

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

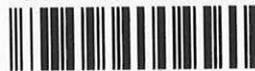
THESE N° 65 / 11

DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE L'ENFANT

TYPE MODY

THESE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100818 0



POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

*présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 1996*

PAR

Béatrice DUPEROU épouse GUIGNIER

née le 19 novembre 1967 à Biarritz (Pyrénées-Atlantiques)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.J. BOUQUIER.....- Président  
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD.....- Juge  
Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX.....- Juge  
Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX.....- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

---

ANNEE 1996

THESE N° 65

DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE L'ENFANT  
TYPE MODY



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

*présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 1996*

PAR

Béatrice DUPEROU épouse GUIGNIER

née le 19 novembre 1967 à Biarritz (Pyrénées-Atlantiques)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.J. BOUQUIER.....- Président  
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD.....- Juge  
Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX.....- Juge  
Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX.....- Juge

---

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESSEURS:**Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE



A mon père

avec toute mon immense affection et à qui je dédie cette thèse.

A ma mère

avec toute mon affection et à qui je dois beaucoup.

A Eric

avec toute ma tendresse.

A Jérôme

je te remercie pour ton aide précieuse.

A Bernard

grâce à qui j'ai choisi ce merveilleux métier.

A Elisabeth

je te remercie pour tes conseils et ton aide, avec toute mon amitié.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur J.-J. BOUQUIER  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux

Monsieur, je vous remercie d'avoir bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon Jury de Thèse.

Permettez-moi d'exprimer ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A notre Jury de Thèse

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD  
Professeur des Universités de Médecine Interne  
Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

Vous avez bien voulu m'honorer de votre présence dans mon Jury de Thèse.

Veillez recevoir l'assurance de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J.-C. VANDROUX  
Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image  
Biologiste des Hôpitaux  
Chef de Service

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon Jury de Thèse.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et l'assurance de ma gratitude.

## **Plan**

- 0. INTRODUCTION**
- 1. CRITERES DE DEFINITION DU DIABETE MODY ET RAPPELS  
PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DIABETE NON-INSULINO-  
DEPENDANT (D.N.I.D.)**
- 2. PRESENTATION DES DEUX FAMILLES**
- 3. DESCRIPTION DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE  
TYPE MODY**
- 4. LES RAPPORTS ENTRE LA LITTERATURE ET LES CAS  
PERSONNELS**
- 5. EVOLUTION DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE  
TYPE MODY**
- 6. TRAITEMENTS DU DIABETE MODY**
- 7. CONCLUSION**

## 0. INTRODUCTION

Le diabète Non-Insulino-Dépendant ou diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique, affectant 5% de la population mondiale. Les facteurs génétiques sont importants dans le diabète de type 2, mais les mécanismes en cause sont mal connus.

Un modèle intéressant pour la recherche des gènes de susceptibilité au diabète de type 2 est le DIABETE M.O.D.Y. (Maturity-Onset Diabetes of the Young). En effet, il peut être utile pour investir et comprendre les facteurs étiologiques et pathogéniques ainsi que l'histoire naturelle du diabète de type 2.

Le diabète M.O.D.Y. est un diabète Non-Insulino-Dépendant du sujet jeune et il représente une entité génétique distincte.

Les deux familles qui font l'objet de ce travail, la famille D. et la famille H., présentent un diabète Non-Insulino-Dépendant, évoquant un diabète de type M.O.D.Y.

Dans la première partie de cet exposé, nous donnerons les critères de définition du diabète M.O.D.Y. et quelques rappels de physiopathologie qui nous serviront par la suite.

La deuxième partie sera consacrée à la description des familles D. et H.

La troisième partie décrira le diabète M.O.D.Y.: son histoire, une approche épidémiologique, clinique, génétique et biologique.

Puis, nous aborderons les rapports existants entre la littérature et les familles D. et H. dans la quatrième partie.

Enfin, nous verrons l'évolution et le traitement de ce diabète M.O.D.Y dans les deux dernières parties.

# 1. CRITERES DE DEFINITION DU DIABETE MODY ET RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DIABETE NON-INSULINO-DEPENDANT (D.N.I.D.)

## 1.1. CRITERES DE DEFINITION

Le diabète MODY est une forme particulière d'hyperglycémie non insulino-prive (9)

Décrit pour la première fois en 1928, S. S. FAJANS et collaborateurs ont défini le diabète MODY, au début des années soixante, comme un D.N.I.D à progression lente, souvent asymptomatique et se développant chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune (55).

Actuellement, le diabète MODY, trouble génétiquement hétérogène (57), présente 3 particularités :

- Il est une forme de D.N.I.D., identifiable dès l'enfance ou l'adolescence (44), qui débute avant l'âge de 25 ans pour certains auteurs (8) (13) (56) (12) et avant l'âge de 30-35 ans pour d'autres (24) (25) (51) et plus fréquemment dans une adolescence précoce, entre 9 et 14 ans, particulièrement s'il a été découvert par des tests glycémiques de routine ou par la présence d'hyperglycémie à jeun dans les générations les plus jeunes de familles dans lesquelles il existe un D.N.I.D.(8) (12) (13).

- Il est caractérisé par une prédisposition familiale importante : transmission sur le mode héréditaire autosomique dominant: 50% des sujets d'une même fratrie sont atteints et le diabète est présent sur 3 générations, ou plus, successives (2) (12) (13) (23) (24) (25) (30) (44) (56).

- Le diabète MODY est fréquemment asymptomatique dans les groupes d'âge plus jeunes, quoique quelques patients puissent avoir des symptômes, particulièrement s'ils sont stressés par une infection (12) (13).

- L'hyperglycémie est généralement modérée et de découverte fortuite (2) (3) (30).

Ces caractéristiques, d'après J.J. ROBERT (44), ont permis, depuis plus de vingt ans, de bien distinguer le diabète MODY des autres DNID, dont la transmission n'est pas dominante, et qui ne se révèlent à l'âge pédiatrique que dans des circonstances très particulières : traitement corticoïde à forte dose, exceptionnellement dans les obésités précoces...

## **1.2. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES**

### **1.2.1. Physiopathologie du DNID**

La physiopathologie du Diabète Non-Insulino-Dépendant est mal élucidée : Il existe des perturbations fonctionnelles de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (10).

Elle est complexe et met en jeu trois organes : le pancréas, le foie et les muscles (2).

- Au niveau du pancréas, l'insulino-sécrétion est anormale avec une absence de pics oscillatoires, une disparition de la phase précoce de la sécrétion d'insuline après injection intra-veineuse de glucose et il a été rapporté des anomalies qualitatives des peptides sécrétés par la cellule bêta pancréatique.

De plus, il a été découvert que le diabète de type 2 présente une insulino-pénie vraie, avec sécrétion excessive des précurseurs(2).

- Au niveau des muscles, il existe une insulino-résistance périphérique (2).

- A jeun, l'hyperglycémie est liée à une production excessive de glucose par le foie, du fait de l'insulino-pénie et de l'insulino-résistance (2).

### 1.2.2. Hormones intervenant dans le métabolisme du glucose

- Il existe une hormone hypoglycémisante, l'INSULINE.

Sa sécrétion, par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, est provoquée par une augmentation de la glycémie. Elle augmente la glycogénogénèse au niveau hépatique et le stockage du glucose au niveau des tissus adipeux et musculaires.

- Les hormones hyperglycémisantes sont au nombre de quatre :

1- Deux hormones au délai d'action rapide qui sont l'ADRENALINE et le GLUCAGON. Elles agissent en provoquant une glycogénolyse.

2- Deux autres hormones d'action moins rapide qui sont le CORTISOL et l'HORMONE DE CROISSANCE.

Le cortisol a un rôle important dans la synthèse de glucose à partir de substances non glucidiques (Acides aminés glucoformateurs) qui est la néoglucogénèse. Il permet le maintien d'une glycémie normale lors d'un état de jeûne prolongé.

Le diabète de type 2 est donc un trouble hétérogène de l'homéostasie du glucose caractérisé par des défauts dans la sécrétion d'insuline et dans son action (48).

### 1.2.3. Rôle de la glucokinase dans le métabolisme glucidique

La glucokinase est un enzyme clé de l'homéostasie du glucose sanguin dans les cellules bêta-pancréatiques et dans le foie (17) (19).

Elle a un rôle clé au niveau de la voie glycolytique à son début, régulant la sécrétion d'insuline pancréatique en réponse au glucose et la fixation du glucose au niveau du foie. La régulation de cet enzyme par le glucose dans les cellules bêta-pancréatiques, et par l'insuline et le glucagon, dans le foie, peut constituer une importante boucle de rétroaction pour l'homéostasie du glucose (57).

La glucokinase catalyse la phosphorylation du glucose en glucose- 6- phosphate dans le pancréas et le foie (21). Cette phosphorylation est le premier pas du métabolisme cellulaire du glucose. Dans les cellules bêta-pancréatiques, le métabolisme du glucose et l'insulino-sécrétion sont fortement dépendants de l'activité de cet enzyme (56).

- Dans les cellules bêta-pancréatiques, la glucokinase fonctionne comme un « entraîneur » de la glycolyse à des niveaux physiologiques de glucose ; Elle détermine l'unique caractéristique d'usage glucosé des îlots pancréatiques(42).

- Dans l'hépatocyte, la phosphorylation du glucose, par l'enzyme glucokinase, facilite la fixation et le métabolisme du glucose, en maintenant un gradient permettant le transport du glucose à l'intérieur des hépatocytes, régulant ainsi le glucose hépatique disponible (46).

Cet enzyme est important car la découverte des mutations du gène de la glucokinase a fait considérablement avancer la compréhension des mécanismes de l'hyperglycémie du diabète MODY (44).

De plus, Ph. FROGUEL a montré que des mutations de la glucokinase seraient responsables de 50% des cas de diabète MODY (16).

## **2. PRESENTATION DES DEUX FAMILLES**

### **2.1. PRESENTATION DE LA FAMILLE D**

La famille D. est constituée de 5 membres : 2 parents et 3 enfants.

Un des 3 enfants présente un diabète Non-Insulino-Dépendant. De part l'hérédité et l'âge au moment du diagnostic, nous avons pensé qu'il pouvait s'agir d'un diabète familial de type MODY.

L'arbre généalogique de la Famille D est représenté sur la figure 1.

## Arbre généalogique de la Famille D

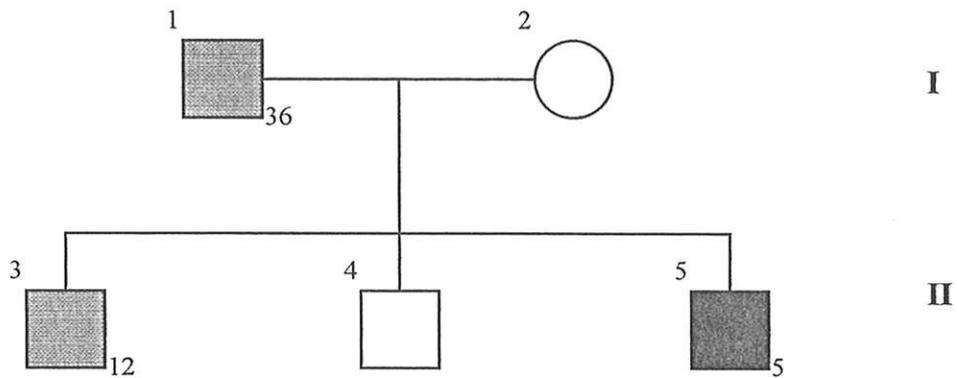


Figure 1



Homme non diabétique



Femme non diabétique



Trouble de la tolérance au glucose et hémoglobine glycosylée élevée.



Diabétique non insulino-dépendant de type MODY

- Le chiffre en haut à gauche correspond au numéro du sujet dans l'arbre généalogique.

- Le chiffre en bas à droite correspond à l'âge au moment du diagnostic.

### 2.1.1. Le troisième enfant (Sujet II- 5 sur l'arbre généalogique)

Dimitri, de sexe masculin, est né en 1987.

- *Histoire de la maladie, évolution et traitement:*

En février 1992, cet enfant a été hospitalisé dans le service de pédiatrie car il présentait une toux chronique depuis le mois d'octobre 1991, améliorée par un traitement antibiotique et ayant récidivé par la suite. Il était adressé par son médecin traitant pour hyperthermie à 40° malgré un traitement adapté.

Le diagnostic de pneumopathie aiguë droite a été porté. Au cours de cette hospitalisation, une glycosurie à 5 g/l a été découverte, sans cétosurie. L'examen clinique montrait un poids de 14,500 kg pour une taille de 98,5 cm

La température était de 39°9. Il était pâle, asthénique.

A l'examen cardiaque, il n'y avait pas de souffle, l'hémodynamique était correcte.

L'examen pulmonaire montrait une toux productive mais pas de signes patents à l'auscultation.

L'examen abdominal était sans anomalie.

L'examen otorhinolaryngologique montrait des tympons sans anomalie et une rhinorrhée purulente.

La radiographie des sinus était normale avec cependant un doute concernant une opacité maxillaire gauche.

La radiographie pulmonaire montrait un foyer de pneumopathie franche lobaire aiguë supérieure droite

L'examen cyto bactériologique des urines était stérile.

L'évolution, dans le service, s'est faite vers une apyrexie et une amélioration des symptômes cliniques obtenue en 24 heures sous monoantibiothérapie adaptée et un fluidifiant bronchique.

En Mars 1992, une hyperglycémie provoquée orale et une hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse ont été réalisées et ont montré que la glycémie passait de 4,3 mmol/l à 13,9 mmol/l, avec une insulïnémie satisfaisante et donc une anomalie de la tolérance au glucose et ce, malgré des glycémies à jeun normales.

La recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline s'est avérée négative.

La spécificité HLA de cet enfant est **DR3** - DRW6 - DRW52.

L'hémoglobine glycosylée était élevée à 8,1%.

En avril 1992, son poids est de 15,600 kg et sa taille de 99 cm soit, respectivement, plus 1,100 kg et plus 1 cm en 2 mois. Son alimentation est surveillée avec peu de confiture et de bonbons, pas de sucre et de sirop.

En juin 1992, son poids est de 15,500 kg (moins 0,100 kg en 2 mois et demi) et sa taille de 1 mètre (plus 1 cm en 2 mois et demi).

En juillet 1992, l'examen clinique était normal, les cycles glycémiques également.

En Octobre 1992, son poids était de 16,5 kg et sa taille de 1m02 soit, respectivement plus 1 kg et plus 2 cm en 4 mois. Le reste de l'examen clinique était normal, il était simplement signalé une asthénie.

Un traitement par NICOBION a été instauré à la posologie de 1 comprimé par jour.

En décembre 1992, son poids était de 16,200 kg et sa taille de 1m04 ½, soit respectivement plus 0,600 kg et plus 5 cm en 8 mois et demi. L'examen clinique était normal en dehors d'un pellagre traité par ATARAX.

En mars 1993, son poids était de 16,800 kg et sa taille de 1m05. L'examen clinique était sans anomalie et son traitement comportait NICOBION seul à la dose de 1 comprimé matin et soir.

En juin 1993, son poids était de 17 kg et sa taille de 1m06, il va bien mais devant son échec, le traitement par NICOBION est arrêté.

En octobre 1993, son poids était de 18,400 kg et sa taille de 1m07 ½ soit, respectivement, plus 1,400 kg et plus 1,5 cm en 4 mois. Concernant sa taille, il est à moins 1,5 DS. Son examen clinique est normal mais il est en cours préparatoire d'adaptation et a donc quelques difficultés scolaires.

- *Traitement*: Essai du traitement par NICOBION (vitamine PP) mais échec de ce traitement. Cependant, ce patient est sous régime hypoglycémique.

- *Antécédents* :

\* familiaux : aucun à son entrée au centre hospitalier.

\* médicaux : aucun à son entrée, pas d'allergie.

\* chirurgicaux : aucun.

- *Biologie*

1) glycémie à jeun, glycosurie, hémoglobine glycosylée, et, HGPO et HGPIV.

#### Sujet II-5 sur l'arbre généalogique de la Famille D

Date Paramètres biologiques	Février 1992	Juillet 1992	Décembre 1992	Mars 1993	Juin 1993
Glycosurie en g/l	5	—	—	—	—
Hémoglobine glycosylée en %	8,1	8,1	8,5	9,1	8,3
Glycémie à jeun en mmol/l	—	—	4	4,4	4,8

Traitements correspondants:

- avril 1992: régime hypoglucidique.
- octobre 1992: NICOBION 1 cp/j.
- décembre 1992: NICOBION: 1 cp/j et ATARAX.
- mars 1993: NICOBION: 1 - 0 - 1.
- juin 1993: arrêt du NICOBION.

### Cycle glycémique de ce même sujet II-5

#### Cycle normal le 25/02/92

Temps	Glycémie en mmol/l
9H00	4,1
9H30	6
11H00	4,3
Glycosurie	absente

#### Cycle normal du 27/02/92

Temps	Glycémie en mmol/l
14H00	5,3
18H30	4,4
20H00	4,5
20H45	6,2
Glycosurie	absente

**Hyperglycémie provoquée intra-veineuse du Sujet II-5 sur l'arbre généalogique de la  
Famille D**

19/03/92

Paramètres biologiques	Temps en minute	Résultats
Insuline (stimulation) en $\mu\text{u/ml}$	-30	<5
	1	11
	3	13
	5	15
	10	12
	20	14
	30	12
C-peptide (stimulation) en ng/ml	-30	0,37
	1	1,5
	3	1,6
	5	1,5
	10	1,5
	20	1,8
	30	1,3

02/07/92

Paramètres biologiques	Temps en minute	Résultats
Insuline (stimulation) en $\mu\text{u/ml}$	-5	3,2
	0	3,4
	1	14
	3	14
	5	12
	7	11
	10	13
	15	16
C-peptide (stimulation) en ng/ml	-5	0,67
	0	0,65
	1	2,6
	3	2,4
	5	2,4
	7	2,5
	10	2,1
15	2,4	

**Hyperglycémie provoquée orale (HGPO)**

(Après absorption en 5mm de 75 gr de glucose dilués dans 150 ml d'eau).

Temps en heure et minute	Glycémie en mmol/l
10H00	4,3
10H43	13,9
10H45	13
10H50	11
11H00	9,3
11H10	7,3
11H20	5,5

Temps en minute	Glycémie en mmol/l
01	4,2
02	4,1
03	15,1
04	14,1
05	12,8
06	11,9
07	11,1
08	9,9

2) autres résultats :

En février 1992, numération formule sanguine montrait:

GB 23 300.10\*6 /l avec 90,90% de polynucléaires neutrophiles, 8,3% de lymphocytes, 0,8% de monocytes.

GR 4,19.10\*12 /l

Hémoglobine 11 g/100ml, hématocrite 30,4%, plaquettes 242000/mm<sup>3</sup>

CRP 150 (normale inférieure à 5)

Vitesse de sédimentation =98 à la première heure et 104 à la deuxième heure.

Hémocultures négatives

Recherche d'antigènes solubles sériques : pneumocoque, haemophilus b, méningocoque A et C sont revenus négatifs. Cependant, la pneumopathie de cet enfant était probablement à pneumocoque devant le succès du traitement par ORACILLINE.

En décembre 1992, les protides totaux étaient à 69 g/l, la fructosaminémie à 1,43 mmol/l soit 20,72 micromol/g de protides, l'hémoglobine glycosylée à 8,5%, les transaminases étaient normales avec ASAT=40 UI/l et ALAT=21 UI/l.

En mars 1993, les protides totaux étaient à 67 g/l et la fructosaminémie à 1,65 mmol/l soit 24,63 micromol/g de protides, l'hémoglobine glycosylée à 9,1%. L'électrophorèse des protides était normale.

En juin 1993, le taux de protides totaux est de 74 g/l, la fructosaminémie à 1,48 mmol/l soit 20,00 micromol/g de protides et l'hémoglobine glycosylée à 8,3%.

## 2.1.2. Les autres enfants

### 2.1.2.1. Le premier enfant (Sujet II- 3 sur l'arbre généalogique)

- *Histoire de la maladie, évolution et traitement :*

Sébastien, de sexe masculin, est né en 1979. Il a fait lui aussi l'objet de l'enquête familiale devant une forte suspicion de diabète familial de type MODY.

Il a été vu en consultation en Mars 1992 : Sa glycémie à jeun était normale à 4,8 mmol/l . Par contre, les examens ont retrouvé une hémoglobine glycosylée élevée à 11,8%.

La recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline s'est avérée négative.

Sa spécificité HLA est **DR3** - DRW11 - DQW2 - DQW3 - DQW52.

En juin 1992, l'examen de ce sujet montrait un poids de 34,800 kg pour une taille de 1m35.

En Juillet 1992, cet enfant a été hospitalisé pour réaliser des examens complémentaires

- L'examen clinique était normal.

- L'hyperglycémie provoquée orale et l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse sont pathologiques avec une réaction insulinique satisfaisante et un C-peptide normal.

En Octobre 1992, l'examen de ce patient montre un poids de 36,900 kg pour une taille de 1m38 soit, respectivement, plus 2,100 kg et plus 2,8 cm en 4 mois. Sa taille est à moins 1,9 déviations standards (DS).

Si nous regardons la taille de ses parents, nous avons son père qui mesure 1m62, sa mère 1m48 et son grand-père maternel 1m50.

Il se plaint d'asthénie, il fait un peu de natation. Le reste de l'examen clinique est normal.

Lors de cette consultation, un traitement par DAONIL faible est instauré à la posologie de ½ comprimé matin et soir.

En Décembre 1992, il mesure 1m39 et pèse 37,600 kg, soit respectivement 1 cm et 0,700 kg de plus en 2 mois. Une radiographie du poignet a montré un âge osseux de 12 ans alors que son âge chronologique est de 13 ans.

Sa taille est alors à moins 2 DS, ce qui entre dans le cadre d'une petite taille familiale.

Le reste de l'examen clinique est normal, il présente seulement un psoriasis au niveau des genoux. Il n'a pas de sucre ni d'acétone dans ses urines.

Le traitement par DAONIL faible est maintenu et augmenté à 1 comprimé le matin et ½ cp le soir associé à un traitement pour le psoriasis.

En Mars 1993, l'examen clinique montre un poids de 37,900 kg et une taille de 1m42 soit moins 2 DS, la vitesse de croissance est régulière. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les glycémies oscillent entre 0,40 - 0,90 et 1,30 g/l et sont irrégulières . Le traitement est alors modifié et le DAONIL faible est augmenté à 1 cp matin et soir.

En Juin 1993, son poids est de 37,700 kg et sa taille est de 1m42. Il va bien et le traitement n'est pas modifié car les glycémies sont correctes.

En Octobre 1993, le poids est de 39,900 kg et la taille de 1m46 soit, encore, moins 2 DS. L'examen clinique est sans anomalie ainsi que les glycémies mais nous nous rendons compte que le traitement par DAONIL faible n'est pas pris régulièrement. Il est maintenu à 1 cp matin et soir.

- *Antécédents*: familiaux: père présentant une tolérance au glucose altérée.

un frère présentant un diabète non insulino-dépendant de type MODY.

personnels: aucun, vaccination à jour

- *Biologie:*

1) glycémies à jeun, hémoglobine glycosylée, HGPO et HGPIV.

### Sujet II-3 sur l'arbre généalogique de la Famille D

Date Paramètres biologiques	Mars 1992	Décembre 1992	Mars 1993	Juin 1993	Octobre 1993
Glycémie à jeun en mmol/l	4,8	4,8	4,9	5	≅5
Hémoglobine glycosylée en %	11,8	11,1	11,2	10,6	—

Traitements correspondants:

- octobre 1992: mis sous DAONIL faible: d'abord  $\frac{1}{2}$  - 0 -  $\frac{1}{2}$  puis 1 - 0 -  $\frac{1}{2}$ .
- décembre 1992: DAONIL faible: 1 - 0 -  $\frac{1}{2}$ .
- mars 1993: DAONIL faible: 1 - 0 - 1 car glycémies, au doigt irrégulières entre 2,2 - 4,95 et 7,15 mmol/l.
- octobre 1993: le DAONIL faible n'est pas régulièrement.

**Hyperglycémie provoquée intra-veineuse du Sujet II-3 sur l'arbre généalogique de la  
Famille D**

Paramètres biologiques	Temps en minute	Résultats
Insuline (stimulation) en $\mu\text{u/ml}$	-5	13
	0	11
	1	79
	3	94
	5	81
	7	82
	10	73
	15	62
C-peptide (stimulation) en $\text{ng/ml}$	-5	2,2
	0	2
	1	7,4
	3	9,4
	5	9,2
	7	9,4
	10	8,9
	15	8,4

**Hyperglycémie provoquée orale (HPGO)**

Temps en minute	Glycémie en $\text{mmol/l}$
01	4,9
02	4,8
03	20,6
04	18,9
05	18,1
06	17
07	15,1
08	12,7

2) autres résultats:

En Décembre 1992: Fructosaminémie normale à 1,56  $\text{mmol/l}$  soit 20,80 micromol/gramme de protide et hémoglobine glycosylée à 11,1%.

Protides à 75 grammes par litre.

Transaminases ASAT=28 UI/l et ALAT=19 UI/l normale.

En Mars 1993, électrophorèse des protides normales.

fructosaminémie normale à 1,60 mmol/l soit 22,22 micromol/gr de protides et hémoglobine glycosylée à 11,2%.

protides totaux=72 gr/l

En juin 1993, fructosaminémie normale à 1,48 mmol/l soit 20,00 micromol/gr de protides et hémoglobine glycosylée à 10,6%.

protides totaux=74 gr/l

#### ***2.1.2.2. Le deuxième enfant (Sujet II- 4 sur l'arbre généalogique)***

Nicolas, de sexe masculin, est né en 1982 et n'est pas diabétique.

Cet enfant a, en 1992, une glycémie à jeun à 4,3 mmol/l et une hémoglobine glycosylée à 6% soit toutes deux normales.

Sa spécificité HLA est DR1 - DRW6 - DQW1.

La recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline s'est avérée négative.

Il n'a aucun antécédent personnel et a comme antécédents familiaux, un père et un frère intolérants au glucose et un frère diabétique non insulino-dépendant de type MODY.

### 2.1.3. Les parents

#### 2.1.3.1. Monsieur D. (Sujet I- 1 sur l'arbre généalogique)

- *Histoire de la maladie, évolution clinique et traitement:*

Monsieur D., de sexe masculin, est né en 1956 et a un de ses enfants chez qui un diabète Non-Insulino-Dépendant a été découvert par hasard lors d'une hospitalisation et un autre de ses enfants avec des troubles de la tolérance glucidique. Une enquête familiale a alors été réalisée devant la forte suspicion de diabète Non-Insulino-Dépendant de type MODY.

En Mars 1992, Monsieur D. est vu en consultation et subit des examens complémentaires qui montrent:

- absence de glycosurie.
- glycémie à jeun à la limite supérieure de la normale, à 5,9 mmol/l.
- hémoglobine glycosylée élevée, à 10,8%.
- anticorps anti-insuline négatif, anticorps anti-îlots de Langerhans négatif.
- spécificité HLA: HLA- DR1- **DR3** - DQW1- DQW2- DRW52.

En juillet 1992, monsieur D. a été reconvoqué pour contrôle et poursuite des examens complémentaires.

- Sur le plan clinique, ce patient n'a actuellement aucune symptomatologie de diabète, il est un sujet en normo- pondérose.

- Une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) et une hyperglycémie provoquée intra-veineuse (HGPIV) ont montré des troubles de la tolérance glucidique alors que sa glycémie à jeun est normale, mais il a une hyperglycémie post-charge glucosée et d'autre part, une hémoglobine glycosylée à 10,8%.

En décembre 1992, monsieur D. a été hospitalisé une journée pour faire un bilan.

- numération formule sanguine et coagulation normales.
- glycosurie des 24 heures négative.
- La recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans ainsi que d'anticorps anti-insuline s'est révélée négative.
- La glycémie à jeun était à 6,7 mmol/l, urée, créatinine, ionogramme sanguin, calcémie, phosphore, bilirubine totale, transaminases, triglycéridémie, cholestérolémie totale, électrophorèse des protides, protéinurie, micro-albuminurie sont normaux.
- Hémoglobine glycosylée est élevée à 9,6%.
- Cytobactériologie urinaire était négative.
- Pas d'anomalie au niveau du fond d'oeil et de l'angiographie à la fluorescéine.

Au cours de cette hospitalisation, monsieur D. a vu une diététicienne, car actuellement il n'a pas de diabète véritable et il faut qu'il ait impérativement un régime hypoglycémique.

*- Antécédents:*

- familiaux : pas de diabète connu.
- personnels: 1- médicaux : aucun, vaccination à jour.
- 2- chirurgicaux : cure chirurgicale de varices des membres inférieurs.

- Biologie:

**Sujet I-1 sur l'arbre généalogique de la Famille D**

Date	Mars 1992	Avril 1992	Juin 1992	Juillet 1992	Décembre 1992
Paramètres biologiques					
Glycémie à jeun en mmol/l	5,9	5,1	—	5,1	6,7
hémoglobine glycolysée en %	10,8	—	9,8	9,8	9,8
Anticorps anti-insuline en %	< 2,5	—	—	< 2,5	—

Traitement: régime hypoglucidique.

**Hyperglycémie Provoquée orale\* (HGPO) du Sujet I-1 de la Famille D**

Temps en minute	Glycémie en mmol/l
01	6,1
02	6,4
03	18,2
04	16,6
05	16,2
06	16,3
07	15,5
08	15,8

\* Temps en minute à partir de la fin de la prise orale de glucose.

### Hyperglycémie provoquée intra-veineuse (HGPIV)

Paramètres biologiques	Temps en minute*	Résultat
Insuline (stimulation) en $\mu\text{u/ml}$	-5	16
	0	12
	1	24
	3	18
	5	20
	7	22
	10	24
	15	28
C-peptide (stimulation) en $\text{ng/ml}$	-5	2,5
	0	2,3
	1	3,2
	3	3,2
	5	3,6
	7	3,9
	10	4,5
	15	5,4

\* Temps en minute à partir de la fin de la perfusion de glucose.

#### 2.1.3.2. Madame D. (Sujet I- 2 sur l'arbre généalogique)

- *Présentation :*

Madame D., de sexe féminin, est née en 1958 et n'est pas diabétique. Elle a une glycémie à jeun normale à 4,7 mmol/l, son hémoglobine glycosylée est à 5,8%.

Elle a un groupe HLA DRW11 - DRW6 - DQW3 - DR3 et DR4 NEGATIVE.

Elle a une absence de glycosurie .La recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline s'est avérée négative.

En conclusion, nous pouvons dire que madame D. n'a pas de risque de développer un diabète.

- *Antécédents familiaux et personnels:* aucun.

## **2.2. PRESENTATION DE LA FAMILLE H**

La Famille H est constituée de 4 membres: 2 parents et 2 enfants. Un des enfants présente un Diabète Non Insulino-Dépendant de type MODY. Le père, Monsieur H, est décédé avant même que nous ayons pu avoir les éléments nécessaires pour affirmer l'existence d'un Diabète Non Insulino-Dépendant chez ce sujet.

L'arbre généalogique de la Famille H est représenté sur la Figure 2.

## Arbre généalogique de la Famille H

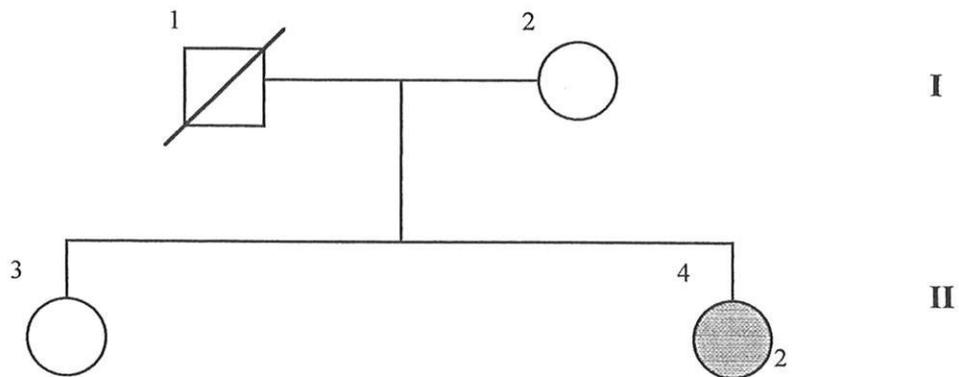
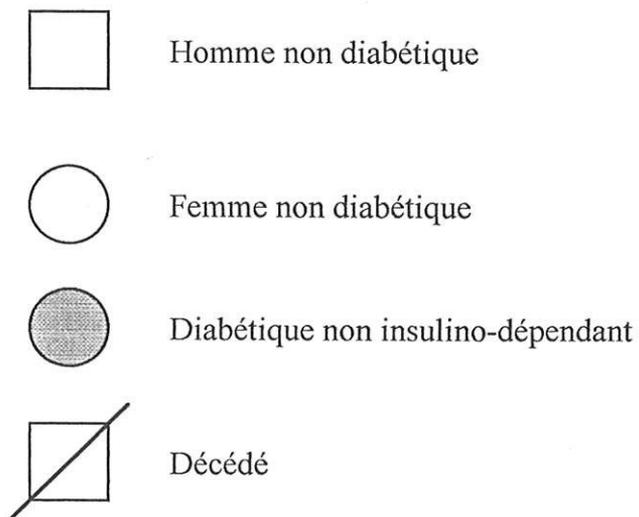


Figure 2



- Le chiffre en haut à gauche correspond au numéro du sujet dans l'arbre généalogique.

- Le chiffre en bas à droite correspond à l'âge au moment du diagnostic.

### 2.2.1. Le deuxième enfant (Sujet II-4 sur l'arbre généalogique)

Mélodie, de sexe féminin, est née en 1988.

*-Histoire de la maladie, évolution et traitement:*

Cet enfant, alors âgée de deux ans, a été hospitalisée dans le service de pédiatrie, en février 1991, pour somnolence avec asthénie. Cette somnolence va disparaître en quelques heures.

A l'examen, cet enfant avait un poids de 13,100 kg, une taille de 92 cm et un périmètre crânien de 49,5 cm. Elle ne présentait pas de polyurie ni de polydypsie. Son examen neurologique était strictement normal avec une conscience parfaite, mais, au cours de cette hospitalisation, il a été retrouvé du sucre et de l'acétone dans les urines, respectivement à 4 croix chacun. La glycémie au doigt était à 2,50 g/l.

Cette poussée d'hyperglycémie n'a été que passagère, car sans traitement, au bout de deux heures, le sucre et l'acétone dans les urines étaient redescendus à 2 croix et les glycémies se sont normalisées.

La glycémie à jeun était élevée à 11,4 mmol/l ainsi que l'hémoglobine glycosylée à 7,2%. Par contre, la fructosaminémie était normale avec un taux à 1,29  $\mu\text{mol/l}$  (la normale étant inférieure à 1,70  $\mu\text{mol/l}$ ). L'insulinémie était à 5  $\mu\text{U/ml}$ . Le reste du bilan sanguin était normal. Le C-peptide urinaire était à 4 nmol/24 heures (normale entre 15 et 30 nmol/24 h), le C-peptide sérique était à 0,7 ng/ml (normale entre 0,5 et 3 ng/ml).

L'épisode de somnolence, qui a justifié cette hospitalisation, ne paraît pas être en rapport avec les troubles métaboliques. En effet, l'électroencéphalogramme réalisé était normal et dans ce milieu familial, il semble exister un contexte d'intoxication éthylique, bien que les recherches à ce niveau se soient avérées négatives.

Huit jours plus tard, cet enfant a été réhospitalisé pour un cycle glycémique (cf le tableau montrant ce cycle glycémique). Devant les résultats biologiques, il n'a donc pas été nécessaire d'envisager un traitement par insuline.

L'enfant est alors suivi régulièrement dans le service après qu'elle eût reçu un traitement par NICOBION, commencé en Mars 1991. Ce traitement par NICOBION aurait quelquefois une action dans les états pré-diabétiques.

En Avril 1991, Mélodie a été revue en consultation. Les glycémies au doigt réalisées par la mère montraient des chiffres qui évoluaient entre 0,90 et 1,30 g/l, ce qui était tout à fait acceptable. Cependant, l'hémoglobine glycosylée était légèrement augmentée à 7,8%, la fructosaminémie était normale. Le traitement par NICOBION a été arrêté car il était inefficace sur les chiffres de l'hémoglobine glycosylée. Il a donc été décidé de poursuivre la surveillance et de voir, plus tard, l'attitude thérapeutique.

La recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline s'est révélée négative.

En Août 1991, Mélodie a été revue en consultation. Le bilan sanguin a montré une glycémie à jeun satisfaisante, mais l'hémoglobine glycosylée était élevée à 8,3% avec une fructosaminémie normale à 1,42 mmol/l. Ces résultats démontrent qu'il existe des poussées de sucre dans la journée. Le taux d'insuline était encore satisfaisant, il n'y avait donc toujours pas de traitement de ce type à envisager chez elle.

Le groupe HLA de Mélodie est **négatif** pour **DR3-DR4**.

Les autres membres de la famille ont alors été convoqués pour réaliser une enquête familiale.

En Février 1992, cet enfant ne présentait aucun trouble. Ses glycémies semblaient stables mais, à deux reprises, il a été retrouvé une glycémie supérieure à 1,30g/l et une fois

supérieure à 1,80 g/l. Son taux d'hémoglobine glycosylée était à 8,5%, par contre, la fructosaminémie restait normale à 1,46 mmol/l.

En Mai 1992, Mélodie a été mise sous DAONIL faible  $\frac{1}{4}$  cp trois fois par jour, devant les chiffres toujours élevés de l'hémoglobine glycosylée.

En Juin 1992, Mélodie pesait 15,900 kg et mesurait 99,5 cm, ce qui montre une croissance staturo-pondérale satisfaisante. La posologie du DAONIL faible a été augmentée à  $\frac{1}{2}$  cp trois fois par jour.

En Septembre 1992, son poids était de 16,900 kg pour une taille de 102 cm. Elle n'avait pas de glycosurie. La posologie du DAONIL faible a encore été augmentée à 1 cp deux fois par jour, toujours devant les chiffres élevés d'hémoglobine glycosylée.

En Novembre 1992, le poids était de 17,300 kg pour une taille de 109 cm, la glycosurie était négative et la glycémie à jeun normale.

En Février 1993, Mélodie est revue en consultation. Elle n'a pas eu de sucre dans les urines, l'hémoglobine glycosylée est revenue à 7,3% sous traitement par DAONIL faible.

En Juillet 1993, elle pèse 18,4 kg pour une taille de 107 cm, témoins d'une croissance harmonieuse. Le DAONIL faible est maintenu à la même posologie de 1 cp deux fois par jour.

En Octobre 1993, le traitement par DAONIL faible, n'ayant pas eu les résultats escomptés, a été arrêté. Un régime, excluant les sucres à absorption rapide, a donc été prescrit.

En Avril 1994, son poids était de 19,300 kg pour une taille de 113 cm. L'hémoglobine glycosylée était quasiment stable à 7,6% et la fructosaminémie normale à 1,44 mmol/l. La glycémie à jeun était également normale.

En Novembre 1995, l'enfant allait bien, ne présentait aucun trouble particulier. Sa croissance staturo-pondérale était tout à fait normale et le dernier dosage d'hémoglobine

glycosylée était satisfaisant à 6,4% avec une fructosaminémie normale. Il a donc été proposé de continuer le régime hypoglycémique, en lui faisant un contrôle de l'hémoglobine glycosylée une fois par an.

- *Antécédents*:- Familiaux: Diabète insulino-dépendant chez une arrière grand-mère maternelle.

Grand-mère maternelle décédée, à l'âge de 50 ans, suite à des problèmes cardiaques.

Contexte d'exogénose chez ses parents.

- Personnels: aucun.

- *Biologie*:

1) Glycémie à jeun, hémoglobine glycosylée, fructosaminémie et protides totaux.

#### Biologie du Sujet II-4 sur l'arbre généalogique de la Famille H

Date	Février 1991	Avril 1991	Août 1991	Décembre 1991	Février 1992	Juin 1992	Septembre 1992	Juillet 1993	Avril 1994	Novembre 1995
Paramètres biologiques										
Glycémie en mmol/l	11,4	normale	—	—	3,7	—	3,6	3,8	4,5	3,8
Hémoglobine glycosylée en %	7,2	7,8	8,3	8,4	8,5	7,7	7,3	7,3	7,6	6,4
Fructosaminémie en mmol/l	1,29	1,51	—	1,25	1,46	1,42	1,46	1,58	1,44	2,35 μmol/l
Protides totaux en g/l	valeurs normales	—	—	—	—	—	—	—	—	73

Traitement en cours:

- Mars 1991: mise sous NICOBION.
- Mai 1991: arrêt du NICOBION car échec thérapeutique.
- Mai 1992: mise sous DAONIL faible: ¼ cp 3 fois par jour.
- Juin 1992: DAONIL faible: ½ cp 3 fois par jour.

- Septembre 1992: DAONIL faible: 1 cp 2 fois par jour.
- Juillet 1993: DAONIL faible: 1 cp le matin et 1 cp à midi.
- Octobre 1993: arrêt DAONIL faible devant l'échec de ce traitement. Prescription d'un régime hypoglycémique.

## 2) Cycle glycémique et insulinique:

### Cycle glycémique et insulinique du Sujet II-4 sur l'arbre généalogique de la Famille H.

Temps*	Glycémie en mmol/l	Insulinémie en $\mu\text{U/ml}$
T <sub>0</sub>	3,5	<4,7
T <sub>1</sub>	23	42
T <sub>3</sub>	17,6	39

\* T<sub>0</sub>: à jeun.

T<sub>1</sub>: 1 minute après l'injection de glucose.

T<sub>3</sub>: 3 minutes après l'injection de glucose.

## 3) Autres résultats:

En Février 1991, C-peptide sérique était à 0,7 ng/ml (normale entre 0,5 et 3 ng/ml).

Insulinémie à 8,6  $\mu\text{U/ml}$  (normale entre 0 et 20  $\mu\text{U/ml}$ ).

C-peptide urinaire était à 4 mmol/24h pour une diurèse de 750 ml/24h.

En Août 1991, le C-peptide sérique était à 0,79 ng/ml et l'insulinémie à 8,3  $\mu\text{U/ml}$ .

En Novembre 1995, le bilan hépatique était normal avec ASAT à 29 UI/l (normale inférieure à 50) et ALAT à 18 UI/l (normale inférieure à 30). Le bilan lipidique était également normal avec une triglycéridémie à 0,4 mmol/l soit 0,35 g/l (normale entre 0,20 et 1,20 mmol/l) et une cholestérolémie totale à 4,3 mmol/l soit 1,66 g/l (normale entre 2,90 et 5,20 mmol/l).

### 2.2.2. Le premier enfant (Sujet II-3 sur l'arbre généalogique)

Angéla, de sexe féminin, est née en 1986.

- *Histoire de la maladie, évolution et traitement:*

Cet enfant a fait l'objet d'une enquête familiale car sa soeur, Mélodie, présente un diabète non insulino-dépendant de type MODY.

La première consultation a eu lieu en Avril 1991. Angéla avait 4 ans et demi, son poids était de 13,800 kg pour une taille de 98,5 cm. Elle ne présentait aucun trouble.

Son groupe HLA est **DR3 positif**, c'est-à-dire celui des enfants diabétiques, et HLA A2 - A1 - B8 - B44 - DQW3 - DQW52,. La recherche des anticorps anti-îlots de Langerhans s'est avérée négative. Il n'y avait donc aucun traitement particulier à envisager chez elle.

En Octobre 1991, la glycémie à jeun était à 3,7 mmol/l normale, la fructosaminémie était également normale ainsi que l'hémoglobine glycosylée puisqu'elle était à 5,4% (normale entre 3,5 et 6,4%). L'insulinémie était très satisfaisante avec une valeur de 1,7  $\mu$ UI/ml.

En Juin 1992, un autre bilan a été réalisé et a montré une glycémie à jeun normale à 3,6 mmol/l, une hémoglobine glycosylée à 5,2%, et une fructosaminémie normale à 1,45 mmol/l. Elle ne présentait aucun symptôme clinique de diabète.

- *Antécédents:* - Familiaux: une soeur diabétique non insulino-dépendante de type MODY.

une arrière grand-mère maternelle diabétique insulino-dépendante.

une grand-mère maternelle décédée à l'âge de 50 ans suite à des problèmes cardiaques.

contexte familial d'exogénose.

- Personnels: Poids de naissance= 2,680 kg, taille de naissance= 47 cm et périmètre crânien= 31,5 cm.

- Biologie:

### Biologie du Sujet II-3 sur l'arbre généalogique de la Famille H

Date	Octobre 1991	Juin 1992
Paramètres biologiques		
Glycémie en mmol/l	3,7	3,6
Fructosaminémie en mmol/l	1,41	1,45
Hémoglobine glycosylée en %	5,4	5,2
Protides totaux en g/l	71	73
Insulinémie en $\mu$ u/ml	1,7	—

Pas de traitement car ne présente aucun trouble clinique ni anomalie biologique de diabète non insulino-dépendant.

### 2.2.3. Les parents

#### 2.2.3.1. Monsieur H. (Sujet I-1 sur l'arbre généalogique)

Monsieur H., de sexe masculin, est né en 1963.

Ce sujet avait des glycémies tout à fait normales avec des chiffres à 0,98 g/l avant le repas et 0,81 g/l après le repas, par contre, nous n'avons pas pu avoir l'hémoglobine glycosylée. En effet, ce patient est décédé, jeune, d'un infarctus du myocarde, en 1994, très certainement en rapport avec ce diabète non insulino-dépendant. Cependant, Monsieur H. présentait une hypercholestérolémie ainsi que qu'une exogénose et un tabagisme.

La spécificité HLA n'a pas été déterminée.

A priori, ce patient n'avait aucun antécédent particulier.

### ***2.2.3.2. Madame H. (Sujet I-2 sur l'arbre généalogique)***

Madame H., de sexe féminin, est née en 1965.

Ce sujet ne présentait aucun trouble. Elle a également fait l'objet d'une enquête, tout comme son mari, Monsieur H., car leur fille, Mélodie, présente un diabète non insulino-dépendant de type MODY.

Le bilan sanguin a montré une glycémie à jeun normale à 3,5 mmol/l, une hémoglobine glycosylée à 6% et une insulïnémie inférieure à 2  $\mu$ U/ml. La spécificité HLA n'a pas été déterminée.

Comme antécédents, elle a sa mère qui est décédée à l'âge de 50 ans à la suite de problèmes cardiaques et une grand-mère maternelle qui était diabétique insulino-dépendante.

### 3. DESCRIPTION DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE TYPE MODY

#### 3.1. HISTORIQUE DE LA MALADIE

Le diabète MODY a été décrit pour la première fois en 1928 (3).

Puis en 1960, S.S.FAJANS a découvert un diabète modéré ou asymptomatique, non évolutif ou lentement évolutif, ayant lieu chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune. Chez de tels patients, la tolérance au glucose altérée, l'intolérance au glucose diabétique et l'hyperglycémie à jeun peuvent être normalisées par un traitement par sulfamides hypoglycémisants pendant 26 ans et couramment plus de 30 ans (12). Ce diabète avait une présentation clinique différente du diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 plus classique à cet âge (59).

En 1964, pour la première fois, le terme anglo-saxon « Maturity-Onset type Diabetes of Young people » a été utilisé pour ce type de diabète. A cette époque, les auteurs appuyaient sur la forte association **familiale** de ce diabète (12).

En 1973, H. LESTRADET a décrit des formes frustes du diabète de l'enfant. Sur 1000 patients dont le diabète avait été diagnostiqué avant l'âge de 15 ans, 61 avaient une hyperglycémie modérée, 41 sont devenus insulino-prives, 20 n'avaient pas eu d'aggravation de leur diabète: Cas familiaux. Chez ces patients, l'insulinémie était normale et il n'y avait pas d'insulinorésistance. Le régime hypoglucidique seul pouvait permettre le contrôle des glycémies, avec un recul de 5 ans (59).

En 1974, R.B. TATTERSALL, en étudiant 3 familles avec ce type de diabète, a décrit qu'il était héréditaire sur le mode autosomique dominant (12) (59).

En 1975, R.B. TATTERSALL et S.S. FAJANS, sur la base d'une large étude prospective menée depuis 1950, différencièrent l'hérédité du diabète, de début à la maturité,

du sujet jeune (MODY) et diabète juvénile ou diabète de type 1 . Ils confirmèrent l'hérédité sur le mode autosomique dominant de cette forme de diabète et utilisèrent pour la première fois l'abréviation « M.O.D.Y. » pour Maturity-Onset type Diabetes of the Young people (12).

Ils définissaient le diabète de type MODY comme un diabète diagnostiqué avant âge de 25 ans, dont la glycémie à jeun peut être normalisée sans insuline pendant plus de 2 ans (59).

Dans la littérature anglo-saxonne, les diabètes non insulino-dépendants juvéniles portent des noms variés. En effet, le diabète MODY a aussi été appelé « diabète non insulino-dépendant chez le jeune » ou NIDDDY (Non Insulin-Dependant Diabetes mellitus in the Young) . Ce terme est plus adapté avec la définition du N.D.D.G. (National Diabetes Data Group) mais il n'implique pas l'association avec l'hérédité autosomique dominante. D'un autre côté, la désignation de « NIDDM avec hérédité autosomique dominante », proposé par le N.D.D.G., n'appuie pas sur son existence chez le jeune. La définition donnée par S.S. FAJANS est que le diabète MODY est un Diabète Non Insulino Dépendant (DNID) chez le jeune avec hérédité autosomique dominante.

Une autre appellation est née du fait que les 3 familles, étudiées par R.B. TATTERSALL, avaient le surnom de MASON : Ce type de diabète a alors été nommé « Mason- Type Diabetes », mais ce nom, n'étant pas partagé par la majorité des autres familles de diabète de type MODY, est inapproprié.

D'autres termes ont été utilisés pour désigner ce type de diabète : Familial NIDDM (Familial Non Insulin-Dependant Diabetes), E.O.D (Early Onset Diabetes), atypical diabetes, third syndrome diabetes (3) (12).

Tout ceci démontre l'importante hétérogénéité du diabète de type MODY (3) (12).

## **3.2. DISTRIBUTION ET PREVALENCE DU DIABETE DE TYPE MODY.**

### **3.2.1. Distribution géographique**

Le diabète de type MODY existe sur tous les continents :

- Europe : Angleterre, Allemagne, Danemark, France, Espagne, Hongrie, Italie (12).
- Etats-Unis, Inde, Afrique du Sud, Japon, Australie, Chili (3) (12).

### **3.2.2. Prévalence**

S.S. FAJANS dit que la prévalence du diabète de type MODY varie considérablement parmi les groupes de population ethnique. En effet, dans l'ancienne République Démocratique Allemande, PANZRAM et ADOLF estiment la prévalence du diabète MODY à 0,15% des diabètes non insulino-dépendants (12).

Par contre, sur une étude de 4560 sujets diabétiques non insulino-dépendants, vus entre 1981 et 1983 au centre de recherche de diabète à Madras en Inde du sud, Mohan et ses collaborateurs classaient 219 patients soit une prévalence du diabète de type MODY à 4,8% des diabétiques non insulino-dépendants (12).

Mais cette prévalence varie aussi en fonction des critères de diagnostic du diabète de type MODY.

Si les critères suivants sont pris en compte:

- âge de diagnostic inférieur à 25 ans
- contrôle du diabète pendant au moins 5 ans sans traitement par insuline
- absence de cétose
- valeur de C-peptide basal plasmatique supérieure ou égale à 0,3 picomol/ml

- valeur du C-peptide sérique, après stimulation par le glucose, supérieure ou égale à 0,6 picomol/ml

- glycémie à jeun à 2,25 g/l

La prévalence du diabète de type MODY, en Inde du sud est bien de 4,8% des diabètes non insulino-dépendants.

De même, en utilisant ces critères de diagnostic, ASMAL et ses collaborateurs trouvaient, en Afrique du sud, une prévalence du diabète de type MODY de 10% chez les Indiens et 1,6% chez les noirs, vivant en Afrique du sud (12).

Si les critères suivants sont utilisés:

- Age de diagnostic inférieur à 35 ans.
- Durée du diabète supérieure à 12 mois.
- Présentation phénotypique symptomatique.
- Contrôle des symptômes sans traitement par insuline.
- Prévention d'une cétose éventuelle sans traitement par insuline.

La prévalence du diabète MODY parmi les diabètes non insulino-dépendants est de 18,5% chez les Indiens à Madras d'après Mohan et ses collaborateurs (12).

De même, en utilisant ces critères, la prévalence est de 10% de tous les cas de diabète à début précoce chez les noirs américains résidant dans le sud-est des Etats-Unis (12).

En conclusion, d'après S.S. FAJANS, la prévalence du diabète non insulino-dépendant de type MODY est couramment sous-estimée et elle varie considérablement parmi les différents groupes de population ethnique (12).

Dans le même sens, P.F. BOUGNERES (3) dit que la prévalence réelle du diabète MODY est inconnue car l'âge de découverte est confondu à tort avec son âge de début, il est nécessaire de réaliser des enquêtes familiales ou de mesurer des glycémies de façon fortuite (3).

J. JOS dit, lui aussi, que la prévalence de ce diabète est mal connue mais annonce le chiffre de 5 à 15% des diabètes et qu'elle est variable selon les régions géographiques (24) (25).

G. VELHO dit que cette prévalence est sous-estimée du fait du début asymptomatique de ce diabète et de sa progression lente. Il annonce un chiffre de prévalence du diabète MODY de 3 à 5 % des diabètes non insulino-dépendants en France (55).

H.M. LEDERMAN annonce que le diabète de type MODY semble être 12,9 fois plus fréquent, soit 1,8% de tous les diabètes, et 15 fois plus fréquent en tenant compte, seulement, du groupe de diabète non insulino-dépendant, que ce qui était prévu auparavant (28).

Enfin, J.J. ROBERT dit que l'on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique sur la fréquence du diabète de type MODY et qu'il faut prendre, avec beaucoup de réserve, les chiffres de 2 à 5% des diabètes non insulino-dépendants, estimés par certains (44).

### **3.3. CONSIDERATIONS GENETIQUES**

#### **3.3.1. Généralités**

Le diabète de type MODY, sous-groupe du diabète non insulino-dépendant, représente une entité génétique distincte (11). En effet, le diabète MODY est un des rares diabète non insulino-dépendant dont on ait déjà identifié l'origine, ou plus exactement les origines génétiques (44).

G. VELHO et Ph. FROGUEL nous donnent la définition génétique suivante, du diabète MODY : Il est un diabète non insulino-dépendant débutant dès les premières années de vie, transmis sur le mode autosomique dominant à pénétrance totale, c'est-à-dire que tous les individus porteurs de la mutation génétique sont atteints de la maladie, non associé à une hypertension artérielle, ni à une obésité, et responsable d'une hyperglycémie souvent

modérée, à évolution lente et donnant peu de complications dégénératives (56). Or, nous nous rendons compte qu'après de multiples recherches, quelques modifications seront apportées à cette définition.

De nombreux auteurs sont d'accord pour dire que le diabète de type MODY est caractérisé par une transmission sur le mode autosomique dominant mendélien avec haute pénétrance. La prétention que ce diabète est un trouble hétérogène, est pleinement confirmée par des investigations génétiques récentes (2) (3) (11) (12) (44) (46) (51) (55) (56) (57).

La famille R.W., étudiée de façon continue depuis 1958 par de nombreux auteurs, est une famille blanche américaine et est caractérisée par de multiples cas de diabète MODY sur plusieurs générations. S.S. FAJANS a montré l'existence, dans cette famille, d'un enfant diabétique de parents « non diabétiques ». Deux autres l'ont également démontré. En effet, cet enfant avait une glycémie normale à l'âge de 6 ans et un test de tolérance au glucose diabétique à l'âge de 10 ans, confirmé à deux reprises à 6 mois d'intervalle. Sa mère n'a pas de tolérance au glucose. En effet, entre les âges de 16 ans et demi et de 30 ans, les tests de tolérance au glucose étaient normaux. Mais, entre 16 ans et demi et 17 ans, elle a eu un test de tolérance au glucose caractéristique de diabète et un autre caractéristique d'intolérance aux hydrates de carbone (12). N.J. COX et ses collaborateurs ont montré que la maladie était hautement mais pas complètement pénétrante de façon identique dans les 2 sexes car, en plus de cet exemple qui vient d'être cité, dans cette famille R.W., certains individus, qui ont hérité du gène de susceptibilité au diabète MODY, ne développent pas la maladie (8).

Le degré de pénétrance est approximativement, dans ce type de diabète, de 95% d'après S.S. FAJANS.

Les études génétiques ont confirmé l'hétérogénéité du diabète MODY, en mettant en évidence plusieurs types d'anomalies, actuellement au nombre de 4. Par ordre chronologique, nous avons (44):

En 1991, MODY-1 lié à un gène inconnu situé sur le chromosome 20q, dans la région du gène de l'ADENOSINE DESAMINASE (ADA) (55), et décrit dans une grande famille américaine mais qui n'a jamais été retrouvé ailleurs.

En 1992, MODY-2 dû à des mutations du gène de la glucokinase localisé sur le chromosome 7p, identifiées sur la moitié d'un groupe de familles françaises et retrouvées partout dans le monde mais avec une fréquence moins élevée.

En 1994, MODY-3 lié à un gène inconnu situé sur le chromosome 12q., identifié dans environ un quart des familles françaises et retrouvé dans d'autres pays d'Europe, aux Etats-Unis et au Japon.

- Un autre type, plus vaste, sans relation avec les 3 gènes précédemment décrits.

En conclusion, le diabète MODY est tout à fait hétérogène si on considère les anomalies hormonales, métaboliques et vasculaires, associées aux anomalies génétiques, parmi les diverses familles de diabète MODY avec des différences ethniques et raciales, aussi bien que dans les familles caucasiennes.

### **3.3.2. Description des différents types génétiques de diabète MODY**

#### ***3.3.2.1. Le type MODY-1***

- L'ordre des loci sur la carte génétique du chromosome 20 humain, du bras court distal vers le bras long distal est : D20S5, D20S6, D20S14, D20S18, D20S17, ADA, D20S16, D20S4 et D20S15.

D.W. BOWDEN et ses collaborateurs ont démontré que 3 loci polymorphiques, D20S16, D20S17 et ADA ne montrent aucune recombinaison avec le locus MODY.

G.I. BELL et ses collaborateurs ont décrit une liaison du diabète de type MODY, dans la famille R.W., avec un locus polymorphique associé au gène de l'adénosine désaminase sur le chromosome humain 20q (5).

Cependant, N.J. COX et ses collaborateurs n'ont pas identifié une seconde famille dans laquelle le diabète non insulino-dépendant et le gène de l'adénosine désaminase sont étroitement liés. Leurs résultats suggèrent que le gène responsable du diabète de type MODY, dans la famille R.W., devrait être appelé MODY-1, afin de le différencier des autres types génétiques de diabète MODY (8).

Cette même équipe a aussi déterminé que le diabète MODY et le gène de l'adénosine désaminase ne sont pas étroitement liés chez les Indiens PIMA (8).

- W.H. HERMAN et ses collaborateurs, ainsi que S.S. FAJANS et ses collaborateurs, ont démontré, par des études sur la famille R.W., que la liaison la plus étroite entre le gène responsable du diabète MODY et la maladie se fait avec le gène adénosine désaminase et le locus D20S16. Le gène ADA et le locus D20S16 sont liés de façon proche sur le chromosome 20q. Ainsi, le typage pour les marqueurs génétiques des individus permet, maintenant, l'identification de sujets non diabétiques de la famille R.W. qui ont un risque de développer un diabète. Ces études ont été entreprises pour détecter des anomalies précoces ou primaires dans l'action de l'insuline et la sécrétion insulinaire (13) (23).

Le défaut génétique spécifique causant le type MODY-1 dans la famille R.W. est encore inconnu, mais les découvertes de W.H. HERMAN indiquent un défaut primaire de la fonction des cellules bêta-pancréatiques (23).

Plus précisément, le gène ADA se situe sur le bras long du chromosome 20q (13).

- C.N. TING et ses collaborateurs ont fait, également, une analyse de la famille R.W. qui a démontré une recombinaison entre le gène humain de la phosphoenolpyruvate kinase (PCK1) et le gène MODY sur chromosome 20 (49).

insulino-dépendant à début précoce ou MODY, et des mutations ont été identifiées à l'intérieur de la région codante du gène dans certaines familles (42).

- M. STOFFEL et ses collaborateurs disent que le gène de la glucokinase est lié au diabète MODY dans environ 80% des familles françaises ayant ce type de diabète. Ils ont décrit une mutation du codon 299 dans le gène de la glucokinase chez un famille anglais ayant un diabète MODY, aboutissant à une substitution de la glycine par l'arginine (47).

Cette même équipe a identifié deux mutations faux-sens sur l'exon 7 qui coexistent avec le diabète MODY (46).

- F. SUN et ses collaborateurs ont fait un rapport sur une délétion intronique dans le gène de la glucokinase dans une famille ayant des cas de diabète MODY et ont fait une enquête sur les effets de cette délétion intronique sur la structure de l'ARNm de la glucokinase (48).

- N. VIONNET et ses collaborateurs ont démontré la présence d'une substitution d'un nucléotide sur l'exon 7 d'un seul allèle du gène de la glucokinase, chez un patient diabétique MODY (60).

- Tous ces résultats suggèrent qu'une glucokinase mutante peut aboutir à une hyperglycémie chronique en élevant le seuil du niveau de glucose circulant, lequel induit une sécrétion d'insuline. Ces données fournissent la première démonstration d'un défaut sécrétoire primaire pancréatique associé à une forme de diabète non insulino-dépendant (57).

En conclusion, le diabète de type MODY-2 est caractérisé, non pas par une seule, mais par plusieurs mutations au niveau du gène de la glucokinase. Ce type génétique est responsable de 50% des diabètes MODY dans les familles françaises et il a été retrouvé dans de nombreuses autres familles partout dans le monde.

### 3.3.2.3. *Le type MODY-3*

- Le type MODY-3 est lié à une ou plusieurs mutations d'un gène inconnu situé sur le chromosome humain 12q (7).

- C'est l'équipe de Ph. FROGUEL qui a identifié pour la première fois, ce nouveau gène du diabète de type MODY, dans des groupes de familles françaises. Il a démontré que le locus de susceptibilité à ce type de diabète est situé sur le bras long du chromosome 12q (15).

Ce type MODY-3 concerne environ 25% des familles de MODY en France.

Le gène en cause semble être un gène structural de la cellule bêta Langerhansienne du pancréas (15).

- S. MENZEL et ses collaborateurs ont identifié trois familles, d'Allemagne, du Danemark et des Etats-Unis, montrant un témoignage de liaison avec le gène MODY-3, et une famille du Japon montrant un témoignage suggestif. Des analyses chez ces familles ont localisé le gène MODY-3 entre les marqueurs D12S86 et D12S807/D12S820 (35).

- Par contre, M. VAXILLAIRE et ses collaborateurs localisent ce gène MODY-3 entre les marqueurs D12S86 et D12S342 (53).

En conclusion, le gène responsable du diabète MODY-3 reste inconnu. Les auteurs ont émis des suppositions sur la localisation précise de ce gène sur le bras long du chromosome 12q.

Cette hétérogénéité génétique du diabète de type MODY entraîne, par la même, une hétérogénéité clinique métabolique et hormonale.

### 3.3.3. Autres gènes étudiés

- Des études ont démontré qu'il n'y a aucune liaison entre le diabète MODY exprimé par la famille R.W., ainsi que dans d'autres familles, et des gènes codant pour l'insuline sur le chromosome 11 (11), pour le récepteur de l'insuline sur le chromosome 19 (11) (12) (37) et pour le transporteur du glucose érythrocytaire Hep. G2 sur le chromosome 1, ainsi que le gène de l'apolipoprotéine B sur le chromosome 2 (5).

- D'autres études de liaison ont montré :

- aucune liaison entre le gène de l'insuline et l'hérédité du diabète MODY chez des familles caucasiennes.

- aucun défaut n'existe sur le gène de l'insuline chez les Indiens d'Afrique du Sud ayant un diabète MODY.

- aucun lien entre le diabète MODY dans une grande famille Australienne et les polymorphismes des protéines informatives 17 et l'enzyme érythrocytaire (12).

- S.S. FAJANS et ses collaborateurs ont démontré que les gènes candidats exclus dans la cause de diabète MODY dans la famille R.W. sont ceux de l'insuline, du glucagon, du polypeptide amyloïde des îlots pancréatiques, du facteur 1 de croissance insuline-like, du facteur 2 de croissance insuline-like, du récepteur de l'insuline, du récepteur des lipoprotéines de basses densités, du transporteur du glucose, diverses apolipoprotéines, la lipoprotéine lipase, l'hexokinase 1 et le complexe majeur d'histocompatibilité (13).

- P. PATEL et ses collaborateurs ont démontré qu'il n'y a aucun lien entre le diabète de type MODY et le gène ADA sur le bras long du chromosome 20 ou le gène GLUT2 sur le chromosome 3, dans les 2 familles étudiées. Les transporteurs du glucose, comme le GLUT2,

sont des protéines de membrane qui facilitent la fixation du glucose dans les cellules et peuvent avoir un rôle dans la pathogénie du diabète (41).

- M. VAXILLAIRE et ses collaborateurs ont étudié neuf gènes candidats, impliqués potentiellement dans la sécrétion d'insuline ou dans l'action de l'insuline, pour établir s'ils ont ou pas un lien avec le diabète de type MODY dans 15 familles françaises. Ces gènes sont la protéine régulatrice de la glucokinase, l'héxokinase II, le substrat 1 du récepteur de l'insuline, la protéine 2 porteuse d'acides gras, le peptide 1 récepteur du glucagon-like, l'apolipoprotéine C-II, la glycogène synthétase, l'adénosine désaminase (un marqueur pour le gène MODY sur le chromosome 20), et la phosphoénolpyruvate kinase. Aucun de ces loci n'a montré de témoignage de liaison avec le diabète MODY, dans ces familles, impliquant que des mutations dans ces gènes ne sont pas une contribution génétique majeure au développement du diabète de type MODY. Tous ces gènes candidats sont impliqués dans l'homéostasie du glucose. En effet, les gènes de la protéine régulatrice de la glucokinase et du récepteur pour le peptide 1 glucagon-like jouent un rôle dans les voies régulatrices de la sécrétion d'insuline. De même, des gènes qui atteignent l'action de l'insuline et le métabolisme du glucose sont aussi candidats pour contribuer au développement et sont le substrat 1 du récepteur de l'insuline, l'héxokinase II, et la protéine 2 transporteuse d'acides gras dont le gène pourrait affecter la fixation du glucose chez les Indiens PIMA.

Dans une étude de jumeaux identiques d'une famille MODY, BECK- NIELSEN et ses collaborateurs ont démontré qu'un défaut cellulaire dans l'action de l'insuline au niveau post-récepteur peut être responsable du passage du stade d'intolérance au glucose à un diabète installé. Ils incluent, également, les gènes codant pour la phosphoénolpyruvate kinase, enzyme régulateur clé de la gluconéogénèse, et l'enzyme glycogène synthétase, enzyme du métabolisme monoxydatif du glucose. De même, le gène de l'apolipoprotéine C-II est

candidat à cause des effets des acides gras libres sur la fixation du glucose et le métabolisme dans les tissus périphériques (54)

- M.G. WARREN- PERRY et ses collaborateurs ont démontré que les mutations de deux gènes localisés sur le chromosome 2q, qui ont un rôle régulateur dans la sécrétion d'insuline, ne sont pas susceptibles de causer le diabète de type MODY . Ces gènes sont ceux de la glycérophosphate FAD- mitochondrial et d'une protéine G. (61).

- Plus précisément, l'équipe de Y. ZHANG a démontré que des mutations du gène du récepteur du peptide 1 glucagon-like ne sont pas liées au diabète MODY. Ce gène était candidat car le peptide 1 glucagon-like est une hormone dérivée de la molécule préproglucagon, qui est sécrétée par les cellules L. intestinales .Ce peptide stimule la sécrétion d'insuline depuis les cellules bêta-pancréatiques (63).

- L'équipe de Y. ZHANG a également démontré que des mutations des gènes pour la glucokinase, l'héxokinase II, adénosine désaminase, le polypeptide récepteur activant l'adénylate cyclase pituitaire et le récepteur du peptide 1 glucagon-like ne sont pas susceptibles de fournir une contribution génétique majeure aux familles ayant un diabète de type MODY non lié à la glucokinase (64).

- Cette même équipe a démontré que des mutations dans le gène pour ATP2- K<sup>+</sup> ne sont pas liées au diabète de type MODY (65).

#### **3.3.4. Les anticorps anti-îlots de Langerhans et anticorps anti-insuline**

- H.J. BODANSKY et ses collaborateurs ont étudié une famille de diabétique avec un mode de transmission autosomique dominant, et ayant des caractéristiques se rapprochant du diabète de type MODY. Dans cette famille, la recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans s'est révélée négative (1).

- H. LESTRADET et son équipe ont également démontré que, dans une famille ayant des cas de diabète MODY, la recherche d'anticorps anti-îlots et anti-insuline s'est avérée négative (30).

En conclusion, il apparaît que, dans le diabète de type MODY, les anticorps anti-îlots de Langerhans et les anticorps anti-insuline sont absents.

### 3.3.5. Le système HLA et le diabète MODY

#### 3.3.5.1. Description du système HLA

Les produits du système HLA jouent un rôle fondamental dans la reconnaissance du soi et la régulation de la réponse immunitaire. Ils interviennent au niveau des réactions entre cellules : Reconnaissance de l'antigène, activation des lymphocytes T et lyse de la cellule cible par les lymphocytes cytotoxiques, phénomènes dit restreints par le système HLA.

Localisé sur le bras court du chromosome 6, le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA: Human Leucocyte Antigen A.) comporte un grand nombre de gènes qui se répartissent en trois principales familles (9):

1- Les gènes de classe I codent pour les antigènes HLA-A, B, C présents à la surface de toutes les cellules nucléées.

2- Les gènes de classe II codent pour les antigènes HLA-DR, DQ, DP, DW exprimés à la surface de certaines cellules du système immunitaire seulement et exceptionnellement à la surface d'autres types de cellules (thyrocytes, cellules bêta des îlots pancréatiques par exemple) au cours de certains états pathologiques.

3- Enfin, les gènes de classe III gouvernent la synthèse de protéines sériques du complément.

### 3.3.5.2. Résultat d'études

- Lors d'investigations génétiques sur des familles de diabète MODY, P.F. BOUGNERES et son équipe n'ont trouvé aucune association de ce type de diabète avec les antigènes du système majeur d'histocompatibilité (HLA), en dehors d'une famille où sept patients étaient DR2 ou DR7 positif (allèles protecteurs vis à vis du diabète insulino-dépendant) (3).

- S.C. ELBEIN et son équipe ont étudié 4 arbres généalogiques présentant un diabète MODY et n'ont retrouvé aucune association entre les antigènes spécifiques HLA et ce diabète (11).

- S.S. FAJANS et ses collaborateurs n'ont, également, pas retrouvé d'association entre les antigènes HLA spécifiques et le diabète MODY dans le Caucase (12). J. JOS parle, aussi d'une absence d'association avec le système HLA dans ce type de diabète (24) (25).

- Plus précisément, H. LESTRADET parle d'une absence de liaison avec le système HLA DR3 et DR4 (30).

- W.E. WINTER et ses collaborateurs ont démontré que, chez des patients noirs américains atteints de diabète MODY, 100% des patients avaient une fréquence augmentée de HLA DR4 et une fréquence diminuée de HLA DR5 en comparaison avec des sujets noirs américains témoins, que la fréquence de HLA DR3 est augmentée et la fréquence de HLA DR2 diminuée mais pas de façon significative.

De même, ils ont démontré que 30% n'ont pas les antigènes HLA DR3 et DR4, que 25% des patients étudiés ont au moins DR3 ou DR4 alors que 75% des 117 patients noirs avec un diabète insulino-dépendant classique l'ont. De plus, aucun de ces patients n'était DR3/DR4 hétérozygote (62).

### 3.3.6. Stratégies et recherches génétiques

#### 3.3.6.1. *Les difficultés*

La difficulté à étudier le rôle de l'hérédité dans le diabète est liée à (51):

- l'âge de découverte, relativement avancé dans la plupart des cas, fait qu'il est difficile d'établir des arbres généalogiques ; On ne sait pas si dans une famille, les sujets, qui ne sont pas diabétiques, le seront ou non plus tard.

- On ne sait pas si le « syndrome » D.N.I.D représente une seule maladie ou un groupe hétérogène de maladies. Les mêmes génotypes peuvent avoir une expression phénotypique différente.

#### 3.3.6.2. *Les stratégies*

- La stratégie initiale de liaisons était de rechercher des gènes candidats, gènes impliqués dans les métabolismes des hydrates de carbone et lipidiques (13).

- En règle générale, il existe une stratégie pour cloner un gène dont le produit est inconnu, qui était d'abord appelé GENETIQUE INVERSE et qui est maintenant nommée CLONAGE POSITIONNEL (8):

\* Utilisation de la génétique pour identifier un marqueur.

\* Le marqueur peut être un polymorphisme d'un groupe de protéines sanguines ou un polymorphisme d'ADN.

\* Le marqueur lié, identifié, l'identification d'autres marqueurs à proximité est réalisée et on engendre une CARTE GENETIQUE dans la région du gène de la maladie.

\* Isoler les fragments d'ADN aux alentours de la localisation probable du gène de la maladie.

\* Les gènes dans cette région d'ADN clonée sont caractérisés pour déterminer lequel peut être responsable de la maladie.

\* L'identification de la mutation qui lèse la fonction de ce gène et cause le phénotype maladie complète l'histoire.

- De plus, une carte génétique de marqueurs hautement polymorphiques est disponible pour beaucoup de chromosomes et cette information peut et pourrait être utilisée comme guide pour choisir des marqueurs à tester (8).

- En effet, pour établir la responsabilité d'un gène dans une maladie, il est nécessaire non seulement de démontrer qu'il existe une corrélation entre la fréquence de certains allèles ou de certains génotypes et l'apparition de l'affection (études d'association chez des populations atteintes comparées à des populations de témoins sains), mais aussi et surtout de trouver la transmission conjointe de la maladie et d'un allèle morbide au sein des familles porteuses de la maladie (études de liaison ou « linkage ») (18).

- Une approche pour identifier d'autres gènes responsables du développement précoce du diabète Non-Insulino-Dépendant est d'étudier des loci développés dans le contrôle de l'homéostasie du glucose, une stratégie qui a eu beaucoup de succès dans la démonstration du rôle de la glucokinase dans le développement du diabète MODY (54).

### **3.4. EXPRESSION PHENOTYPIQUE DU DIABETE MODY**

#### **3.4.1. Symptomatologie tous diabètes MODY confondus**

Il existe un spectre étendu d'expression clinique du diabète MODY.

- Certains auteurs disent que l'apparition du diabète MODY peut être précoce, avant l'âge de 5 ans, le plus souvent asymptomatique, parfois démasqué par une maladie intercurrente, il peut rester méconnu jusqu'à l'âge adulte (55) (56).

Dans certaines populations, il est précocement symptomatique avec une hyperglycémie franche supérieure à 10- 11 mmol/l à jeun (55) (56).

- Dans l'enfance, il n'a aucune expression clinique et souvent, il se traduit simplement par une élévation modérée (1,10 à 1,40 g/l) de la glycémie à jeun. A cet âge, il vaut mieux parler d'hyperglycémie non insulino-dépendante du jeune et éviter le terme de diabète.

En l'absence de symptômes, l'hyperglycémie est découverte lors d'un dosage systématique de la glycémie (bilan de santé, intervention chirurgicale...) ou lors d'un dépistage dans une famille MODY connue. A l'âge adulte, le diabète MODY peut rester cliniquement silencieux très longtemps, voire indéfiniment et les circonstances de découverte sont alors les mêmes que chez les sujets jeunes.

Cependant, l'hyperglycémie peut s'aggraver et entraîner l'apparition d'un diabète clinique qu'il est alors pratiquement impossible de distinguer des autres diabètes non insulino-dépendants de l'adulte, si ce n'est du fait du contexte familial évocateur (44).

- H. LESTRADET dit qu'il n'y a aucune manifestation fonctionnelle, pas d'amaigrissement, pas d'asthénie, que la croissance est normale, que la soif et la polyurie sont absentes. Il écrit qu'une glycémie anormale est découverte lors d'un examen fortuit ou systématique. Ce diabète est parfois découvert par l'apparition d'une glycosurie intermittente lors d'un examen scolaire ou d'une maladie intercurrente. Souvent, il s'agit d'étude systématique de la glycémie au moment du diagnostic de diabète dans une famille (30).

- D'autres auteurs parlent de découverte fortuite, en général, lors d'une glycémie systématique, en raison de son caractère asymptomatique (24) (25).

Le diabète MODY est fréquemment asymptomatique dans les groupes les plus jeunes, quoique certains patients puissent présenter des symptômes, particulièrement s'ils sont stressés par une infection. Ainsi, à moins de rechercher par des tests prospectifs, le diagnostic clinique de diabète n'est pas fréquemment fait chez de nombreux membres de telles familles

jusqu'à une vie adulte précoce ou tardive, comme dans les autres types de diabète non insulino-dépendants (12) (13).

- Certains patients avec un diabète MODY peuvent avoir leur maladie diagnostiquée pendant leur adolescence (13- 19 ans) ou dans la vingtaine précoce par des symptômes habituels de diabète décompensé, particulièrement chez les patients obèses (13).

- SC ELBEIN nous dit que le diabète de type MODY débute par une hyperglycémie modérée sans cétose chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes (11).

### **3.4.2. Cas du flush facial**

Il y a quelques années, LESLIE et PYKE ont remarqué qu'un flush facial survenait après absorption d'alcool et de chlorpropamide (nom commercial : DIABINESE, sulfamide hypoglycémiant d'action prolongée (24- 72 heures) de demi- vie de 36 heures) chez près de 90% des patients atteints de diabète MODY: cette caractéristique se nommait le « chlorpropamide- alcool flush » qui serait liée à une altération de la sensibilité aux endorphines du système nerveux central, transmise sur un mode dominant, parallèlement au diabète et qui aurait pu précéder ce dernier. Malheureusement, les études ultérieures n'ont pas permis de confirmer la spécificité du chlorpropamide- alcool flush, ni dans le diabète MODY, ni dans les autres formes de diabète de type 2 (51).

S.S. FAJANS nous décrit ce « chlorpropamide- alcool flush » comme un phénomène qui n'est pas génétique ni un marqueur à relier au diabète MODY car non retrouvé dans toutes les familles de MODY (12).

### 3.4.3. Formes cliniques en fonction de l'origine ethnique

- Chez les patients noirs américains, les symptômes du diabète MODY décrit par W.E. WINTER et son équipe sont les suivants : Des symptômes moyens à sévères d'insuffisance en insuline, polyurie- polydypsie ou perte de poids avec ou sans cétose, étaient présents au moment du diagnostic chez les sujets étudiés et leurs parents. Au moment de la présentation clinique, tous les sujets pensaient avoir un diabète insulino-dépendant classique à cause de leur âge de début, de la sévérité des symptômes et de la régression des signes cliniques sous traitement par insuline. Le diabète insulino-dépendant parmi ces sujets noirs américains peut résulter d'un mélange de gènes nord-européens, particulièrement ceux d'HLA DR3/DR4 (62).

L'acidocétose et la cétonurie étaient retrouvées dans 62% des cas. En ce qui concerne les parents, environ 65% étaient traités par insuline après le diagnostic initial.

Paradoxalement, la présentation clinique aiguë de ces patients, les symptômes sévères témoignant d'une insuffisance en insuline ou l'acidocétose n'évoluaient plus après sevrage du traitement par insuline, pendant des mois, voire des années après le diagnostic, quoique l'hyperglycémie restait invariablement présente (62).

Chez ces jeunes patients noirs américains, P.F. BOUGNERES a décrit des symptômes regroupés dans ce qu'il a appelé le « MODY atypique à début aigu » : Au moment du diagnostic, il existait des signes cliniques de diabète insulino-dépendant (polyurie (100%), perte de poids (58%), cétonurie (50%), acidocétose (17%)), le diabète n'était pas profondément insulino-prive car le C-peptide sérique à jeun et après stimulation était légèrement diminué. 50% de ces patients étaient obèses. Mis d'abord sous insuline, il a été possible d'interrompre ce traitement, des mois ou années après le diagnostic sans réapparition de l'insulinodépendance. A l'heure actuelle, il existe des formes caucasiennes de ces MODY atypiques (3).

- De même, G. VELHO parlait de symptomatologie brutale, épisode aigu souvent insulino-nécessitant chez de jeunes patients noirs vivant au sud des Etats-Unis (55).

#### **3.4.4. Expression clinique des différents types génétiques de diabète MODY**

Une des retombées intéressantes des découvertes génétiques est de bien faire ressortir les différences d'expression clinique. En effet, l'étude des familles françaises a montré des différences importantes entre les patients qui ont des mutations du gène de la glucokinase et ceux qui ont un type MODY-3 (44).

##### ***3.4.4.1. Le type génétique MODY-1***

Les sujets atteints du diabète MODY-1, dans une famille étudiée par S.S. FAJANS et ses collaborateurs, montrent des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone allant de la tolérance altérée au glucose à des diabètes sévères, associées à toutes les formes cliniques intermédiaires correspondantes. Approximativement 30% des sujets diabétiques deviennent insulino-nécessitants et des complications vasculaires ont lieu (14).

##### ***3.4.4.2. Le type génétique MODY-2***

Les mutations du gène de la glucokinase s'expriment très tôt chez les patients affectés: presque tous ont une anomalie métabolique avant la puberté et l'hyperglycémie à jeun peut être retrouvée chez des enfants de moins de 2 ans. La progression de l'hyperglycémie est très lente, et, chez certains patients, la tolérance au glucose reste inchangée pendant plusieurs

décennies. Les 2/3 des patients n'ont aucun traitement médicamenteux et la fréquence des micro-angiopathies est faible (inférieure à 5%) (44).

D'autres auteurs confirment que le diabète MODY dû à des mutations du gène de la glucokinase est une forme relativement modérée de diabète avec une hyperglycémie à jeun modérée et une intolérance au glucose modérée pour la majorité. Il est rarement insulino-nécessitant et a rarement des complications vasculaires (14).

#### *3.4.4.3. Le type génétique MODY-3*

Les patients ayant un diabète MODY-3 ont une expression plus tardive, au moment ou après la puberté. La glycémie à jeun et surtout la tolérance au glucose sont plus sérieusement altérées. Leur état s'aggrave avec le temps et 80% sont traités par des antidiabétiques oraux de type sulfamides hypoglycémiants, ou par insuline. Enfin, des micro-angiopathies (rétinopathie et néphropathie) sont retrouvées dans environ 20% des cas, une fréquence comparable à celle des diabètes non insulino-dépendants à révélation plus tardive (44).

Ph. FROGUEL décrit, également, ce type de diabète comme un diabète plus sévère, où l'hyperglycémie est plus franche que dans les autres types de diabète MODY, nécessitant plus souvent le recours à l'insuline (15).

Les patients chez qui aucune liaison génétique n'a pu être identifiée, ont un profil clinique assez voisin de celui du MODY-2 (44).

On peut donc distinguer une forme de diabète, proche par ses caractéristiques, du DNID de l'adulte, et une forme identifiable très tôt et relativement bénigne. Dans ce dernier cas, il faut rassurer le patient tout en faisant très attention de ne pas lui faire entendre que ce n'est rien car il pourrait négliger le problème. Il faut l'avertir de la possibilité, même dans ces

formes bénignes, d'une aggravation possible lors d'une grossesse, d'une prise de poids ou tout simplement avec l'âge, et lui recommander un suivi régulier (44).

### **3.5. MODIFICATIONS METABOLIQUES**

#### **3.5.1. Insulinosécrétion**

- P.F. BOUGNERES a décrit les modifications suivantes (3) :

\* Le plus fréquemment, il y a une diminution nette de l'insulinosécrétion. Dans d'autres cas, elle est normale et même parfois augmentée.

\* Réponse de l'insulinosécrétion, à divers stimuli, insuffisante ou retardée.

\* 25 ans après le diagnostic de diabète MODY, l'insulinosécrétion peut devenir indétectable, à peu près comme dans le diabète insulino-dépendant .S.S. FAJANS a, également, démontré cette découverte : Un exemple a été fourni par un des membres de la famille R.W. qui avait 11 ans au moment du diagnostic. Dix ans après le diagnostic, il avait une réponse insulinique sécrétoire au glucose, plate, laquelle n'était pas différente de celle vue dans le diabète précoce de type 1. Puis il avait des niveaux de glycémies à jeun légèrement bas et post-prandiaux normaux, avec des niveaux d'insuline concomitants très bas sous 375 mg de chlorpropamide, 24 ans après le diagnostic. vingt-cinq ans après le diagnostic, il ne répondait plus à des doses maximales de chlorpropamide, il avait perdu du poids, développé une polyuro-polydypsie et était devenu insulino-nécessitant (12).

- N.J. COX et son équipe déclarent que la plupart des individus avec un diabète MODY était hypoinsulinémique (8).

- Par contre, I. DESCHAMPS nous dit que la sécrétion d'insuline est préservée dans tous les cas, à la différence du diabète insulino-dépendant (10).

- S.C ELBEIN et ses collaborateurs démontrent, eux aussi, que les membres de famille MODY étudiés étaient soit hyperinsuliniques soit hypoinsuliniques mais la majorité apparaît hypoinsulinique (11).

- JOHANSON, TATTERSALL et TULLOCH, ADAMSON signalent des réponses insuliniques au glucose anormales et retardées chez leurs patients MODY.

- W.H. HERMAN et son équipe signalent qu'une sécrétion insulinique insuffisante et dérégulée et l'absence de résistance à l'insuline sont apparues comme l'anomalie principale qui caractérise les individus non diabétiques prédisposés au diabète MODY dans la famille R.W. (23).

- G. VELHO nous confirme que la sécrétion d'insuline, en réponse à une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), est retardée et diminuée par rapport aux témoins dans la plupart des familles MODY étudiées. Dans certaines familles, le pic de sécrétion insulinique, retardée ou non, est supérieur à la normale (55).

Ce même auteur et ses collaborateurs nous rapportent que la sécrétion d'insuline, en réponse, au glucose est classée de subnormale à supranormale dans leurs études utilisant une charge de glucose intra-veineuse et/ou orale (57).

- Chez les patients MODY caractérisés par une réponse insulinosécrétoire retardée et anormale, l'insuffisance insulinique, quoique incomplète, apparaît être le facteur pathogénique majeur.

La réponse insulinosécrétoire basse, à l'alimentation, pourrait avoir lieu dès l'enfance et avant que l'intolérance au glucose n'apparaisse chez un sujet appartenant à une famille MODY et qui deviendra diabétique plus tard. L'équipe de S.S. FAJANS et lui-même ont évoqué que, dans ces familles MODY, la réponse insulinosécrétoire, retardée et abaissée, à l'alimentation pourrait être une manifestation du défaut génétique de base, lequel conduit au diabète quand des facteurs environnementaux et imposés surviennent (diminution

physiologique de la sensibilité à l'insuline avec la croissance et la puberté). Ceci se manifeste par un affaiblissement de la cellule bêta, incapable de prévenir ou de compenser une hausse glycémique, comme reproduit par un stimulus glucosé oral ou intraveineux ou par un repas (12).

- IKEDA et ses collaborateurs ont signalé une réponse de C-peptide, au glucose, retardée et subnormale chez 13 patients japonais MODY (12).

### **3.5.2. Résistance à l'insuline**

S.S. FAJANS et ses collaborateurs n'ont pas mis en évidence, chez de nombreux patients et familles MODY, autant in vitro qu'in vivo, de résistance à l'insuline. Or, les auteurs suggèrent que la résistance cellulaire à l'insuline en général, hépatique et périphérique, est responsable de la progression du stade d'intolérance au glucose vers un diabète franc (12).

Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'il n'existe pas de liaison entre le diabète MODY et la résistance à l'insuline. Il n'y a pas d'insulinorésistance primitive dans le diabète de type MODY (3) (11) (12).

### **3.5.3. Autres réponses hormonales et métaboliques**

#### ***3.5.3.1. Glucagon, hormone de croissance et cortisol***

BARBOSA et ses collaborateurs trouvèrent des niveaux d'hormone de croissance et de glucagon normaux durant les tests de tolérance au glucose oral chez des sujets MODY avec intolérance modérée au glucose.

Chez un patient MODY sporadique, obèse, avec une hyperglycémie à jeun (2,56 et 2,60 mg/l), une réduction pondérale par la diète aboutit à une normalisation de l'hémoglobine glycosylée, une réduction de l'hyperglycémie à jeun dans des limites de 1,40- 1,50 g/l, ainsi qu'une normalisation des réponses du glucagon, de l'hormone de croissance et du cortisol à un repas test.

Chez 85 indiens de l'Afrique du Sud avec un diabète MODY, la cortisolémie à jeun et la glucagonémie étaient significativement plus élevées et le niveau d'hormone de croissance significativement plus bas que le groupe témoin. La glucagonémie n'était pas supprimée par du glucose per os chez ces patients. La suppression de l'hormone de croissance par du glucose per os était moins importante chez les patients MODY que dans le groupe témoin. Chez des patients obèses, la cortisolémie à jeun et le niveau d'hormone de croissance étaient plus élevés que chez les patients MODY non obèses (12).

### *3.5.3.2. Les anomalies lipidiques*

- Chez les indiens d'Afrique du Sud ayant un diabète MODY, les auteurs n'ont rapporté aucune différence significative au niveau du cholestérol total plasmatique, LDL cholestérol et niveau d'Apolipoprotéine A1 entre les patients MODY et les témoins. La triglycéridémie et le niveau d'Apolipoprotéine B étaient plus élevés et le HDL cholestérol plus bas chez les patients MODY.

Les auteurs ont aussi conclu que la même aberration du métabolisme lipidique a lieu chez les patients MODY comme dans le type le plus commun de diabète non insulino-dépendant.

Quatorze des quinze membres diabétiques et deux membres non diabétiques de la famille MODY R.W. avaient un bilan lipidique dans les limites de la normale (ces 16 individus n'étaient pas obèses).

Le bilan lipidique était également normal chez les sujets noirs américains présentant un diabète MODY (12).

### **3.5.4. Modifications métaboliques en fonction du type génétique MODY**

#### **3.5.4.1. MODY-1**

N.J. COX et son équipe ont démontré que la plupart des sujets avec un diabète non insulino-dépendant, dans la famille R.W. (MODY-1), est caractérisée par une réponse sécrétoire insulinaire au glucose retardée et réduite. L'insulinorésistance n'est pas un trait du diabète dans cette famille. Les tests de tolérance insulinaire chez des patients diabétiques de cette famille, ont montré une sensibilité normale à l'insuline. Le nombre de récepteur à insuline sur les monocytes et les fibroblastes cultivés était normal.

De même, d'autres études suggèrent une absence de résistance à l'insuline chez des patients non diabétiques, mais ayant le marqueur à risque pour le MODY-1, et appartenant à la famille R.W (8).

Les sujets de la famille R.W., et présentant un diabète MODY-1, montrent des anomalies du métabolisme des hydrates de carbone variant de la tolérance au glucose altérée à des diabètes sévères (14).

Des études cliniques indiquent, que le défaut principal dans le diabète de type MODY est caractérisé par une sécrétion d'insuline dégradée et insuffisante, et non par une résistance à l'insuline et, qu'il y a des différences quantitatives et qualitatives dans les défauts de la sécrétion d'insuline qui différencient les sujets présentant un diabète MODY dû à des

mutations de la glucokinase de ceux présentant des mutations du gène sur le chromosome 20q. Ces différences sont en corrélation avec la sévérité du diabète entre ces 2 formes génétiques de diabète MODY (14).

#### 3.5.4.2. *MODY-2*

Dans la cellule béta-pancréatique, la sécrétion d'insuline dépend du métabolisme du glucose et les mutations de la glucokinase ont, comme conséquence, une diminution de la quantité d'insuline libérée, pour un niveau glycémique donné, c'est-à-dire que la glycémie à jeun est réglée à un niveau plus élevé que la normale, et après un repas, la glycémie s'élève, également, davantage par rapport à la normale, car la sécrétion d'insuline est toujours « en retard » sur la montée glycémique. En fait, dans le diabète MODY-2, la régulation de la sécrétion d'insuline existe mais elle est simplement décalée vers le haut. Dans les autres formes de diabète MODY, il a été clairement démontré qu'il y avait aussi un déficit de la sécrétion insulinaire, bien que le mécanisme exact ne soit pas encore connu. Les perturbations de la sécrétion d'insuline sont différentes et plus sévères chez les patients ayant un diabète MODY de type 1 et 3 que chez ceux ayant des mutations du gène de la glucokinase.

Dans tous les cas, il n'y a pas d'anomalie primitive de l'action de l'insuline, c'est-à-dire pas de résistance à l'insuline, en particulier au niveau de l'utilisation du glucose par le muscle (44).

G. VELHO a démontré que le diabète MODY lié à la glucokinase semble présenter un profil homogène. En effet, lors d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV), la première phase de l'insulinosécrétion, en réponse aux repas au cours du nyctémère, est comparable chez les sujets diabétiques et chez les témoins. Au cours des stimulations continues par le glucose, clamp hyperglycémique, perfusions de glucose à

multiples débits constants, l'insulinosécrétion est diminuée. Le seuil glycémique, qui déclenche l'insulinosécrétion, est augmenté et la courbe dose- réponse de l'insulinosécrétion, en fonction de la glycémie, est déplacée vers la droite, chez ces patients porteurs de mutations du gène de la glucokinase (55) (57).

L'insulinémie à jeun et le C-peptide plasmatique, chez les patients avec un MODY-2, étaient bas de façon inappropriée, en fonction du niveau de glycémie concomitant.

Durant un clamp euglycémique hyperinsulinique, la sécrétion endogène d'insuline à l'euglycémie (5 mmol/l) était supprimée chez les sujets MODY-2 et pas chez les témoins (57).

Ce profil sécrétoire est différent de celui du diabète non insulino-dépendant avec un âge de début tardif ou de celui du diabète MODY non lié à la glucokinase (57).

#### **3.5.4.3. MODY-3**

Les individus atteints du diabète MODY-3, présentent un défaut sécrétoire insulinaire sévère, qui peut être détecté chez des patients porteurs du gène de susceptibilité au diabète, normoglycémiques. L'insuffisance des cellules bêta-pancréatiques est le premier défaut associé à cette forme de diabète (58).

Ce type de diabète est caractérisé par une insulinosécrétion altérée mais une sensibilité à l'insuline relativement normale (29).

Par rapport aux sujets MODY-3 non diabétiques ou aux témoins, les niveaux de glycémies basales étaient plus hauts et les niveaux d'insuline plasmatique étaient plus bas chez des sujets MODY-3 diabétiques, lors d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse. De plus, les sujets MODY-3 non diabétiques ont réduit leurs réponses insulinales sécrétoires, lors d'une augmentation de glucose au dessus de 8 mmol (7).

En conclusion, en ce qui concerne les modifications métaboliques du diabète MODY, il est, également hétérogène . En effet, l'insulinosécrétion peut être diminuée, normale et parfois augmentée. La majorité des patients MODY présente un hypoinsulinisme, pour certains auteurs. Cette insulinosécrétion, lors d'une hyperglycémie provoquée orale (HGPO), est retardée et diminuée chez les sujets MODY par rapport aux sujets témoins. Dans tous les cas, il n'existe pas d'insulinorésistance.

En règle générale, les niveaux des hormones contre- régulatrices (glucagon, adrénaline, hormone de croissance, cortisol) sont normaux, bien que quelques auteurs aient décrit des anomalies dans certains cas.

Pour ce qui est du bilan lipidique, certains auteurs parlent de bilan lipidique complet normal, d'autres décrivent des anomalies des triglycérides, d'apolipoprotéine B et du HDL cholestérol . Enfin, certains auteurs parlent d'aberrations de ce bilan identiques à celles du diabète non insulino-dépendant le plus commun. Les modifications métaboliques peuvent présenter des différences en fonction du type génétique de diabète MODY.

### **3.6. LE DIABETE MODY ET L'OBESITE**

I. DESCHAMPS et ses collaborateurs déclarent que, dans le diabète de type MODY, l'obésité est absente (10).

De même, G. VELHO a démontré que l'obésité n'avait pas de rôle dans le diabète de type MODY (55).

P. VAGUE et R. PICQ nous disent que, toutefois, plus le diabète est découvert tôt, plus la fréquence de l'obésité est faible et que, lorsque le diabète survient chez des sujets jeunes, la transmission génétique paraît plus forte et l'obésité moins fréquente (51).

Sur des bases de données, TATTERSALL conclut que l'obésité n'est pas un trait du diabète MODY.

Cependant, on pourrait s'attendre à trouver une prévalence d'obésité similaire à celle de la population générale :

- La fréquence de l'obésité chez les patients indiens MODY (50%-55%- 32%) peut jouer un rôle dans les niveaux plus élevés de glycémies moyennes à jeun (environ 2,25 g/l) et dans le fait que ces patients d'Afrique du Sud sont symptomatiques au moment du diagnostic.

- Au Japon, 78 patients présentant un diabète non insulino-dépendant détecté avant l'âge de 18 ans, un début insidieux sans cétose et une obésité modérée (dans environ 75% des cas), ont pourtant les traits cliniques les plus communs du diabète MODY.

- L'obésité est présente dans 46% des diabètes symptomatiques avec un début aigu et à un âge jeune, chez les sujets noirs américains résidant dans le sud-est des Etats-Unis.

La fréquence de l'obésité (de 22- 55% jusqu'à parfois 75%), chez les jeunes patients MODY, apparaît être plus importante que dans la population générale. Cependant, la fréquence de l'obésité chez les jeunes sujets MODY reste moins importante que dans le diabète de type 2 conventionnel dont les patients sont habituellement plus âgés.

En fait, la présence de l'obésité chez de jeunes patients génétiquement prédisposés au diabète MODY peut conduire à une hyperglycémie à jeun plus élevée et à des symptômes plus importants au moment du diagnostic et il n'y a pas de données pour indiquer quelle sera la proportion de sujets MODY non obèses, dans leurs plus jeunes années, qui deviendront obèses plus tard.

Comme dans les autres populations étudiées, la présence de l'obésité peut dépendre de nombreux facteurs, incluant la variété ethnique, les facteurs environnementaux familiaux, les

habitudes alimentaires, l'exercice physique et l'activité quotidienne, l'âge au moment de l'étude et les facteurs génétiques (12).

W.E. WINTER et ses collaborateurs a démontré que l'obésité a été retrouvée dans 46% des cas de diabète MODY chez les patients noirs américains. L'obésité est associée à un hyperinsulinisme . De ce fait, les patients obèses noirs américains, atteints de diabète de type MODY, tendent à avoir un niveau de C-peptide plus élevé, mais ces niveaux ne sont pas significatifs du point de vue statistique par rapport à ceux des sujets non obèses (62).

### **3.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

#### **3.7.1. Les diabètes juvéniles non insulino-dépendants sans transmission dominante**

Les hyperglycémies sont détectées chez des sujets jeunes dont les deux parents ont des glycémies normales, dans l'attente d'un démembrement physiopathologique. Y sont inclus les hyperglycémies sporadiques et hyperglycémies familiales avec insulinosécrétion diminuée mais non effondrée et absence de critères autoimmuns. Les complications seraient identiques à celles du DNID (3).

#### **3.7.2. Les diabètes dus à des insulines anormales**

Ils sont un diabète non insulino-dépendant avec une hyperglycémie à jeun sans cétose. Il existe une hyperinsulinémie par production, en quantité à peu près égale, de molécules mutées et de molécules normales. La tolérance au glucose oral est dans les limites de la normale. L'insuline mutée a une activité biologique de 10%. La dégradation de la molécule mutée paraît anormale, contribuant ainsi à l'hyperinsulinisme.

Certaines mutations empêchent le clivage de la pro-insuline en insuline et C-peptide :  
Ce sont les hyperproinsulinémies familiales.

Le transmission se fait sur le mode autosomique dominant.

La différence avec le diabète MODY est que ce dernier présente, en majorité, une insulinémie normale ou diminuée (3).

### **3.7.3. Les diabètes juvéniles non insulino-dépendants tropicaux**

Ce sont les diabètes de type « J » (Jamaïque). Le syndrome atypique des Noirs américains a été décrit dans les pays tropicaux et sous-développés, par HUGH- JONES. Les exigences en insuline de ces diabétiques étaient apparemment importantes, mais la cétose y était inhabituelle. Certains étaient sous-alimentés, la malnutrition existait .Le diabète pancréatique tropical est identique au diabète de type J. .Quand il y a sous-alimentation ou malnutrition, les apports pauvres en protéines associés à une éventuelle consommation de cassave peuvent entraîner une pancréatite et des lésions du pancréas endocrine. Ce diabète pancréatique tropical présentait une sécrétion d'insuline moins importante que les sujets témoins, mais plus importante que celle du diabète insulino-dépendant, comme chez les patients MODY noirs américains . Ces derniers ne sont pas sous-alimentés, au contraire, de nombreux sujets étaient obèses (3) (62).

### **3.7.4. Diabète avec des anomalies de l'ADN mitochondrial**

Ce type de diabète a été décrit . En effet, ce sous-type de diabète est tout à fait différent du diabète MODY cliniquement. Il est transmis par la mère et a un haut risque de développer des complications diabétiques, il devient souvent insulino-nécessitant après de

nombreuses années et est fréquemment associé à une surdité. L'âge de début de ce diabète est souvent inférieur à 25 ans et, quelques fois, l'insulinonécessité peut prendre plus de 5 ans avant d'apparaître.

Donc, le diabète avec anomalies de l'ADN mitochondrial remplit souvent les critères du diabète MODY avec un mode héréditaire différent (16) (40).

### 3.7.5. Le diabète « Early- Onset Diabetes » (EOD)

Les patients, qui se présentent avec un diabète avant l'âge de 40 ans, sont fréquemment retrouvés avec chacun des deux parents atteints de diabète ou d'intolérance au glucose . Ainsi, cette présentation précoce de diabète de type 2 peut représenter une forme homozygote d'un ou de plusieurs gènes diabétogènes.

Cette hypothèse était le support de 69% des fratries de patients atteints de diabète EOD, ayant soit un diabète soit une intolérance au glucose . Ceux-ci ne sont pas très différents des 75% de cas décrits avec une hérédité mendélienne de deux parents hétérozygotes : le « gène double-dose ».

Les patients, se présentant avec un diabète entre l'âge de 25 et 40 ans, sont parfois appelés MODY en l'absence d'arbre généalogique familial fortement suggestif d'hérédité dominante.

De nombreux arbres généalogiques de S.S. FAJANS et ses collaborateurs, qui sont décrits comme des familles MODY, avaient des parents atteints de diabète, et leurs enfants, dont le diabète était découvert à un âge précoce, pourraient présenter un diabète EOD avec le « gène double-dose ».

Le terme de MODY ne devrait probablement pas être utilisé pour décrire de telles familles, et serait plutôt restreint à des familles chez qui il existe une hérédité dominante de la maladie, laquelle se déclare à un âge inférieur à 25 ans dans la majorité des cas.

Les familles de diabète MODY avec une hérédité dominante doivent être clairement distinguées de celle avec un diabète EOD par des analyses de liaison (39).

En conclusion, au fil des études, les critères de diagnostic clinique, métabolique et génétique du diabète de type MODY sont devenus de plus en plus précis, permettant ainsi de le distinguer clairement des autres types de diabète non insulino-dépendant et notamment du diabète non insulino-dépendant « classique ».

## **4. LES RAPPORTS ENTRE LA LITTERATURE ET LES CAS PERSONNELS:**

### **4.1. LA FAMILLE D**

Cette famille, constituée de cinq membres, comprend:

- un enfant diabétique non insulino-dépendant.
- le père présentant des troubles de la tolérance au glucose et une hémoglobine glycosylée élevée.
- un autre enfant présentant, également, des troubles de la tolérance au glucose et une hémoglobine glycosylée élevée.

De part l'hérédité et le jeune âge au moment du diagnostic, nous avons pensé qu'il s'agissait d'un diabète familial de type MODY.

La comparaison avec la littérature va nous le confirmer.

#### **4.1.1. Signes cliniques**

Dans cette famille, le diabète de l'enfant II- 5 sur l'arbre généalogique de la famille D. a été découvert de façon fortuite, au cours d'une hospitalisation dans le service de pédiatrie . En effet, le motif d'hospitalisation était une hyperthermie à 40° malgré un traitement adapté, qui était contemporaine d'une toux chronique depuis 5 mois, récidivante malgré les traitements antibiotiques. Pendant son séjour à l'hôpital, où le diagnostic de pneumonie franche lobaire aiguë droite probablement à pneumocoque a été porté, une glycosurie à 5 g/l a été découverte. L'examen clinique ne montrait pas d'obésité et ce patient n'avait aucun symptôme évocateur de diabète. Ce diabète non insulino-dépendant a été découvert chez cet enfant à l'âge de 5 ans.

La littérature donne la définition du diabète MODY suivante:

- Forme de diabète non insulino-dépendant identifiable dès l'enfance ou l'adolescence, et qui débute avant l'âge de 25 ans. Or, notre sujet II- 5 de la famille D. avait 5 ans au moment du diagnostic et il présente bien, d'après les examens biologiques, un diabète non insulino-dépendant.

- Ce diabète MODY est caractérisé par une prédisposition familiale importante, un mode de transmission autosomique dominant, c'est-à-dire que le gène malade d'un des parents suffit pour transmettre la maladie . Le diabète doit être présent sur au moins 3 générations successives.

Dans la famille D., nous n'avons pas assez d'éléments pour affirmer que le diabète existe sur 3 générations successives, par contre, le diabète ou trouble de la tolérance au glucose sont présents sur 2 générations successives. Le père de l'enfant II- 5, ayant des troubles de la tolérance au glucose, doit avoir le ou les gènes de la maladie et les a transmis à deux de ces trois enfants, puisque l'un présente un DNID et l'autre des troubles de la tolérance au glucose . Cet arbre généalogique démontre bien un mode de transmission autosomique dominant de la maladie qui présente de nombreuses caractéristiques du diabète MODY.

Les critères de définition du diabète MODY révèlent que ce diabète est fréquemment asymptomatique, notamment dans les groupes d'âge les plus jeunes . Notre sujet, ainsi que son père et son frère, étaient asymptomatiques et notre patient appartient bien à un groupe très jeune (5 ans).

De plus, la littérature démontre que l'apparition du diabète MODY peut être précoce, avant l'âge de 5 ans, le plus souvent asymptomatique, parfois démasqué par une maladie intercurrente : c'est le cas de notre patient.

H. LESTRADET a démontré qu'il n'a aucune manifestation fonctionnelle, pas d'amaigrissement, pas d'asthénie, que la croissance est normale, que la soif et la polyurie sont absentes : notre patient, ainsi que les autres membres atteints de la famille, ne présentent aucun de ces signes cliniques.

Si nous considérons les différents types génétiques de diabète MODY, nous pouvons supposé que le diabète MODY de la famille D., de part les signes cliniques et biologiques, serait un diabète MODY-2. En effet, la littérature décrit le diabète MODY-2 comme un diabète se révélant très tôt chez les patients affectés : presque tous ont une anomalie métabolique avant la puberté. Dans ce type de diabète, la progression de l'hyperglycémie est très lente, et, chez certains patients, la tolérance au glucose reste inchangée pendant plusieurs décennies. Les 2/3 des patients n'ont aucun traitement médicamenteux, ce qui est le cas pour deux des membres de la famille D. .

#### **4.1.2. Les modifications métaboliques**

##### ***4.1.2.1. Insulinosécrétion et résistance à l'insuline***

Monsieur D. a une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) et une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV) qui montrent des troubles de la tolérance au glucose. Sa glycémie à jeun est normale, mais il a une hyperglycémie post-charge glucosée et une hémoglobine glycosylée élevée. Le reste du bilan biologique est normal.

Le sujet II- 3 sur l'arbre généalogique a une glycémie à jeun normale, mais une hémoglobine glycosylée élevée. Les tests de tolérance au glucose oral et intraveineux (HGPO et HGPIV) sont pathologiques avec une réaction insulinique satisfaisante et un dosage du C-peptide sérique normal.

La fructosaminémie, dosée à plusieurs reprises, est restée normale, ainsi que le reste du bilan biologique.

Le sujet II- 5 présente un diabète non insulino-dépendant car l'HGPO et l'HGPIV ont montré que la glycémie passait de 4,3 mmol/l à 13,9 mmol/l, avec une insulïnémie satisfaisante et ces deux examens révèlent une tolérance au glucose altérée et ce, malgré des glycémies à jeun normales.

Les membres atteints de cette famille ont une insulinosécrétion normale a priori et une absence de résistance à l'insuline.

La littérature caractérise le diabète MODY, du point de vue métabolique, par une diminution nette de l'insulinosécrétion, le plus fréquemment. Mais elle précise que, dans certains cas, elle peut être normale. D'autre part, G. VELHO a signalé que la sécrétion d'insuline, en réponse à une HGPO ou autres stimuli, est retardée et diminuée dans la plupart des familles MODY. Mais ce même auteur rapporte que l'insulinosécrétion, en réponse au glucose, varie de subnormale à supranormale, dans les études utilisant les HGPO et HGPIV. Or, dans la famille D., les HGPO et HGPIV ne montrent pas de retard ou diminution de la réponse insulinosécrétoire.

Tous les auteurs ont mis en évidence une absence de résistance à l'insuline, qui existe également dans la famille D. .

Un argument en faveur de l'hypothèse que le diabète de la famille D. serait un diabète MODY-2 est que, dans la littérature, la première phase de l'insulinosécrétion, en réponse à divers stimuli lors d'une HGPO par exemple, est comparable chez les diabétiques et les témoins, comme pour la famille D. .Par contre, lors de stimulations continues par le glucose, l'insulinosécrétion est diminuée, ce qui n'est pas le cas de la famille D. .

#### 4.1.2.2. Anomalies lipidiques

Le bilan lipidique de Monsieur D. s'est avéré normal. Les autres membres de la famille D. n'ont pas eu de bilan lipidique entre 1992 et 1993.

Cependant, les auteurs remarquent que, soit le bilan lipidique est normal, soit les anomalies sont celles retrouvées dans le diabète non insulino-dépendant classique (12).

#### 4.1.3. Considérations génétiques

- Recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline:

Dans la littérature, tous les auteurs sont univoques, les anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline sont absents dans tous les types de diabète MODY.

Dans la famille D., la recherche de ces anticorps s'est avérée négative pour chacun des cinq membres.

- Système HLA:

Les auteurs n'ont trouvé aucune association de ce type de diabète avec les antigènes du système HLA, en dehors de deux familles :

\* l'une où sept patients étaient DR2 ou DR7 positif (allèles protecteurs vis à vis du diabète insulino-dépendant).

\* Les patients noirs américains atteints de diabète MODY ont une fréquence augmentée de HLA DR4 et une fréquence de HLA DR5 diminuée dans 100% des cas par rapport à des sujets noirs américains témoins, et une fréquence de HLA DR3 augmentée et une fréquence de HLA DR2 diminuée mais pas de façon significative. 30% n'ont pas les antigènes HLA DR3 et HLA DR4, 25% ont au moins DR3 ou DR4 et aucun n'est DR3/DR4 hétérozygote.

Dans la famille D., Monsieur D., intolérant au glucose, est HLA **DR3** positif, Madame D. est HLA - DR3 et DR4 négatives, le sujet II- 3, avec des troubles de la tolérance au glucose, est HLA **DR3** positif, le sujet II- 4, non diabétique et sans anomalie de la tolérance au glucose, est HLA DR3 et DR4 négatifs et le sujet II- 5, diabétique non insulino-dépendant de type MODY, est HLA **DR3** positif.

Il semble que, dans la famille D., le diabète de type MODY soit lié au groupe HLA DR3, contrairement à la littérature. Est- ce qu'un seul argument contre le diabète MODY, notamment génétique, serait suffisant pour mettre en doute le diagnostic de diabète de type MODY dans cette famille ?

- Autres gènes:

Dans la famille D., les recherches d'un marqueur génétique, tel que le gène sur le chromosome 20q caractéristique du MODY-1 ou des mutations du gène de la glucokinase sur le chromosome 7p caractéristique du MODY-2 ou le gène sur le chromosome 12q caractéristique du MODY-3, n'ont pas été réalisées. D'après les signes cliniques et la très faible fréquence, pour ne pas dire l'absence, des complications dans la famille D., l'hypothèse qu'il s'agirait d'un diabète MODY-2 a été suggérée. Dans ce cas, la famille D. serait caractérisée par une mutation du gène de la glucokinase.

#### **4.1.4. Evolution et complication**

Pour apprécier l'évolution du diabète de la famille D., il aurait fallu avoir un suivi d'une durée plus longue. Les seules informations que nous avons, sont celles concernant Monsieur D.: fond d'oeil et angiographie à la fluorescéine sans anomalie, pas d'anomalie de la fonction rénale, pas d'anomalie au niveau de l'examen clinique en faveur de complications éventuelles.

Si nous gardons l'hypothèse qu'il s'agit d'un diabète MODY-2, d'autant que ce type de diabète MODY existe chez 50% des familles MODY françaises, la fréquence des micro-angiopathies est faible (inférieure à 5%) d'après la littérature.

#### **4.1.5. Traitement**

Dans la famille D., Monsieur D. est traité par un régime hypoglycémique seul, le sujet II-3 est traité par sulfamide hypoglycémiant et le sujet II-5 est traité par régime hypoglycémique seul.

Ces types de traitement sont utilisés dans le diabète MODY, d'après la littérature.

Si nous considérons toujours notre hypothèse qu'il s'agit d'un diabète MODY-2, certains auteurs ont signalé que 2/3 des patients MODY-2 n'ont aucun traitement médicamenteux, ce qui se vérifie ici.

#### **4.2. LA FAMILLE H.**

Cette famille, constituée de 4 membres, comprend:

- un enfant diabétique non insulino-dépendant.
- un enfant non diabétique mais ayant la spécificité HLA des enfants diabétiques: HLA DR3.
- le père, décédé jeune d'un infarctus du myocarde, en 1994, avait des valeurs glycémiques normales, malheureusement nous n'avons pas d'autres données métaboliques.
- la mère ne présente aucune anomalie clinique ou biologique.

Il existe un fait important dans cette famille qui est la présence d'une intoxication éthylique très probable chez le père, avec des présomptions chez la mère.

De part la forte probabilité d'une hérédité autosomique dominante du diabète non insulino-dépendant et le jeune âge au moment du diagnostic, nous avons porté le diagnostic de diabète familial de type MODY.

De même ici, la comparaison avec la littérature va nous le confirmer.

#### 4.2.1. Signes cliniques:

Dans cette famille, le diabète de l'enfant II-4 sur l'arbre généalogique de la famille H. a également été découvert de manière fortuite, au cours d'une hospitalisation dans le service de pédiatrie. En effet, cette jeune patiente avait été hospitalisée pour somnolence associée à une asthénie et pendant son séjour, une glycosurie a été découverte ainsi qu'une acétonurie.

Cette patiente ne manifestait aucun symptôme évocateur de diabète et l'examen clinique ne montrait pas d'obésité. Ce diabète a été diagnostiqué alors que cet enfant avait 2 ans.

De même que pour la famille D., la comparaison de la famille H. avec les critères de définition apportés par la littérature montre que ce diabète non insulino-dépendant du sujet II-4 est un diabète familial de type MODY.

- Cet enfant présente effectivement une forme de diabète non insulino-dépendant identifiable dès l'enfance et qui débute avant l'âge de 25 ans puisqu'elle a 2 ans au moment du diagnostic (8) (12) (13) (56).

- La prédisposition familiale (2) (12) (13) (23) (30) (44) (56) est, ici, moins nette dans la mesure où le père, décédé à un jeune âge, n'a pas subi les examens nécessaires à l'identification d'un diabète de type MODY. Cependant, la cause du décès est un infarctus du myocarde, pathologie qui pourrait très bien rentrer dans le cadre d'une complication du diabète MODY méconnu. De plus, nous n'avons pas assez d'éléments pour affirmer que ce

diabète existe sur 3 générations successives. Malgré le manque d'informations, l'arbre généalogique de la famille H. semble bien compatible avec une transmission autosomique dominante du diabète non insulino-dépendant.

- Dans la littérature, il apparaît que le diabète MODY est fréquemment asymptomatique dans les groupes d'âge plus jeunes (12) (13), or notre sujet avait 2 ans lorsque le diabète a été découvert et ne présentait aucun symptôme évocateur de diabète.

- L'hyperglycémie est généralement modérée et de découverte fortuite, tout comme notre jeune patiente.

- Le sujet atteint de diabète non insulino-dépendant dans cette famille ne présente aucune manifestation fonctionnelle, sa croissance est normale, elle n'a pas manifesté de polyurie ni polydypsie. Le seul signe évoqué, qui pourrait être en relation avec le diabète, est l'asthénie mais dans le cadre d'une somnolence et ce contexte familial d'exogénose, ce signe fonctionnel est difficile à interpréter. H. LESTRADET démontre l'absence de ce signe dans le diabète MODY (30).

En ce qui concerne le type génétique du diabète MODY, nous pouvons également supposé que le diabète familial de type MODY de la famille H., de part les caractéristiques cliniques et biologiques, serait un diabète MODY-2. La littérature définit ce type de diabète comme un diabète dont les mutations du gène de la glucokinase s'expriment très tôt chez les patients affectés et dont l'hyperglycémie à jeun peut être retrouvée chez des enfants de moins de 2 ans (44). D'autres auteurs parlent d'une forme relativement modérée de diabète avec une hyperglycémie à jeun modérée. Il est rarement insulino-nécessitant (14). La majorité de ces caractéristiques est retrouvée chez notre patiente.

#### 4.2.2. Les modifications métaboliques:

##### 4.2.2.1. *Insulinosécrétion et résistance à l'insuline*

Mérodie, sujet II-4 sur l'arbre généalogique de la famille H., a des valeurs d'insulinémies satisfaisantes autant à jeun qu'au cours du cycle glycémique. Le C-peptide urinaire était diminué mais le C-peptide sérique était normal, cependant plus près de la limite inférieure des valeurs normales (0,7 ng/ml pour une normale entre 0,5 et 3 ng/ml). Les traitements successifs par NICOBION puis par DAONIL faible, sulfamide hypoglycémiant, ont été un échec.

Nous n'avons pas de valeurs d'insulinémie et de C-peptide sérique au cours d'une hyperglycémie provoquée orale ou d'une hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse.

Le diagnostic de diabète non insulino-dépendant a été posé devant la présence d'une glycosurie, acétonurie, d'une hémoglobine glycosylée élevée malgré une fructosaminémie normale et d'une glycémie à jeun élevée.

Toutes ces caractéristiques métaboliques ainsi que la régression quasi spontanée de l'hyperglycémie, de la glycosurie et de l'acétonurie nous font supposer que l'insulinosécrétion, chez Mérodie, est normale et notamment non diminuée. Or, la plupart des auteurs, dans le diabète de type MODY, signale une insulinosécrétion diminuée le plus fréquemment, mais, dans certains cas, normale (3).

De même, ces caractéristiques nous évoquent une absence de résistance à l'insuline, cette dernière est décrite comme telle par tous les auteurs dans les diabètes MODY.

#### 4.2.2.2. *Anomalies lipidiques:*

En Novembre 1995, Mélodie présentait un bilan lipidique normal. Les auteurs signalent que, dans ce type de diabète, soit le bilan lipidique est normal, soit les anomalies sont celles retrouvées dans le diabète non insulino-dépendant classique (12).

#### 4.2.3. **Considérations génétiques**

- Recherche d'anticorps anti-îlots de Langerhans et d'anticorps anti-insuline:

Il apparaît, d'après les rapports de la littérature, que, dans le diabète de type MODY, les anticorps anti-îlots de Langerhans et anticorps anti-insuline sont absents (1) (30).

Dans la famille H., la recherche de ces anticorps n'a pas été faite chez les parents.

Chez le premier enfant, Angéla, cette recherche s'est avérée négative, de même chez le deuxième enfant, Mélodie, diabétique de type MODY.

- Système HLA:

Comme écrit précédemment, les auteurs n'ont trouvé aucune association du diabète de type MODY avec les antigènes du système HLA (3) (11) (12) (24) (25) (30), en dehors de deux familles. L'une d'entre elles comprenait des patients noirs américains atteints de diabète MODY dont la fréquence de HLA DR4 était augmentée et la fréquence de HLA DR5 diminuée dans 100% des cas par rapport à des sujets noirs américains témoins, et dont la fréquence de HLA DR3 était augmentée et la fréquence de HLA DR2 diminuée mais pas de façon significative (62).

Dans la famille H., nous ne connaissons pas la spécificité HLA des deux parents, par contre, nous savons que le groupe HLA de Mélodie, atteinte du diabète MODY, est négatif

pour DR3 - DR4 et que le groupe HLA d'Angéla est positif pour DR3, groupe HLA des enfants diabétiques.

Ici, nous ne pouvons pas conclure sur une éventuelle association du système HLA avec ce diabète de type MODY, étant donné que les groupes HLA de Monsieur et Madame H. sont inconnus et que l'enfant diabétique non insulino-dépendant est négatif pour le groupe HLA-DR3. Seul l'enfant non diabétique est positif pour le groupe HLA-DR3: deviendra-t-elle diabétique ?

Il semble, en tout cas, que cette famille se rapproche davantage des affirmations de la littérature en ce qui concerne l'absence d'association entre le diabète MODY et le système HLA.

- Autres gènes:

Tout comme la famille D., la recherche de marqueurs génétiques, tels que le gène situé sur le chromosome 20q caractéristique du MODY-1 ou des mutations du gène de la glucokinase sur le chromosome 7p caractéristique du MODY-2 ou le gène situé sur le chromosome 12q caractéristique du MODY-3, n'a pas été réalisée.

D'après le mode et l'âge de début, les signes cliniques et les modifications métaboliques, nous avons suggéré qu'il s'agissait d'un diabète de type MODY-2. Dans ce cas, la famille H. serait caractérisée par une mutation du gène de la glucokinase.

#### **4.2.4. Evolution et complications**

De la même façon, dans la famille H., nous n'avons pas assez de recul pour apprécier la survenue ou non d'éventuelles complications. Mélodie, avec une durée connue de diabète d'environ 5 ans, n'a pas développé de complications à type de macro ou micro-angiopathie.

Par contre, Monsieur H. est décédé précocement d'un infarctus du myocarde et nous pouvons nous poser la question de savoir si cet infarctus n'est pas une complication d'un diabète non insulino-dépendant de type MODY méconnu. Cependant, Monsieur H. avait une hypercholestérolémie et évoluait dans un contexte d'éthylisme et de tabagisme quasi certain, trois facteurs de risque dans cette pathologie cardiaque.

#### 4.2.5. Traitement

Dans la famille H., l'unique sujet qui présente un diabète non insulino-dépendant de type MODY a reçu plusieurs types de traitement. Tout d'abord, un traitement par NICOBION, vitamine PP qui aurait quelquefois une action sur les états prédiabétiques, a été prescrit pendant 2-3 mois mais a été un échec. Puis un traitement par sulfamide hypoglycémiant, DAONIL faible à dose progressivement croissante (de  $\frac{1}{4}$  cp trois fois par jour à 1 cp deux fois par jour), a été prescrit durant 18 mois environ. Il n'a pas été capable d'abaisser l'hémoglobine glycosylée dans les limites de la normale. Un régime excluant les glucides à absorption rapide a donc été instauré sans autre thérapeutique associée.

Dans la littérature, le diabète de type MODY est traité selon les mêmes principes que le diabète de type 2 classique et, selon le type de diabète MODY considéré, un régime hypoglucidique seul ou associé à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou un traitement par insuline sont utilisés.

Si nous maintenons l'hypothèse que le diabète de la famille H. est un diabète de type MODY-2, nous avons un argument supplémentaire pour la confirmer: En effet, certains auteurs ont démontré que 2/3 des patients MODY-2 n'ont aucun traitement médicamenteux (44).

## 5. EVOLUTION DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE TYPE MODY

### 5.1. EVOLUTION

#### 5.1.1. Généralités

##### 5.1.1.1. Evolution clinique

I. DESCHAMPS et ses collaborateurs, ainsi que C. VIGOUROUX et son équipe définissent le diabète MODY comme une maladie bénigne, peu évolutive et qui ne développe pas ou peu de complications (10) (59). Nous verrons ultérieurement que cette définition n'est pas toujours exacte.

En effet, S.S. FAJANS a démontré que la progression clinique du diabète MODY est variable : soit aucune évolution, soit une évolution très lente, soit une évolution rapide (12).

De même, P.F. BOUGNERES et ses collaborateurs affirment que l'évolution médicale du diabète MODY n'est pas bénigne : les complications micro et macroangiopathiques existent (3) (24) (25). La fréquence réduite des complications s'explique par le fait que l'hyperglycémie peut rester modérée (1,40 g/l) pendant de nombreuses années. Chez d'autres patients, des cas de rétinopathie parfois sévère (rétinopathie proliférative 5 ans et 9 ans après le diagnostic de diabète MODY, soit aux âges de 25 et 23 ans avec une macroalbuminurie chez un de ces deux cas), de néphropathie ou d'atteinte des gros vaisseaux ont été décrits (3).

##### 5.1.1.2. Evolution métabolique

En répétant les tests chez de jeunes membres appartenant à des familles MODY, il peut être démontré qu'il peut y avoir un taux variable de progression : Ils peuvent évoluer de test de tolérance non diabétique (mais pas normal) vers une tolérance au glucose altérée,

d'une tolérance au glucose altérée vers une tolérance au glucose diabétique avec des niveaux de glycémie à jeun normaux (jusqu'à 18 ans), puis vers une progression lente ou rapide vers une hyperglycémie à jeun installée. Cette évolution peut s'échelonner sur 6 mois à 27 ans (3) (13).

La sévérité de l'intolérance aux hydrates de carbone peut fluctuer pendant de nombreuses années, particulièrement chez des patients qui ont des anomalies modérées, avant de devenir une hyperglycémie à jeun persistante. Par contre, d'autres patients avec un diabète MODY, de la même famille, peuvent avoir dès le début, à un âge précoce, une hyperglycémie à jeun ou une évolution rapide ou les deux, alors qu'ils n'ont aucun symptôme (13).

Des études prospectives des individus présentant un diabète de type MODY peuvent révéler les facteurs non génétiques qui influencent l'âge de début du diabète, ainsi que le développement de la tolérance au glucose diabétique, tous les stades qui la précèdent et la durée variable de son évolution. La compréhension de ces facteurs pourrait suggérer des stratégies thérapeutiques qui pourraient retarder l'évolution de la maladie (8).

## **5.1.2. Evolution selon le type génétique**

### **5.1.2.1. *MODY-1***

Ce type de diabète, lié à un gène inconnu situé sur le chromosome 20q, présentent des formes cliniques, métaboliques variées, intermédiaires entre une tolérance au glucose altérée et un diabète sévère. Approximativement 30% de ces sujets MODY-1 diabétiques deviennent insulino-nécessitants et des complications vasculaires peuvent se développer (14).

### **5.1.2.2.MODY-2**

Dans ce type de diabète MODY, la progression de l'hyperglycémie est très lente, et chez certains patients, la tolérance au glucose reste inchangée pendant plusieurs décennies.

La fréquence des micro-angiopathies est faible, inférieure à 5% (44).

### **5.1.2.3.MODY-3**

Dans ce type de diabète, lié à un gène inconnu situé sur le chromosome 12q, l'évolution est marquée par une aggravation de l'état des patients, avec le temps, et 80% sont traités par des sulfamides hypoglycémisants ou par insuline. Des micro-angiopathies (rétinopathie et néphropathie) sont retrouvées dans environ 20% des cas, une fréquence comparable à celle des diabètes non insulino-dépendants à révélation tardive (44).

En conclusion, nous pouvons remarquer, qu'avec les études successives de familles de diabète MODY, d'une maladie bénigne peu évolutive et ne développant pas de complications, nous en sommes arrivés à une maladie qui peut avoir toutes les évolutions intermédiaires, de l'absence de complications à une fréquence de complications comparable à celle du DNID « classique ». Ainsi, ce type de diabète ne doit pas être négligé en ce qui concerne le traitement et la surveillance, afin de retarder le plus possible l'apparition des complications, d'autant que dans la majorité des cas, ce type de diabète démarre tôt dans la vie.

## **5.2. COMPLICATIONS:**

S. O'RAHILLY et ses collaborateurs ont découvert de sévères complications microvasculaires chez quelques patients présentant un diabète de type 2 familial de début précoce. Ils remarquent que ceci est un contraste avec les sujets porteurs de diabète MODY, qui apparaissent être comparativement indemnes de toutes complications, quoique cela se discute . En fait, les familles que S. O'RAHILLY étudiait avec ses collaborateurs, devaient être des familles atteintes de diabète MODY (38).

### **5.2.1. Les maladies vasculaires**

La susceptibilité d'avoir des maladies vasculaires n'apparaît pas être uniforme chez tous les patients atteints de diabète de type 1 ou 2. De façon similaire, des complications typiques micro et macrovasculaires ont eu lieu dans certaines familles caucasiennes de MODY, avec une fréquence relativement élevée, tandis que la plupart des membres d'autres familles de MODY aurait échappé cliniquement à ces complications. Ceci suggère qu'il existe, ici aussi, une hétérogénéité dans la susceptibilité ou dans la résistance au développement de maladies vasculaires dans les différents types de diabète MODY. D'un autre côté, la rareté des complications dans des familles MODY peut être associée à une hyperglycémie relativement modérée pendant de longues périodes et/ou due à des différences dans la durée de l'hyperglycémie modérée ou non.

- Un rapport de S. TATTERSALL a fait état de 3 familles de DNID à transmission autosomique dominante : 58% (7 patients sur 12) des patients diabétiques, diagnostiqués avant l'âge de 30 ans, avec une durée moyenne de diabète de 37 ans, n'ont pas de rétinopathie. Cependant, 25% (3 patients) avaient un fond d'oeil montrant une rétinopathie

avec hémorragie et exsudats, un seul avait des microanevrismes et un autre patient était, soit-disant aveugle (décédé à l'âge de 35 ans). Quatre membres sont morts d'infarctus du myocarde entre 67 et 79 ans et un autre patient avait subi une amputation pour gangrène. Les degrés d'hyperglycémie n'étaient pas déterminés.

- S. TATTERSALL a également fait un rapport sur deux patients présentant un diabète MODY: l'un d'entre eux a présenté une rétinopathie diabétique et une albuminurie considérable et, un an après, une hémorragie du vitré. L'autre patient avait une rétinopathie proliférative sévère.

- BARBOSA et ses collaborateurs ont trouvé une absence de complications microvasculaires chez deux familles MODY, qui avaient des glycémies à jeun inférieures ou égale à 1,30 g/l et une durée de diabète de 37 ans.

- Depuis ces découvertes, les auteurs ont conclu que les complications vasculaires dans le diabète MODY sont moins fréquentes que dans le DNID. Cette information va être contredite ultérieurement.

- O'RAHILLY et TURNER ont fait un rapport sur cinq générations d'une famille MODY. Ils n'ont pas ou peu retrouvé de complications. Ce fait peut être justifié par une durée relativement courte de suivi des diabètes (moins de 15 ans) et le degré relativement modéré de l'hyperglycémie.

S.S. FAJANS a étudié la prévalence des complications vasculaires dans sept familles MODY et a démontré que, quand la durée de diabète connu était inférieure à 15 ans, cette prévalence était très basse, tandis que, quand la durée était supérieure à 15 ans, cette prévalence atteignait 44%.

- Parmi 85 patients MODY indiens symptomatiques de l'Afrique du Sud, 19% ont développé des maladies vasculaires : 17% avaient une rétinopathie, 7% une néphropathie. 4% avaient une pathologie ischémique cardiaque. Aucun patient n'a développé de maladie

vasculaire périphérique ou de pathologie vasculaire cérébrale. 18% avaient une hypertension artérielle et 31% des patients atteints de complications vasculaires faisaient de l'hypertension artérielle.

Dans un autre rapport, JIALAL et ses collaborateurs établissaient que ces patients avec des complications microvasculaires avaient une hémoglobine glycosylée plus élevée que ceux qui n'avaient pas de complications vasculaires.

- Parmi 219 patients indiens MODY de Madras, MOHAN et ses collaborateurs ont signalé que les complications microvasculaires étaient fréquentes. Parmi ceux dont la durée de diabète connu était supérieure à 15 ans, des rétinopathies prolifératives ou non, des néphropathies et des pathologies cardiaques ischémiques ont été retrouvées.

- Parmi 25 patients MODY rapportés du Chili, la fréquence des complications comprenait 48% de rétinopathies, 20% de néphropathies, et 12% de cardiopathies ischémiques. Il n'a pas été décrit de pathologie vasculaire périphérique.

- Dans une étude de diabète MODY au Japon, HANAOKA et ses collaborateurs ont signalé que les altérations rétiniques étaient plus fréquentes quand les patients étaient contrôlés de façon insuffisante ou quand la durée clinique dépassait 9 ans.

- ZINECKER et ROTT ont étudié une famille MODY et ont signalé les complications suivantes : rétinopathie avec cécité, gangrène bilatérale et amputation, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, angine de poitrine et accident vasculaire cérébral.

- BIGLER et ADLER ont décrit le cas d'une patiente MODY âgée de 27 ans avec une tolérance au glucose anormale documentée depuis l'âge de 10 ans et traitée par sulfamide hypoglycémiant. Elle avait une rétinopathie diabétique avec néovascularisation, une néphropathie diabétique avec syndrome néphrotique et fonction rénale réduite et une insuffisance cardiaque congestive.

- STEEL et ses associés ont fait un rapport sur le début apparemment rapide de rétinopathie proliférative chez des patients relativement jeunes avec un diabète non insulino-dépendant de type MODY.

- Des complications étaient également présentes parmi les patients noirs américains ayant un diabète MODY (19% soit 5 des 26 patients). 2 patients avaient des antécédents de rétinopathie après 4 et 10 ans de diagnostic, 2 patients avaient une rétinopathie proliférative après 11 et 26 ans de diabète, 1 patient avait une neuropathie périphérique et 1 patient avait une cataracte diabétique après 12 ans de diabète (12) (62).

En conclusion, la prévalence des complications vasculaires, dans ces divers rapports, suggèrent que le diabète MODY n'est pas une forme inoffensive d'hyperglycémie et que les complications sont présentes chez les patients MODY dans approximativement les mêmes proportions que chez les patients DNID en général (12).

### **5.2.2. Les neuropathies**

- Parmi les patients indiens MODY de Madras, MOHAN et ses collaborateurs ont rapporté des cas de neuropathie diabétique. Parmi 43 patients indiens MODY de l'Afrique du Sud, ASMAL et ses collaborateurs ont trouvé une neuropathie diabétique chez 31% des patients.

- Dans un autre rapport, THANDROYEN et son équipe ont investi 25 patients MODY pour étudier la présence de neuropathie diabétique. Dans ce groupe, 3 patients avaient des symptômes de neuropathie du système nerveux autonome et manifestaient des désordres sympathiques et parasympathiques au niveau de la fonction nerveuse autonome.

- Dans la famille R.W., une neuropathie périphérique symptomatique a été retrouvée chez 4 patients avec un diabète dont la durée était de 20- 30 ans.

En conclusion, les auteurs sont d'accord pour dire que les neuropathies du système nerveux autonome ne sont pas un événement peu fréquent dans les cas de diabète MODY. Vues les différences d'âge des patients étudiés, les critères de sélection des patients, la définition de base de la neuropathie diabétique et la durée de l'hyperglycémie, il est difficile de comparer ces prévalences avec celles d'autres études.

Les symptômes et signes d'une neuropathie diabétique ont été rapportés chez 10 à 67% des patients diabétiques MODY (12).

## 6. TRAITEMENTS DU DIABETE MODY.

Les principes du traitement du diabète MODY sont les mêmes que ceux du diabète non insulino-dépendant en général. L'obtention d'une euglycémie peut être plus facilement accomplie que dans le traitement du diabète insulino-dépendant. Il est aussi important puisque l'hyperglycémie sera d'une durée plus longue que dans les types conventionnels de DNID. La fréquence considérable de complications chez les patients MODY dicte une telle approche, particulièrement pour les familles où il existe des complications neurologiques et vasculaires (12).

### 6.1. LES REGLES HYGIENO- DIETETIQUES

Les effets bénéfiques du traitement diététique dans l'amélioration ou la correction de l'hyperglycémie dans le DNID ont été documentés sur plusieurs décades.

- Dans le diabète de type MODY associé à une obésité, la réduction de poids normalise la glycémie et l'hémoglobine glycosylée qui étaient élevées ainsi que les autres paramètres métaboliques (insulinémie quand elle est élevée, acides gras libres, glucagon, hormone de croissance). Ceci a été démontré par LAWSON et son équipe chez un patient.

La réduction du poids corporel chez ce type de patient est considéré comme le seul traitement nécessaire pour contrôler l'hyperglycémie.

- Dans le diabète MODY sans obésité, mais particulièrement s'il n'existe pas d'hyperglycémie à jeun, une diète modérément restrictive sur les hydrates de carbone, notamment en sucrose, peut maintenir une glycémie post-prandiale et une hémoglobine glycosylée dans les limites de la normale pendant des années (3) (12).

I. DESCHAMPS et ses collaborateurs conseillent une restriction des sucres à absorption rapide, et, comme les autres auteurs, de prévenir l'excès de poids (10).

P.F. BOUGNERES conseille en général, dans le diabète MODY de l'enfant, un régime alimentaire évitant la consommation de sucreries et les excès glucidiques et recommande de ne pas prendre de poids ou de corriger un surpoids s'il existe, vus les risques de complications dégénératives non négligeables (2) (3). Ce même auteur donne, comme valeurs à partir desquelles le traitement diététique doit être envisagé, une glycémie à jeun aux environs de 1,10- 1,30g/l chez un patient non obèse (3).

- Dans beaucoup de cas, les hyperglycémies par mutation du gène de la glucokinase ne nécessitent aucun traitement médicamenteux. Les patients doivent prendre l'habitude de manger peu sucré, surtout de ne pas prendre de poids et de garder une activité physique régulière (44). Une grossesse doit être considérée à risque.

## **6.2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX**

- Les patients de type MODY peuvent être traités, avec succès, par les sulfamides hypoglycémiants, même s'ils ont moins de 15 ans, s'ils ont une hyperglycémie à jeun et une réponse insulinaire au glucose basse (12). Bien qu'une augmentation du niveau plasmatique d'insuline, en réponse à des nutriments, a pu être démontré chez quelques patients MODY recevant un traitement par sulfamides hypoglycémiants, même chez ceux qui ont une réponse insulinosécrétoire au glucose virtuellement absente, les sulfamides hypoglycémiants peuvent être utilisés avec succès pour contrôler les glycémies à jeun et post-prandiale. Cependant, le traitement par sulfamides hypoglycémiants peut ne pas prévenir la progression du déclin insidieux dans l'activité insulinosécrétoire, dans l'élévation progressive des glycémies à jeun et post-prandiale et dans le développement possible d'une

insulinonécessité, laquelle caractérise l'histoire naturelle d'une proportion de patients avec un diabète de type 2. Dans ces cas d'insulino-nécessité, un traitement par insuline s'impose : ceci a été associé à une diminution des réponses sécrétoires insuliniques au glucose (12).

- La majorité des patients indiens de type MODY, d'Afrique du Sud ou d'Inde du Sud, a été traitée par diététique seule ou par la diète associée à un traitement médicamenteux hypoglycémiant. Des 85 patients, l'euglycémie n'a pu être obtenue que chez un seul patient, par la diététique seule. L'association diète-sulfamide hypoglycémiant a permis l'obtention d'une euglycémie chez 15 à 21% des patients (12).

- P.F. BOUGNERES prescrit un sulfamide hypoglycémiant si la glycémie à jeun est supérieure à 1,20 g/l (2).

La posologie du traitement par sulfamide hypoglycémiant doit être adaptée à la sévérité de l'hyperglycémie.

### **6.3. TRAITEMENT PAR INSULINE**

- Dans les formes les plus évoluées, quelle que soit l'origine génétique, les indications des antidiabétiques oraux et de l'insuline ne diffèrent pas de celles du diabète non insulino-dépendant classique (44).

- Une hyperglycémie à jeun, même à un âge jeune (9- 14 ans), peut répondre soit à un traitement diététique seul, soit à l'association diète- antidiabétique oral pendant plusieurs années. Cependant, chez certains jeunes patients après 3 à 25 ans de diabète, l'hyperglycémie peut ne plus répondre à la thérapeutique hypoglycémiante orale et peut évoluer vers une insulinonécessité (différent de l'insulino-dépendance) (13).

P.F. BOUGNERES décrit cette insulino-nécessité comme un épuisement de l'insulino-sécrétion après une longue évolution (3). Ce même auteur signale que l'évolution de l'hyperglycémie conduit rarement à la prescription d'insuline à l'âge adulte (2).

- Les patients MODY noirs américains ont été identifiés comme ayant une symptomatologie inhabituelle, avec une apparente dépendance à l'insuline au moment du diagnostic suivie d'une absence de dépendance des mois à années plus tard (62). La symptomatologie aiguë, au moment du diagnostic, est réversible sous insuline et pourrait être due à une demande élevée d'insuline résultant d'un stress tel qu'une infection mineure ou une sécrétion insulinique qui chute, secondaire à une hyperglycémie, toxique pour les cellules bêta-pancréatiques (62).

#### **6.4. SURVEILLANCE ET EDUCATION**

##### **6.4.1. Surveillance**

La surveillance, en particulier à la recherche de complications, notamment les micro-angiopathies, doit être aussi rigoureuse dans le diabète MODY que dans n'importe quelle forme de diabète (44).

Cette surveillance comprend:

- Plus précisément, la surveillance du diabète, comme pour toutes les formes de diabète chez l'enfant, repose sur l'interrogatoire des parents et/ou du malade, sur l'analyse des signes cliniques, sur les examens d'urines à la recherche d'une glycosurie, d'une acétonurie, d'une microalbuminurie, sur les dosages répétés de glycémie à jeun, sur le dosage de l'hémoglobine glycosylée et exceptionnellement sur la fructosaminémie (30) (31).

Certains auteurs parlent d'une surveillance de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée 2 à 3 fois par an (3).

- Afin de dépister l'apparition des complications, l'examen clinique est important, de même que l'interrogatoire à la recherche de signes cliniques en faveur de ces complications, les examens complémentaires doivent être réalisés au moindre signal d'alerte, tels que le fond d'oeil, électromyogramme, électrocardiogramme...notamment à l'âge adulte, après une certaine durée de vie du diabète.

#### 6.4.2. Education

L'éducation du diabétique, ses parents s'il est un enfant, est tout aussi importante que le traitement. H.M. LEDERMAN a remarqué que les patients diabétiques MODY avaient une très mauvaise éducation par rapport aux patients diabétiques DID, qui ont un début de maladie parfois plus dramatique mais, comme le diabète MODY, à un âge jeune. Seulement 10,5% des patients MODY étaient éduqués correctement dans les années 1986 à 1989, contre 27,6% patients DID. Durant les quatre dernières années, 57,7% des patients DID étaient correctement éduqués et seulement 26,3% des patients MODY. Etant donné que l'éducation est considérée comme la base du traitement diabétique, cette légère amélioration reste largement insuffisante (27) (28).

En conclusion, un traitement précoce, avec le but d'obtenir une euglycémie, peut avoir le potentiel de prévenir ou d'empêcher la perte progressive de la capacité insulinosécrétoire des cellules béta-pancréatiques et les complications vasculaires et neuropathiques du diabète MODY (12).

Le traitement du diabète MODY consiste en, soit un régime pauvre en hydrates de carbone, notamment en sucrose, associé à un exercice physique régulier, soit une association diète-sulfamide hypoglycémiant, soit, en cas d'échec des traitements précédents ou en

première intention, un traitement par insuline, et dans tous les cas, éviter la prise excessive de poids. Le traitement du diabète MODY dépend de sa cause et surtout de la gravité de l'hyperglycémie. Le but de ce traitement est de maintenir une glycémie et une hémoglobine glycosylée dans les limites de la normale, afin de prévenir la survenue des complications dégénératives. Enfin, l'éducation du diabétique MODY reste encore bien insuffisante, d'après les études, alors qu'elle est la base du traitement diabétique.

Certains auteurs considèrent que, dans le diabète MODY-2, la grossesse doit être considérée comme à risque (44), et d'autres considèrent que, dans tous les diabètes MODY, la grossesse ou la contraception posent un problème (2).

## 7. CONCLUSION

Le diabète de type MODY est un diabète non insulino-dépendant ou hyperglycémie non insulino-prive chronique, de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte jeune (âge inférieur à 25- 30 ans), caractérisé par une hérédité sur le mode autosomique dominant. La caractéristique la plus importante est son hétérogénéité génétique, entre les différentes familles MODY et à l'intérieur d'une famille, qui lui confère, par la même, une grande hétérogénéité clinique, métabolique et évolutive. En effet, ces dernières années, de nombreuses découvertes ont été faites sur le plan génétique avec la description du diabète de type MODY-1, 2, et 3. De même, l'étude des familles a permis de mettre en évidence diverses formes cliniques, métaboliques et évolutives de ce type de diabète en fonction de l'origine ethnique.

Bien que les gènes du diabète MODY peuvent être spécifiques de cette forme de diabète non insulino-dépendant, les ou les gènes rattachés peuvent jouer un rôle dans d'autres types de diabète non insulino-dépendant. Le diabète MODY est, donc, un bon modèle pour la réalisation d'enquêtes supplémentaires sur les facteurs pathogéniques du DNID, dans lesquelles est incluse l'utilisation de stratégies génétiques moléculaires pour identifier les gènes de susceptibilité au diabète.

Il est un diabète, maintenant, d'intérêt particulier car cette maladie peut servir de modèle génétique pour le diabète de type 2, un des désordres métaboliques majeurs, partout dans le monde, avec une incidence élevée et rapide. Ceci indique que le diagnostic basé sur une pathologie moléculaire serait une aide dans la compréhension de l'étiologie du diabète de type 2.

Cependant, l'analyse de familles ayant le type commun de DNID est abordée avec beaucoup de difficultés à cause de son mode de transmission peu clair, une pénétrance

variable, un âge tardif de début avec mortalité prématurée et hétérogénéité génétique considérable.

Ainsi, grâce à toutes ces études, de jeunes membres de famille MODY, précoces dans l'histoire naturelle d'une hyperglycémie, ou même avant qu'ils ne développent une hyperglycémie, constituent les meilleures populations pour appliquer potentiellement des mesures prophylactiques, afin d'arrêter la progression ou de prévenir le début d'anomalies métaboliques, hormonales et vasculaires.

Enfin, Ph. FROGUEL insiste sur le fait que toutes ces avancées vont permettre de mieux classer les différents types de DNID et donc de mieux adapter les traitements.

Quant à la thérapie génique, deux pistes sont actuellement étudiées:

- soit faire sécréter de l'insuline par le foie en transfectant le gène de l'insuline dans les cellules hépatiques, mais la production d'hormones risque d'être insuffisante.

- soit corriger les anomalies du gène en transfectant le gène normal.

« La thérapie génique semble surtout envisageable pour les formes monogéniques de diabète » conclut le Docteur FROGUEL . Elles sont malheureusement les moins fréquentes.

## **8. Références bibliographiques**

**1- BODANSKY H.J., KELLY W.F.**

*Familial diabetes mellitus with variable B cell reserve; analysis of a pedigree.*

DIABETOLOGIA (1987) 30: 638-640.

**2- BOUGNERES P.F.**

*Traitements des diabètes de l'enfant.*

LA REVUE DU PRATICIEN N°9, 1 MAI 1992: 1112-1114.

**3- BOUGNERES P.F., JOS J., CHAUSSAIN J.L.**

*Diabètes non insulino-dépendants de l'enfant*

MEDECINE SCIENCES, FLAMMARION. 1990: 272-280.

**4- BOWDEN D.W., AKOTS G., ROTHSCHILD C.B., FALLS K.F., SHEEHY M.J.,  
HAYWARD C., MACKIE A., BAIRD J., BROCK D., ANTONARAKIS S.E., FAJANS  
S.S.**

*Linkage analysis of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Genetic heterogeneity and non penetrance.*

AM.J.HUM.GENET, 1992, VOL 50: 607-618.

**5- BOWDEN D.W., GRAVIUS T.C., AKOTS G., AND FAJANS S.S.**

*Identification of genetic markers flanking the locus for Maturity-Onset Diabetes of the Young on human chromosome 20.*

DIABETES, JANVIER 1992, VOL. 41: 88-92.

**6- BOWDEN D., HOWARD T., SALE M., QADRI A., SPRAY B., RICH S.,  
FREEDMAN B.**

*Linkage of genetic markers in the MODY 1 region of chromosome 20 to NIDDM in families enriched for nephropathy.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, JUIN 1996, PAGE 79A, N°287.

**7- BYRNE M., STURIS J., MENZEL S., FAJANS S.F., DRONSFIELD M., BAIN S.,  
HATTERSLEY A., VELHO G., FROGUEL Ph., AND POLONSKY K.**

*Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with mutations in the MODY 3 gene on chromosome 12q.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, JUIN 1996, PAGE 76A, N°273.

**8- COX N.J., XIANG K. S., FAJANS S., BELL G.I.**

*Mapping diabetes-susceptibility genes.*

*Lessons learned from search for DNA marker for Maturity Onset Diabetes of the Young.*

DIABETES, AVRIL 1992, VOL. 41: 401-407.

**9- DESCHAMPS I.**

*La génétique du diabète insulino-dépendant.*

In TRAITE DE DIABETOLOGIE, CHAPITRE 27: 277-285.

TCHOBROUTSKY G. et collaborateurs, Editions PRADEL, 1990.

**10- DESCHAMPS I., ROBERT J.J., HORS J.**

*Génétique du diabète.*

LA REVUE DU PRATICIEN N° 15, 21 MAI 1990: 1398-1403.

**11- ELBEIN S.C., BORECKI I., CORSETTI L., FAJANS S.S., HANSEN A.T., NERUP J., PROVINCE M., PERMUTT M.A.**

*Linkage analysis of the human insulin receptor gene and maturity onset diabetes of the young.*

DIABETOLOGIA (1987) 30: 641-647.

**12- FAJANS S.S.**

*Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)*

DIABETES/METABOLISM REVIEWS, NOVEMBRE 1989, VOL. 5 (7): 579-606.

**13- FAJANS S.S., BELL G.I., BOWDEN D.W.**

*MODY: A model for the study of the molecular genetics of NIDDM.*

JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDECINE, MARS 1992, 119(3): 206-210.

**14- FAJANS S.S., BELL G.I., BOWDEN D.W., HALTER J.B., POLONSKY K. S.**

*Maturity-Onset Diabetes of the Young.*

LIFE SCIENCES, 1994, VOL. 55, N°6: 413-422.

**15- FROGUEL Ph.**

*Un nouveau gène du diabète de type MODY.*

IN. REUNION DE L'ALFEDIAM, MONTREAL, 7-9 JUIN 1995.

**16- FROGUEL Ph.**

*Diabète non insulino-dépendant: La course aux gènes.*

IMPACT MEDECIN HEBDO, FEVRIER 1996, N°309: 8.

Dossier réalisé par CHAUVARD Sandrine.

**17- FROGUEL Ph., VAXILLAIRE M., SUN F., VELHO G., ZOUALI H., BUTEL M.O.,  
LESAGE S., VIONNET N., CLEMENT K., FOUGEROUSSE F., TANIZAWA Y.,  
WEISSENBACH J., BECKMANN J.S., LATHROP G.M., PASSA Ph., PERMUTT  
M.A., AND COHEN D.**

*Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent  
diabetes mellitus.*

NATURE, MARS 1992, VOL. 356: 162-164.

**18- FROGUEL P., VELHO G., PASSA Ph., COHEN D.**

*Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus: Lessons learned from family studies.*

DIABETE ET METABOLISME, 1993, 19: 1-10.

**19- FROGUEL Ph., ZOUALI H., VIONNET N., VELHO G., VAXILLAIRE M., SUN F., LESAGE S., STOFFEL M., TAKEDA J., PASSA Ph., PERMUTT A., BECKMANN J., BELL G. I., AND COHEN D.**

*Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase.*

*Definition of a subtype of diabetes mellitus.*

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 11 MARS 1993, 328 (10): 697-702.

**20- HAGER J., BLANCHE H., SUN F., VAXILLAIRE N.V., POLLER W., COHEN D., CZERNICHOW P., VELHO G., ROBERT J-J., COHEN N., et al.**

*Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique.*

DIABETES, MAI 1994, 43(5): 730-733.

**21- HATTERSLEY A. T., SAKER P.J., COOK J.T.E., STRATTON I.M., PATEL P., PERMUTT M.A., TURNER R.C., WAINSCOAT J.S.**

*Microsatellite polymorphisms at the glucokinase locus: a population association study in Caucasian type 2 diabetic subjects.*

DIABETIC MEDICINE, 1993, 10: 694-698.

**22- HATTERSLEY A.T., TURNER R.C., PERMUTT M.A., PATEL P., TANISAWA Y., CHIU K.C., O'RAHILLY S., WATKINS P.J., WAINSCOAT J.S.**

*Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene.*

THE LANCET, 30 MAI 1992, VOL 339.

**23- HERMAN W.H., FAJANS S.S., ORTIZ F.J., SMITH M.J., STURIS J., BELL G.I.,  
POLONSKY K.S., AND HALTER J.B.**

*Abnormal insulin secretion, Not insulin resistance, Is the genetic or primary defect of MODY  
in the RW pedigree.*

DIABETES, JANVIER 1994, VOL. 43: 40-46.

**24- JOS J.**

*Le diabète de l'enfant (1).*

IMPACT MEDECIN, LES DOSSIERS DU PRATICIEN PPP N° 202, 10 SEPTEMBRE  
1993: 1-16.

**25- JOS J.**

*Le diabète de l'enfant (2).*

IMPACT MEDECIN, LES DOSSIERS DU PRATICIEN PPP N° 203, 10 SEPTEMBRE  
1993: 1-14.

**26- KESAVAN P., WANG L., NISWENDER K., MAGNUSON M., MATSCHINSKY  
F.M.**

*Glucokinase instability as sole cause of MODY-2.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San  
Francisco, JUIN 1996, PAGE 39A, N°136.

**27- LEDERMANN H.M.**

*Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed.*

DIABETOLOGIA, DECEMBRE 1995, 38(12): 1482.

**28- LEDERMAN H.M.**

*Is maturity onset diabetes of the young age (MODY) more common in Europe than previously assumed ?*

THE LANCET, 11 MARS 1995, VOL 345.

**29- LEHTO M., TUOMI T., WIDEN E., AND GROOP L.**

*Characterization of patients with chromosome 12 linked diabetes.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, JUIN 1996, PAGE 229A, N°843.

**30- LESTRADET H.**

*Hyperglycémie chronique non insulinoprive de l'enfant.*

in CZERNICHOW P., DORCHY H.

DIABETOLOGIE PEDIATRIQUE, 1989, CHAPITRE 11: 191-199.

**31- LESTRADET H.**

*Le diabète de l'enfant et du nourrisson.*

E.M.C PEDIATRIE, 4059 K<sup>10</sup>, FEVRIER 1990.

**32- LIANG Y., KESAVAN P., WANG L., NISWENDER K., TANIZAWA Y., PERMUTT M.A., MAGNUSON M.A., AND MATSCHINSKY F.M.**

*Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on substrate interactions and stability of the enzyme.*

BIOCHEMICAL JOURNAL, JUILLET 1995, 309: 167-173.

**33- LINONG JI., YADONG Y., RICH S.S., WARRAM J.H., KROLEWSKI A.S.**

*Linkage of NIDDM to the MODY 1 gene region on chromosome 20.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, JUIN 1996, PAGE 77A, N°279.

**34- MAIOLI M., BERTINI C., MAIOLI M., FRESU P., PIRASTU M., CICCARESE M., TONOLO G.**

*A new missense mutation in the glucokinase gene in a Sardinian MODY family.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, JUIN 1996, PAGE 78A, N°282.

**35- MENZEL S., YAMAGATA K., TRABB J.B., NERUP J., PERMUTT M.A., FAJANS S.S., MENZEL R., IWASAKI N., OMORI Y., COX N.J. et al.**

*Localization of MODY3 to a 5-cM region of human chromosome 12.*

DIABETES, DECEMBRE 1995, 44(12): 1408-1413.

**36- NANJO K., MIYANO M., KONDO M., SANKE T., NISHIMURA S., MIYAMURA K., INOUE K., GIVEN B.D., CHAN S.J., POLONSKY K.S., TAGER H.S., STEINER D.F., RUBENSTEIN A.H.**

*Insulin wakayama: familial mutant insulin syndrome in Japan.*

DIABETOLOGIA, 1987, 30: 87-92.

**37- O'RAHILLY S., PATEL P., LEHMANN O.J., TYBJAERG-HANSEN A., NERUP J., TURNER R.C., WAINSCOAT J.S.**

*Multipoint linkage analysis of the short arm of chromosome 11 in non-insulin dependent diabetes including Maturity-Onset Diabetes of Youth.*

HUMAN GENETICS, 1992, VOL. 89: 207-212.

**38- O'RAHILLY S., SPIVEY R.S., HOLMAN R.R., NUGENT Z., CLARK A., TURNER R.C.**

*Type II diabetes of early onset: a distinct clinical and genetic syndrome ?*

BRITISH MEDICAL JOURNAL, 11 AVRIL 1987, VOL 294: 923-928.

**39- O'RAHILLY S., WAINSCOAT J.S., TURNER R.C.**

*Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*

*New genetics for old nightmares.*

DIABETOLOGIA, 1988, 31: 407-414.

**40- ODAWARA M., YAMASHITA K.**

*Diagnosis of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY).*

THE LANCET, 20 MAI 1995, VOL 345.

**41- PATEL P., DENNIS LO Y.M., HATTERSLEY A., BELL G.I., TYBJAERG-HANSEN A., NERUP J., TURNER R.C., WAINSCOT J.S.**

*Linkage analysis of Maturity-Onset Diabetes of the Young with microsatellite polymorphisms.*

DIABETES, AOUT 1992, VOL 41: 962-966.

**42- PERMUTT M.A., CHIU K.C., TANIZAWA Y.**

*Perspectives in diabetes: Glucokinase and NIDDM*

*A candidate gene that paid off.*

DIABETES, NOVEMBRE 1992, VOL 41: 1367-1372.

**43- RICH S.S., FRENCH L.R., SPRAFKA J.M., CLEMENTS J.P., AND GOETZ F.C.**

*HLA-associated susceptibility to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the Wadena City Health Study.*

DIABETOLOGIA, 1993, 36: 234-238.

**44- ROBERT J.J.**

*Qu'est-ce que le diabète de type MODY ?*

EQUILIBRE, JUIN 1996, N°198: 12-14.

**45- SANE T., MUSTAJOKI P., AND VÄLIMÄKI M.**

*Insulin therapy in Maturity-Onset Diabetes.*

ANNALS OF MEDICINE, 1991, 23: 13-19.

**46- STOFFEL M., FROGUEL PH., TAKEDA J., ZOUALI H., VIONNET N., NISHI S., WEBER I.T., HARRISON R.W., PILKIS S.J., LESAGE S., VAXILLAIRE M., VELHO G., SUN F., IRIS F., PASSA PH., COHEN D., BELL G.I.**

*Human glucokinase gene: Isolation, characterization, and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus.*

PROC.NATL.ACAD.SCI. USA, AOUT 1992, VOL 89: 7698-7702.

**47- STOFFEL M., PATEL P., LO Y-M.D., HATTERSLEY A.T., LUCASSEN A.M., PAGE R., BELL J.I., TURNER R.C., WAINSCOAT J.S.**

*Missense glucokinase mutation in maturity-onset diabetes of the young and mutation screening in late-onset diabetes.*

NATURE GENETICS, OCTOBRE 1992, VOL 2: 153-156.

**48- SUN F., KNEBELMANN B., PUEYO M.E., ZOUALI H., LESAGE S., VAXILLAIRE M., PASSA Ph, COHEN D., VELHO G., ANTIGNAC C., AND FROGUEL Ph.**

*Deletion of the Donor Splice Site of Intron 4 in the Glucokinase Gene Causes Maturity-onset Diabetes of the Young.*

J. CLIN. INVEST., SEPTEMBRE 1993, VOL. 92: 1174-1180.

**49- TING C.N., BURGESS D.L., CHAMBERLAIN J.S., KEITH T.P., FALLS K., MEISLER M.H.**

*Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP): characterization of the human PCK1 gene and localization distal to MODY on chromosome 20.*

GENOMICS, JUIN 1993, 16(3): 698-706.

**50- VAGUE Ph.**

*Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant.*

IN TRAITE DE DIABETOLOGIE, CHAPITRE 35: 340-343.

TCHOBROUTSKY G. et collaborateurs, Editions PRADEL, 1990.

**51- VAGUE Ph., PICQ R.**

*Hérédité et environnement dans l'étiologie du diabète de type 2.*

IN TRAITE DE DIABETOLOGIE, CHAPITRE 34: 335-338.

TCHOBROUSKY G. et collaborateurs, Editions PRADEL, 1990.

**52- VAGUE P., VIALETTES B., LASSMANN-VAGUE V.**

*Etiologie et physiopathologie des diabètes sucrés.*

E.M.C NUTRITION, 10366 C<sup>10</sup>, 1986: 11-13.

**53- VAXILLAIRE M., BOCCIO V., PHILIPPI A., VIGOUROUX C., TERWILLIGER J., PASSA Ph., BECKMANN J.S., VELHO G., LATHROP G.M., FROGUEL Ph.**

*A gene for maturity-onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q.*

NATURE GENETICS, AVRIL 1995, 9(4): 418-423.

**54- VAXILLAIRE M., VIONNET N., VIGOUROUX C., SUN F., ESPINOSA III R.,  
LEBEAU M.M., STOFFEL M., LEHTO M., BECKMANN J.S., DETHEUX M., PASSA  
Ph., COHEN D., VAN SCHAFTINGEN E., VELHO G., BELL G.I., AND FROGUEL  
Ph.**

*Search for a third susceptibility gene for Maturity-Onset Diabetes of the Young.*

*Studies with eleven candidate genes.*

DIABETES, MARS 1994, VOL. 43: 389-395.

**55- VELHO G.**

*Diabète non insulino-dépendant du sujet jeune: aspects génétiques, cliniques et  
métaboliques.*

PROPOS BIOPHARMA, SPECIAL DIABETE N°95, DECEMBRE 1993: 21-24.

**56- VELHO G., FROGUEL P.**

*Hyperglycémie non insulino-dépendante du sujet jeune (MODY): Aspects cliniques,  
génétiques et métaboliques.*

ACTE DU SEMINAIRE DE L'HÔPITAL DES ENFANTS MALADES, PARIS, 25-26  
JANVIER 1993.

**57- VELHO G., FROGUEL PH., CLEMENT K., PUEYO M.E., RAKOTOAMBININA  
B., ZOUALI H., PASSA P., COHEN D., ROBERT J.J.**

*Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in  
kindreds of maturity onset diabetes of the young.*

THE LANCET, 22 AOUT 1992, VOL 340: 444-447.

**58- VELHO G., PUEYO M.E., VAXILLAIRE M., CLEMENT K., FROGUEL Ph., ROBERT J-J.**

*Assessment of insulin secretion and sensitivity in carriers of the diabetes susceptibility haplotype at the MODY-3 locus.*

DIABETES ABSTRACT BOOK, 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, San Francisco, JUIN 1996, PAGE 297A, N°1105.

**59- VIGOUROUX C., DUMONT N., GRIMALDI A.**

*Le diabète MODY.*

LE CONCOURS MEDICAL, 27 MARS 1993: 927-929.

**60- VIONNET N., STOFFEL M., TAKEDA J., YASUDA K., BELL G.I., ZOUALI H., LESAGE S., VELHO G., LETS F., PASSA PH., PROGUEL PH., COHEN D.**

*Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus.*

NATURE, 23 AVRIL 1992, VOL 356: 721-722.

**61- WARREN-PERRY M.G., STOFFEL M., SAKER P.J., ZHANG Y., BROWN L.J., MAC DONALDM.J., AND TURNER R.C.**

*Mitochondrial FAD-Glycerophosphate Deshydrogenase and G-Protein-Coupled inwardly rectifying K<sup>+</sup> Channel.*

*No evidence for linkage in Maturity-Onset Diabetes of the Young or NIDDM.*

DIABETES, MAI 1996, VOL. 45: 639-641.

**62- WINTER W. E., M.D., MACLAREN NOEL K., M.D., RILEY WILLIAM J., M.D.,  
CLARKE DERREL W., M.D., KAPPY MICHAEL S., M.D., SPILLAR REBECCA P.,  
M.A.**

*Maturity-onset diabetes of youth in black americans.*

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE, 5 FEVRIER 1987, VOL 316, N°6: 285-  
291.

**63- ZHANG Y., COOK J.T., HATTERSLEY A.T., FIRTH R., SAKER P.J., WARREN-  
PERRY M., STOFFEL M., TURNER R.C.**

*Non-linkage of the glucagon-like peptide 1 receptor gene with maturity-onset diabetes of the  
young.*

DIABETOLOGIA, JUILLET 1994, 37(7): 721-724.

**64- ZHANG Y., WARREN-PERRY M., SAKER P.J., HATTERSLEY A.T., MACKIE  
A.D.R., BAIRD J.D., GREENWOOD R.H., STOFFEL M., BELL G.I., TURNER R.C.**

*Candidate gene studies in pedigrees with maturity-onset diabetes of the young not linked with  
glucokinase.*

DIABETOLOGIA, 1995, VOL. 38: 1055-1060.

**65- ZHANG Y., WARREN-PERRY M., SAKURA H., ADELMAN J., STOFFEL M.,  
BELL G.I., ASHCROFT F.M., TURNER R.C.**

*No evidence for mutations in a putative beta-cell ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel subunit in  
MODY, NIDDM, or GDM.*

DIABETES, MAI 1995, 44(5): 597-600.

## 9. Table des matières

<b>0. INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>1. CRITERES DE DEFINITION DU DIABETE MODY ET RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU DIABETE NON-INSULINO-DEPENDANT (D.N.I.D.)9</b>	
<b>1.1. CRITERES DE DEFINITION .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES .....</b>	<b>10</b>
1.2.1. Physiopathologie du DNID .....	10
1.2.2. Hormones intervenant dans le métabolisme du glucose.....	11
1.2.3. Rôle de la glucokinase dans le métabolisme glucidique.....	11
<b>2. PRESENTATION DES DEUX FAMILLES .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. PRESENTATION DE LA FAMILLE D.....</b>	<b>13</b>
2.1.1. Le troisième enfant (Sujet II- 5 sur l'arbre généalogique).....	15
2.1.2. Les autres enfants .....	21
2.1.2.1. Le premier enfant (Sujet II- 3 sur l'arbre généalogique).....	21
2.1.2.2. Le deuxième enfant (Sujet II- 4 sur l'arbre généalogique).....	25
2.1.3. Les parents .....	26
2.1.3.1. Monsieur D. (Sujet I- 1 sur l'arbre généalogique).....	26
2.1.3.2. Madame D. (Sujet I- 2 sur l'arbre généalogique).....	29
<b>2.2. PRESENTATION DE LA FAMILLE H.....</b>	<b>30</b>
2.2.1. Le deuxième enfant (Sujet II-4 sur l'arbre généalogique) .....	32
2.2.2. Le premier enfant (Sujet II-3 sur l'arbre généalogique) .....	37
2.2.3. Les parents .....	38
2.2.3.1. Monsieur H. (Sujet I-1 sur l'arbre généalogique).....	38
2.2.3.2. Madame H. (Sujet I-2 sur l'arbre généalogique).....	39
<b>3. DESCRIPTION DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE TYPE MODY 40</b>	
<b>3.1. HISTORIQUE DE LA MALADIE .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2. DISTRIBUTION ET PREVALENCE DU DIABETE DE TYPE MODY.....</b>	<b>42</b>
3.2.1. Distribution géographique.....	42
3.2.2. Prévalence .....	42
<b>3.3. CONSIDERATIONS GENETIQUES .....</b>	<b>44</b>
3.3.1. Généralités .....	44
3.3.2. Description des différents types génétiques de diabète MODY .....	46
3.3.2.1. Le type MODY-1 .....	46
3.3.2.2. Le type MODY-2 .....	48
3.3.2.3. Le type MODY-3 .....	51
3.3.3. Autres gènes étudiés.....	52
3.3.4. Les anticorps anti-îlots de Langerhans et anticorps anti-insuline .....	54
3.3.5. Le système HLA et le diabète MODY.....	55
3.3.5.1. Description du système HLA .....	55
3.3.5.2. Résultat d'études .....	56
3.3.6. Stratégies et recherches génétiques .....	57
3.3.6.1. Les difficultés .....	57
3.3.6.2. Les stratégies.....	57

<b>3.4. EXPRESSION PHENOTYPIQUE DU DIABETE MODY</b> .....	<b>58</b>
3.4.1. Symptomatologie tous diabètes MODY confondus.....	58
3.4.2. Cas du flush facial.....	60
3.4.3. Formes cliniques en fonction de l'origine ethnique.....	61
3.4.4. Expression clinique des différents types génétiques de diabète MODY.....	62
3.4.4.1. Le type génétique MODY-1.....	62
3.4.4.2. Le type génétique MODY-2.....	62
3.4.4.3. Le type génétique MODY-3.....	63
<b>3.5. MODIFICATIONS METABOLIQUES</b> .....	<b>64</b>
3.5.1. Insulinosécrétion.....	64
3.5.2. Résistance à l'insuline.....	66
3.5.3. Autres réponses hormonales et métaboliques.....	66
3.5.3.1. Glucagon, hormone de croissance et cortisol.....	66
3.5.3.2. Les anomalies lipidiques.....	67
3.5.4. Modifications métaboliques en fonction du type génétique MODY.....	68
3.5.4.1. MODY-1.....	68
3.5.4.2. MODY-2.....	69
3.5.4.3. MODY-3.....	70
<b>3.6. LE DIABETE MODY ET L'OBESITE</b> .....	<b>71</b>
<b>3.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b> .....	<b>73</b>
3.7.1. Les diabètes juvéniles non insulino-dépendants sans transmission dominante.....	73
3.7.2. Les diabètes dus à des insulines anormales.....	73
3.7.3. Les diabètes juvéniles non insulino-dépendants tropicaux.....	74
3.7.4. Diabète avec des anomalies de l'ADN mitochondrial.....	74
3.7.5. Le diabète « Early-Onset Diabetes » (EOD).....	75
<b>4. LES RAPPORTS ENTRE LA LITTERATURE ET LES CAS PERSONNELS:.....</b>	<b>77</b>
<b>4.1. LA FAMILLE D</b> .....	<b>77</b>
4.1.1. Signes cliniques.....	77
4.1.2. Les modifications métaboliques.....	79
4.1.2.1. Insulinosécrétion et résistance à l'insuline.....	79
4.1.2.2. Anomalies lipidiques.....	81
4.1.3. Considérations génétiques.....	81
4.1.4. Evolution et complication.....	82
4.1.5. Traitement.....	83
<b>4.2. LA FAMILLE H</b> .....	<b>83</b>
4.2.1. Signes cliniques:.....	84
4.2.2. Les modifications métaboliques:.....	86
4.2.2.1. Insulinosécrétion et résistance à l'insuline.....	86
4.2.2.2. Anomalies lipidiques:.....	87
4.2.3. Considérations génétiques.....	87
4.2.4. Evolution et complications.....	88
4.2.5. Traitement.....	89
<b>5. EVOLUTION DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT DE TYPE MODY ...</b>	<b>90</b>
<b>5.1. EVOLUTION</b> .....	<b>90</b>
5.1.1. Généralités.....	90
5.1.1.1. Evolution clinique.....	90
5.1.1.2. Evolution métabolique.....	90
5.1.2. Evolution selon le type génétique.....	91
5.1.2.1. MODY-1.....	91
5.1.2.2. MODY-2.....	92
5.1.2.3. MODY-3.....	92

<b>5.2. COMPLICATIONS:</b> .....	<b>93</b>
5.2.1. Les maladies vasculaires .....	93
5.2.2. Les neuropathies.....	96
<b>6. TRAITEMENTS DU DIABETE MODY.</b> .....	<b>98</b>
6.1. LES REGLES HYGIENO- DIETETIQUES .....	98
6.2. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX.....	99
6.3. TRAITEMENT PAR INSULINE.....	100
6.4. SURVEILLANCE ET EDUCATION .....	101
6.4.1. Surveillance.....	101
6.4.2. Education.....	102
<b>7. CONCLUSION</b> .....	<b>104</b>
<b>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>106</b>
<b>9. TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>122</b>
<b>10. SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>125</b>

## 10. SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 65

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **RESUME :**

Le diabète MODY est une forme de diabète non insulino-dépendant caractérisée par un âge de début inférieur à 25 ou 30-35 ans selon les auteurs, par une hérédité sur le mode autosomique dominant et par une hyperglycémie généralement modérée et de découverte fréquemment fortuite. Ces dernières années, de nombreuses découvertes, bien qu'incomplètes, ont été faites sur les gènes responsables de ce diabète. Trois types génétiques distincts ont été individualisés, les types MODY-1, MODY-2, MODY-3. Chacun de ces diabètes MODY se différencie par leur mode et âge de début, leur évolution, la fréquence des complications et leur traitement.

Les deux familles D. et H., qui font l'objet de ce travail, comprennent des cas de diabète non insulino-dépendant semblables au diabète de type MODY, de part leurs caractéristiques cliniques et métaboliques, leur mode de transmission de la maladie. Ainsi, nous avons comparé le diabète non insulino-dépendant de ces deux familles avec les rapports de la littérature concernant le diabète MODY.

Ce type de diabète ne doit pas être négligé du point de vue de la surveillance, de l'éducation et du traitement car la durée d'évolution de l'hyperglycémie -bien que celle-ci soit modérée- peut être longue et la fréquence des complications dégénératives considérable selon le type génétique.

Les possibilités thérapeutiques du diabète MODY sont actuellement limitées et sont basées essentiellement sur les mesures diététiques et hygiéniques, en particulier l'exclusion du tabac. Aucune des thérapeutiques actuelles n'a fait la preuve de son efficacité.

## **MOTS CLES:**

- Diabète non insulino-dépendant
- Enfant
- Génétique
- Hyperglycémie
- MODY