



# **LES DIABÈTES GÉNÉTIQUES: L'EXEMPLE DU MODY 5**

**Laure Alexandre  
08/12/2012**

# LES DIABÈTES MODY

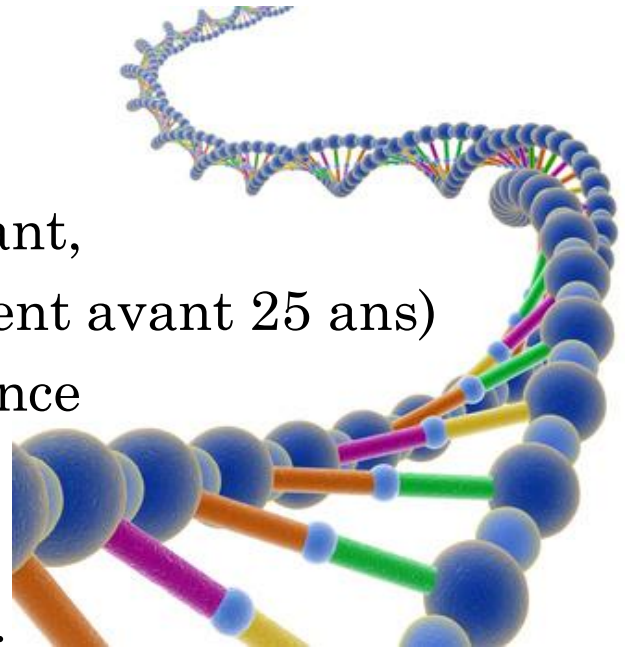
○ 1-2% des diabètes

○ MODY:

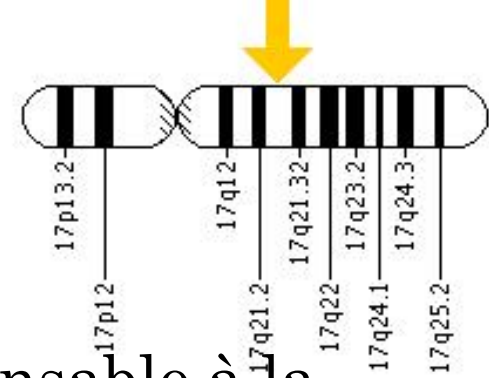
- monogénique, autosomique dominant,
- hyperglycémie précoce (généralement avant 25 ans)
- initialement sans insulino-dépendance

○ 1-7:

- Mutation de facteurs de transcription
- Impliqués dans la sécrétion d'insuline
- Sauf MODY2: glucokinase



# LE MODY 5: HNF1B (TCF2)



- **Facteur de transcription** indispensable à la survie embryonnaire.
- **Expression précoce** : rein, foie, canaux biliaires, thymus, appareil génital, pancréas, poumon, tube digestif.
- Expression toujours présente chez l'adulte
- 9 exons
- Domaines de dimérisation, liaison à l'ADN, transactivation
- Homodimère, ou hétérodimère avec HNF1 $\alpha$



# LES MUTATIONS

- Étudiées sur la souris
- Perte de fonction, gain de fonction, effet dominant négatif
- Faux sens, non sens, insertions, décalage du cadre de lecture, délétions, mutations aux sites d'épissage
  - Les plus fréquentes: site donneur d'épissage de l'intron 2, 4 premiers exons (dont exon 2).
  - Faux sens dans régions très conservées.
- Héritées (mode autosomique dominant) ou *de novo* (50%), rarement mutation dans la lignée germinale.



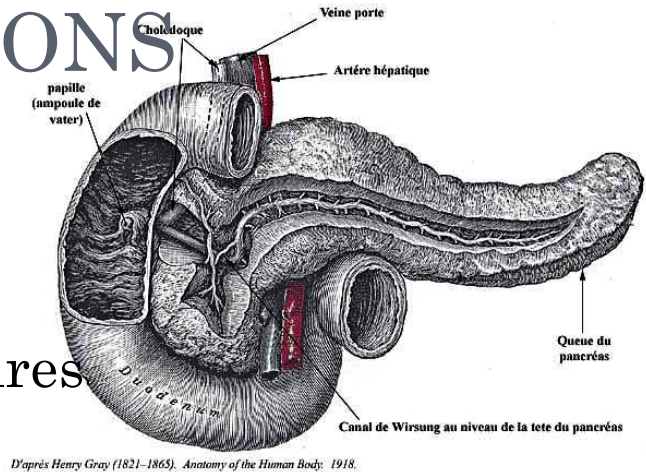
# CLINIQUE: MANIFESTATIONS PANCRÉATIQUES

## ○ Diabète

- Antécédents familiaux non obligatoires
- Début le plus souvent précoce
- IMC en moyenne à 24 kg/m<sup>2</sup>
- Sévérité variable, défaut d'insulinosécrétion

## ○ Pancréas exocrine

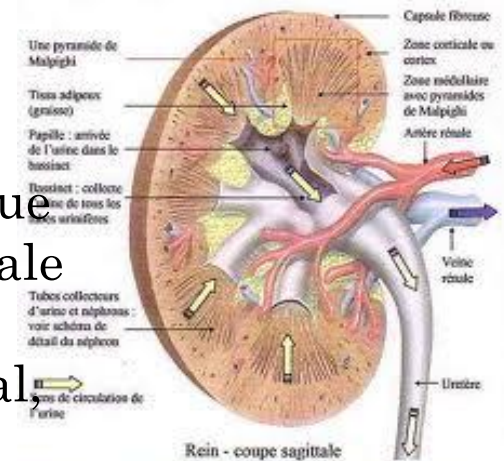
- Atrophie pancréatique sans kyste ni calcification, fréquente chez les patients diabétiques
- Insuffisance pancréatique exocrine clinique rare, mais signes biologiques souvent présents.



# CLINIQUE: MANIFESTATIONS EXTRA-PANCRÉATIQUES

## ○ Rein (RCAD)

- **Kystes rénaux** dont maladie glomérulokystique
- Néphropathie hyperuricémique juvénile familiale
- Dyplasie rénale
- Malformations: rein unique, rein en fer à cheval, rein hypoplasique
- Insuffisance rénale de sévérité variable, lentement progressive
- Echographie foetale



## ○ Appareil génital

- Utérus bicorne, ovaire unique, hémi-utérus...
- Kystes de l'épididyme, anomalies des canaux déférents...
- Infertilités de causes diverses



## ○ Foie: Elévation des ALAT et des GGT

## ○ Autres: cancers?, goutte précoce...



# RECHERCHER LE MODY 5



- Chez qui?
  - Diabète + atteinte rénale **en l'absence de rétinopathie** (insuffisance rénale, kystes, malformation)
  - D'autant plus si
    - atteinte des dérivés Mullériens
    - anomalies inexplicées du bilan hépatique
    - goutte précoce
  - Argument biologique: magnésémie diminuée
- La plupart des mutations sont privées
- Recherche de mutation: en 2 étapes
  - Recherche d'une macrodélétion
  - Sinon, recherche de mutation par séquençage du gène
- Pas de corrélation génotype/phénotype



# POURQUOI?

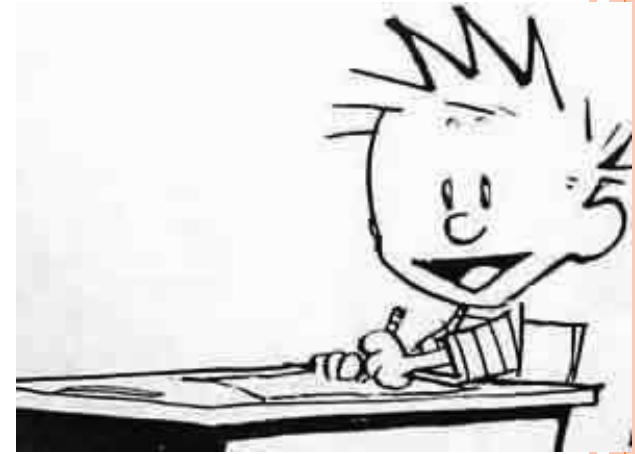
- Pronostic
- Traitement
- Manifestations extra-pancréatiques
- Surveillance échographique (?)
- Conseil génétique
- Prise en charge des grossesses





# CONCLUSION (LES POINTS IMPORTANTS À RETENIR)

- MODY 5:
  - **REIN**
  - Diabète de début précoce, IMC généralement normal, néphropathie sans rétinopathie diabétique
  - Appareil génital, pancréas exocrine, foie...
- Antécédents familiaux non obligatoires
- Le gène: HNF1 $\beta$
- Eliminer un DT1 (recherche d'Ac anti-GAD et IA2) avant de demander la recherche de mutation



# BIBLIOGRAPHIE

- Mutations in hepatocyte nuclear factor 1-B and their related phenotypes
  - *E L Edghill, J Med Genet 2006*
- Clinical Spectrum associated with hepatocyte nuclear factor 1B mutations
  - *C Bellané-Chantelot, Ann Intern Med 2004*
- Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor 1B gene are the most frequent cause of maturity onset diabetes of the young type 5
  - *C Bellané-Chantelot, Diabetes 2005*

