Diabetes.</i> 2014 Aug;63(8):2838-44.</p> <p><a href="#">PMID: 24677712</a> doi: 10.2337/db13-1878</p>	<p>Étude cas-témoin</p> <p>Étude de l'effet des incrétines et des réponses hormonales à des charges de glucose orales et intraveineuses chez des patients atteints de diabète MODY-GCK, MODY-HNF1A et chez des sujets témoins sains appariés.</p> <p>Grade C</p>	<p>Les deux groupes MODY présentaient une intolérance au glucose après administration de glucose par voie orale (plus prononcée chez les patients atteints de diabète HNF1A). Seuls les patients atteints de diabète HNF1A présentaient une altération de l'effet incrétine et des réponses glucagoniques inappropriées à l'HGPO</p> <p>Conclusion : le MODY- HNF1A, comme le diabète de type 2, est caractérisé par un effet incrétine altéré et des réponses glucagoniques inappropriées, alors que l'effet incrétine et la réponse du glucagon au glucose oral restent inchangés dans le MODY-GCK.</p>

<p>Christensen AS, et coll. GIP and GLP-1 Potentiate Sulfonylurea-Induced Insulin Secretion in Hepatocyte Nuclear Factor 1<math>\alpha</math> Mutation Carriers. Diabetes. 2020;69(9):1989-2002.</p> <p><a href="#">PMID: 32518064</a> doi: 10.2337/db20-0074</p>	<p>Étude prospective contrôlée</p> <p>Méthodes : 10 porteurs de la mutation HNF1A et 10 sujets témoins sans diabète ont été recrutés pour une étude croisée en double aveugle, contrôlée par placebo, comprenant 6 jours expérimentaux dans un ordre aléatoire impliquant des clamps euglycémiques-hyperglycémiques de 2 heures avec co-administration de :</p> <p>1) SU (glimépiride 1 mg) ou placebo, associé à 2) des perfusions de GIP (1,5 pmol/kg/min), de GLP-1 (0,5 pmol/kg/min) ou de solution saline (NaCl).</p> <p>Grade B</p>	<p>Chez les porteurs de la mutation HNF1A, ont été observés :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Une hypoinsulinémie</li> <li>2) Des effets insulinothropes à la fois du GIP et du GLP-1</li> <li>3) Des effets additifs à supra-additifs sur la sécrétion d'insuline lors de la combinaison SU+GIP et SU+GLP-1, respectivement</li> <li>4) Une augmentation des niveaux de glucagon à jeun et induits par l'arginine par rapport aux sujets témoins non diabétiques.</li> </ol> <p>Conclusion : une combinaison de SU et de traitement à base d'incrétines pourrait être efficace chez les MODY- HNF1A via une potentialisation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose.</p>
<p>Christensen AS, et coll. Efficacy and Safety of Glimépiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA). Diabetes Care. 2020; 43(9):2025-2033.</p> <p><a href="#">PMID 32661107</a> doi: 10.2337/dc20-0408. Epub 2020 Jul 13.</p>	<p>Essai thérapeutique randomisé en double aveugle, en crossover, comparant l'association glimépiride + linagliptine (inhibiteur de DPP4) vs glimépiride + placebo chez 19 patients atteints de MODY-HNF1A.</p> <p>Les traitements étaient évalués par la mesure continue du glucose, l'HbA1c et un repas-test</p> <p>La dose de glimépiride était adaptée de façon à obtenir une glycémie à jeun entre 4,5 et 6 mmol/L sans hypoglycémie.</p> <p>Grade B</p>	<p>L'amplitude moyenne des excursions glycémiques n'est pas significativement différente entre les patients traités par glimépiride + linagliptine et ceux traités par glimépiride + placebo.</p> <p>En revanche, le traitement par glimépiride + linagliptine, en comparaison avec le traitement par glimépiride + placebo, est associé à une diminution significative du coefficient de variation de la glycémie mesurée en continu (-3,6%, p=0,0401), de l'HbA1c (-0,5%, p=0,0048), et de la dose de glimépiride (-0,7 mg/j, p=0,0099), et à une amélioration de la sensibilité des cellules bêta au glucose (ratio C peptide/glucose) pendant le repas test. L'incidence des hypoglycémies est similaire dans les deux groupes.</p> <p>Conclusion : l'ajout de linagliptine au traitement par glimépiride peut améliorer le contrôle glycémique sans risque supplémentaire d'hypoglycémie chez les patients atteints de MODY-HNF1A</p>
<p>Broome DT et coll. Novel Use of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in HNF4A-MODY. Diabetes Care. 2020 Jun;43(6): e65.</p> <p><a href="#">PMID: 32265191</a> doi: 10.2337/dc20-0012</p>	<p>Case report sur l'efficacité des analogues du GLP1 chez 2 patients MODY-HNF4A apparentés (fils et père)</p> <p>Grade C</p>	<p>Patient 1 : HbA1c sous SU 8.7%, puis 6.2% sous analogues du GLP1</p> <p>Patient 2 : HbA1c 9.6% sous insulinothérapie optimisée, puis 5.9% sous analogues du GLP1</p>

<p>Hohendorff J et coll. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. <i>Endocrine</i>. 2017;57(2):272-279.</p> <p><a href="#">PMID: 28593615</a> doi: 10.1007/s12020-017-1341-2</p>	<p>Étude prospective Grade B</p> <p>Étude de la variation du rapport glucose/créatinine urinaire chez 14 patients MODY-HNF1A, 19 patients MODY-GCK et 12 DT2 après administration de 10 mg de dapagliflozine ajouté au traitement habituel du diabète.</p>	<p>4 patients présentaient une glycosurie avant l'administration de la dapagliflozine (un avec – MODY-HNF1A, 2 MODY-GCK et un DT2). Après l'utilisation de l'inhibiteur SGLT-2, la glycosurie est apparue chez tous les sujets. Des changements considérables du rapport moyen entre le glucose et la créatinine après l'administration de dapagliflozine ont été observés dans les trois groupes (20,51 ± 12,08, 23,19 ± 8,10 et 9,84 ± 6,68 mmol/mmol pour MODY-HNF1A, MODY-GCK et DT2, respectivement, p &lt; 0,001)</p> <p>Conclusion : Une dose unique de dapagliflozine, inhibiteur du SGLT-2, induit une glycosurie plus élevée chez les patients MODY-HNF1A et MODY-GCK que chez les patients DT2.</p>
<b>GROSSESSE</b>		
<p>Bitterman O et coll. Glucokinase Deficit Prevalence in Women with Diabetes in Pregnancy: A Matter of Screening Selection. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i>. 2020;11:268.</p> <p><a href="#">PMID: 32508747</a> doi: 10.3389/fendo.2020.00268</p>	<p>Étude rétrospective</p> <p>Étude de la prévalence du MODY-GCK chez 409 patientes présentant un diabète gestationnel non auto-immun</p> <p>Étude de la valeur prédictive du nouveau critère NSC (New pregnancy-specific Screening Criteria) : glycémie à jeun &gt; 0.99 g/ et IMC &lt; 25 kg/m2 avant la grossesse</p> <p>Grade B</p>	<p>21 patientes ont été testées pour le gène GCK, 8 positives et 13 négatives (2 d'entre elles avaient des mutations d'HNF1A et 1 avait une mutation d'HNF4A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de différence significative dans les caractéristiques cliniques entre les groupes positifs et négatifs, sauf pour la glycémie à jeun, qui était plus élevée dans le groupe positif.</li> <li>- Prévalence minimale du diabète monogénique 2,4 %,</li> <li>- Prévalence minimale du MODY-GCK : 1,95 %.</li> </ul> <p>Dans la cohorte testée, la prévalence du MODY-GCK était de 38%. Dans ce groupe, la sensibilité du NSC est de 87 % et la spécificité de 30 %, la valeur prédictive positive de 43 % et la valeur prédictive négative de 80 %. En appliquant le NSC à l'ensemble de la population de femmes présentant un diabète non auto-immun pendant la grossesse, 41 patientes (10 %) seraient éligibles pour un test génétique.</p>
<p>Rudland VL et coll. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i>. 2020 Dec;60(6) :E18-E52.</p> <p><a href="#">PMID: 33200400</a> doi: 10.1111/ajo.13265</p>	<p>Revue Cf p11</p>	<p>Cf p11</p>

<p>Hattersley AT et coll. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. Nat Genet. 1998 Jul;19(3):268-70.</p> <p><a href="#">PMID: 9662401</a> doi: 10.1038/953</p>	<p>Étude de l'influence de la présence d'un variant du gène GCK sur le poids de naissance</p> <p>Étude rétrospective chez 58 enfants dont l'un des parents présentait une mutation de la glucokinase</p> <p>Grade C</p>	<p>Poids de naissance des enfants selon présence (+) ou absence (-) de la mutation :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. mère +, foetus -: 3957 ± 447 g</li> <li>2. mère +, foetus +: 3378 ± 712g</li> <li>3. mère -, foetus -: 3321 ± 463</li> <li>4. mère -, foetus +: 2889 ± 525g</li> </ol> <p>Conclusion : Les bébés de femmes présentant des variants de GCK sont à risque de macrosomie s'ils n'héritent pas du variant. Inversement, les bébés issus de père présentant des variants de GCK sont à risque de RCIU s'ils héritent du variant</p>
<p>Pearson ER et coll. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med. 2007 Apr;4(4):e118.</p> <p><a href="#">PMID: 17407387</a> doi : 10.1371/journal.pmed.0040118</p>	<p>Étude rétrospective du poids de naissance (PN) et de la fréquence des hypoglycémies néonatales chez 54 enfants porteurs de mutations de <i>HNF4A</i> et 54 apparentés non porteurs de mutations.</p> <p>Grade B</p>	<p>Augmentation médiane du poids de naissance (PN) chez les porteurs de mutation de 790g comparativement aux non porteurs (4430 vs 3640), que la mutation soit héritée de la mère ou du père, <u>Macrosomie (PN &gt; 4000g)</u> : 56% vs 13% chez les non porteurs, <u>Hypoglycémie néonatale</u> : 15% vs 0% chez les non porteurs.</p>
<p>Caswell RC et coll. Noninvasive Fetal Genotyping by Droplet Digital PCR to Identify Maternally Inherited Monogenic Diabetes Variants. Clin Chem. 2020;66(7):958-965</p> <p><a href="#">PMID: 32533152</a> doi: 10.1093/clinchem/hvaa104</p>	<p>Étude de la validité de la PCR digitale pour déterminer le génotype fœtal de façon non invasive en cas de diabète monogénique maternel.</p> <p>Un simple prélèvement sanguin chez la mère permet d'extraire de l'ADN acellulaire fœtal pour l'analyse</p> <p>Etude de 38 femmes enceintes hétérozygotes pour un variant GCK ou HNF4A</p> <p>Comparaison avec le résultat du test génétique effectué à la naissance</p> <p>Etude retrospective</p> <p>Grade C</p>	<p>Une fraction d'ADN fœtal ≥2% a été obtenue dans au moins 1 échantillon d'ADN acellulaire au cours de 33 grossesses. Les génotypes étaient corrects pour l'ensemble des 33 grossesses, sans aucun résultat faussement positif. Dans 30 des 33 grossesses, un résultat a été obtenu à partir d'un seul échantillon sanguin.</p> <p>Conclusion : Ce test peut être utilisé pour identifier les grossesses à risque de macrosomie chez les patients MODY-GCK et MODY-HNF4A</p>

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire et critères de sélection des articles :

Sources consultées	Bases de données : Pubmed, Web of science Sites internet : has-sante.fr
Période de recherche	1/1/2016-31/12/2022
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	(MODY [Tiab] OR MODY1 [Tiab] OR MODY2 [Tiab] OR MODY3 [Tiab] OR MODY4 [Tiab] OR HNF4A[tw] OR GCK[tw] OR HNF1A[tw] OR HNF1B[tw] OR (INS[tw] OR BLK[tw] OR ABCC8[tw] OR KCNJ11[tw] OR APPL1[tw] OR MODY5 [Tiab] OR MODY6 [Tiab] OR MODY7 [Tiab] OR MODY8 [Tiab] OR MODY9 [Tiab] OR MODY10 [Tiab]) NOT (mitochondrial diabetes[tw] OR PDX1[tw] OR NEUROD1[tw] OR KLF11[tw] OR CEL[tw] OR PAX4[tw] OR type 1 diabetes[tw] OR type 2 diabetes[tw]) ) AND ( definition[tw] OR epidemiology[tw] OR prevalence[tw] OR prognosis[tw] OR diagnosis[tw] differential diagnosis[tw] OR puberty[tw] OR adolescent[tw] OR childhood[tw] OR pediatric[tw] OR neonatal[tw] OR newborn[tw] OR diet[tw] OR nutrition[tw] OR quality of life[tw] OR exercise[tw] OR hypoglycemia[tw] OR imaging[tw] OR pancreas[tw] OR liver[tw] OR eye[tw] OR neuropathy[tw] OR neuro*[tw] OR heart[tw] OR stroke[tw] OR cardiovascular[tw] OR treatment[tw] OR retinopathy[tw] OR microvascular complications[tw] OR hepatic adenomatosis[tw] OR kidney[tw] OR fertility[tw] OR pregnancy[tw] OR obstetrical[tw] OR precision medicine[tw] genetic counseling[tw] molecular diagnosis[tw] NGS[tw])
Nombre d'études recensées	240
Nombre d'études retenues	15 revues et 48 articles

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Danièle Dubois-Laforgue, responsable du Centre de Compétence PRISIS APHP Cochin, Paris, le P<sup>r</sup> Marc Nicolino responsable du Centre de Compétence PRISIS CHU Lyon, le Dr Christine Bellanné-Chantelot médecin généticien APHP La Pitié, Paris et le Pr Corinne Vigouroux, coordinatrice du Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS) au CHU de Paris APHP.Sorbonne Université.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Chloé Amouyal, Endocrino-Diabétologie, Paris
- Dr Christine Bellanné-Chantelot, Génétique, Paris
- Pr Jacques Beltrand, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Paris
- Dr Elise Bismuth, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Paris
- Dr Cécile Ciangura, Endocrino-Diabétologie, Paris
- Dr Bruno Donadille, Endocrinologie, Paris
- Dr Danièle Dubois-Laforgue, Endocrinologie, Paris
- Pr Pierre Gourdy, Endocrino-Diabétologie, Toulouse
- Pr Marc Nicolino, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Lyon
- Pr Jacky Nizard, Obstétrique, Paris
- Pr Anne Vambergue, Diabétologie, Lille
- Pr Corinne Vigouroux, Endocrinologie, Paris

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Jean-Baptiste Arnoux, Maladies héréditaires du métabolisme, Paris
- Pr Pascal Barat, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Bordeaux
- Dr Sabine Baron, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Nantes
- Dr Clara Bouché, Endocrino-Diabétologie, Paris
- Pr Jean-Claude Carel, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Paris
- Pr Hélène Cavé, Génétique, Paris
- Pr Sophie Christin-Maitre, Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, Paris
- Dr Delphine Collin-Chavagnac, Génétique, Lyon
- Dr Brigitte Delemer, Endocrino-Diabétologie, Reims
- Dr Sophie Jacqueminet, Endocrino-Diabétologie, Paris
- Dr Sonja Janmaat, Chargée de mission PRISIS, Paris
- Pr Laurence Kessler, Endocrinologie-Diabète-Nutrition, Strasbourg
- Dr Marc de Kerdanet, Endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rennes et Président de l'association AJD, Aide aux Jeunes Diabétiques
- Madame Christiane Damgé, Fédération Française des Diabétiques
- Dr Dominique Langin, Génétique, Toulouse
- Pr Jean-Charles Nault, Hépatologie, Paris
- Pr Michel Polak, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Paris
- Pr Rachel Reynaud, Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques, Marseille
- Dr Cécile Saint-Martin, Génétique, Paris
- Pr Igor Tauveron, Endocrinologie, Clermont Ferrand
- Pr René Valero, Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, Marseille
- Pr Marie-Christine Vantyghem, Endocrino-Diabétologie, Lille
- Dr Camille Vatiez, Endocrino-Diabétologie, Paris

## **Déclarations d'intérêt**

Les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence. Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

## **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

Les échanges ont eu lieu par mail, lors de réunions, de visioconférences, et/ou e-meeting. Les rédacteurs se sont chargés de la rédaction initiale du texte, par thématique et/ou comorbidité d'organe, en s'appuyant sur les recommandations internationales sur le diagnostic et le traitement et des articles sélectionnés comme indiqué ci-dessus. Chaque membre du groupe de travail multidisciplinaire a amendé chaque chapitre selon son expertise, et ajouté les références jugées manquantes, en lien avec l'équipe de rédaction. L'ensemble du contenu du PNDS ainsi que les références bibliographiques ont été validés à la fois par les rédacteurs et le groupe de travail multidisciplinaire.

## Références bibliographiques

American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S114-S119

Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med*. 2017;15(1):213

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-E1351

Bitterman O, Giuliani C, Festa C, Napoli A. Glucokinase Deficit Prevalence in Women With Diabetes in Pregnancy: A Matter of Screening Selection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:268. Published 2020 May 20

Broome DT, Tekin Z, Pantalone KM, Mehta AE. Novel Use of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in HNF4A-MODY. *Diabetes Care*. 2020;43(6):e65

Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-11

Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(1): 82-89

Carmody D, Naylor RN, Bell CD, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry:

frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):703-8

Caswell RC, Snowsill T, Houghton JAL, et al. Noninvasive Fetal Genotyping by Droplet Digital PCR to Identify Maternally Inherited Monogenic Diabetes Variants. *Clin Chem*. 2020;66(7):958-965

Chakera AJ, Hurst PS, Spyer G, et al. Molecular reductions in glucokinase activity increase counter-regulatory responses to hypoglycemia in mice and humans with diabetes. *Mol Metab*. 2018;17:17-27

Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5): 1230-1236

Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383-1392

Christensen AS, et al. GIP and GLP-1 Potentiate Sulfonylurea-Induced Insulin Secretion in Hepatocyte Nuclear Factor 1 $\alpha$  Mutation Carriers. *Diabetes*. 2020 ; 69(9):1989-2002

Christensen AS, Hædersdal S, Støy J, et al. Efficacy and Safety of Glimperide With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA). *Diabetes Care*. 2020;43(9):2025-2033

Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a

Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671-1693

Colclough K, Ellard S, Hattersley A, Patel K. Syndromic Monogenic Diabetes Genes Should Be Tested in Patients With a Clinical Suspicion of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes*. 2022;71(3):530-537

Cuesta-Muñoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, et al. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care*. 2010;33(2):290-292

Donath X, Saint-Martin C, Dubois-Laforge D, et al. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):132

Dubois-Laforge D, Cornu E, Saint-Martin C, et al. Diabetes, Associated Clinical Spectrum, Long-term Prognosis, and Genotype/Phenotype Correlations in 201 Adult Patients With Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) Molecular Defects. *Diabetes Care*. 2017; 40(11): 1436-1443

Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):987-992

Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood [published correction appears in *Diabetes*. 2008 Feb;57(2): 523] *Diabetes*. 2007;56(7): 1930-1937

Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-Laforge D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 1):721-728

Haddouche A, Bellanne-Chantelot C, Rod A, et al. Liver adenomatosis in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young (HNF1A-MODY): Clinical, radiological and pathological characteristics in a French series. *J Diabetes*. 2020;12(1):48-57

Hamilton AJ, Bingham C, McDonald TJ, et al. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a  $\beta$  cell phenotype. *J Med Genet*. 2014;51(3):165-169

Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998;19(3):268-270

Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:47-63

Hohendorff J, Szopa M, Skupien J, Kapusta M, Zapala B, Platek T, Mrozinska S, Parpan T, Glodzik W, Ludwig-Galezowska A, Kiec-Wilk B, Klupa T, Malecki MT. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017;57(2):272-279.

Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4):467-473

Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to

- 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2017;60(4):625-635
- Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, et al. Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients. *Diabet Med*. 2014;31(11):1357-1362
- Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush Diabetes): an Emerging Worldwide Clinically Important Entity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):120
- Locke JM, Dusatkova P, Colclough K, et al. Association of birthweight and penetrance of diabetes in individuals with HNF4A-MODY: a cohort study. *Diabetologia*. 2022;65(1):246-249
- Mirshahi UL et al. The penetrance of age-related monogenic disease depends on ascertainment context. doi: 10.1101/2021.06.28.21259641
- 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
- Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young--type 2 and type 3. *Diabetes*. 2014;63(8):2838-44
- Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, et al. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care*. 2022;45(3):642-649
- Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118
- 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
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275-1281
- Perge K, Nicolino M. Variable phenotypes of individual and family monogenic cases with hyperinsulinism and diabetes: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Aug 23
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062
- Pontoglio M, Prié D, Cheret C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359-365
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424

- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, et al. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3117-3128
- Rudland VL, Price SAL, Hughes R, et al. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(6):E18-E52
- Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Bellanné-Chantelot C. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes*. 2022;71(3):578-584
- Semple RK et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest*. 2009 Feb;119(2):315-22
- 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
- Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia*. 2017;60(4):609-612
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508
- Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1017-1025
- Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157-161
- Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014; 311(3) : 279-286
- Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One*. 2013;8(6): e65326
- Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751-1756
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54-56
- 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
- Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1206-1212
- Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with

maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care*. 2006;29(2):189-94

Udler MS, Powe CE, Austin-Tse CA. Case 6-2020: A 34-Year-Old Woman with Hyperglycemia. *N Engl J Med*. 2020;382(8):745-753

Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):6

Vigouroux C et al. Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Apr 19;17(Suppl 1):170

Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest*. 2021;131(3):e142244