

LES DIABETES DE TYPE «MODY»

J. GÉRARD (1)

RÉSUMÉ : Les «diabètes de la maturité du sujet jeune» (MODY) sont des formes monogéniques de diabète sucré caractérisées par la survenue d'un diabète de type 2 chez un sujet jeune et par des anomalies variées de la cellule β , avec une hérédité autosomale dominante à forte pénétrance. Ils représentent moins de 5 % de tous les cas de diabète de type 2. Six mutations génétiques ont été décrites jusqu'à présent affectant, soit le gène de la glucokinase pour le MODY 2, soit des gènes de facteurs de transcription HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β , IPF-1 et NeuroD pour les autres formes de MODY 1,3,4,5,6, respectivement. Ces différentes mutations correspondent à des entités cliniques variées. Si l'on considère les deux formes les plus fréquentes, le MODY 2 (mutation du gène de la glucokinase) a une évolution clinique bénigne tandis que le MODY 3 (mutation du gène du HNF-1 α) a une évolution beaucoup plus sévère. L'identification des MODY est intéressante à la fois sur le plan thérapeutique et sur le plan scientifique, notamment dans l'optique de l'identification de nouvelles cibles moléculaires thérapeutiques plus spécifiques.

MOTS-CLÉS : Diabète sucré - Génétique - Glucokinase - HNF-1 α - MODY - Facteur de transcription

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle complexe. La survenue d'un diabète de type 2 résulte, dans la plupart des cas, de l'interaction de facteurs environnementaux (sédentarité, alimentation, obésité, toxiques, ...) et d'une prédisposition à caractère multi-génique. Dans de rares cas, le diabète est transmis de façon mendélienne et est monogénique. Les diabètes de type MODY (pour «Maturity Onset Diabetes of the Young») en représentent la forme la plus fréquente (3 à 5 % de tous les cas de diabète de type 2) (Figure 1) (1).

Le début de l'affection est souvent précoce (entre 5 et 25 ans généralement), la transmission est autosomique dominante et la pénétrance dépasse 90 % (2). Cela signifie que l'affection touche la moitié des personnes de chaque génération d'une même famille, dans les deux sexes. Les critères nécessaires au diagnostic de MODY pour une famille sont (3) :

1) jeune âge au début : au moins 2 membres de la famille doivent avoir été diagnostiqués avant l'âge de 25 ans ;

2) ne pas être dépendant de l'insuline et persistance d'une sécrétion de peptide-C au moins 5 ans après le début ;

3) hérédité autosomale dominante.

MODY TYPES OF DIABETES MELLITUS

SUMMARY : Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic subtype of diabetes mellitus characterized by a young onset of type 2 diabetes, some abnormalities of the β -cell function and an autosomal dominant inheritance with high penetrance. MODY types represent less than 5 % of all cases of type 2 diabetes. Six genetic mutations have been described, one of them affecting the glucokinase gene (MODY 2) and the others various transcription factors HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β , IPF-1 and NeuroD (MODY 1,3,4,5,6, respectively). These different underlying gene mutations are associated with different clinical forms of the disease. Among the two most frequent forms, MODY 2 (mutation of the glucokinase gene) has a benign clinical evolution whereas MODY 3 (mutation of HNF-1 α gene) has a much more severe evolution. The recognition of the MODY diabetes is important in clinical practice and may lead to the discovery of new more specific molecular therapeutic targets.

KEYWORDS : Diabetes mellitus - Genetics - Glucokinase - HNF-1 α - MODY - Transcription factor

Les MODY se caractérisent essentiellement par un déficit de l'insulinosécrétion, traduisant une atteinte plus ou moins sévère de la fonction de la cellule β (4). Contrairement à la forme commune du diabète de type 2, ils ne sont pas nécessairement insulino-résistants, ni obèses.

Le diagnostic génétique moléculaire est possible dans 80 % des cas de familles caucasiennes. On dénombre actuellement 6 gènes dont les mutations induisent la survenue d'un diabète. Le plus connu est le gène de la glucokinase (GCK= hexokinase participant à la phosphorylation du glucose dans les cellules β des îlots de Langerhans). Les autres mutations concernent des facteurs de transcription (HNF-

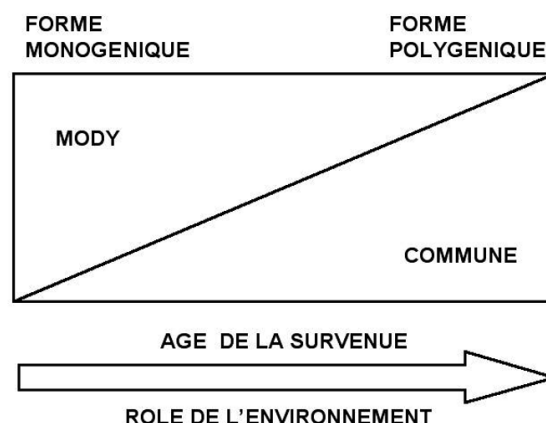


Figure 1 : Impact de la génétique sur l'âge de survenue des différentes formes de diabète de type 2 (l'environnement joue un rôle majeur dans la forme commune polygénique alors qu'il joue un rôle marginal dans la forme MODY).

(1) Médecin interniste endocrino-diabétologue, Grand Route, 99/3, 4122 Plainevaux

TABLEAU I : ASPECT COMPARATIF DES DIFFÉRENTS TYPES DE MODY CONNUS ACTUELLEMENT.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Enzyme</i>	<i>Facteurs de transcription (*)</i>				
Localisation chromosomique	GCK MODY 2 7p	HNF-1 α MODY 3 12q	HNF-4 α MODY 1 20q	IPF-1 MODY 4 13q	HNF-1 β MODY 5 17q	NeuroD1 MODY 6 2q
Fréquence (%) (a)	14	69	3	1 famille décrite rare	3	1 famille décrite rare
(b)	50-65	25-30	rare		rare ?	
Physiopathologie	Déficit de la sensibilité de la cellule β au glucose	Déficit de production d'ATP, perte progressive de la fonction de la cellule β				
Mode de présentation	Asymptomatique (Dépistage)	Symptômes osmotiques liés à l'hyperglycémie				
Début	Naissance	Adolescence ou adulte jeune				
Nature de l'hyperglycémie	Modérée	Importante et évolutive dans le temps				
Microangiopathie	Rare	Fréquente				
Traitement	Non nécessaire	Comme le diabète de type 2 commun avec évolution vers l'insulinorequérance				

Les prévalences rapportées dans la littérature varient suivant les sources : (a) selon la référence 4; (b) selon les références 1 et 3.
GCK = glucokinase, IPF = Insulin promoting factor, HNF = Hepatocyte Nuclear Factor, NeuroD est aussi un facteur de transcription.
(*) Les facteurs de transcription sont des molécules chargées d'informer les gènes et de déclencher leur expression.

1 α le plus souvent, mais aussi HNF-4 α , HNF-1 β , IPF-1, NeuroD1) (HNF pour «Hepatocyte Nuclear Factor») (Tableau I) (4). Nous détaillerons quelque peu le MODY 2 et le MODY 3, les deux formes les plus fréquemment rencontrées, et qui présentent des différences importantes sur le plan génétique, biologique et clinique (5).

Le MODY 2 représente la forme la plus fréquente de MODY en France (approximativement 50 % des cas) et est lié à une mutation déficitaire du gène de la GCK, situé sur le bras court du chromosome 7. Plus de 40 mutations différentes sont actuellement décrites, disséminées sur la majeure partie des régions codantes de ce gène. Les mutations décrites ont des effets variables sur l'activité de la GCK, allant d'une simple baisse de l'affinité de l'enzyme pour le glucose à une totale inactivité enzymatique. La GCK est l'enzyme de la cellule β du pancréas, entraînant la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate dont le métabolisme régule la sécrétion d'insuline. La mutation entraîne une métabolisation moins performante du glucose dans la cellule β , ce qui aboutit, en quelque sorte, à un déplacement de la sensibilité au glucose de la cellule β (une glycémie plus élevée est requise pour obtenir un même niveau insulinosecrétoire). Comme la GCK est aussi présente dans l'hépatocyte, les patients atteints de MODY 2 présentent également une baisse de la synthèse post-prandiale de glycogène hépatique et une augmentation de la production hépatique de glucose. Ce type de diabète, en général bien toléré, ne nécessite pas de traitement, en dehors de la

grossesse. Le taux d'HbA_{1c} n'est que légèrement accru, traduisant la faible hyperglycémie post-absorptive observée (alors que la glycémie post-prandiale est plus volontiers accrue, proportionnellement à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle de la cellule β liée à la mutation). Souvent asymptomatique, le MODY 2 n'évolue que lentement au cours du temps et donne très peu de complications microvasculaires.

Il n'en va pas de même pour les MODY liés à des mutations des gènes de facteurs de transcriptions. Ces facteurs de transcription jouent un rôle régulateur complexe dans l'expression génique tout au long de la vie, embryonnaire comme adulte. En général, ces types de MODY, plus sévères, sont en aggravation progressive au cours du temps et induisent les mêmes complications microvasculaires que celles d'un diabète de type 2 mal contrôlé. Une description plus détaillée des principales caractéristiques cliniques et génétiques de ces différents types de MODY se trouve dans le tableau I.

Le MODY 3 est la forme la plus fréquente des MODY liés à des mutations des gènes de facteurs de transcriptions et représente environ 25 % de tous les MODY en France (1). Il est lié à une mutation du gène HNF-1 α , situé sur le bras long du chromosome 12. Ce gène code pour une protéine HNF-1 α , facteur de transcription exprimé dans plusieurs organes, notamment le foie, le rein et le pancréas. Son rôle supposé est de mettre en place, dans la dernière partie de la vie fœtale, des éléments du métabolisme cellu-

laire puis de contrôler le fonctionnement des gènes impliqués dans le métabolisme, tout particulièrement celui du glucose. De nombreuses mutations du gène HNF-1 α ont été identifiées à ce jour. Ainsi, le diabète MODY 3 apparaît lié à un trouble profond de l'utilisation du glucose par les cellules sécrétrices de l'insuline qui deviennent incapables de reconnaître le signal glucose. Le métabolisme du foie pourrait également être perturbé puisque HNF-1 α contrôle des gènes de la glycolyse et de la néoglucogenèse. Par opposition au MODY 2, le MODY 3 se caractérise par une forme sévère de diabète, de début post-pubertaire, avec troubles importants et évolutifs de l'insulinosécrétion, absence d'insulinorésistance, évolution vers l'insulinorésistance dans environ 30 % des cas et fréquence importante des complications microangiopathiques. Le diagnostic différentiel avec un diabète de type 1 peut parfois se poser lors du diagnostic (absence de marqueurs d'autoimmunité en cas de MODY).

Si, de façon générale, les diabètes de type MODY ne requièrent pas d'insuline pour survivre, ils seront traités comme le diabète de type 2 commun, à l'exception peut-être des MODY 2. Compte tenu de l'atteinte physiopathologique sous-jacente, la préférence sera donnée aux médicaments insulino-sécrétagogues (sulfamides, glinides) plutôt qu'aux agents insulinosensibilisateurs. Il faut cependant signaler que l'existence d'un MODY n'empêche pas la survenue d'un diabète de type 1 ou de type 2, par coïncidence.

Les études chez des individus et des familles avec diabète MODY ont permis de définir des mutations de gènes impliqués dans le développement du diabète de type 2. Il s'en est suivie une meilleure compréhension du rôle primordial de ces gènes et facteurs de transcription sur le développement et les fonctions des cellules pancréatiques et de leur influence sur la régulation des métabolismes du glucose et de l'insuline. Le dépistage et l'identification des MODY sont importants, à la fois pour des raisons cliniques, à visée essentiellement préventive, mais aussi pour des raisons scientifiques. En effet, l'identification de ce type de diabète devrait, à terme, permettre un abord thérapeutique plus ciblé sur les anomalies génétiques et l'expression et/ou l'activation des gènes ou facteurs de transcription et, dès lors, plus actif que les modalités actuelles classiques du traitement du diabète de type 2.

En conclusion, les formes monogéniques de diabète telles que le diabète MODY représentent un modèle pour l'étude des bases génétiques du diabète de type 2. Il est important de penser au diabète de type MODY et de le diagnostiquer, ainsi que d'en caractériser le sous-type, en particulier de différencier le MODY 2 du MODY 3, les deux formes les plus fréquentes. En effet, l'évolution, les conséquences cliniques et le traitement de ces diabètes seront différents selon la mutation génétique en cause.

REFERENCES

1. Velho G, Froguel P.— Genetics determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus : strategies and recent results. *Diabetes Metab*, 1997, **23**, 7-17.
2. Froguel Ph.— L'histoire du démantèlement des diabètes MODY. *Ann Endocrinol*, 2003, **64**, 1S12-1S16.
3. Velho G.— Le diabète MODY en pratique. Quand y penser ? Pourquoi y penser ? *Ann Endocrinol*, 2003, **64**, 1S17-S21
4. Pearson ER, Hattersley AT.— Monogenic disorders of the β -cell. In : *International Textbook of Diabetes mellitus*, third edition, RA DeFronzo, E Ferrannini, H Keen, P Zimmet (Eds), John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2004, pages 475-493.
5. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al.— Beta-cell genes and diabetes : quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 alpha and glucokinase mutations. *Diabetes*, 2001, **50** (Suppl 1), S101-S107.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Gérard, Grand Route, 99/3, 4122 Plainevaux. jacques.gerard@endocrinogerard.be.