

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Diabètes monogéniques de type MODY

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

15 novembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
1 Introduction	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	7
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	8
3.3.1 Critères cliniques de diagnostic et évaluation initiale	9
3.3.2 Eléments biologiques d'orientation	9
3.3.3 Imagerie	10
3.4 Confirmation génétique du diagnostic	10
3.4.1 Principaux gènes en cause (<i>GCK</i> , <i>HNF1A</i> , <i>HNF4A</i>)	10
3.4.2 Les étapes du diagnostic génétique	10
3.5 Annonce du diagnostic, conseil génétique	11
3.5.1 Conseil génétique	11
3.5.2 Pénétrance - Corrélations Génotype-Phénotype	12
3.5.3 Diagnostic pré-symptomatique	12
3.6 Diagnostic différentiel	12
3.6.1 Diabète de type 1	13
3.6.2 Diabète de type 2	13
3.6.3 Diabète de type 2 cétosique	13
3.6.4 Autres diabètes monogéniques	13
3.7 Evaluation de la sévérité /comorbidités	15
3.7.1 MODY-GCK	15
3.7.2 MODY-HNF1A	15
3.7.3 MODY-HNF4A	16
4 Prise en charge thérapeutique.....	16
4.1 Objectifs	16
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
4.3 Diététique et mode de vie	17
4.3.1 MODY-GCK	17
4.3.2 MODY-HNF1A et -HNF4A	17
4.4 Prise en charge médicamenteuse de l'adulte	18
4.4.1 MODY-GCK	18
4.4.2 MODY-HNF4A et HNF1A	18
4.5 Particularités en cas de grossesse et prise en charge du nouveau-né	19
4.5.1 Pour la mère :	19
4.5.2 Pour le fœtus :	20
4.5.3 Pour le nouveau-né	21
4.6 Éducation thérapeutique	21
4.7 Recours aux associations de patients et liens utiles	22
5 Suivi.....	23
5.1 Objectifs	23
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	23
5.3 Rythme et contenu des consultations	23
5.4 Examens complémentaires	24

5.4.1	MODY-GCK	24
5.4.2	MODY-HNF1A et -HNF4A	24
Annexe 1.	Liste des participants	26
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	27
Annexe 3.	Arbre décisionnel pour le diagnostic génétique des diabètes monogéniques de type MODY	31
Annexe 4.	Caractéristiques des trois gènes principaux impliqués dans les diabètes monogéniques de type MODY	32
	Références bibliographiques.....	33

Liste des abréviations

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

Synthèse à destination du médecin traitant

Introduction

Les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) font partie des diabètes dits « monogéniques », c'est-à-dire dus à des variants pathogènes d'un seul gène, le plus souvent impliqué dans la sécrétion d'insuline et/ou le développement pancréatique. Ils représentent 2 à 3% de l'ensemble des diabètes.

Les diabètes monogéniques de type MODY sont caractérisés par un début précoce (avant l'âge de 35-40 ans) et un mode de transmission autosomique dominant. Ils se différencient des diabètes de type 1 (DT1) et des diabètes de type 2 (DT2) par l'absence d'auto-immunité et l'absence d'acido-cétose au diagnostic et un niveau de corpulence comparable à celui de la population générale. Les variants pathogènes des gènes codant la glucokinase (MODY-GCK ou « MODY2 »), le facteur de transcription HNF1A (MODY-HNF1A, ou « MODY3 »), et le facteur de transcription HNF4A (MODY-HNF4A, ou « MODY1 »), responsables de la majorité des cas de diabètes MODY, sont l'objet de ce PNDS. Le diabète néonatal, diagnostiqué avant l'âge d'un an, n'est pas traité dans ce PNDS. Le diabète MODY-HNF1B (ou « MODY5 ») a fait l'objet d'un PNDS spécifique (<https://www.has-sante.fr/maladie-liee-a-hnf-1>).

Diagnostic

Les diabètes MODY sont sous-diagnostiqués, car souvent pris à tort pour des DT1 ou des DT2, en l'absence de marqueurs clinico-biologiques spécifiques.

Les critères principaux qui doivent conduire à évoquer le diagnostic de MODY sont :

- Un diabète de l'adulte survenant avant l'âge de 40 ans, diagnostiqué en l'absence de marqueurs d'auto-immunité (auto-anticorps anti-GAD et anti-IA2) et le plus souvent en l'absence de surpoids ou de signes de syndrome métabolique (hypertension, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, augmentation du tour de taille).
- Une histoire familiale de diabète sur plusieurs générations, survenant en l'absence de surpoids/obésité au diagnostic chez le patient et/ou ses apparentés

Le diagnostic de l'une ou l'autre des formes de diabète de type MODY peut être évoqué dans certains contextes :

- Un diabète non insulino-requérant diagnostiqué à un âge pédiatrique
- Un diabète gestationnel survenant en l'absence de facteur de risque
- Une glycosurie de découverte fortuite, en l'absence d'hyperglycémie manifeste
- Une stabilité glycémique à distance du diagnostic de diabète, ou une hyperglycémie modérée à jeun non évolutive, témoignant de la persistance d'une sécrétion résiduelle d'insuline
- Un diabète de révélation précoce avec présence de complications sévères (notamment rétinienues) au diagnostic de diabète
- Un diabète associé à une adénomatose hépatique
- Un antécédent personnel de macrosomie et/ou d'hypoglycémie néonatale en l'absence d'hyperglycémie maternelle durant la grossesse

Une fois le diagnostic évoqué, le patient sera orienté vers une consultation spécialisée, durant laquelle, si le caractère probable de diabète de type MODY est confirmé, un prélèvement pour analyse génétique sera effectué après recueil du consentement du patient.

Prise en charge thérapeutique

Porter le diagnostic de diabète MODY est important pour le patient et sa famille. Le diagnostic permet d'établir une prise en charge thérapeutique optimale, adaptée à l'âge du patient et au gène impliqué, autrement dit de pratiquer une médecine personnalisée. Ainsi,

selon les gènes en cause dans les diabètes MODY, le pronostic, les complications, les traitements, et la prise en charge des grossesses et des nouveaux-nés sont différents :

- MODY-GCK : pronostic excellent avec un risque de complications identique à celui de la population générale, pas de traitement spécifique nécessaire en dehors de la grossesse. En cas de grossesse chez une femme atteinte de MODY-GCK, la prise en charge sera discutée en milieu spécialisé car les risques dépendent du génotype fœtal.
- MODY-HNF1A : bonne sensibilité au traitement par sulfamides hypoglycémisants ou glinides qui doit être le traitement de 1^{ère} intention, et en cas de traitement par insuline préalable au diagnostic génétique, possibilité de sevrage efficace. Risque de complications microangiopathiques identique au diabète de type 1. Nécessité de rechercher régulièrement par échographie l'existence d'une adénomatosose hépatique (contre-indiquant notamment la prise d'oestrogènes par voie orale). Risque d'hypoglycémie néonatale chez les enfants porteurs du variant pathogène.
- MODY-HNF4A : bonne sensibilité au traitement par sulfamides hypoglycémisants ou glinides qui doit être le traitement de 1^{ère} intention, et en cas de traitement par insuline, préalable au diagnostic génétique, possibilité de sevrage efficace. Risque de complications microangiopathiques identique au diabète de type 1. Risque de macrosomie et/ou d'hypoglycémie néonatale chez les enfants porteurs du variant pathogène en cause, qu'il soit hérité du père ou de la mère, nécessitant une surveillance obstétricale et néonatale rapprochée.

Dépistage familial

La confirmation du diagnostic de diabète MODY est importante pour les apparentés (dont le risque théorique d'être porteur du variant est de 50%), permettant d'établir un diagnostic précoce, d'éviter les complications d'une hyperglycémie chronique méconnue, et d'adapter la prise en charge d'une éventuelle grossesse.

La réalisation d'une mesure de glycémie à jeun peut être proposée chez les apparentés de patients MODY-GCK. Si elle est supérieure à 5.5 mmol/L, un dépistage génétique pourra être réalisé pour confirmer le diagnostic.

Un dépistage génétique, en milieu spécialisé, sera proposé à tous les apparentés qui le souhaitent, à partir de l'âge de 10 ans dans le cas du diabète de type MODY-HNF1A ou HNF4A. Si le dépistage n'a pas été fait, ou si le diagnostic moléculaire met en évidence un diabète MODY, la mesure annuelle d'une glycémie à jeun et de l'HbA1c est recommandée.

Conclusion

Le médecin traitant joue un rôle majeur dans la suspicion diagnostique du diabète MODY, la mise en place du suivi personnalisé et le dépistage familial, en collaboration avec le diabétologue.

Le médecin traitant assurera en particulier le suivi annuel des patients atteints de MODY-GCK, en insistant auprès des femmes sur la nécessité d'une programmation et d'un suivi spécialisé des grossesses. Il s'assurera également que les patients atteints de MODY-HNF1A et HNF4A soient pris en charge de manière optimale (ALD-30, MDPH) en lien avec le réseau Maladies Rares PRISIS (filiale FIRENDO, endocrino-sat.aphp.fr/prisis), comportant l'accès à une consultation au minimum annuelle auprès d'un diabétologue. Il pourra s'appuyer sur les différents éléments de ce PNDS.

1 Introduction

Le diabète de type MODY (« Maturity-Onset Diabetes of the Youth ») se caractérise par un mode de transmission autosomique dominant, un début avant l'âge de 35-40 ans, l'absence d'auto-immunité dirigée contre les cellules β pancréatiques, une capacité d'insulino-sécrétion altérée mais maintenue dans le temps, et des manifestations extra-pancréatiques chez certains patients.

Chez l'enfant, ce type de diabète se manifeste après l'âge de 8 ans dans la majorité des cas. La prévalence relative des diabètes de type MODY a été particulièrement documentée par des études de populations de jeunes atteints de diabète en Europe et aux États-Unis, et a été évaluée à 0,6% à 6,5 % de l'ensemble des diabètes (Shields BM et coll. 2017 ; Pang L et coll., 2022 ; Pihoker C et coll., 2013 ; Johansson BB et coll., 2017). Chez l'adulte, les diabètes de type MODY représenteraient environ 2% des diabètes non insulino-requérants survenant chez les sujets de moins de 40 ans (Bansal et coll., 2017), et 3.6% chez les moins de 30 ans (Shields BM et coll., 2017). En raison de sa présentation très souvent occulte et de son caractère manifestement sous-diagnostiqué, le MODY-GCK est considéré comme la première étiologie de diabète monogénique, avec une prévalence qui pourrait atteindre 1 cas sur 1 000 individus atteints de diabète dans certaines populations (Chakera AJ et coll., 2014).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de diabète MODY. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de diabète MODY. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : has-sante.fr). Il a été coordonné par le Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS : cf **Annexes 1 et 2**).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique)

est disponible sur le site internet de la HAS et du centre de référence (<http://endocrino-sat.aphp.fr/prisis/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Le diabète de type MODY est une maladie chronique, évolutive et systémique. Il nécessite le plus souvent un traitement et un suivi régulier. Le diagnostic et l'évaluation initiale du patient doivent permettre de:

- Reconnaître les signes et les circonstances qui doivent faire évoquer le diagnostic de diabète monogénique de type MODY
- Reconnaître les pré-requis nécessaires à une demande d'analyse génétique
- Adapter les investigations complémentaires à l'examen clinique et aux résultats du variant pathogène retrouvé
- Présenter les modalités de suivi de la maladie
- Mettre en place la prise en charge thérapeutique pour les différents aspects de la maladie
- Expliquer les résultats d'analyse moléculaire et organiser le dépistage familial lors du diagnostic et au cours du suivi.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic du diabète de type MODY est le plus souvent suspecté par le médecin de famille, un endocrinologue ou un diabétologue devant des troubles métaboliques ou un diabète atypique. Néanmoins, selon les signes d'appel rapportés par les patients ou les familles, d'autres spécialistes peuvent suspecter le diagnostic, qui devra être confirmé par l'analyse de génétique moléculaire, après obtention du consentement du patient. L'évaluation initiale et la prise en charge puis l'accompagnement du patient et de sa famille nécessitent une coopération pluridisciplinaire qui fait intervenir différents médecins spécialistes (endocrinologue/diabétologue, cardiologue, gynécologue, néphrologue, ophtalmologue, hépato-gastro-entérologue, pédiatre, généticien, radiologue, biologiste, médecin du travail, autres) et d'autres professionnels du domaine paramédical et social (pharmacien(ne), infirmier(ère), psychologue, diététicien(ne), podologue, assistant(e) social(e), professionnels impliqués dans les programmes d'éducation thérapeutique du patient, autres) selon les besoins. Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Afin d'optimiser la prise en charge clinique et thérapeutique, il est important de repérer les sujets atteints de diabète de type MODY le plus tôt possible. Cependant, dans 50 à 80 % des cas, le diagnostic est fait dans le cadre du suivi d'un diabète déjà connu et incorrectement diagnostiqué et/ou traité comme un DT1 ou un DT2, avec un délai moyen d'environ 10 ans entre le diagnostic de diabète et la confirmation moléculaire de MODY (Shields et coll., 2010).

En cas de doute diagnostique, il convient de prendre avis auprès d'un médecin expérimenté dans ces pathologies, en particulier au sein du réseau maladies rares PRISIS (Annexe 2). PRISIS organise des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) où des situations

complexes peuvent être discutées de manière collégiale, dans un but diagnostique et/ou thérapeutique (endocrino-sat.aphp.fr/prisis).

3.3.1 Critères cliniques de diagnostic et évaluation initiale

Le diagnostic de diabète de type MODY doit être évoqué chez les sujets présentant une hyperglycémie ayant des antécédents familiaux de diabète de type similaire parmi leurs apparentés. Ainsi, dans la majorité des cas, l'hérédité autosomique dominante avec la présence du diabète sur au moins deux générations consécutives peut être retrouvée à l'interrogatoire.

Contrairement au DT2 du sujet jeune, qui est généralement associé à une obésité marquée et des antécédents familiaux de DT2, le niveau de corpulence des sujets MODY est comparable à celui de la population générale. Par conséquent, le sujet adulte avec un diabète de type MODY se caractérise le plus souvent par l'absence de syndrome métabolique associé (hyperglycémie sans HTA ni hyperlipidémie, absence de stéatose, de syndrome d'apnée obstructive et d'acanthosis nigricans).

Initialement, l'hyperglycémie est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite lors d'un bilan sanguin, d'une analyse d'urines systématique, d'une grossesse, ou d'un dépistage dans un contexte familial de MODY. Beaucoup plus rarement le MODY se révèle par un tableau de diabète décompensé avec syndrome polyuro-polydipsique généralement sans acido-cétose.

Cette hyperglycémie peu ou non progressive se caractérise par l'absence de recours à une intervention thérapeutique, ou par un contrôle métabolique facile à obtenir avec des posologies limitées d'insuline ou d'anti-diabétiques, même plusieurs années après le diagnostic.

En général, aucun autre signe d'appel ou élément d'inspection n'est retrouvé en dehors des sous-types particuliers de diabète de type MODY qui présentent certaines anomalies rénales (tubulopathie dans le diabète MODY-HNF4A, autres anomalies rénales associées au MODY-HNF1B, cf PNDS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167157/fr/maladie-liee-a-hnf-1), ou hépatiques (adénomatose) (MODY-HNF1A, voir **paragraphe 3.7.2**).

Rarement le diagnostic peut être évoqué devant des épisodes d'hypoglycémie néonatale ou dans l'enfance (MODY-HNF4A notamment mais aussi MODY-HNF1A et d'autres formes plus rares de MODY) (voir **paragraphes 3.6.4 et 4.5.3**).

3.3.2 Eléments biologiques d'orientation

Les sujets avec un diabète de type MODY se présentent avec des critères classiques de diabète sucré mais sans marqueurs d'auto-immunité dirigée contre les cellules β pancréatiques observés dans le DT1 (absence d'auto-anticorps anti-GAD et anti-IA2, ainsi qu'auto-anticorps anti-insuline chez l'enfant, au moment du diagnostic) ni marqueurs d'insulino-résistance (HDL-cholestérol et triglycérides plasmatiques normaux, insulémie normale ou basse). Les études pédiatriques montrent que l'absence d'auto-anticorps est le facteur indicatif majeur du MODY chez l'enfant, bien plus discriminatoire que tout autre critère clinique (Carlsson A et coll., 2020).

La fonction partiellement conservée des cellules β insulino-sécrétrices est indiquée par une concentration sérique de peptide C sous stimulation > 200 pmol/L, même après plusieurs années de traitement pharmacologique.

Au moment du diagnostic, il a été rapporté que les patients ont généralement un niveau d'hyperglycémie modérément élevé. Chez les patients MODY-GCK, ce statut métabolique reste remarquablement stable dans le temps. A l'inverse, le diabète est plus évolutif chez les patients atteints de MODY-HNF1A et MODY-HNF4A.

De façon spécifique, les patients avec MODY-HNF1A peuvent développer une glycosurie, et ce même avant l'apparition du diabète en raison d'un défaut d'expression du co-transporteur

sodium-glucose 2 (SGLT2) au niveau du tubule rénal proximal. De ce fait, une glycosurie isolée peut constituer un marqueur précoce de MODY-HNF1A, y compris chez les sujets d'âge pédiatrique.

Enfin, les fœtus et les nouveau-nés porteurs de variants des gènes *HNF4A*, et plus rarement *HNF1A* peuvent présenter une sécrétion excessive d'insuline. Cette augmentation de la sécrétion d'insuline fœtale s'associe à un risque élevé de macrosomie, y compris lorsque le fœtus a hérité du variant de son père (Pearson ER et coll., 2007). L'hyperinsulinisme néonatal peut entraîner une hypoglycémie persistante et prolongée chez certains patients (Flanagan SE et coll., 2010) (voir **paragraphe 4.5.3**).

3.3.3 Imagerie

L'échographie abdominale peut apporter des éléments en faveur d'un diagnostic spécifique : adénomatoses hépatiques dans le cadre d'un MODY-HNF1A, kystes rénaux ou plus généralement malformations de l'appareil urogénital dans le cadre d'un MODY-HNF1B (cf diagnostic différentiel).

3.4 Confirmation génétique du diagnostic

L'analyse génétique est indispensable pour affirmer le diagnostic. Cette analyse moléculaire doit être prescrite par un médecin spécialiste et adressée à un laboratoire spécialisé. Le laboratoire peut être amené à demander une confirmation sur un 2^{ème} prélèvement, selon les recommandations de bonnes pratiques pour tout examen de diagnostic moléculaire.

3.4.1 Principaux gènes en cause (*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*)

Les gènes *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A* constituent les trois gènes majoritaires en cause dans les diabètes monogéniques (environ 75% des cas de MODY identifiés) (voir **Annexes 3 et 4**) (Donath et coll., 2019). Des variants dans une vingtaine d'autres gènes ont été identifiés dans d'autres formes de MODY (Saint-Martin et coll. 2022; Colclough et coll. 2022).

Les anomalies des gènes *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A* sont hétérozygotes, de transmission autosomique dominante. Dans de très rares cas, les variants surviennent *de novo*.

Les anomalies identifiées sont réparties sur la totalité de la séquence des gènes et, à l'exception d'une anomalie du gène *HNF1A* identifiée dans environ 15% des cas de MODY-HNF1A, elles sont dites privées car détectées dans une seule famille. Les délétions de grande taille (1 ou plusieurs exons ou totalité du gène) sont très rares (<0.1% des cas).

La conséquence fonctionnelle commune à ces anomalies est celle d'une haploinsuffisance de la protéine (diminution de la quantité de protéine active).

3.4.2 Les étapes du diagnostic génétique

Il repose sur (1) la recherche de variations de séquence localisées dans les régions codantes (exons), les jonctions introniques flanquantes et les régions promotrices pour certains gènes et (2) la recherche de délétions exoniques d'un ou plusieurs exons ou de la totalité du gène.

En l'absence de marqueurs spécifiques de chacune des entités génétiques de diabète et de la variabilité du phénotype (en particulier pour les MODY-HNF1A et -HNF4A), les stratégies diagnostiques actuelles utilisent des techniques de séquençage à moyen débit (NGS) consistant à séquencer simultanément de nombreux gènes connus pour être impliqués dans la pathologie. On parle d'approche diagnostique sur panel de gènes, qui intègre l'analyse des trois gènes les plus fréquemment en cause (*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*), des gènes responsables de causes rares de diabète, et des gènes responsables de pathologies syndromiques associant un diabète et des manifestations extra-pancréatiques. Ces approches permettent de détecter les différents variants. Selon les résultats, le laboratoire

peut être amené à confirmer par une seconde technique les résultats et à demander des prélèvements des apparentés (le plus souvent les parents pour analyser la ségrégation familiale).

L'interprétation des variants et le rendu du résultat reposent sur un faisceau d'arguments incluant des données cliniques, des données épidémiologiques sur la fréquence du variant dans la population générale, des données structurales et prédictives de pathogénicité liées à la nature du variant, des données fonctionnelles et des données de ségrégation familiale. Il est important de noter que l'interprétation des résultats peut évoluer avec l'étude familiale et l'avancée des connaissances scientifiques.

Trois types de résultats peuvent découler de l'analyse moléculaire :

- L'analyse a identifié un variant de signification pathologique, c'est-à-dire un variant de classe 4 (probablement pathogène) ou de classe 5 (pathogène) selon les recommandations de l'ACMG (Richards et coll., 2015)
- Aucun variant de signification pathologique n'a été identifié (dans les limites des régions explorées et des techniques utilisées) : le diagnostic n'est pas confirmé
- Un variant de signification incertaine (classe 3) a été détecté : il n'est pas, en l'état actuel des connaissances, possible de conclure et des analyses complémentaires peuvent être proposées (ségrégation familiale, étude fonctionnelle). Ce résultat ne peut pas être utilisé pour un diagnostic pré-symptomatique dans la famille.

Les laboratoires réalisant les analyses ciblées des gènes *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A* sont répertoriés sur le portail des maladies rares <https://www.orpha.net>.

3.5 Annonce du diagnostic, conseil génétique

Les circonstances de découverte d'un diabète monogénique concernent les enfants et les adultes. L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation individuelle, en présence d'un proche si l'adulte le désire, et de l'enfant et de ses deux parents si cela est possible, en cas de diagnostic à l'âge pédiatrique. Elle doit être faite par un médecin expérimenté dans la maladie.

Seront abordés le mode de transmission, l'évolution de la maladie, la grossesse, les éventuelles atteintes associées au diabète et la prise en charge médicale. Le médecin aborde l'organisation du suivi médical et met en place le réseau de soins autour du patient et de sa famille en lien avec le médecin traitant (endocrinologues, pédiatres, obstétriciens, généticiens, ...) et les acteurs médico-sociaux selon les besoins du patient (psychologue, diététicienne, médecin et infirmière scolaires, assistante sociale, professionnels impliqués dans les programmes d'éducation thérapeutique du patient).

La stratégie de surveillance et de traitement éventuel du diabète, qui dépend du gène impliqué, est détaillée auprès du patient et si besoin auprès de son entourage, ainsi que l'intérêt d'une enquête familiale.

La distinction avec les autres types de diabètes fréquents (DT1 et DT2) doit être soulignée tout en insistant, en particulier en cas de *MODY-HNF1A* et *-HNF4A*, sur le fait que le caractère apparemment plus bénin ne protège pas des complications en cas de mauvais équilibre à long terme, comme dans les autres formes de diabète sucré.

3.5.1 Conseil génétique, diagnostic des apparentés, diagnostic pré-symptomatique, diagnostic pré-natal

Un dépistage familial ciblé du variant identifié chez le cas index est proposé aux apparentés présentant une hyperglycémie ou un diabète, afin d'en déterminer l'étiologie. Cette analyse est en particulier justifiée pour les diabète *MODY-HNF1A* et *HNF4A*, du fait de la grande variabilité d'expression clinique selon les variants impliqués, et de la difficulté du diagnostic

différentiel avec les DT1 et les DT2 (cf paragraphe 3.6). Il n'est pas rare d'observer dans une même famille une prédisposition génétique à un diabète monogénique et des cas de DT2. Il est également important de proposer un dépistage ciblé aux femmes présentant une hyperglycémie à jeun avec des antécédents familiaux de diabète MODY-GCK et ayant un projet de grossesse. Ces femmes sont à risque de diabète gestationnel ; la détection d'un variant de *GCK* permettra une prise en charge adaptée de la grossesse (voir **paragraphe 4.5**).

En cas de variant identifié chez un patient issu d'une famille à risque d'endogamie, le diagnostic génétique doit être proposé chez les deux parents, le risque d'homozygotie dans la descendance nécessitant une prise en charge spécifique.

3.5.2 Pénétrance - Corrélations Génotype-Phénotype

La pénétrance de l'hyperglycémie associée au MODY-GCK est quasi-complète dès la naissance, l'hyperglycémie à jeun étant stable au cours du temps quel que soit le type et/ou la localisation du variant en cause. A l'inverse, la pénétrance du diabète dans les MODY-HNF1A et -HNF4A varie en fonction de l'âge. Elle est de l'ordre de 63% à 25 ans et de 96% à 55 ans pour le MODY-HNF1A, et de l'ordre de 45% à 25 ans et de 96% à 60 ans pour le MODY-HNF4A (Mirshahi et coll., 2022). Il existe également une variabilité de l'expression clinique pour un même variant entre les familles et au sein d'une même famille, et selon le type de variant.

3.5.3 Diagnostic pré-symptomatique

Il s'agit du dépistage ciblé du variant identifié chez le cas index chez un apparenté ne présentant aucun signe clinique ni biologique de diabète mais à risque de développer un diabète en raison des antécédents familiaux de diabète monogénique. Le risque pour un enfant d'avoir hérité d'un variant est de 50%. Ce diagnostic, dit « pré-symptomatique » est soumis à une réglementation spécifique différente selon qu'il s'agit d'un adulte ou d'un enfant.

La pénétrance du diabète MODY-GCK étant quasi-complète dès la petite enfance et se traduisant par une hyperglycémie à jeun, il est recommandé pour les apparentés de patients porteurs d'un diabète MODY-GCK d'effectuer en 1^{ère} intention une glycémie à jeun et si celle-ci est supérieure à 5.5 mmol/L de réaliser un diagnostic génétique.

Les recommandations pour les diabètes associés à *HNF1A* et -*HNF4A* sont un dépistage génétique à partir de l'âge de 10 ans.

La détection du variant permet d'instaurer des mesures préventives et une prise en charge précoce adaptée à l'entité génétique de diabète. L'absence de variant permet de rassurer la personne, son risque de diabète étant celui de la population générale.

3.6 Diagnostic différentiel

Les diabètes monogéniques sont très largement sous-diagnostiqués (Pang L et coll., 2022), pour de multiples raisons : méconnaissance de ces formes de diabète par les praticiens, absence d'accès facile à l'outil génétique, absence de marqueur clinique ou biologique spécifique, et surtout, recouvrement de leur phénotype avec celui des formes communes de diabète, conduisant à porter à tort le diagnostic de DT1 ou DT2. Un interrogatoire et un examen minutieux, couplés à des examens biologiques simples, permettent néanmoins d'évoquer le diagnostic dans nombre de cas.

La confirmation du diagnostic est apportée par la génétique moléculaire (cf supra). Les caractéristiques des principaux gènes de diabète monogénique de type MODY sont indiquées dans l'**Annexe 4**.

3.6.1 Diabète de type 1

Caractérisé par une hyperglycémie modérée à jeun, le diabète MODY-GCK peut lors du diagnostic initial être considéré à tort comme un DT1 débutant (sujet jeune, sans surpoids). La négativité des autoanticorps (anti-GAD et/ou anti-IA2), de même que la stabilité dans le temps de l'hyperglycémie, permettront de remettre en cause ce diagnostic. Les diabètes MODY-HNF1A et -HNF4A ont quant à eux, dans 25% des cas environ, une présentation clinique initiale qui s'apparente à celle d'un DT1 insulino-pénique : syndrome cardinal, âge jeune et absence de surpoids au diagnostic. La négativité des autoanticorps, et la persistance d'une sécrétion résiduelle d'insuline à distance du diagnostic de diabète orienteront vers un diabète monogénique (Shields et coll., 2017), de même qu'une transmission familiale du diabète de type autosomique dominante, alors que les cas familiaux de DT1 sont rares (environ 10%).

3.6.2 Diabète de type 2

Par son caractère précoce et stable dans le temps, survenant chez des individus le plus souvent de poids normal, l'hyperglycémie modérée associée aux variants de la glucokinase (MODY-GCK) est rarement considérée à tort comme un DT2. A l'inverse, l'existence de ces variants ne protège pas vis-à-vis de la survenue ultérieure d'un DT2, diagnostic qui doit être considéré en cas de détérioration de l'équilibre glycémique, de surcroît si un syndrome métabolique s'est développé (Cuesta-Munoz et coll., 2010 ; Kawakita R et coll., 2014).

La distinction entre les diabètes MODY liés à *HNF1A* ou *HNF4A* et le DT2 est plus difficile, notamment chez l'adulte. En effet, la présentation clinique des diabètes MODY-HNF1A et -HNF4A sera celle d'un DT2 dans la majorité des cas. Certaines atypies doivent cependant conduire à évoquer le diagnostic : histoire familiale forte de diabète en l'absence d'obésité, absence de syndrome métabolique, début précoce (Bellanné-Chantelot et coll., 2011 ; Thanabalasingham et coll., 2012), voire présence de complications sévères au diagnostic reflétant une hyperglycémie beaucoup plus ancienne. L'existence d'une très bonne réponse au traitement par sulfamides hypoglycémisants/glinides (*i.e.* : efficacité métabolique prolongée sous faibles doses) sera un argument supplémentaire en faveur du diagnostic, de même que, pour le diabète MODY-HNF4A, un antécédent de macrosomie et/ou d'hypoglycémie néonatale (voir **paragraphe 4.5**).

3.6.3 Diabète de type 2 cétosique

Le diabète de type 2 cétosique (ou « diabète africain ») a été initialement décrit chez des sujets originaires d'Afrique sub-Saharienne, mais intéresse également les populations asiatiques et hispaniques. Il s'agit d'un diabète de révélation aiguë (acidocétose et/ou hyperosmolaire), dont l'évolution est caractérisée par une rémission après quelques semaines d'insulinothérapie, le diabète étant ensuite parfaitement contrôlé sous régime seul ou metformine pendant plusieurs années. Il est caractérisé par une prédominance masculine, survient vers 30-40 ans chez des patients ayant le plus souvent un antécédent personnel de surpoids et des antécédents familiaux de diabète. L'absence d'autoanticorps, l'existence d'un syndrome métabolique et d'une sécrétion résiduelle d'insuline préservée malgré une cétose initiale, chez un sujet appartenant à une ethnie « à risque » sont autant d'arguments qui permettent de différencier le DT2 cétosique des diabètes monogénique ou du DT1 (Lebovitz et coll., 2018).

3.6.4 Autres diabètes monogéniques

Certaines spécificités peuvent permettre d'orienter le diagnostic vers des formes particulières plus rares de diabète de type MODY ou de diabète syndromique, c'est-à-dire s'associant à d'autres manifestations d'organes.

Variants gain-de-fonction du canal potassique : MODY-KCNJ11 et MODY-ABCC8

Le phénotype de ces diabètes recouvre celui des diabètes MODY-GCK, -HNF1A, -HNF4A, allant de l'hyperglycémie modérée à un diabète plus sévère. Néanmoins, des antécédents personnels ou familiaux de diabète néonatal ou à l'inverse d'hypoglycémies néonatales ou de la petite enfance doivent faire évoquer le diagnostic de ces deux types de MODY (Flanagan SE et coll., 2007).

Variants du gène de l'insuline : MODY-INS

Les variants du gène de l'insuline (*INS*) sont une cause rare de diabète. Il s'agit le plus souvent de diabètes de révélation néonatale ou de la petite enfance. Le phénotype au diagnostic est variable, allant du pseudo-DT1 à des formes modérées d'hyperglycémie pouvant évoquer un diabète MODY-GCK. Les anomalies moléculaires d'*INS* surviennent fréquemment *de novo*, d'où une histoire familiale fréquemment absente.

Maladie liée à HNF1B

Dans 90% des cas, le diabète MODY-HNF1B comporte une atteinte rénale (kystes, malformations, insuffisance rénale, hypokaliémie, hypomagnésémie). S'y associent également des malformations génito-urinaires, une atrophie pancréatique avec insuffisance exocrine, des anomalies fluctuantes du bilan hépatique, une goutte précoce, et dans 10% des cas un retard intellectuel. La coexistence de tout ou partie de ces différentes atteintes, et en particulier une atteinte rénale sans rétinopathie diabétique, doit orienter vers le diagnostic d'une anomalie moléculaire de *HNF1B*. A souligner que l'absence d'histoire familiale n'est pas un critère d'exclusion, les anomalies d'*HNF1B* survenant *de novo* dans 50% des cas (Dubois-Laforgue D et coll., 2017 ; [PNDS 2020 : Maladie liée à HNF-1b](#)).

Diabète mitochondrial (Maternally Inherited Diabetes and Deafness, MIDD)

La présentation clinique du diabète associé aux cytopathies mitochondriales est très hétérogène allant du pseudo-DT1 (mais avec auto-anticorps négatifs) au pseudo-DT2 (mais en l'absence de syndrome métabolique) (Guillausseau PJ et coll., 2001). Une histoire familiale avec transmission maternelle orientera vers le diagnostic, de même que l'existence d'une surdité neurosensorielle familiale, d'une dystrophie maculaire (recherche à demander spécifiquement à un ophtalmologue expérimenté), d'une atteinte neurologique ou musculaire, d'une cardiopathie ou encore d'une néphropathie sans lien avec le diabète (Murphy R et coll., 2008).

Syndrome de Wolfram (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness, DIDMOAD)

Ce syndrome associe dans sa forme classique un diabète précoce insulino-requérant, une atrophie optique, une surdité neurosensorielle, un diabète insipide, des manifestations neurologiques, des anomalies des voies urinaires. Sa transmission autosomique récessive pour l'essentiel des cas permet de le distinguer des diabètes de type MODY (Urano F et coll., 2016 ; cf [PNDS Syndrome de Wolfram 2019](#)). Il existe des formes phénotypiques beaucoup moins marquées que le phénotype classiquement décrit.

Diabètes associés aux syndromes d'insulino-résistance et/ou de lipodystrophie

Chez les patients atteints de diabètes associés aux syndromes lipodystrophiques, la présence d'une anomalie de quantité et/ou de répartition du tissu adipeux, les signes associés à l'insulino-résistance (*acanthosis nigricans*, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, stéatose hépatique, hyperandrogénie d'origine ovarienne chez les femmes, insuliniémie/C peptide élevés), et le contexte familial dans les formes génétiques, permettent en général d'orienter le diagnostic, même si le diabète survient, comme dans les diabètes MODY, chez des sujets jeunes qui ne sont généralement pas en surpoids (Brown et coll.,

2016). Néanmoins, le diagnostic clinique de lipodystrophie peut être difficile, en particulier dans les formes partielles de lipodystrophies et chez l'homme, et dans certaines familles le diagnostic de diabète monogénique peut être évoqué en première intention ([cf PNDS Syndrome de Dunnigan](#)). A noter que dans les diabètes associés aux variants pathogènes du gène *INSR* codant le récepteur de l'insuline, l'insulino-résistance se traduit par une insuliniémie élevée, un *acanthosis nigricans* et une hyperandrogénie chez la femme, mais ne s'accompagne habituellement pas de dyslipidémie, ni de stéatose hépatique (Semple et coll., 2009), ce qui peut conduire à des suspicions erronées de diabète MODY.

3.7 Evaluation de la sévérité /comorbidités

3.7.1 MODY-GCK

Les variants hétérozygotes perte de fonction du gène de la glucokinase (Chakera et coll., 2015) entraînent une augmentation du seuil de glucose déterminant la sécrétion insulinaire, sans perte du pic précoce d'insulinosécrétion. Le diabète MODY-GCK se caractérise ainsi par une hyperglycémie modérée à jeun, (glycémie à jeun 5,4-8,3 mmol/L, HbA1c 5,6-7,6%) (Steele et coll., 2013), exprimée dès la naissance, et stable dans le temps. Les circonstances diagnostiques les plus fréquentes sont l'hyperglycémie non évolutive de la petite enfance et le diabète gestationnel (1% des diabètes gestationnels), en particulier chez les femmes de poids normal et ayant une glycémie à jeun lors du dépistage > 5,5 mmol/L (Chakera et coll., 2014). Du fait du degré peu élevé de l'hyperglycémie et de son caractère stable, les patients MODY-GCK ne sont pas plus à risque que la population générale de développer des complications micro- et macro-angiopathiques (Steele et coll., 2014). Le pronostic du diabète MODY-GCK est de ce fait excellent.

3.7.2 MODY-HNF1A

HNF1A est un facteur de transcription qui régule l'expression de nombreux gènes. Les variants hétérozygotes du gène *HNF1A* induisent une perte du pic précoce de l'insulinosécrétion, avec un déficit qui s'accroît dans le temps. Ainsi aux stades initiaux, la glycémie à jeun peut être subnormale, contrastant avec une hyperglycémie majeure après charge en glucose (Stride et coll., 2002). Le diabète MODY-HNF1A est de diagnostic le plus souvent péri-pubertaire, avec une pénétrance quasi complète (96%) au-delà de l'âge de 55 ans. Sa présentation clinique est hétérogène, dépendante en partie du type de variant impliqué. Dans 25% des cas, le mode de révélation est aigu, comparable à un DT1 mais rarement cétosique du fait de la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle, et dans 75% des cas, sa présentation est celle d'un DT2, néanmoins atypique du fait de sa précocité et de l'absence de syndrome métabolique associé (Bellanné-Chantelot et coll., 2011).

Le risque de complications microangiopathiques à long terme s'apparente à celui des patients présentant un DT1 ou un DT2 (Isomaa et coll., 1998). Elles sont parfois révélatrices du diabète (en particulier la rétinopathie), du fait du caractère longtemps peu symptomatique de l'hyperglycémie. Un sur-risque de mortalité cardiovasculaire (OR 2,6) comparé à la population générale a été observé au cours du MODY-HNF1A, attribuable à l'hyperglycémie chronique prolongée (Steele et coll., 2010).

HNF1A régule l'expression du cotransporteur de glucose SGLT2. De ce fait, les sujets présentant des variants du gène *HNF1A* ont un seuil rénal de réabsorption du glucose abaissé. L'existence d'une glycosurie avant même l'émergence d'un diabète peut ainsi constituer un point d'appel en faveur du diagnostic, en particulier chez les apparentés (Stride A et coll., 2005)

L'existence d'une adénomatosité hépatique (> 10 adénomes hépatocellulaires) a été rapportée chez 6-10% des sujets porteurs de variants de *HNF1A*, qu'ils présentent un diabète ou non (Haddouche A et coll., 2020). Elle est secondaire à une inactivation bi-allélique du gène au niveau de l'hépatocyte (2nd variant acquis), suggérant que *HNF1A* est

un gène suppresseur de tumeur. Les adénomes hépatocellulaires porteurs de variations bi-alléliques de *HNF1A* sont caractérisés par la présence d'une stéatose diffuse intra-tumorale. Du fait des conséquences potentiellement sévères de l'adénomatosé hépatique (hémorragies, transformation carcinomateuse), il convient de la dépister régulièrement par échographie hépatique, à partir de l'adolescence, tous les 2 à 4 ans. L'adénomatosé hépatique contre-indique formellement les contraceptions comportant des estrogènes. Sa prise en charge nécessite d'être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire « tumeurs hépatiques primitives » afin de proposer soit une surveillance étroite, soit une chirurgie préventive.

3.7.3 MODY-HNF4A

HNF4A est également un facteur de transcription qui régule l'expression de nombreux gènes. La présentation clinique du diabète MODY-HNF4A et son évolution sont très similaires à celles du MODY-HNF1A (Pearson et coll., 2005). Néanmoins, plusieurs particularités méritent d'être soulignées.

- En premier lieu, l'existence d'une macrosomie dans 50% des cas, témoin d'un hyperinsulinisme néonatal pouvant conduire à des hypoglycémies (20% des nouveaux-nés), et ce, que le variant soit hérité du père ou de la mère (Pearson et coll., 2007). La physiopathologie de cette séquence hypo puis hyperglycémie reste à ce jour mal comprise. Une étude récente rapporte que la pénétrance du diabète est inversement corrélée au poids de naissance, observation en défaveur de l'hypothèse d'un effet pro-apoptotique de l'hyperinsulinisme sur les cellules béta dans ce contexte (Locke et coll., 2022).
- Le déficit en HNF4A altère par ailleurs la biosynthèse des lipoprotéines, responsable de concentrations abaissées d'ApoA2 et de HDL-cholestérol, sans traduction clinique évidente (Pearson et coll., 2005).
- Enfin, un variant particulier de *HNF4A* (p.Arg76Trp) a été associé à l'existence d'un syndrome de Fanconi rénal, compliqué d'hypercalciurie et de néphrocalcinose (Hamilton et coll., 2014).

Il n'a pas été décrit d'adénomatosé hépatique au cours du MODY-HNF4A.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs de prise en charge sont :

- Dépister et traiter précocement les anomalies métaboliques en adaptant le traitement à l'évolution de la maladie
- Organiser la prise en charge multi-disciplinaire de la maladie en fonction des comorbidités et complications
- Accompagner vers l'observance thérapeutique et dépister les éventuels effets secondaires médicamenteux
- Intégrer précocement l'éducation thérapeutique à la prise en charge du patient, de ses parents, de son entourage
- Partager avec le patient et sa famille le processus de décision médicale, afin de favoriser le lien de confiance et l'adhésion à la stratégie thérapeutique.
- Discuter, selon les cas, la participation à un essai thérapeutique.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie.
- Être particulièrement attentif avec le patient et sa famille à préserver au mieux la qualité de vie aux âges pédiatriques et adultes et lors de la grossesse.
- Proposer un suivi psychologique s'il s'avère nécessaire.

- Orienter la famille et le patient vers des groupes d'entre-aide et/ou des associations de patients.
- Organiser le suivi en lien avec le médecin traitant.
- Assurer si nécessaire le lien avec le médecin scolaire/ le médecin du travail.
- Evaluer avec le patient la nécessité éventuelle d'une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (<http://www.firendo.fr/prise-en-charge-du-patient/vivre-avec-une-maladie-rare>).

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée entre médecin traitant, médecins spécialistes et professionnels du domaine paramédical et social comme présenté dans le chapitre diagnostique. Le médecin spécialiste référent est le plus souvent un endocrino-diabétologue. Les infirmier(e)s et diététicien(ne)s, en particulier impliqué(e)s dans l'éducation thérapeutique, et/ou le suivi de l'observance, ont un rôle important pour la mise en place de la prise en charge et le suivi.

4.3 Diététique et mode de vie

Dans tous les cas, une bonne hygiène de vie avec une alimentation équilibrée (sans restriction alimentaire et/ou glucidique) et une activité physique régulière sera fortement recommandée.

4.3.1 MODY-GCK

Chez les patients présentant un diabète MODY-GCK, l'hyperglycémie modérée et non évolutive ne requiert pas de préconisations spécifiques. Les conseils hygiéno-diététiques sont les mêmes que ceux destinés à la population générale, dans le but de prévenir la survenue d'un DT2 ultérieur et/ou de maladies cardiovasculaires.

4.3.2 MODY-HNF1A et -HNF4A

Les conseils hygiéno-diététiques pour les patients présentant un diabète MODY-HNF1A ou -HNF4A sont identiques à ceux préconisés aux patients ayant un DT1 : lutte contre la sédentarité, avec pratique d'une activité physique régulière (dans l'idéal 30 min par jour, 5 jours par semaine), et éducation diététique concernant en particulier la teneur en glucides des différents aliments. En effet, du fait de la perte du pic précoce d'insulinosécrétion, les patients MODY-HNF1A et -HNF4A ont tendance à présenter une hyperglycémie post-prandiale marquée, justifiant la mise en place d'un régime calibré en glucides, en privilégiant autant que possible la consommation de repas à index glycémique faible. Une consultation initiale et une évaluation régulière des connaissances par une diététicienne sont de ce fait indispensables.

En cas de nécessité d'un traitement par insuline, celui-ci consistera en général en une insulinothérapie optimisée (de type « basale-bolus »), et en conséquence, les patients seront éduqués, comme les patients DT1, à la pratique de l'insulinothérapie fonctionnelle.

Enfin, en cas d'excès pondéral, les conseils diététiques viseront de surcroît à lutter contre le syndrome métabolique : régime hypocalorique par rapport aux apports habituels, limité en matières grasses, en privilégiant la consommation de graisses polyinsaturées.

4.4 Prise en charge médicamenteuse de l'adulte

Les diabètes monogéniques de type MODY sont caractérisés par un défaut d'insulinosécrétion plus ou moins important, avec pas ou peu de résistance à l'insuline associée (Hattersley et coll., 2018). Du fait de mécanismes physiopathologiques différents, la prise en charge de ces patients varie en fonction du gène impliqué.

4.4.1 MODY-GCK

Les diabètes liés à un défaut de fonctionnement de la glucokinase se caractérisent par une hyperglycémie modérée et non progressive qui ne prédispose pas au développement de complications chroniques du diabète (Steele AM et coll., 2014). Chez les patients MODY-GCK, on constate de plus que les hormones de la contre-régulation glycémique (glucagon, catécholamines) s'élèvent de façon plus intense et plus précoce que chez des sujets sains (autrement dit à un niveau de glycémie plus élevé) (Chakera AJ et coll., 2018). Ces anomalies de la réponse hormonale à l'hypoglycémie participent probablement à l'inefficacité des traitements hypoglycémiant observée chez les patients MODY-GCK (Stride A et coll., 2014 ; Carmody D et coll., 2016). Du fait de l'absence de complications chroniques graves du diabète et de l'incapacité des antidiabétiques à faire baisser la glycémie chez les patients MODY-GCK, en dehors de la grossesse (voir **paragraphe 4.5**), aucun traitement hypoglycémiant n'est recommandé chez ces patients (Chung WK et coll., 2020 ; Riddle MC et coll., 2020 ; Udler et coll., 2020). Par conséquent, sous réserve qu'il n'y ait pas d'argument pour un DT2 associé, notamment en cas de surpoids, il est conseillé d'arrêter les traitements antidiabétiques après confirmation du diagnostic génétique (Chung WK et coll., 2020 ; Riddle MC et coll., 2020 ; Udler et coll., 2020), en s'assurant que l'HbA1c reste inférieure ou égale à 7%.

4.4.2 MODY-HNF4A et HNF1A

Au début de leur maladie, les patients atteints de MODY-HNF1A présentent habituellement un diabète caractérisé par une élévation de la glycémie en période post-prandiale (Stride A et coll., 2002). Les variants du gène *HNF4A*, beaucoup plus rares que ceux de *HNF1A*, entraînent des présentations cliniques semblables en dehors de la période néonatale. Par conséquent, la prise en charge de ces deux types de diabète est similaire (Hattersley A et coll., 2018). Ces patients sont notamment caractérisés par leur haute sensibilité aux sulfamides hypoglycémiant en comparaison aux patients atteints de DT2 (Pearson et coll., 2003) et donc avec un risque d'hypoglycémie plus élevé (Sheperd et coll., 2009). Les glinides semblent avoir la même efficacité thérapeutique avec un risque hypoglycémique moindre (Tuomi T et coll., 2006).

Les recommandations actuelles, lorsque le diagnostic de MODY-HNF1A ou -HNF4A est posé, sont de privilégier les sulfamides hypoglycémiant à faible dose en première intention (1/4 de la dose habituelle) (Hattersley A et coll., 2018), ce d'autant que ces traitements semblent améliorer l'équilibre glycémique des patients traités initialement par d'autres antidiabétiques (Sheperd et coll., 2009). Lorsque la maladie avance, un certain nombre de patients ne sont plus suffisamment contrôlés sous sulfamides hypoglycémiant seuls et nécessitent une escalade thérapeutique. Les facteurs de risque de mauvaise réponse aux sulfamides hypoglycémiant sont une longue durée de diabète, des signes d'insulinorésistance associés et une HbA1c élevée (Sheperd et coll., 2009).

Plusieurs autres options thérapeutiques ont été évoquées dans la littérature. En cas de variant de *HNF1A*, l'effet incrétine semble altéré par rapport aux sujets sains (Ostoft et coll., 2014), mais le GLP-1 exogène est capable de stimuler la sécrétion d'insuline (Christensen AS et coll., Diabetes 2020). L'association d'un inhibiteur de DPP-4 (linagliptine, non commercialisé en France) avec un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) a ainsi montré une amélioration significative de l'HbA1c sans majoration des hypoglycémies, comparée au glimépiride seul (Christensen AS et coll., Diabetes Care 2020). Par ailleurs, 6 semaines de traitement par liraglutide seul (agoniste du récepteur au GLP-1, GLP-1 RA) chez des patients

MODY-HNF1A induit un contrôle des glycémies comparable à l'effet d'un sulfamide hypoglycémiant seul avec significativement moins d'hypoglycémies (Ostoft et col., 2014). Enfin, bien qu'il n'y ait pas d'étude de grande échelle, l'utilisation de GLP-1 RA a montré des effets positifs sur l'équilibre du diabète de quelques patients MODY-HNF4A (Broome et coll., 2020). Les GLP-1 RA et les inhibiteurs de DPP-4 (gliptines) peuvent donc être envisagés, en coordination avec le diabétologue, hors AMM, dans l'arsenal thérapeutique en cas de MODY-HNF1A et -HNF4A, mais restent pour l'instant un recours de seconde ligne par manque de preuves scientifiques.

D'autre part, des précautions sont à prendre avec la classe thérapeutique des inhibiteurs du SGLT2 (ISGLT2). En effet, les patients MODY-HNF1A ont un défaut d'expression des transporteurs de glucose SGLT2 au niveau des tubules rénaux qui peut induire une glycosurie sans hyperglycémie (Pontoglio et coll., 2000). La prise unique de 10 mg de dapagliflozine (ISGLT2) entraîne une glycosurie plus importante chez les patients atteints de MODY-HNF1A comparés à des patients avec DT2 (Hohendorff et coll., 2017). En l'absence de preuve d'efficacité thérapeutique et du fait d'un risque potentiel de cétose, l'utilisation des ISGLT2 n'est pas préconisée à l'heure actuelle en cas de diabète MODY-HNF1A ou -HNF4A.

Enfin, au long cours, le recours à l'insulinothérapie s'avère souvent nécessaire. Le traitement consistera le plus souvent en une insulinothérapie optimisée (discontinue ou pompe sous-cutanée) avec éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle. En cas de nécessité thérapeutique, l'option d'un système d'insulinothérapie en « boucle fermée » par couplage à un algorithme intégrant les données de mesure continue du glucose ne peut être envisagée qu'après discussion avec des équipes spécialisées (indication hors AMM). De même la décision du recours à une transplantation rein-pancréas ou rein-cellules bêta fera l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

4.5 Particularités en cas de grossesse et prise en charge du nouveau-né

Les diabètes de type MODY peuvent être diagnostiqués au cours de la grossesse, en particulier quand un diabète gestationnel survient chez une femme en l'absence de facteurs de risque habituels, notamment en l'absence de surpoids et/ou d'âge supérieur à 35 ans, qu'il y ait ou non des antécédents familiaux de diabète. Selon les critères de sélection, la prévalence des diabètes de type MODY est de 2 à 6 % chez les patientes présentant un diabète gestationnel (Hattersley AT et coll., 2018 ; Bitterman O et coll., 2020). En particulier, un diagnostic de MODY-GCK est porté dans un tiers des cas chez les femmes dont la glycémie à jeun est $> 5,5$ mM et l'IMC < 25 kg/m² (Riddle et coll., 2020). En cas de suspicion de diabète de type MODY, il convient de proposer la prise en charge habituelle du diabète au cours de la grossesse jusqu'à l'obtention des résultats du génotypage (Rudland RL et coll., 2020).

Les enjeux de la prise en charge des femmes ayant un diabète de type MODY pendant la grossesse concernent la mère, le fœtus et le nouveau-né:

4.5.1 Pour la mère :

Comme dans tout diabète pré-gestationnel, la prise en charge vise à assurer:

- L'obtention d'un équilibre glycémique dans les cibles souhaitées pour la grossesse
- Le dépistage et la prise en charge des éventuelles complications dégénératives du diabète (en particulier néphropathie et rétinopathie)
- Le dépistage et la prévention des complications obstétricales, dont l'hypertension artérielle gravidique (American Diabetes Association, 2017)

En cas de diabète de type MODY diagnostiqué en pré-conceptionnel, la patiente doit être informée de la nécessité de préparer une future grossesse. Idéalement, la consultation pré-conceptionnelle permet de définir les objectifs glycémiques, d'adapter les traitements en particulier le relais des sulfamides hypoglycémisants par une insulinothérapie (les sulfamides hypoglycémisants restent contre-indiqués en France pendant la grossesse) (Riddle et coll., 2020 ; Rudland VL et coll., 2020), de prescrire de l'acide folique, et de réaliser un bilan du retentissement du diabète. Cette consultation permet aussi de discuter des risques de transmission du variant et de la prise en charge du diabète MODY en cours de grossesse. Dans le cas d'une femme ayant un diabète MODY-HNF1A, une échographie hépatique de dépistage et/ou une surveillance spécialisée en cas d'adénomatose hépatique, sont nécessaires (possibilité d'aggravation sous l'effet de l'augmentation des œstrogènes).

Un suivi spécialisé conjoint par un endocrinologue-diabétologue d'une part, et un obstétricien dans une maternité avec une unité de néonatalogie, donc au moins une maternité de niveau 2, paraît raisonnable.

La situation du diabète MODY-GCK est particulière. Si un consensus existe sur l'absence de traitement du MODY-GCK en dehors de la grossesse, la gestion optimale est discutée pendant la grossesse. En effet, la croissance fœtale est déterminée de façon prédominante par le génotype fœtal (Hattersley et coll., 1998). Si le fœtus hérite du variant GCK maternel, la croissance fœtale peut être normale malgré l'hyperglycémie maternelle, car cette dernière ne déclenche pas d'hyperinsulinisme fœtal. Dans ce cas, le traitement de l'hyperglycémie maternelle n'est probablement pas nécessaire. Au contraire, si l'enfant n'a pas hérité du variant pathogène, alors sa sécrétion d'insuline, et sa croissance sont stimulées par l'hyperglycémie maternelle, ce qui nécessite un traitement maternel pour éviter le développement d'une macrosomie. Une des pratiques possibles, puisque le génotype du fœtus n'est pas connu, repose sur l'estimation de la croissance fœtale par la mesure du périmètre abdominal par échographies répétées à partir de 26 SA. Ainsi, si le périmètre abdominal dépasse le 75^{ème} percentile, l'insulinothérapie doit être instaurée avec un déclenchement en cas de poids élevé pour l'âge gestationnel. D'autres considèrent que l'insulinothérapie est indiquée d'emblée pour atteindre les objectifs glycémiques recommandés pendant la grossesse, sans tenir compte des données de la croissance fœtale. A ce jour il n'y a pas de recommandation formelle, et une approche intégrant le niveau de l'hyperglycémie maternelle (en particulier pré-conceptionnelle ou de début de grossesse, avec un risque de malformation pour des HbA1c > 6.5%), le niveau d'insulino-résistance supposée en lien avec l'IMC maternel, et l'évaluation de la croissance fœtale, semble raisonnable pour décider de l'insulinothérapie pendant la grossesse des femmes ayant un MODY-GCK.

L'amniocentèse ne doit pas être proposée dans cette indication, mais si elle est réalisée pour une autre raison, la recherche du variant maternel dans les cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique peut alors être réalisée à cette occasion. À l'avenir, les méthodes non invasives d'étude de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel permettront probablement de mieux établir le risque fœtal (Caswell et coll., 2020 ; Chung WK et coll., 2020 ; Zhang et coll., 2021 ; Riddle et coll., 2020).

4.5.2 Pour le fœtus :

Comme dans tous les diabètes maternels pré-gestationnels, il existe un risque de malformation congénitale liée à l'hyperglycémie maternelle au moment de la conception qui justifie l'objectif d'HbA1c pré-conceptionnelle inférieure à 6.5 %.

L'hyperinsulinisme fœtal lié à l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse entraîne un risque de macrosomie, de complications traumatiques à l'accouchement, de césarienne et de prématurité (American Diabetes Association, 2017). Ce risque est modulé en fonction du

génotype du fœtus, qui n'est en général pas connu au cours de la grossesse. Le cas du MODY-GCK est discuté ci-dessus (cf **paragraphe 4.5.1**). Si le fœtus est porteur d'un variant pathogène de *HNF1A* ou de *HNF4A*, il existe aussi un risque d'hyperinsulinisme fœtal indépendant des glycémies maternelles, avec macrosomie et hypoglycémie néonatale même en cas de transmission paternelle (Riddle et coll., 2020 ; Rudland VL et coll., 2020). Le pédiatre impliqué en néonatalogie doit être alerté de ces risques, pour surveiller la glycémie du nouveau-né les premiers jours de vie et recourir, si besoin, à un avis spécialisé en diabétologie pédiatrique.

4.5.3 Pour le nouveau-né

Comme détaillé ci-dessus, l'exposition au diabète maternel et la transmission du variant pathogène au fœtus peuvent avoir des conséquences pour le nouveau-né.

En pratique, le génotype des nouveau-nés de mère atteinte de diabète MODY n'étant pas connu, tous devront avoir une surveillance systématique des glycémies pendant les premiers jours de vie en raison du risque :

1/ d'hypoglycémie par hyperinsulinisme lié à l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse

2/ d'hypoglycémie par hyperinsulinisme congénital lorsque l'enfant est lui-même porteur d'un variant pathogène de *HNF1A* ou *HNF4A*

L'hyperinsulinisme expose également au risque d'hypocalcémie et d'ictère néonatal.

Les nouveau-nés porteurs d'un variant pathogène de *HNF4A*, qu'il soit hérité du père ou de la mère, sont plus particulièrement exposés dans les premières semaines de vie à un risque d'hyperinsulinisme persistant. Ils peuvent nécessiter une prise en charge diététique et médicamenteuse adossée à une surveillance spécialisée en diabétologie pédiatrique. L'hyperinsulinisme disparaît durant les premières années de vie, mais certains patients présentent une séquence symptomatique évocatrice comportant successivement hypoglycémie néonatale-rémission puis diabète de type MODY (Perge K et coll. 2022).

3/ retard de croissance intra-utérin à la naissance pour les nouveau-nés porteurs d'un variant du gène *GCK* hérité du père, lié à un hypo-insulinisme en réponse aux glycémies normales de la mère.

La prise en charge sera alors celle de tout nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. Elle implique en particulier la prévention de l'hypothermie par mise en incubateur et la prévention de l'hypoglycémie d'origine nutritionnelle (nutrition précoce, surveillance glycémique, nutrition entérale avec un complément intraveineux si besoin).

4.6 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique sera organisée de manière pluriprofessionnelle par les intervenants suivants : médecin, infirmière d'éducation, diététicienne, psychologue, assistante sociale, et éducateur sportif si possible.

Cette éducation thérapeutique insistera notamment sur les points suivants :

- Comprendre la maladie
- Comprendre son traitement (adaptations du mode de vie et/ou approches pharmacologiques)
- Comprendre les modalités de surveillance (variable selon le variant causal)
- Connaître les signes de décompensation éventuels (*HNF1A*, *HNF4A*)
- Connaître les manifestations possiblement associées à la maladie (*HNF1A*, *HNF4A*)
- Comprendre le mode de transmission de la maladie
- Connaître les périodes nécessitant un suivi particulier (grossesse en cas de variant *GCK* mais aussi *HNF4A* et *HNF1A* (risque de macrosomie et d'hypoglycémie néonatale)
- Connaître les modalités de suivi à l'âge adulte
- Savoir communiquer à propos de sa maladie

En cas de surpoids ou d'obésité préexistants, un effort sera porté sur l'obtention d'un amaigrissement puis la stabilisation du poids grâce à l'éducation thérapeutique ciblée et une activité physique adaptée.

Chez l'enfant, un protocole d'accueil individualisé (PAI) devra être rédigé et remis à la famille en cas de traitement médicamenteux sur le temps scolaire. Aucun aménagement diététique n'est nécessaire pour la prise du déjeuner à la cantine (alimentation équilibrée comme les autres enfants).

4.7 Recours aux associations de patients et liens utiles

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients : l'Aide aux Jeunes Diabétiques (ajd-diabete.fr), la Fédération Des Diabétiques (federationdesdiabetiques.org), et l'Association des femmes diabétiques (femmesdiabetiques.com). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants, ainsi que l'information des familles (Annexe 2).

Les sites institutionnels du portail des maladies rares et des médicaments orphelins Orphanet (orpha.net (code ORPHA552), de la filière des maladies rares endocriniennes FIRENDO (firendo.fr/associations-de-patients) et du centre de référence PRISIS (endocrino-sat.aphp.fr/prisis) délivrent également des informations utiles à destination des personnels soignants, ainsi qu'aux familles.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Maintenir un contrôle glycémique optimal (objectif d'HbA1c individualisé, adapté au profil clinique) pour prévenir les décompensations métaboliques et la survenue/progression des complications du diabète.
- Dépister et prendre en charge les éventuels facteurs de risque cardiovasculaire associés (cf [ADA: Standards of Medical Care in Diabetes 2022](#)).
- Dépister et prendre en charge les éventuelles complications du diabète.
- Dépister et assurer le suivi des éventuelles atteintes d'organe concomitantes, spécifiquement associées à certains types de diabète monogénique (en particulier, adénomatose hépatique en cas de MODY-HNF1A).
- Adapter la stratégie thérapeutique et la fréquence de surveillance en fonction de l'âge du patient et du type de diabète monogénique, en évaluant régulièrement l'efficacité et la tolérance des traitements.
- Assurer une éducation thérapeutique et un accompagnement personnalisé permettant l'adhésion du patient aux mesures thérapeutiques et à la surveillance, en veillant à préserver au mieux sa qualité de vie.
- Informer des modalités de transmission aux générations ultérieures et accompagner les démarches de dépistage familial.
- Organiser la transition enfant/adulte (si prise en charge initiale en pédiatrie) et anticiper les situations nécessitant une prise en charge spécifique (grossesse).

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Suivi multidisciplinaire, coordonné entre médecin traitant et médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou en diabétologie pédiatrique, de préférence en lien avec un centre de référence ou de compétence PRISIS (**Annexe 2**).
- Autres médecins spécialistes (ophtalmologue, néphrologue, cardiologue, gynécologue, hépato-gastro-entérologue, pédiatre, obstétricien ...) et professionnels du domaine paramédical (infirmier, diététicien, psychologue, éducateur sportif...) et médico-social impliqués de façon adaptée en fonction de l'évolution de la maladie (éducation thérapeutique, dépistage et prise en charge des complications/anomalies associées, prise en charge médico-sociale).
- Les modalités (intervention des différents professionnels) et la fréquence du suivi dépendent du type de diabète MODY et de la sévérité de la maladie.

5.3 Rythme et contenu des consultations

- A l'inverse du MODY-GCK (hyperglycémie modérée/stable associée à très faible risque de complication), qui nécessite un suivi uniquement annuel, le rythme de suivi des MODY-HNF1A et -HNF4A est identique à celui des autres types de diabète, et doit être adapté à la situation de chaque patient :

- Enfants/adolescents : 3 à 4 visites / an (pédiatre spécialisé en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en lien avec le médecin traitant), incluant un bilan annuel de retentissement du diabète.
 - Adultes : 2 à 4 visites / an (au moins 1 consultation de spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en lien avec le médecin traitant), incluant un bilan annuel de retentissement du diabète.
- Chaque consultation inclut au minimum le suivi de paramètres cliniques (poids/taille, pression artérielle) et du contrôle glycémique par mesure de l'HbA1c et analyse des données d'autosurveillance glycémique, la recherche d'effets indésirables incluant la survenue d'hypoglycémies ou de difficultés d'adhésion du patient à la prise en charge (évaluation du mode de vie, prise des traitements...). Des adaptations thérapeutiques, renforcements éducatifs et/ou modifications du rythme de surveillance peuvent être envisagés si besoin.
 - L'autosurveillance glycémique n'est pas systématique mais est indispensable en cas de traitement pouvant entraîner des hypoglycémies (sulfamides hypoglycémifiants, glinides, insuline), et en cas de traitement associé susceptible de modifier l'homéostasie glycémique (corticoïdes, immunosuppresseurs). Elle repose sur la réalisation de mesures glycémiques capillaires (fréquence à adapter avec chaque patient) ou sur le port d'un dispositif de mesure continue du glucose interstitiel (chez les patients nécessitant une insulinothérapie intensifiée).
 - Le bilan annuel de retentissement comprend un examen clinique complet, un bilan biologique et la réalisation d'examens complémentaires permettant le dépistage ou le suivi des complications du diabète (cf paragraphe ci-dessous).
 - Dans le cas du MODY-HNF1A, la réalisation d'une échographie hépatique est recommandée tous les 3-4 ans, et en cas d'adénomatose hépatique, une prise en charge hépatologique spécialisée sera mise en place.
 - Indépendamment du type de diabète MODY, la grossesse impose une prise en charge spécialisée (programmation de la grossesse, fréquence de suivi et objectifs de contrôle glycémique renforcés : voir **paragraphe 4.5**).

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 MODY-GCK

Un bilan biologique annuel, identique à celui effectué dans le cadre des MODY liés à *HNF1A* et *HNF4A* sera effectué.

Compte-tenu du très faible risque de complication (rares cas de rétinopathie qui restent minimes) associé au MODY-GCK, la réalisation des examens complémentaires peut-être plus espacée (tous les 2 à 5 ans).

5.4.2 MODY-HNF1A et -HNF4A

Sur le plan biologique, devront être systématiquement réalisés :

- Tous les 3 à 4 mois : HbA1c pour suivi du contrôle glycémique.
- Au minimum annuellement, et plus fréquemment si justifié par le contexte clinique (complications/pathologies associées) : créatinine (DFG calculé), enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL, GGT), profil lipidique (cholestérol total, triglycérides,

HDL-cholestérol, LDL-cholestérol), rapport microalbuminurie/créatininurie sur échantillon d'urines (ou protéinurie selon la sévérité de l'atteinte rénale).

Des examens complémentaires sont requis pour le dépistage et le suivi évolutif des complications :

- Fond d'œil ou rétinographie au minimum annuel (à adapter selon le stade de la rétinopathie).
- Bilan cardiovasculaire comportant au minimum un électrocardiogramme de repos annuel.
- Échographie pour l'adénomatose hépatique

Les autres explorations cardiovasculaires (test d'ischémie myocardique, imagerie coronaire, échographie trans-thoracique, écho-doppler artériel) ne sont pas systématiques, leur indication et leur fréquence étant adaptées au contexte clinique (facteurs de risque associés, maladie cardiovasculaire connue).

Annexe 1. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

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

Groupe de travail multidisciplinaire

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

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

► Centre de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS)

Pr Corinne VIGOUROUX

CHU de Paris, Hôpital Saint-Antoine,
AP-HP. Sorbonne Université
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction dirigé par le Pr
Sophie Christin-Maitre
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 PARIS Cedex 12
Tél. : 01 71 97 09 78

► Centres de compétence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS) publiés au [Journal officiel du 15 décembre 2017](#)

Région Hauts-de-France :

Pr Marie-Christine VANTYGHEM

CHU de Lille, Service
d'Endocrinologie-Diabétologie-
Métabolisme-Nutrition
1 Rue Polonovski – 59037 LILLE
Cedex
Tél : 03 20 44 45 44

Pr Laurence KESSLER

CHU de Strasbourg - Hôpital
Civil -
Service d'Endocrinologie,
Diabète et Nutrition
1 place de l'Hôpital BP 426
67091 Strasbourg CEDEX
France
Tél : 03 88 11 60 52

Région Grand Est :

Dr Stéphanie JELLIMANN

CHU de Nancy, Hôpital Brabois
Service d'Endocrinologie -
Diabète – Nutrition
1 Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy
France
Tél : 03 83 15 48 00

Région Bretagne :

Pr Véronique KERLAN

CHU de Brest, Hôpital de la
Cavale Blanche,
Service de Diabétologie,
Endocrinologie et Maladies
Métaboliques
2 avenue Foch
29609 BREST CEDEX
Tél. : 02 98 22 34 97

Pr Brigitte DELEMER

CHU de Reims, Hôpital Robert
Debré,
Service d'Endocrinologie,
Diabétologie et Nutrition
1 Rue du Général Koenig
51092 Reims CEDEX France
Tél : 03 26 78 71 59

Dr Sylvie NIVOT-ADAMIAK

CHU Rennes - Hôpital Sud -
Endocrinologie Pédiatrique
16 Bd de Bulgarie
35033 Rennes CEDEX 2 France
Tél : 02 99 26 71 34

Région Normandie :

Pr Gaëtan PREVOST

CHU Rouen, Service
d'Endocrinologie, Diabète et
Maladies Métaboliques
1 Rue de Germont
76031 ROUEN CEDEX France
Tél. : 02 32 88 90 81

Région Île-de-France :

Dr Danièle DUBOIS- LAFORGUE

AP-HP Hôpital Cochin site Port-
Royal
Service de Diabétologie
123 Boulevard de Port-Royal
75014 Paris
Tél. : 01 58 41 21 57

Pr Jean-François GAUTIER

APHP - Hôpital Lariboisière –
Service de Diabétologie
2, rue Ambroise Paré
75010 PARIS France
Tél. : 01 49 95 65 65

Pr Agnès HARTEMANN

APHP – Hôpital Pitié Salpêtrière,
Service de Diabétologie
47-83 Boulevard de l'Hôpital
75651 Paris CEDEX 13 France
Tél. : 01 42 17 78 32

Pr Jacques BELTRAND

APHP - Hôpital Necker-Enfants
Malades -
Unité d'Endocrinologie,
Diabétologie et Gynécologie
pédiatriques
149 rue de Sèvres 75743 Paris
CEDEX 15 France
Tél. : 01 44 49 48 34

Pr Jean-Claude CAREL

APHP - Hôpital Robert Debré -
Service d'Endocrinologie et
Diabétologie pédiatriques,
48 boulevard Sérurier
75935 Paris CEDEX 19 France
Tél. : 01 40 03 53 03

Région Pays de la Loire :

Dr Sabine BARON

CHU Nantes - Hôpital Enfant -
Adolescent
Clinique médicale pédiatrique -
Centre d'Endocrinologie
pédiatrique
7 quai Moncoussu
44093 NANTES CEDEX 1
FRANCE
Tél. : 02 40 08 34 90

Pr Patrice RODIEN

CHU d'Angers, Département
d'Endocrinologie-Diabétologie et
Nutrition
4 rue Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9
FRANCE
Tél. : 02 41 35 34 31

Région Nouvelle-Aquitaine :

Pr Vincent RIGALLEAU

CHU Bordeaux - Hôpital Haut
Lévêque - Unité d'Endocrinologie
Adulte
1 Avenue Magellan 33604
Pessac France
Tél. : 05 57 65 60 79

Région Auvergne-Rhône-Alpes:

Pr Igor TAUVERON

CHU de Clermont-Ferrand -
Hôpital Gabriel Montpied
Endocrinologie Diabète et
Maladies Métaboliques
58 rue Montalembert
63003 CLERMONT-FERRAND
CEDEX 1
FRANCE
Tél. : 04 73 75 15 33

Pr Marc NICOLINO

CHU de Lyon HCL - GH Est-
Hôpital Femme Mère Enfant
Service d'Endocrinologie et de
Diabétologie pédiatriques et
Maladies héréditaires du
métabolisme
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX France
Tél. : 04 72 12 95 25

Pr Natacha GERMAIN

CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord

Service d'Endocrinologie - Diabète et Maladies métaboliques

Avenue Albert Raimond
42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ France
Tél. : 04 77 12 77 27

Région Provence-Alpes-Côte d'Azur :**Pr Thierry BRUE**

CHU Marseille, Hôpital de la Conception
Service d'Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques
147 boulevard Baille
13005 MARSEILLE
Tél. 04 91 38 35 00

Région Occitanie :**Pr Pierre GOURDY**

Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil

Service de Diabétologie, maladies métaboliques et nutrition

1 Avenue du Pr Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE CEDEX 9
France
Tél : 05 61 32 37 40

Outre-Mer :**Pr Estelle NOBECOURT**

CHU de la Réunion - GH Sud Réunion - Saint-Pierre ; Service d'Endocrinologie et de Diabétologie
BP 350
97448 SAINT-PIERRE CEDEX
France
Tel. : 262 (0)262 35 91 63

► Associations de patients**Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD)**

<https://www.ajd-diabete.fr/>

contact : ajd@ajd-educ.org

Fédération Française des Diabétiques

<https://www.federationdesdiabetiques.org/>

contact : federation@federationdesdiabetiques.org

l'Association des femmes diabétiques

<https://www.femmesdiabetiques.com/>

contact : <https://www.federationdesdiabetiques.org/formulaire-je-contacte-la-federation>

téléphone : 01 40 09 24 25

► **Informations générales :**

Portail des maladies rares et des médicaments orphelins :

<http://www.orpha.net>

Filière Maladies Rares Endocriniennes :

<http://www.firendo.fr/>

Haute autorité de Santé :

<https://www.has-sante.fr/>

Société Française d'Endocrinologie:

<http://www.sfendocrino.org/>

Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique :

<https://www.sfedp.org/>

Société Francophone du Diabète :

<https://www.sfdiabete.org/>

Centre de référence maladies rares PRISIS

<https://endocrino-sat.aphp.fr/prisis/>

Annexe 3. Arbre décisionnel pour le diagnostic génétique des diabètes monogéniques de type MODY

Plus d'information sur [ORPHANET](#)

ARBRE DECISIONNEL

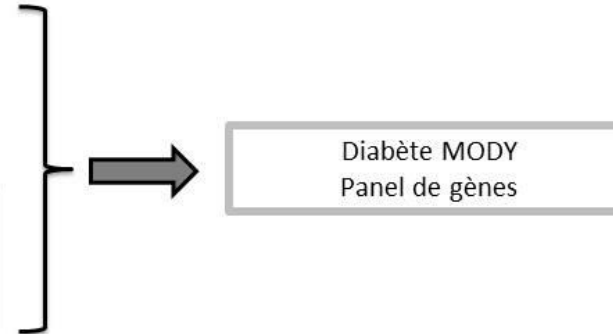
Diabète avant l'âge de 40 ans

Phénotype DT1, mais avec:

AutoAc négatifs (< 5 ans du diagnostic)
Peptide C conservé (> 3 ans du diagnostic)
ATCD familiaux ≥ 2 générations
Complications au diagnostic

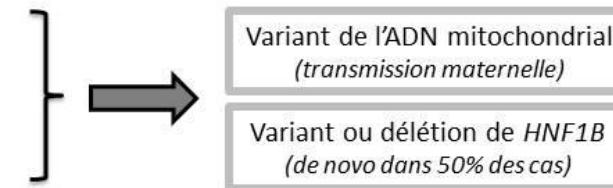
Phénotype DT2, mais avec:

Pas de syndrome métabolique
ATCD familiaux de diabète précoce/sans obésité
Très bonne sensibilité aux sulfamides hypoglycémiantes
Complications sévères au diagnostic



Diabète syndromique

Surdité
Néphropathie non liée au diabète
Kystes rénaux
Troubles neuropsychiatriques



Hyperglycémie mod eree à jeun

Stable dans le temps
ATCD familiaux ≥ 2 générations
Pas de syndrome métabolique



Annexe 4. Caractéristiques des trois gènes principaux impliqués dans les diabètes monogéniques de type MODY

Gène	Prévalence* des variants dans les MODY	Circonstances du diagnostic	Histoire familiale	Atteintes associées extra-pancréatiques	Intérêt du diagnostic génétique
GCK	20 -60 %	Examen systématique Diabète gestationnel	Oui, la pénétrance est complète : hyperglycémie modérée à jeun systématique Diagnostic dans l'enfance mais peut être méconnu (découverte tardive)	Aucune	Aucun traitement nécessaire en dehors de la grossesse et de facteurs de risque associés
HNF1A	20 -35%	Examen systématique Diabète gestationnel Décompensation aiguë	Oui, la pénétrance augmente avec l'âge Diagnostic en post-pubertaire, âge médian 20 ans	Adénomes hépatiques (rare)	Bonne sensibilité aux sulfamides hypoglycémiants et aux glinides
HNF4A	10 -15%	Idem MODY-HNF1A Macrosomie et hyperinsulinisme néonatal transitoire	Oui, la pénétrance augmente avec l'âge Diagnostic en post-pubertaire, âge médian 25 ans	Tubulopathie de Fanconi (rare)	Bonne sensibilité aux sulfamides hypoglycémiants et aux glinides

* la variabilité de la prévalence observée dans les différentes cohortes est liée à la proportion de cas pédiatriques et/ou adultes analysée.

Références bibliographiques

- American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S114-S119
- Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med*. 2017; 15(1):213
- Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1346-E1351
- Bitterman O, Giuliani C, Festa C, Napoli A. Glucokinase Deficit Prevalence in Women With Diabetes in Pregnancy: A Matter of Screening Selection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:268
- Broome DT, Tekin Z, Pantalone KM, Mehta AE. Novel Use of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in HNF4A-MODY. *Diabetes Care*. 2020;43(6):e65
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-11
- Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(1): 82-89
- Carmody D, Naylor RN, Bell CD, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):703-8
- Caswell RC, Snowsill T, Houghton JAL, et al. Noninvasive Fetal Genotyping by Droplet Digital PCR to Identify Maternally Inherited Monogenic Diabetes Variants. *Clin Chem*. 2020;66(7):958-965.
- Chakera AJ, Hurst PS, Spyer G, et al. Molecular reductions in glucokinase activity increase counter-regulatory responses to hypoglycemia in mice and humans with diabetes. *Mol Metab*. 2018;17:17-27
- Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5): 1230-1236
- Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*. 2015; 38 (7):1383-1392.
- Christensen AS, et al. GIP and GLP-1 Potentiate Sulfonylurea-Induced Insulin Secretion in Hepatocyte Nuclear Factor 1 α Mutation Carriers. *Diabetes*. 2020;69 (9):1989-2002
- Christensen AS, Hædersdal S, Støy J, et al. Efficacy and Safety of Glimepiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial

(GLIMLINA). *Diabetes Care*. 2020; 43(9): 2025-2033

Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671-1693

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

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

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

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

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

Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause

transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood [published correction appears in *Diabetes*. 2008 Feb;57(2): 523] *Diabetes*. 2007;56(7): 1930-1937

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

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

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

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

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

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

- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4):467-473
- Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2017; 60(4):625-635
- Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, et al. Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients. *Diabet Med*. 2014;31(11):1357-1362
- Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush Diabetes): an Emerging Worldwide Clinically Important Entity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):120
- Locke JM, Dusatkova P, Colclough K, et al. Association of birthweight and penetrance of diabetes in individuals with HNF4A-MODY: a cohort study. *Diabetologia*. 2022;65(1):246-249
- Mirshahi UL et al. The penetrance of age-related monogenic disease depends on ascertainment context doi: 10.1101/2021.06.28.21259641
- Murphy R, Turnbull DM, Walker M, Hattersley AT. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med*. 2008;25(4):383-399
- Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young--type 2 and type 3. *Diabetes*. 2014;63(8):2838-44
- Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, et al. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care*. 2022; 45(3):642-649
- Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118
- Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005; 48(5):878-885
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275-1281
- Perge K, Nicolino M. Variable phenotypes of individual and family monogenic cases with hyperinsulinism and diabetes: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Aug 23
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10):4055-4062
- Pontoglio M, Prié D, Cheret C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000; 1(4):359-365
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence

- variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424
- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, et al. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2020;43(12):3117-3128
- Rudland VL, Price SAL, Hughes R, et al. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(6):E18-E52
- Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Bellanné-Chantelot C. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes.* 2022;71(3):578-584
- Semple RK et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest.* 2009 Feb;119(2):315-22
- Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med.* 2009;26 (4): 437-441
- Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia.* 2017;60(4):609-612
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010;53(12):2504-2508
- Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al. Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1017-1025
- Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med.* 2010;27(2):157-161
- Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA.* 2014;311(3): 279-286
- Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One.* 2013;8(6): e65326
- Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005;28(7): 1751-1756
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia.* 2014; 57(1):54-56
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* 2002;45(3): 427-435

Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1206-1212

Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care*. 2006;29(2):189-94

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

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

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

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