



**HAL**  
open science

# Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 (MODY5) chez l'enfant et l'adolescent : analyse de 2 familles et revue de la littérature

Adeline Boucheron

► **To cite this version:**

Adeline Boucheron. Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 (MODY5) chez l'enfant et l'adolescent : analyse de 2 familles et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01084392

**HAL Id: dumas-01084392**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01084392>**

Submitted on 19 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2013

N°81

*Maturity Onset Diabetes of the Young type 5  
(MODY5) chez l'enfant et l'adolescent  
Analyse de 2 familles et revue de la littérature*

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par **Boucheron, Adeline**

Née le 5 octobre 1984 à *Rueil Malmaison*

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de  
Paris Descartes,  
le 24 juin 2013

Dirigée par M. le Professeur Robert, Jean Jacques

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Polak, Michel ..... Président

M. Le Professeur Salomon, Rémi ..... Membre

M. Le Docteur Beltrand, Jacques ..... Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

# REMERCIEMENTS

## **Au Professeur Michel POLAK, président du jury**

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de mon plus profond respect. J'ai passé dans votre service d'Endocrinologie Diabétologie pédiatrique, parmi les meilleurs moments de ma formation.

## **Au Professeur Jean Jacques ROBERT, mon directeur de thèse**

Merci de vos nombreux conseils, de votre disponibilité et de votre patience sur le long chemin de la rédaction de cette thèse.

## **Au Professeur Rémi SALOMON**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail en faisant partie de ce jury. J'ai été très heureuse d'avoir eu la chance de travailler dans votre service pendant mon dernier semestre d'internat.

## **Au Docteur Jacques BELTRAND**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail en faisant partie de ce jury. Merci de m'avoir proposé et d'avoir cru en moi pour débiter ton projet de recherche.

Aux Professeur Carel et Timsit qui m'ont permis d'inclure leurs patients dans ce travail.

Aux Professeurs et Docteurs qui ont encadré ma formation d'interne, m'ont enseigné leur savoir et transmis leur passion de soigner les enfants. Soyez assurés de mon plus profond respect.

A mes parents et à mes frères, pour leur amour et leur soutien depuis toujours.

A tous mes co-internes sans qui ces 4 années n'auraient pas été pareilles. Vous avez tous été d'un soutien exceptionnel dans ce parcours et je suis fier d'avoir pu travailler avec vous.

Mais surtout à celles qui sont devenues bien plus que des co-internes : Sophie, Fleur, Perrine, Anne, Lisa, Stéphanie, Doriane.

A Marie, Nelly, Vanessa, Claire, Wulfran, René, Simon pour leur amitié née sur les bancs de la fac et qui a su résister ces dernières années à nos emplois du temps surchargés.

A Morgane et Nicolas, pour être toujours là depuis 17 ans.

A Christophe, pour ton amour, ton soutien, ta patience et pour avoir été à mes côtés dans les moments de joies et de doutes au cours de ces longues années d'étude.

# SOMMAIRE

ABREVIATIONS .....	5
I. INTRODUCTION.....	6
II. LES DIABETES DE TYPE MODY .....	8
1. Généralités.....	8
2. Rôle régulateur des gènes du MODY dans l'homéostasie glycémique .....	11
3. Causes les plus fréquentes.....	13
Le MODY 2 .....	13
Le MODY 3 .....	13
III. MODY 5 (Mutation de HNF-1 $\beta$ ) .....	15
1. HNF-1 $\beta$ : du gène à la protéine .....	15
2. Expression .....	16
3. Transmission - mutations .....	17
4. Malformations .....	18
Pancréas.....	18
Rein .....	20
Foie.....	21
Organes génitaux.....	21
Retard psychomoteur.....	21
IV. CASE REPORTS .....	22
1. Famille 1.....	22
2. Famille 2.....	24
V. REVUE DE LA LITTERATURE.....	28
1. Transmission .....	28
2. Diabète .....	28
3. Malformations associées .....	30
Pancréas.....	30
Reins.....	31
Hépatiques.....	32
Organes génitaux.....	32
Retard psychomoteur.....	32
VI. DISCUSSION .....	34
VII. CONCLUSION .....	38
VIII. BIBLIOGRAPHIE .....	39
ANNEXE 1: Etiologic classification of diabetes mellitus .....	45
ANNEXE 2: Revue de la littérature.....	46

## **ABREVIATIONS**

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

CGH array : Comparative genomic hybridization array

G6P : Glucose-6-phosphate

HGIV : Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HNF : Hepatocyte nuclear factor

HTA: Hypertension artérielle

MODY: Maturity onset diabetes of the young

NgN3 : Neurogenin 3

SA : Semaines d'aménorrhée

## I. INTRODUCTION

C'est dans les années 60 qu'est décrit pour la première fois, chez des patients apparentés au 1<sup>er</sup> degré, une forme particulière de diabète, distincte des deux grands types de diabète, insulino-dépendant du jeune dénommé ultérieurement type 1, et non insulino-dépendant de l'adulte devenu type 2, survenant chez des enfants, des adolescents ou des jeunes adultes non obèses. Celui-ci est caractérisé par la survenue chez des sujets jeunes (avant 25 ans) mais est plus proche par son caractère non cétosique et sur le plan thérapeutique du diabète de l'adulte que du diabète insulino-dépendant du jeune [1]. L'acronyme MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) a été utilisé pour la première fois en 1975 par Tattersall et Fajans, dans leur article «A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people » pour décrire ce diabète à caractère familial [2]. Dans la première classification de l'American Diabetes Association, en 1979, le MODY était un sous-type du diabète de type 2, ayant la particularité d'avoir un début précoce, souvent avant 25 ans et une transmission autosomique dominante. Il est maintenant clairement défini que le diabète MODY est un groupe de diabètes monogéniques dus à des défauts primaires de la sécrétion d'insuline. La classification des diabètes selon l'American Diabetes Association a ainsi été modifiée en 1998, classant le MODY dans « Autres types de diabètes », sous-groupe : « Genetic defects of  $\beta$ -cell function » (Annexe 1). L'identification progressive des causes génétiques a bien montré l'importance de diagnostiquer précisément ces diabètes, le phénotype clinique, les signes associés, l'évolution et le traitement pouvant être très différents selon le génotype. Il est donc important de connaître à la fois cette entité clinique pour poser les indications de l'analyse génétique de façon appropriée, et son hétérogénéité pour assurer la meilleure prise en charge possible des patients.



La 5<sup>ème</sup> cause génétique de diabète MODY identifiée, MODY 5, regroupe les mutations du gène codant pour le facteur de transcription Hepatocyte Nuclear Factor -1 bêta (HNF-1 $\beta$ ). La première publication d'une mutation HNF-1 $\beta$  a été effectuée en 1997 dans une famille japonaise dont 5 membres appartenant à 3 générations avaient un diabète de type MODY. La mutation était une mutation non-sens R177X. Dans cette famille, deux cas avaient un diabète de début précoce entre 10 et 15 ans [3]. Les mutations HNF-1 $\beta$  sont bien connues pour être responsables de manifestations rénales, mais les manifestations extra rénales, comme le diabète, le sont moins, surtout chez l'enfant. Le diabète des patients qui ont une mutation HNF-1 $\beta$  est rarement isolé et souvent précédé par l'atteinte rénale. Il survient le plus souvent après l'âge de 18 ans et le diagnostic étiologique peut ne pas être évoqué devant un diabète de début précoce. Sa physiopathologie est encore incomplètement comprise.

L'objectif de ce travail, à partir de la description de deux familles chez lesquelles un diabète dû à une mutation HNF-1 $\beta$  s'est révélé dans l'enfance, est de faire le point sur les cas de diabète MODY 5 décrits chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, leur présentation clinique, la prise en charge thérapeutique et les pathologies associées.

## **II. LES DIABETES DE TYPE MODY**

### **1. Généralités**

Le diabète de type MODY est la forme la plus fréquente des diabètes monogéniques. Il compte environ 2 à 5% des diabètes dans le monde. En Europe, il représente 1 à 2 % des diabètes et 2 à 5% des diabètes de type 2. Il est probablement sous estimé car souvent confondu avec le diabète de type 1 ou de type 2 [4].

Actuellement, les MODYs sont numérotés selon l'ordre chronologique des découvertes génétiques, mais les classifications actuelles sont sujettes à des changements ultérieurs en fonction de l'identification de l'ensemble des gènes impliqués et des mécanismes physiopathologiques. L'identification des causes génétiques de MODY a permis de montrer que le défaut de la sécrétion d'insuline avait des mécanismes, une sévérité, ainsi qu'une expression clinique variables selon le gène concerné. Tous les gènes du MODY ne sont pas encore identifiés. Actuellement, 11 sous-types de MODY ont été décrits. Les 6 premières formes de MODY représentent environ 80% de l'ensemble des MODYs (Tableau 1) [5, 13].

	<b>MODY-1</b>	<b>MODY-2</b>	<b>MODY-3</b>	<b>MODY-4</b>	<b>MODY-5</b>	<b>MODY-6</b>	<b>MODY-X</b>
<b>Locus</b>	20q	7p	12q	13q	17cen-q21.3	2q32	?
<b>Gène</b>	<i>HNF-4α</i>	<i>Glucokinase</i>	<i>HNF-1α</i>	<i>IPF-1</i>	<i>HNF-1β/TCF2</i>	<i>Neuro-D1/β2</i>	?/hétérogène?
<b>Fonction</b>	Récepteur nucléaire orphelin	Enzyme de phosphorylation du glucose	Facteur de transcription à homéodomaine	Facteur de transcription à homéodomaine	Facteur de transcription à homéodomaine	Facteur de transcription hélice-boucle-hélice	
<b>Gènes cibles connus</b>	<i>Glut2, L-PK, 1,3-BGD, AldoB, HNF-1α</i>	–	<i>Glut2, L-PK, Insuline, NBAT, PCD/DCoH, HNF-4α, IPF-1, Neuro-D1, SGLT2</i>	<i>Glucokinase, IAPP, Glut2, insuline, HNF-4α,</i>	<i>Insuline, HNF-4α</i>	<i>Insuline</i>	–
<b>Distribution (% des familles MODY)</b>	Rare	(10 % - 63 %)*	(21 % - 64 %)*	Rare	Fréquente ?	Rare	(16 % - 45 %)
<b>Âge au diagnostic</b>	Post-pubertaire	Enfance	Post-pubertaire	Post-pubertaire	Post-pubertaire	Post-pubertaire	Hétérogène ?
<b>Défaut primaire</b>	Pancréas/foie	Pancréas/foie	Pancréas/reins/autres ?	Pancréas/autres ?	Pancréas/reins/foie/système génital	Pancréas/autres ?	Pancréas/hétérogène?
<b>Phénotypes associés</b>		Poids de naissance diminué	Tm rénal de glucose diminué Seuil de glucosurie diminué		Anomalies morphologiques rénales, insuffisance rénale, atrophie pancréatique, anomalies génitales		
<b>Sévérité du diabète</b>	Sévère	Modérée	Sévère	Modérée ?	Sévère	Sévère ?	Modérée/hétérogène?
<b>Complications du diabète</b>	Fréquentes	Rares	Fréquentes	Rares	?	?	?

**Tableau 1** : Interaction génotype/phénotype MODY – G.Velho ; Médecine Sciences, 2003; 19:854-859

Cinq nouvelles causes génétiques beaucoup plus rares de MODY, faisant partie des MODY-X dans le Tableau 1, ont été identifiées récemment (Tableau 2). Comme les précédents, ces gènes ont des fonctions et des rôles variables [6-8]. On retrouve ainsi des mutations de deux gènes codant pour un facteur de transcription : Kruppel-like factor 11 (KLF11, MODY 7) qui joue un rôle dans la différenciation et la fonction des cellules bêta [9,10] et PAX4 (MODY 9) qui intervient dans la multiplication et la maturation des cellules bêta [11]; mais également des mutations dans le gène CEL (Carboxy Ester Lipase) codant pour une glycoprotéine sécrétée par le pancréas qui joue un rôle dans l'hydrolyse et l'absorption du cholestérol et des vitamines liposolubles (MODY 8, également nommé syndrome diabète et insuffisance pancréatique exocrine ou DPED) [12].

	<b>MODY-7</b>	<b>MODY-8</b>	<b>MODY-9</b>	<b>MODY-10</b>	<b>MODY-11</b>
<b>Locus</b>	2p25	9q34.3	7q32	11p15.5	8p23-22
<b>Gene</b>	KLF11	CEL	PAX 4	INS	BLK
<b>Fonction</b>	Facteur de transcription	Glycoprotéine Catalyse absorption lipides et vitamines	Facteur de transcription	Gène de l'insuline	Enzyme Tyrosine Kinase
<b>Gènes cibles connus</b>	Insuline, PDX1	-	Insuline, Id2	-	
<b>Distribution (% famille MODY)</b>	<1%	Rares	<1%	<1%	<1%
<b>Age au diagnostic</b>	Adolescence	Adulte jeune	Adulte	Adolescence	Adulte

**Tableau 2 :** Génotype des MODY 7 à 11

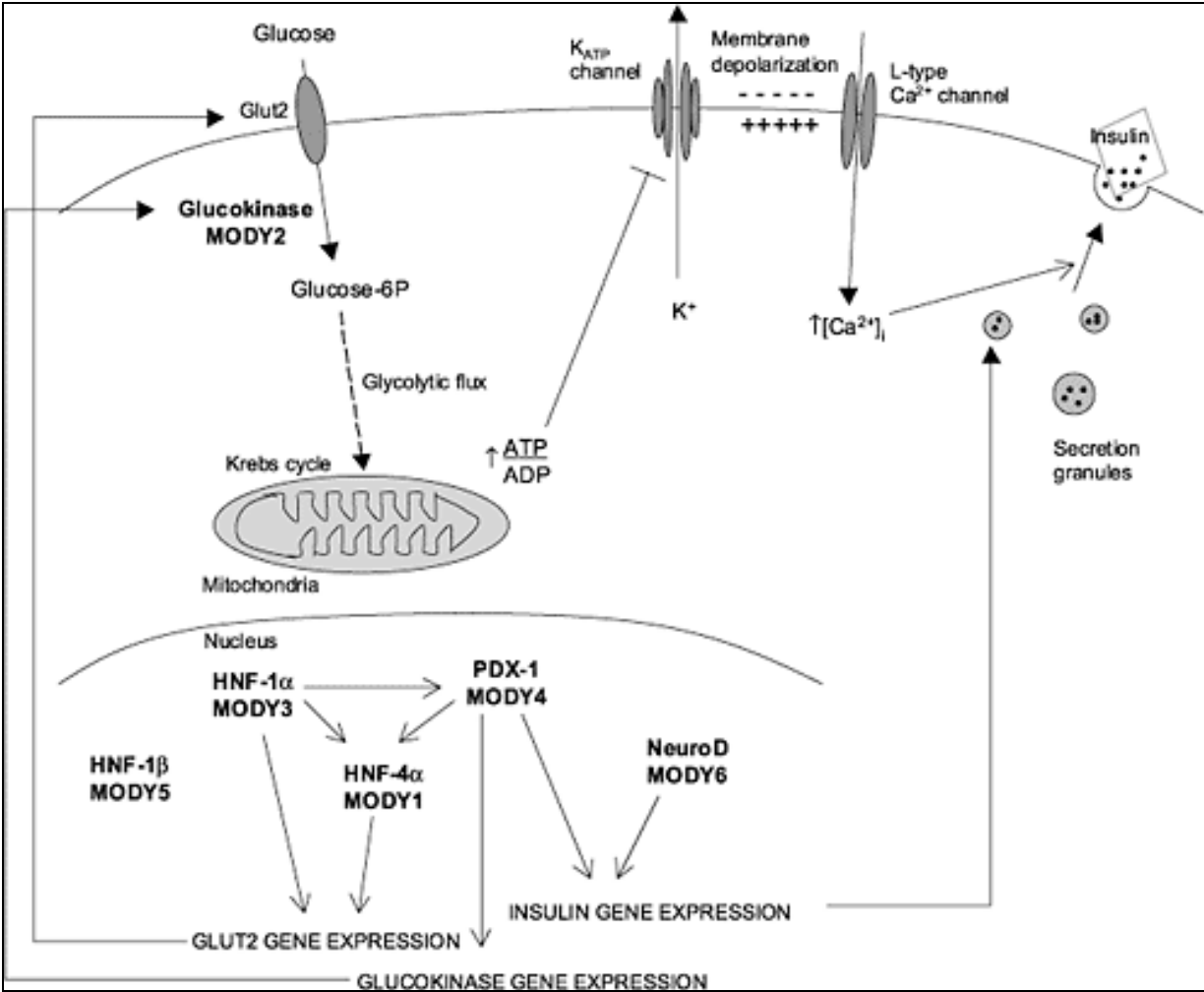
## 2. Rôle régulateur des gènes du MODY dans l'homéostasie glycémique

Dans les 6 formes les plus connues de MODY, cinq des gènes codent pour des facteurs de transcription (MODY 1, 3, 4, 5 et 6) exprimés dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques [14]. Le MODY 2 est, quant à lui, dû à des mutations du gène de l'enzyme glucokinase. Chacun de ces gènes a un rôle dans la régulation de l'homéostasie glycémique (Figure 1). La glucokinase catalyse le transfert du phosphate de l'ATP au glucose pour former le Glucose-6-Phosphate (G6P). La consommation du G6P entraîne une augmentation de l'ATP intracellulaire qui va provoquer la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (canaux  $K_{ATP}$ ), entraînant l'hyperpolarisation de la membrane et l'entrée de calcium dans la cellule bêta pour aboutir à la libération de l'insuline.

Les facteurs de transcription agissent sur le fonctionnement de la cellule bêta à différents niveaux : soit sur l'entrée du glucose dans la cellule via leur action sur le gène du transporteur de glucose GLUT2 (HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ , PDX-1) ; soit sur des enzymes de la glycolyse : glucokinase (PDX-1), pyruvate-kinase (HNF-1 $\alpha$ ) ; soit directement sur l'expression du gène de l'insuline (PDX-1, neuro-D1, HNF-1 $\alpha$ ). Ainsi, les souris KO HNF-1 $\alpha$  ont un défaut de sécrétion d'insuline et de concentration intracellulaire de calcium après stimulation par des substances nutritives sécrétagogues comme le glucose. En effet, le flux de glucose entrant dans la glycolyse est réduit (action sur le gène GLUT2), entraînant un défaut de génération d'ATP en réponse au glucose et empêchant la fermeture des canaux  $K_{ATP}$  donc la dépolarisation de la membrane et l'entrée de calcium dans la cellule.

De plus, les facteurs de transcription interagissent les uns sur les autres formant un réseau complexe dans la régulation des gènes impliqués dans le contrôle glycémique. En effet, HNF-1 $\alpha$  possède des sites de liaison pour HNF-4 $\alpha$  qui ainsi régule son expression. La présence d'HNF-4 $\alpha$  est indispensable pour l'activité d'HNF-1 $\alpha$  in vivo et in vitro. Inversement, un second promoteur d'HNF-4 $\alpha$  possède des sites de liaison pour HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$  et PDX-1.

Par ailleurs, le promoteur d' HNF-1 $\beta$  contient des sites conservés de liaison pour les facteurs de transcription HNF-4 $\alpha$ , AP1, HNF-3 [15,16].



**Figure 1:** Model of a pancreatic beta cell and the proteins implicated in maturity-onset diabetes of the young. ATP, adenosine triphosphate; HNF, hepatocyte nuclear factor, PDX, insulin promoter factor. (From Parrizas.M Drug News Perspect 2002;15:338-350)

### **3. Causes les plus fréquentes**

#### **Le MODY 2**

Les mutations du gène de la glucokinase représentent la cause la plus fréquente de MODY en France (50% des cas). Les mutations de la glucokinase entraînent un déficit fonctionnel total de l'activité enzymatique mais le caractère hétérozygote de la mutation maintient une activité dans la cellule, résultant en une réduction de la phosphorylation et donc une simple diminution de la libération d'insuline par les cellules bêta.

Le plus souvent de découverte fortuite, le MODY 2 se caractérise par une hyperglycémie à jeun (entre 5,5 et 8,5 mmol/l) persistante et stable pendant des mois et des années, avec une HbA1c modérément élevée (aux alentours de 6,5%, maximum 8%). Au cours de l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO), la montée de la glycémie est faible (<3,5mmol/l). La transmission est autosomique dominante à pénétrance complète. Les complications micro- ou macrovasculaires sont rares. Aucun traitement n'est nécessaire à l'âge pédiatrique [18-20].

#### **Le MODY 3**

Les mutations du gène HNF-1 $\alpha$  représentent en France environ 20 à 30% de l'ensemble des MODYs, tandis qu'elles en sont la cause la plus fréquente (65% des cas) au Royaume-Uni.

De découverte fortuite dans 70% des cas et secondaire à une décompensation métabolique non cétosique dans une minorité des cas, une mutation HNF-1 $\alpha$  doit être suspectée devant un tableau associant : un diabète de début précoce, non insulino-dépendant, équilibré avec de faibles doses d'insuline, la présence de Peptide C, une histoire familiale de diabète avant 40 ans chez les apparentés du 1<sup>er</sup> et/ou 2<sup>ème</sup> degré dans au moins deux générations. A un stade précoce, l'HGPO montre une montée importante de la glycémie (> 5 mmol/l). La glycosurie est souvent retrouvée pour une glycémie relativement normale car ces patients ont un seuil rénal abaissé [20]. De plus, ce diabète a une sensibilité marquée aux sulfonylurées qui peut

être responsable d'hypoglycémies [21]. La plupart des patients ont besoin d'un traitement pharmacologique (sulfonylurée ou insuline) car l'équilibre glycémique se détériore progressivement avec l'âge et le risque de complications micro- et macrovasculaires est très élevé [22].

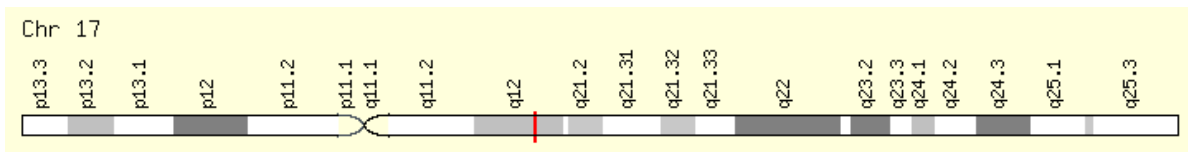


### III. MODY 5 (Mutation de HNF-1 $\beta$ )

Les mutations du gène HNF-1 $\beta$  (ou TCF2) sont la cause d'une forme de MODY, le type 5, également nommé syndrome RCAD (Renal Cyst And Diabetes) du fait de la forte prévalence du phénotype rénal. Cette forme est caractérisée par une variabilité phénotypique comprenant un diabète, des malformations du pancréas, des malformations rénales et une néphropathie progressive non diabétique, des malformations génitales et des anomalies des enzymes hépatiques.

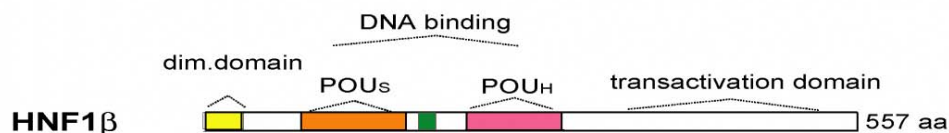
#### 1. HNF-1 $\beta$ : du gène à la protéine

Le gène HNF-1 $\beta$  est localisé sur le bras long du chromosome 17, en 17q12. D'une taille de 58 663 paires de bases, il comporte 9 exons (Figure 2).



**Figure 2** : Localisation du gène HNF1B en 17q12

Il code une protéine de 557 acides aminés appartenant à la famille des homéoprotéines. Sa structure comprend 3 régions : une région de dimérisation N-terminal, une région de liaison à l'ADN (= homéodomaine ou POU-domaine) et une région de transactivation C-terminale. La région de liaison à l'ADN est composée de 2 domaines : un domaine spécifique (POUs) et un domaine conservé (POU<sub>H</sub>) (Figure 3).

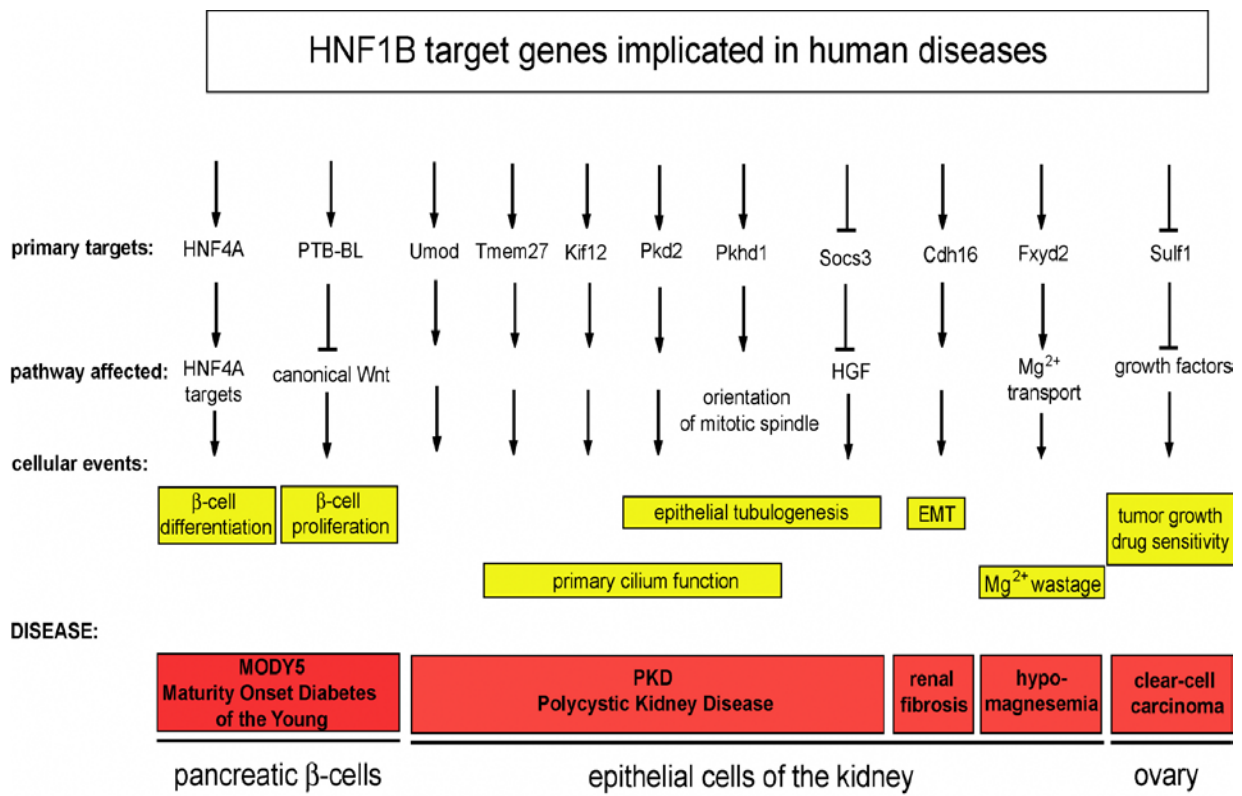


**Figure 3** : Structure de la protéine HNF1B

HNF-1 $\beta$  se lie à l'ADN soit sous forme d'homodimère, soit sous forme d'hétérodimère avec HNF-1 $\alpha$ , avec qui il présente de nombreuses homologies de forme.

## 2. Expression

HNF-1 $\beta$  est un facteur de transcription essentiel pour la survie embryologique. Des modèles animaux ont montré que l'expression de HNF-1 $\beta$  est précocement dans le développement embryonnaire de la souris, et est nécessaire pour la différenciation de l'endoderme viscéral. Ainsi, des embryons de souris Knock-out pour HNF-1 $\beta$  meurent 6,5 à 7 jours après la conception, sans développement d'endoderme viscéral ou pariétal [23,24]. Dans les modèles adultes, HNF-1 $\alpha$  et HNF-1 $\beta$  sont exprimés dans les reins, le foie, le pancréas, l'estomac et le tube digestif. HNF-1 $\beta$  est exprimé seul dans les poumons, le thymus et les gonades [25-27]. HNF-1 $\beta$  est un facteur de transcription qui joue un rôle dans la régulation de nombreux gènes tissu-spécifiques (Figure 4).

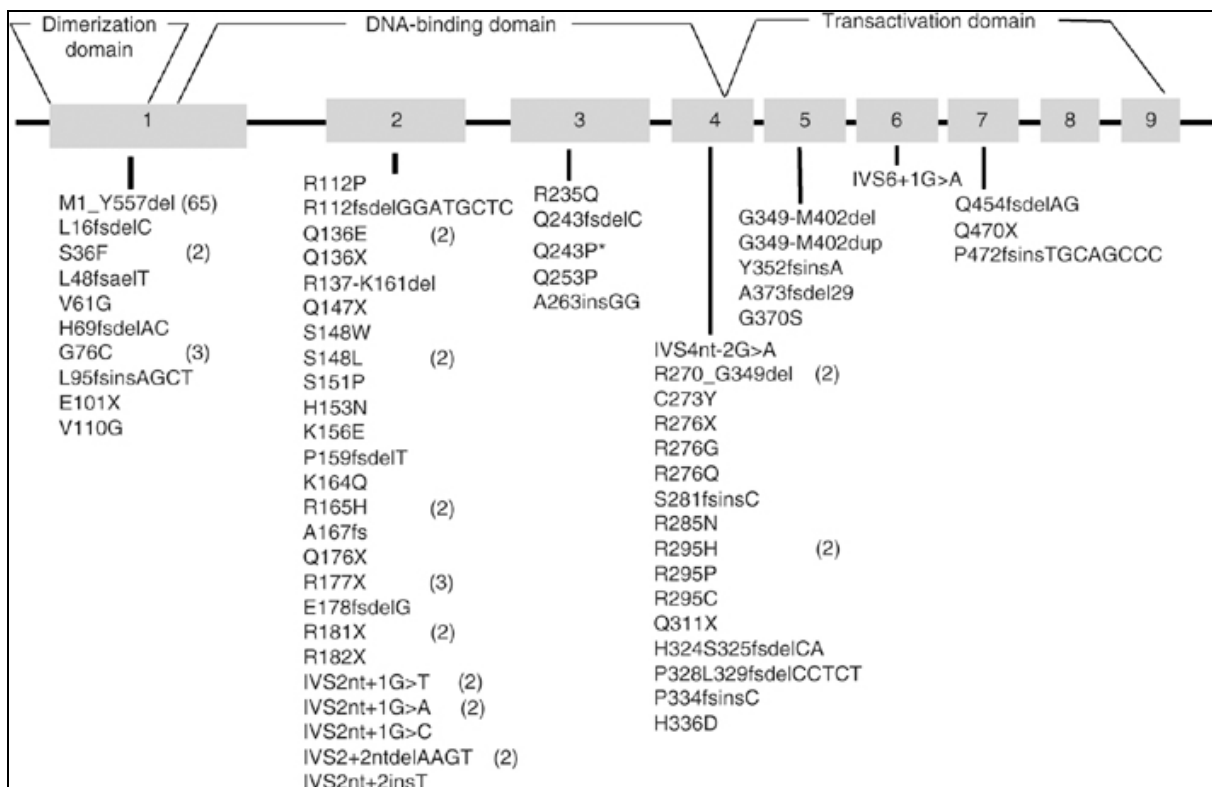


**Figure 4 :** HNF-1  $\beta$  et gènes cibles

### 3. Transmission - mutations

La transmission est autosomique dominante, à pénétrance incomplète. Le phénotype varie entre les membres d'une même famille et entre familles pour une même mutation.

Les mutations prédominent sur les 4 premiers exons. Les exons 1-4 encodent les domaines de dimérisation et de liaison à l'ADN de HNF-1 $\beta$ . Les mutations dans ces domaines altèrent la capacité à faire des hétéro/homodimères ou modifie la séquence de liaison à l'ADN, entraînant une réduction de l'activité transcriptionnelle [28]. Tous les types de mutations, substitution (faux-sens, non-sens), insertions, délétions, ont été décrites. La plupart des mutations sont isolées mais il existe une zone mutationnelle importante au site d'épissage de l'intron 2 (Figure 5).

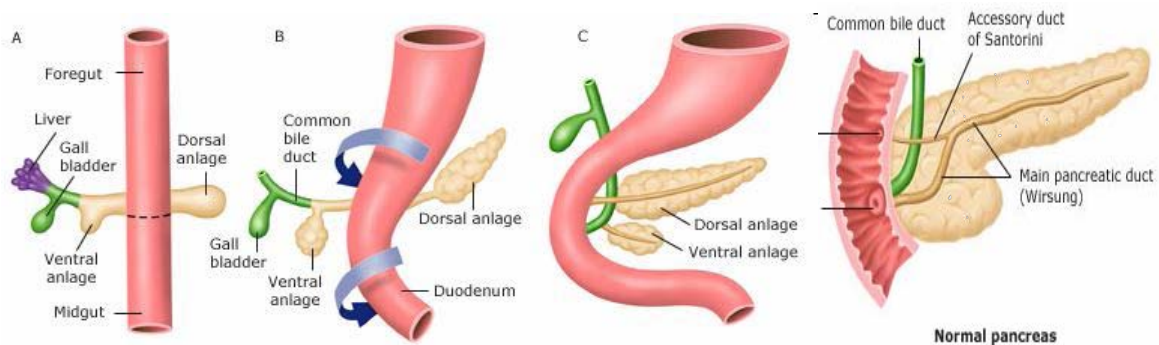


**Figure 5** : Mutations dans le gène HNF-1 $\beta$  (Christie P Thomas and al Kidney International 2008; 74:1094-1099)

## 4. Malformations

### Pancréas

Le pancréas naît de l'endoderme de l'intestin primitif comme un bourgeon dorsal et ventral qui par la suite fusionne pour former un seul organe. Le bourgeon dorsal donne naissance au corps, à la queue et à une partie de la tête, tandis que le bourgeon ventral forme la partie postérieure de la tête (Figure 6).

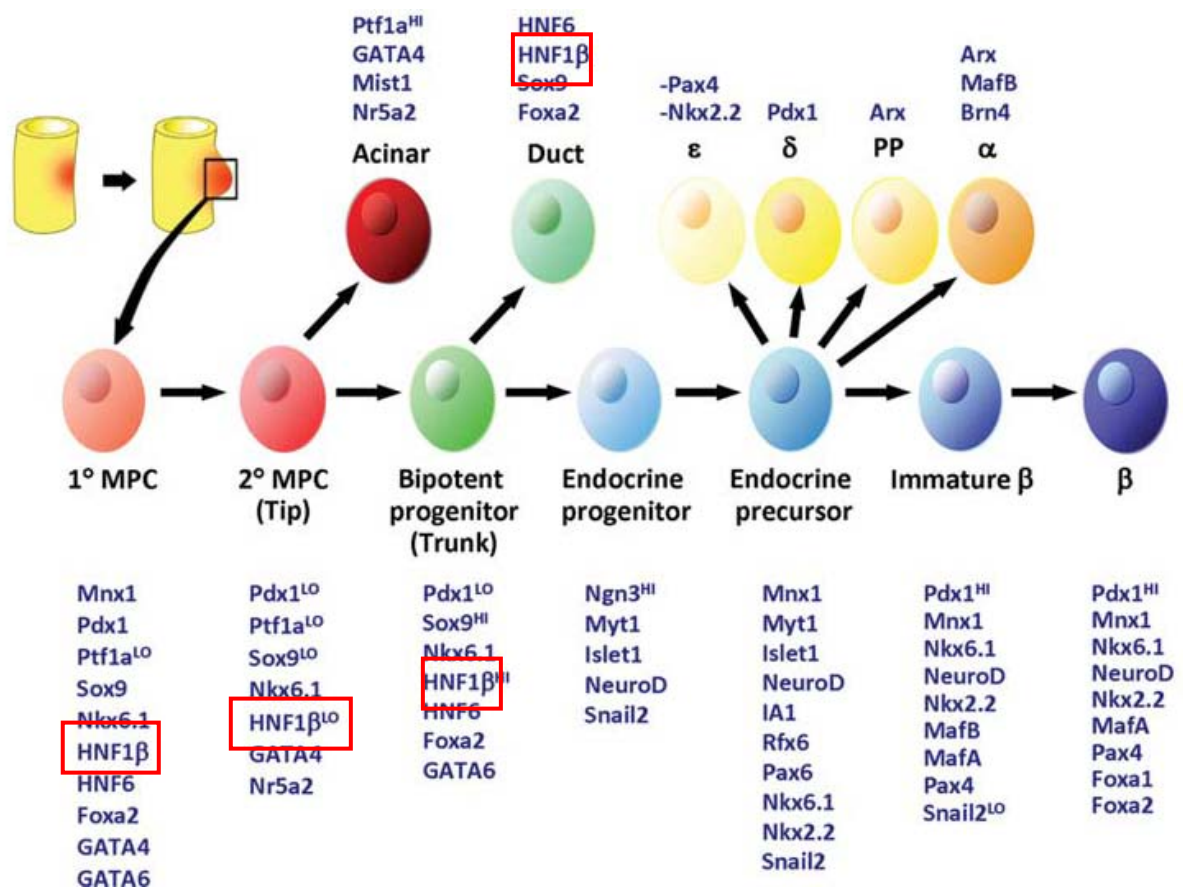


**Figure 6** : Développement du pancréas

Le pancréas est un organe qui a une sécrétion endocrine (insuline par les cellules  $\beta$ , glucagon par les cellules  $\alpha$ , somatostatine par les cellules  $\delta$ , polypeptide pancréatique par les cellules PP et ghrelina par les cellules  $\epsilon$ ) et une sécrétion exocrine (bicarbonate de sodium, enzymes pancréatiques). La différenciation des cellules endothéliales aboutit à la formation de deux tissus distincts : des sacs glandulaires ou acini qui communiquent par des canaux excréteurs avec le duodénum et l'intestin et qui représentent le tissu glandulaire exocrine, et des éléments glandulaires groupés en amas ou îlots de Langerhans dont la sécrétion se déverse dans des capillaires sanguins et qui représentent le tissu endocrine. Le tissu endocrine est disséminé au sein du parenchyme glandulaire exocrine. Le pancréas est donc formé de trois compartiments épithéliaux comprenant : 1) le système canalaire, 2) le compartiment exocrine ou acini et 3) les amas cellulaires endocrines ou îlots de Langerhans.

HNF-1 $\beta$  régule l'organogenèse et la différenciation du pancréas. Les embryons de souris KO pour HNF-1 $\beta$  présentent un bourgeon dorsal rudimentaire et transitoire et une partie ventrale

du pancréas aspécifique [29]. HNF-1 $\beta$  a donc un rôle essentiel dans les premières étapes du développement pancréatique. HNF-1 $\beta$  est exprimé précocement dans les régions moyennes et supérieures de l'endoderme de l'intestin primitif, puis dans le foie et les deux bourgeons pancréatiques. Initialement, HNF-1 $\beta$  est exprimé dans les cellules progénitrices pancréatiques multipotentes, pouvant donner naissance aux 3 compartiments : acineux, canalaire et endocrine. Puis, pendant la phase de deuxième transition, l'expression d'HNF-1 $\beta$  devient confinée aux cellules progénitrices bipotentes, pouvant donner naissance aux compartiments canalaire ou endocrine. Enfin, en post-natal, l'expression d'HNF-1 $\beta$  est restreinte au compartiment canalaire. Il n'a pas été retrouvé d'expression d'HNF-1 $\beta$  dans la cellule bêta du pancréas en post-natal et chez l'adulte (Figure 7) [30-32].



**Figure 7** : Organogénèse pancréatique chez la souris (Cheng Pan.F Dev Dyn 2011;240:530-565)

La physiopathologie du diabète secondaire à une mutation du gène HNF-1 $\beta$  est encore mal connue. HNF-1 $\beta$  n'est pas exprimé dans la cellule bêta du pancréas en post-natal et chez l'adulte. L'hypothèse principale est que la dysrégulation d'HNF-1 $\beta$  non exprimé dans les cellules bêta mais exprimé dans leur précurseur, cause un diabète par une dysgénésie endocrine du pancréas. En effet, HNF-1 $\beta$  forme une cascade de régulation transcriptionnelle avec HNF-6, contrôlant la génération de progéniteurs pancréatiques et l'induction des progéniteurs endocrines (cellules exprimant NgN3).

Les sujets ayant un diabète secondaire à une mutation HNF-1 $\beta$  ont une diminution de la réponse de l'insuline au glucose après une HGPO ou une HGPIV [33-35]. Ils présentent également une hyperinsulinémie à jeun, contrairement aux sujets ayant un diabète par mutation HNF1 $\alpha$  qui ont une concentration d'insuline normale ou diminuée. De plus, ils ont une réduction de la sensibilité à l'insuline au niveau de la production endogène de glucose: le foie continue de produire du glucose endogène malgré la présence d'insuline. On en déduit que les sujets avec mutation HNF-1 $\beta$  ont une résistance à l'insuline au niveau hépatique, alors que la sensibilité périphérique est normale [36].

## **Rein**

L'expression rénale de HNF-1 $\beta$  est étendue à l'ensemble du néphron, du tubule proximal au tube collecteur. Elle est repérée très tôt dans le développement rénal, à la phase où le bourgeon urétéral bombe du canal de Wolff et pénètre dans le blastème métanéphrogène entraînant ainsi sa différenciation en métanéphros.

L'inactivation rénale spécifique de HNF-1 $\beta$  aboutit à une maladie rénale kystique et à une dilatation urétérale non obstructive chez l'embryon, puis à une insuffisance rénale post-natale précoce [37]. L'expression des gènes UMOD, PKD2 et PKHD1, connus pour être impliqués dans la kystogénèse, est diminuée de façon importante lors d'une mutation HNF-1 $\beta$  conduisant à un phénotype kystique rénal [38].

## **Foie**

HNF-1 $\beta$  est essentiel pour la morphogenèse et la différenciation des canaux biliaires intra hépatiques. L'inactivation d'HNF-1 $\beta$  dans les hépatocytes et les cellules des canaux biliaires entraîne un défaut de formation et de différenciation des canaux biliaires intra hépatiques causant une cholestase avec ictère, ainsi qu'un défaut de formation des artérioles hépatiques [39].

## **Organes génitaux**

Chez l'embryon féminin, HNF-1 $\beta$  est exprimé au niveau de l'utérus et des trompes qui dérivent des canaux de Müller. En effet, les parties caudales des 2 canaux de Müller fusionnent pour former le corps et le col de l'utérus et le tiers supérieur du vagin. Les malformations liées aux mutations HNF-1 $\beta$  résultent soit d'une aplasie des canaux de Müller (aplasie vaginale ou utérus rudimentaire), soit d'un défaut de fusion (utérus bicorné, double vagin).

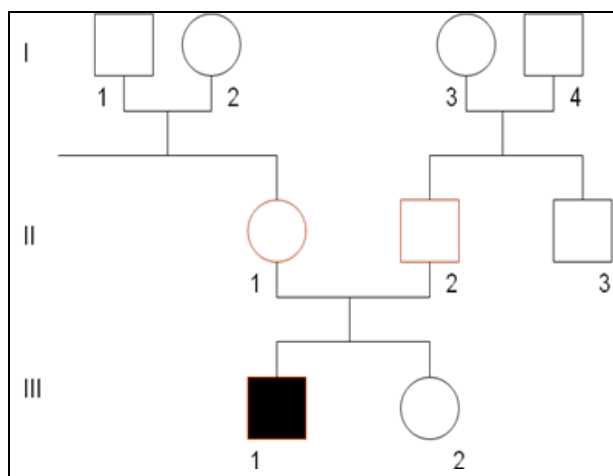
Chez les hommes, HNF-1 $\beta$  est exprimé au niveau de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales qui sont dérivés des canaux de Wolff et également au niveau de la prostate et des testicules [26].

## **Retard psychomoteur**

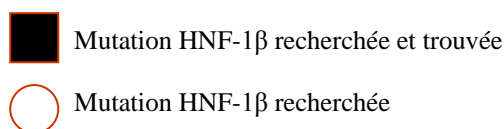
HNF-1 $\beta$  a été détecté dans le rhombencéphale d'un poisson primitif : le zebrafish, mais aussi récemment dans celui de modèles murins. HNF-1 $\beta$  influencerait le développement du rhombencéphale, en partenariat avec un autre facteur de transcription tel HOXA1 [40,41]. L'expression cérébrale d'HNF-1 $\beta$  chez l'homme n'est pas encore déterminée.

## IV. CASE REPORTS

### 1. Famille 1



**Figure 8** : Arbre généalogique de la famille 1



Michel est le 1<sup>er</sup> enfant de parents caucasiens, non consanguins, sans antécédents particuliers. Il est né à 39 semaines d'aménorrhée, avec un hydramnios ; poids de naissance 2920g (10-25<sup>ème</sup> percentile), taille 40cm (<3<sup>ème</sup> percentile), périmètre crânien 36cm (> 75<sup>ème</sup> percentile). Le diabète est diagnostiqué à l'âge de 2 ans devant un syndrome polyuro-polydipsique avec asthénie et amaigrissement. Au diagnostic, la glycémie est à 5g/l et l'HbA1c à 11%. Le traitement par insuline est débuté dès le diagnostic par injections sous-cutanées, et la pompe à insuline est instituée à l'âge de 11 ans, soit après 9 ans d'évolution du diabète et une HbA1c à 8,8%. La recherche initiale des auto-anticorps est négative (ICA, anti-GAD, et anti-IA2) et le HLA est DRB1\*04. La recherche de mutation de Kir6.2 est négative.

Michel présente un aspect dysmorphique avec un palais ogival, une implantation des dents particulières, un grand front et des pieds creux. Il a également un retard psychomoteur avec une marche acquise à 18 mois, un retard de langage avec les premiers mots aux alentours de 1 an et les premières phrases aux alentours de 5 ans, et des troubles du comportement. Diverses

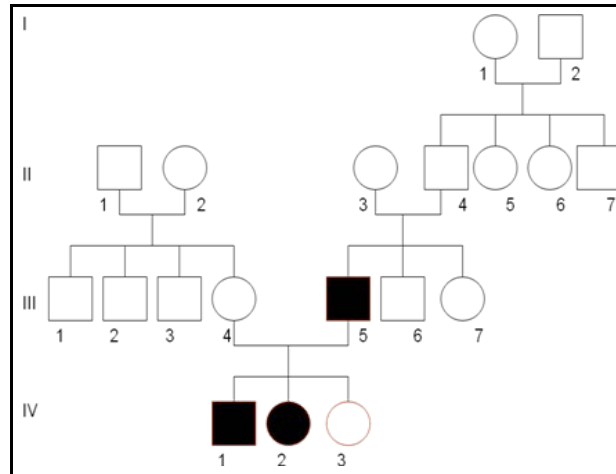


explorations à visée étiologique ont été réalisées comprenant : des radiographies du squelette et un bilan métabolique normaux, un EEG normal, une IRM cérébrale qui retrouve un aspect dédifférencié de la substance blanche surtout dans les régions postérieures et temporales, sans anomalie de la gyration et avec une spectroscopie normale.

Le caryotype 46XY est normal ; une CGH array met en évidence une délétion d'environ 1Mb de la région 17q12, emportant le gène HNF-1 $\beta$ , à l'état hétérozygote. Cette délétion de la région 17q12 n'ayant pas été retrouvée chez les parents, il s'agit donc d'une mutation de novo.

A la suite de la découverte de la mutation un bilan malformatif a été réalisé. L'IRM abdominale retrouve un pancréas hypotrophique dans son ensemble homogène et de contours réguliers ; le foie est d'aspect et de morphologie normaux avec un bilan hépatique normal. L'échographie rénale retrouve un petit syndrome de la jonction pyélo-calicielle à gauche avec un bassinet mesurant 21mm de diamètre antéro-postérieur, avec une fonction rénale normale.

## 2. Famille 2



**Figure 9** : Arbre généalogique de la famille 2

### Sujet III5

Patrick est né en 1968 et le diabète a été diagnostiqué à l'âge de 26 ans. Il a été traité initialement par un antidiabétique oral, le Gliclazide (Diamicron) puis par insulinothérapie sous-cutanée en raison d'un équilibre glycémique non satisfaisant. A partir de l'âge de 32 ans, soit 6 ans après le diagnostic, le diabète s'est compliqué avec une HTA et une rétinopathie qui a nécessité une photocoagulation pan-rétinienne à l'âge de 37ans.

Patrick présente également une perturbation du bilan lipidique avec une dyslipidémie traitée par fibrates et des anomalies du bilan hépatique avec une augmentation fluctuante des enzymes hépatiques prédominant sur les  $\gamma$ GT, associées à une probable stéatose hépatique. L'imagerie abdominale a montré une atrophie pancréatique globale mais il n'y a pas de déficit exocrine associé. Patrick a une insuffisance rénale chronique, d'origine non diabétique, connue depuis l'âge de 28 ans, associée à une échographie rénale qui montre la présence de kystes rénaux de petite taille bilatéraux. Il avait été opéré dans l'enfance d'un syndrome de la jonction. Il a également été retrouvé des kystes épидидymaires bilatéraux.

L'étude génétique du MODY 5 a été réalisée à l'âge de 32 ans et a mis en évidence la mutation c.884G>A, sur l'exon 4 du gène HNF-1 $\beta$ , à l'état hétérozygote.

## Sujet IV1

Logan est le 1<sup>er</sup> enfant de parents caucasiens, non consanguins. Il est né à 38SA, avec un poids de naissance de 2800g (10-25<sup>ème</sup> percentile) et une taille de 49.5cm (50<sup>ème</sup> percentile). Le diabète est diagnostiqué à l'âge de 11 mois devant un syndrome polyuro-polydipsique, un amaigrissement (-2kg soit -20% de perte de poids), un enfant somnolent et geignard. Au diagnostic, la glycémie est à 9,5g/l, le pH à 7,27 et l'HbA1c à 8,4%. Le traitement par insuline est débuté dès le diagnostic, initialement par voie intraveineuse, rapidement relayé par une insulinothérapie sous-cutanée. Après 20 ans de traitement, l'HbA1c est de 10%, du fait de la mauvaise observance au traitement. Le bilan étiologique initial du diabète n'a pas mis en évidence d'auto-anticorps (ICA, anti-GAD, et anti-IA2) et le HLA est DQB1 \*02 :01, \*03 :02.

Logan a un retard du développement psychomoteur avec une tenue assise à 9 mois, une marche acquise à 17 mois et surtout un retard prédominant sur le langage avec les premiers mots aux alentours de 20 mois. L'IRM cérébrale réalisée à l'âge de 16 ans est normale.

L'étude génétique du gène HNF-1 $\beta$  met en évidence la mutation c.884G>A, sur l'exon 4, à l'état hétérozygote, à l'âge de 18 ans.

Le bilan malformatif comprend une IRM abdominale qui montre une atrophie pancréatique globale avec absence de parenchyme pancréatique individualisable au niveau de la portion corporelle et caudale. Seuls l'incus et la tête du pancréas sont individualisables mais également de petite taille. Il existe une insuffisance pancréatique exocrine nécessitant une supplémentation par extraits pancréatiques et vitamines liposolubles depuis l'âge de 15 ans. Les bilans hépatique et lipidique sont normaux. L'échographie anténatale de 30 SA avait visualisé une hyperéchogénicité corticale rénale bilatérale. L'échographie rénale post-natale a retrouvé deux reins de localisation et de taille normales avec un cortex hyperéchogène et des kystes bilatéraux. A la naissance, Logan a présenté une insuffisance rénale transitoire avec

une normalisation de la fonction rénale à partir de l'âge de 6 mois, qui restera normale par la suite.

### **Sujet IV2**

Océane est la 2<sup>ème</sup> enfant du couple. Elle est née à terme avec un poids de naissance de 2980g (10-25<sup>ème</sup> percentile), une taille de 50cm (50<sup>ème</sup> percentile) et un PC de 33.5cm (25<sup>ème</sup> percentile). L'étude génétique du gène HNF-1 $\beta$ , réalisée à titre systématique après le diagnostic chez le père (en 2000) et le frère (2009), a mis en évidence la mutation c.884G>A, sur l'exon 4 du gène HNF-1 $\beta$ , à l'état hétérozygote. Actuellement âgée de 15ans, Océane ne présente pas de diabète et a un suivi régulier de la tolérance au glucose, la dernière HGPO en 2010 étant normale : glycémie To 5,2mmol/l, T120 6,5mmol/l ; insulinémie T0 6,5mUI/l, T120 59,2mUI/l. L'HbA1c est de 5,7%.

Le bilan malformatif associé a compris l'imagerie abdominale qui a montré une atrophie corporéo-caudale pancréatique sans déficit exocrine associé, les bilans hépatique et lipidique qui sont normaux. L'échographie rénale a montré une hyperéchogénicité corticale et médullaire bilatérale avec une fonction rénale normale. Il n'y a pas d'anomalie morphologique des organes génitaux externes ni internes avec une échographie pelvienne normale.

	Famille 1	Famille 2		
	III1	III5	IV1	IV2
Age actuel (ans)	13	44	21	15
Mutation	Délétion 1Mb de la région 17q12	c.884G>A Exon 4	c.884G>A Exon 4	c.884G>A Exon 4
Sexe	M	M	M	F
Poids naissance (g)/SA	2920/39SA		2800/38SA	2980/40SA
<b>DIABETE</b>	OUI	OUI	OUI	NON
Age au diagnostic (ans)	2	26	0,9	
Acidocétose	NON		OUI	
Glycémie au diagnostic (g/l)	5		9,5	
HbA1c au diagnostic	11%		8,40%	
HLA	DRB1*04		DQB1*02:01 *03:02	
Traitement	Insuline SC puis pompe	Gliclazide puis Insuline SC	Insuline SC	
Dernière HbA1c	8,80%		10,00%	5,70%
<b>PANCREAS</b>				
Malformation	OUI	OUI	OUI	OUI
	Hypotrophie	Atrophie diffuse	Atrophie corps/queue	Atrophie corps/queue
Déficit exocrine	NON	NON	OUI	NON
<b>REINS</b>				
Malformation	OUI	OUI	OUI	OUI
	Syndrome de la jonction	Kystes Syndrome de la jonction	Kystes	Hyper échogénéité
Fonction rénale	Normale	Insuffisance rénale chronique	Insuffisance rénale transitoire	Normale
<b>DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR</b>	Retard		Retard	
<b>ENZYMES HEPATIQUES</b>	Normales	Anormales	Normales	Normales
<b>MALFORMATIONS GENITALES</b>				
Malformation	NON	OUI	NON	NON
		Kystes épидидymes		

**Tableau 3** : Récapitulatif cas cliniques

## V. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Un total de 187 sujets avec une mutation HNF-1 $\beta$  sont rapportés dans 31 articles publiés entre 1998 et 2012. Sur ces 187 sujets, 110 (59%) ont un diabète dont 68 ont un début avant 25 ans (62%). Dans la revue de la littérature, nous nous sommes limités aux articles incluant des sujets ayant une mutation HNF-1 $\beta$  et un diabète avant 25 ans. Pour beaucoup de ces sujets, les données décrites sont loin d'être complètes et chaque élément de la description sera rapportée au nombre de sujets pour lesquels l'information est disponible [28, 33-35, 42-68].

### 1. Transmission

Le mode de transmission est hérité selon un mode autosomique dominant, à pénétrance incomplète, dans 29 cas sur 42 (69%). Le phénotype varie entre les membres d'une même famille et entre familles pour une même mutation. Des mutations de novo sont trouvées chez 12 sujets sur 42 (28,5%), ainsi qu'un cas (2,4%) de mosaïcisme germinal dans les gonades maternelles.

### 2. Diabète

#### Age au diagnostic

Sur les 110 sujets de la littérature ayant un diabète lié à une mutation HNF1  $\beta$ , 68 (62%) ont débuté leur diabète avant 25 ans :

- 6/68 (9%) avant 10 ans avec des âges allant de 15 jours de vie à 9 ans dont un cas de diabète transitoire apparu à 17 jours de vie dans un contexte de RCIU sévère (-3,8DS) sous nutrition parentérale totale traité pendant 7 jours par insuline puis en rémission jusqu'à l'âge de 8 ans ;
- 28/68 (41%) entre 10 et 18 ans ;
- 26/68 (38%) entre 18 et 25 ans.

- Chez 8 patients, le diabète a débuté avant 25 ans, mais l'âge précis au diagnostic n'a pas pu être déterminé à partir des données de la littérature.

### **Facteur déclenchant**

Un facteur déclenchant a été retrouvé chez 10 patients sur 68 (15%), tous âges confondus. Dans 6 cas sur 10 (60%), le diabète a débuté après la mise en route d'un traitement immunosuppresseur comprenant une corticothérapie après une transplantation rénale. Le diabète a persisté malgré la décroissance et l'arrêt des corticoïdes. Ainsi, sur les 9 sujets transplantés, 6 (soit 66,6%) ont déclaré un diabète en post-greffe dans toutes les tranches d'âge : 1/1 (100%) avant 10 ans, 3/3 (100%) entre 10 et 18 ans, 2/5 (40%) entre 18 et 25 ans. Le deuxième facteur retrouvé est la grossesse. Ainsi, 4 sujets entre 18 et 25 ans ont révélé leur diabète lors de leur grossesse, diabète qui a persisté en post-partum et au long cours.

### **Mode de découverte**

Les circonstances de découverte du diabète ne sont pas toujours détaillées. On retrouve cependant différentes situations : sujets suivis dans le cadre de leur grossesse ou de leur transplantation rénale; sujets connus comme ayant une mutation HNF-1 $\beta$  chez qui sont réalisés une glycémie à jeun ou une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale; enfin, signes cliniques évocateurs : polyurie-polydipsie, amaigrissement, asthénie, anorexie. Sur les 68 sujets, seuls 4 (6%) ont été découverts dans un tableau d'acidocétose et tous avaient moins de 14 ans (2 avant 10 ans et 2 entre 10 et 14 ans). De plus, les HbA1c au diagnostic sont très variables, pouvant aller de 6% à 19,6%, selon les circonstances de découverte.

### **Traitement**

Dans la grande majorité des cas, 41/49 (83.7%), le diabète a été traité par insulinothérapie sous-cutanée :

- 5/5 (100%) avant 10 ans,
- 20/20 (100%) entre 10 et 18 ans,

- 16/24 (66.7%) entre 18 et 25 ans

Seuls 8 patients entre 18 et 25 ans ont une autre prise en charge thérapeutique : 2 par antidiabétiques oraux, 6 par régime seul.

### **Equilibre glycémique**

Les données sur l'équilibre glycémique après traitement sont pauvres, se limitant à seulement 9 résultats d'HbA1c après mise en route d'un traitement par insuline (n=7) ou par régime (n=2). La moyenne de l'HbA1c est de 6,4% sous traitement par insuline avec un minimum à 5,6% et un maximum à 7,6% et de 7,2% sous régime seul.

## **3. Malformations associées**

### **Pancréas**

#### a) Anomalies morphologiques

Des anomalies morphologiques du pancréas sont rapportées chez 13 sujets sur 21 (62%) avec la répartition suivante :

- 3/3 (100%) avant 10 ans,
- 4/9 (44,4%) entre 10 et 18 ans,
- 6/9 (66,7%) entre 18 et 25 ans

Les différentes anomalies retrouvées sont soit une hypotrophie globale, soit une atrophie partielle prédominant au niveau du corps et de la queue, soit une atrophie complète. Il a été également décrit la présence de calcifications, retrouvées uniquement chez les sujets qui ont un diabète et plus prononcées chez les sujets plus âgés.

#### b) Insuffisance pancréatique exocrine

Associée à ces anomalies morphologiques, il a été décrit une insuffisance pancréatique exocrine chez 11 sujets sur 16 (69%) avec la répartition suivante :

- 2/2 (100%) avant 10 ans,



- 3/8 (37,5%) entre 10 et 18 ans,
- 6/6 (100%) entre 18 et 25 ans.

Tous les sujets présentant une insuffisance pancréatique avaient également des anomalies morphologiques. Cette insuffisance pancréatique exocrine se traduit par une diminution de l'élastase fécale et une diminution des vitamines liposolubles A, D et E.

## **Reins**

### a) Anomalies morphologiques

Les anomalies morphologiques rénales sont les anomalies les plus fréquemment retrouvées chez les sujets ayant une mutation HNF-1 $\beta$ .

La revue de la littérature retrouve une anomalie chez 64 sujets sur 68 (94%), avec la répartition suivante :

- 6/6 (100%) avant 10 ans,
- 24/28 (85,7%) entre 10 et 18 ans,
- 26/26 (100%) entre 18 et 25 ans.

Les anomalies décrites sont très hétérogènes mais toujours dues à un développement rénal anormal et incluent : kystes rénaux uni- ou bilatéraux, maladie familiale glomérulo-kystique rénale avec hypoplasie, malformations rénales (rein en fer à cheval, rein unique, syndrome de la jonction ...), néphropathie hyperuricémique juvénile familiale, dysplasie rénale. Les phénotypes rénaux peuvent varier au sein d'une même famille. Les kystes sont fréquemment observés en anténatal.

### b) Anomalies fonctionnelles

Associées aux anomalies morphologiques, il existe également des anomalies de la fonction rénale allant de la protéinurie à l'insuffisance rénale modérée à sévère nécessitant une transplantation rénale : 47 sujets sur 58 (81%) présentent une dysfonction rénale, dont 9/47

(19%) ont nécessité une transplantation rénale (1 avant 10 ans, 3 entre 10 et 18 ans, 5 entre 18 et 25 ans) et 1/47 (2%) est en dialyse (entre 10 et 18 ans).

### **Hépatiques**

Des anomalies du bilan hépatique sont présentes dans 20 cas sur 29 (69%), selon la répartition suivante :

- 4/5 (80%) avant 10 ans,
- 10/14 (71,4%) entre 10 et 18 ans,
- 6/10 (60%) entre 18 et 25 ans.

Ces anomalies touchent principalement les transaminases et sont plus ou moins associées à une choléstase. Par contre, aucune anomalie morphologique hépatique n'a été retrouvée.

### **Organes génitaux**

Des anomalies des organes génitaux externes sont retrouvées chez 14 sujets sur 29 (48,3%) avec la répartition suivante :

- 1/3 (33,3%) avant 10 ans,
- 6/13 (46%) entre 10 et 18 ans,
- 7/13 (54%) entre 18 et 25 ans.

Chez la femme, on retrouve dans 9 cas sur 14 (64%) les anomalies suivantes : aplasie/bifidité vaginale, utérus rudimentaire, utérus bicorne, utérus bifide.

Chez les hommes, on retrouve dans 5 cas sur 14 (36%): atrésie des déférents, kyste de l'épididyme, cryptorchidie.

### **Retard psychomoteur**

La présence d'un retard psychomoteur a été décrite chez 8 cas sur 20 (40%) avec la répartition suivante :

- 2/2 (100%) avant 10 ans,
- 4/11 (36,4%) entre 10 et 18 ans,

- 2/7 (28,6%) entre 18 et 25 ans.

Elle se traduit par une présentation variable allant du retard psychomoteur à des difficultés d'apprentissage. Une épilepsie y est associée chez 2 sujets (28,5%).

L'ensemble des malformations secondaires à une mutation HNF-1 $\beta$  est regroupé dans le Tableau 4.

		Diabète	Pancréas		Reins		Retard psychomoteur	Hépatique	Organes génitaux
			Morphologie	Déficit Exocrine	Morphologie	Fonction			
<10ans	n	6/68	3/3	2/2	6/6	4/5	2/2	4/5	1/3
	%	(9 %)	(100%)	(100%)	(100%)	(80%)	(100%)	(80%)	(33%)
10-18 ans	N	28/68	4/9	3/8	24/28	21/27	4/11	10/14	6/13
	%	(41%)	(44%)	(37%)	(86%)	(78%)	(36%)	(71%)	(46%)
>18ans	N	26/68	6/9	6/6	26/26	22/26	2/7	6/10	7/13
	%	(38%)	(67%)	(100%)	(100%)	(85%)	(29%)	(60%)	(54%)

**Tableau 4** : Malformations chez patients < 25ans avec mutation HNF-1 $\beta$

## VI. DISCUSSION

La description clinique d'un enfant d'une famille et de trois sujets d'une autre famille, deux enfants et le père, montre bien la variabilité phénotypique des anomalies de HNF-1 $\beta$  responsables du diabète de type MODY 5, comme cela a été rapporté dans la littérature. La délétion de 1Mb de la région 17q12 se traduit par un diabète à l'âge de 2 ans chez l'enfant de la famille 1, associé à un retard marqué du développement psychomoteur. La mutation par substitution au niveau de l'exon 4 de la famille 2 associe un diabète diagnostiqué à 26 ans chez le père, à 11 mois chez le fils et pas chez la fille âgée de 15 ans, à une atteinte variable de la morphologie rénale (kystes, syndrome de jonction, hyperéchogénicité diffuse du parenchyme rénal) avec ou sans insuffisance rénale et des anomalies des organes génitaux externes chez le père. La singularité de ces deux familles tient au début très précoce du diabète chez un enfant de chaque.

Dans notre analyse de la littérature centrée sur les familles dont au moins un membre a une anomalie HNF-1 $\beta$  et un diabète avant l'âge de 25 ans, excluant les familles n'ayant pas de diabète avant 25 ans, sur 187 sujets, 110 (59%) ont un diabète dont 68 cas ont été diagnostiqués avant 25 ans. Dans ces 68 cas, 6 ont été diagnostiqués avant l'âge de 10 ans et seulement deux avant 5 ans. Par ailleurs, un cas a eu la particularité d'avoir un diabète néonatal transitoire dans un contexte de retard de croissance sévère sous nutrition parentérale totale diagnostiqué à 17 jours de vie, ayant nécessité un traitement par insuline pendant une semaine avec une rémission jusqu'à l'âge de 8 ans. D'après la méta-analyse de Chen.Y et al, en 2010, qui regroupe 211 sujets de 126 familles, sans limite d'âge, le diabète apparaît dans 95 cas (45%) dont 60 avant 25 ans [69]. Une étude Toulousaine regroupant 27 sujets de 20 familles ayant une néphropathie secondaire à une mutation HNF-1 $\beta$  retrouve 13 cas de diabète (48%) dont 6 avant 25 ans et un seul avant l'âge de 10 ans (âge au diagnostic = 8ans) [70].

Dans notre revue de la littérature, les antécédents familiaux sont absents dans un tiers des cas. Deux des critères du diabète MODY, le début avant 25 ans et la transmission autosomique dominante sont donc absents avec une certaine fréquence dans les familles ayant une mutation HNF-1 $\beta$ . L'absence d'un de ces deux critères ne doit donc pas écarter le diagnostic qu'il faut savoir évoquer chez un sujet très jeune comme nous le montre les deux cas décrits de diabète à début très précoce (11 mois et 2 ans), ayant même fait rechercher les causes génétiques de diabète néonatal, comme une mutation Kir6.2 chez l'un d'entre eux.

Le diagnostic de diabète est fait le plus souvent dans le cadre du suivi d'un patient porteur d'une mutation HNF-1 $\beta$  : glycémie à jeun, HbA1c, HGPO. Dans 15% des cas, un facteur déclenchant a été retrouvé, comme la grossesse ou l'immunosuppression après une transplantation rénale, des situations qui nécessitent une surveillance accrue chez ces patients. Dans un des cas décrits, le diabète a débuté par une acidocétose (pH 7,27), ce qui a également été retrouvé dans la littérature chez quatre sujets âgés de moins de 14 ans, dont un dans un tableau sévère (pH 6.98) [55]. Comme pour le diabète de type 1, le jeune âge pourrait être un facteur de risque d'acidocétose inaugurale [71] alors que les diabètes MODYs sont généralement non cétoquiques.

Dans notre revue de la littérature, tous les sujets ayant débuté leur diabète avant 18 ans étaient traités par insuline. Entre 18 et 25 ans, seuls 8 sujets sur 24 avaient un autre traitement, 2 par antidiabétiques oraux et 6 par régime seul. Dans nos cas, seul le père de la famille 2 avait un traitement par antidiabétique oral instauré après le diagnostic de son diabète à 26 ans, remplacé par l'insuline pour un mauvais équilibre glycémique. L'insulinothérapie reste donc le traitement de choix et est souvent nécessaire à terme dans le diabète secondaire à une mutation HNF-1 $\beta$ .

La physiopathologie du diabète par mutation HNF-1 $\beta$  est encore incertaine. On peut émettre l'hypothèse que le diabète est lié à une dysgénésie pancréatique à l'origine d'une réduction de

la masse de cellules bêta entraînant un déficit de production d'insuline. En effet, HNF-1 $\beta$  est exprimé aux stades précoces de la différenciation pancréatique, dans les cellules progénitrices pancréatiques multipotentes puis bipotentes qui peuvent donner naissance aux compartiments canalaire ou endocrine, mais HNF-1 $\beta$  n'est plus exprimé dans les progéniteurs endocrines, ni dans les cellules bêta du pancréas en post-natal et chez l'adulte [30-32]. HNF-1 $\beta$  intervient donc dans la différenciation précoce des cellules progénitrices du pancréas. Une mutation HNF-1 $\beta$  provoque une altération du développement du pancréas qui explique à la fois les anomalies morphologiques du pancréas [63] mais également la baisse de la masse de cellules bêta et le diabète. Bien que peu décrites dans la littérature ( 21 cas), celles-ci sont retrouvées chez 60% des sujets qui ont un diabète. Tous les sujets de nos deux familles présentent une anomalie du pancréas, avec une variabilité intrafamiliale : hypotrophie globale ou atrophie du corps et de la queue associée à une hypotrophie de l'incus et de la tête du pancréas.

Le diabète est rarement isolé. En effet, HNF-1 $\beta$  est également un facteur essentiel pour l'organogenèse rénale, génitale et la morphogenèse et la différenciation des canaux biliaires intra hépatiques. Dans la plupart des cas, le diagnostic de mutation HNF-1 $\beta$  est évoqué par les néphrologues, soit sur des échographies anténatales pathologiques, la mutation HNF-1 $\beta$  étant la première cause de reins hyperéchogènes en anténatal avec des reins de taille normale et la présence de kystes dans 40 à 50% des cas [62], soit chez l'enfant devant des anomalies rénales , le plus souvent une atteinte rénale bilatérale avec présence de kystes corticaux ou hyperéchogénéicité parenchymateuse, avec ou sans insuffisance rénale chez des sujets ayant des signes extra-rénaux, soit chez des apparentés atteints [58]. Ainsi, 94% des sujets ayant un diabète associé à une mutation HNF-1 $\beta$  ont également au moins une anomalie de la morphologie rénale, comme retrouvé chez nos patients. Celles-ci sont souvent associées à des anomalies de la fonction rénale allant de la protéinurie à l'insuffisance rénale sévère nécessitant une transplantation rénale. Il existe une variabilité phénotypique intrafamiliale des

anomalies rénales que ce soit sur l'âge, le mode de présentation, le type ou la gravité. Les anomalies hépatiques portent principalement sur une dysfonction hépatique asymptomatique traduite par une augmentation des transaminases. Peu retrouvée chez nos patients, ces anomalies sont rapportées dans 69% des cas dans notre revue de la littérature. Aucune anomalie de la morphologie hépatique n'a été rapportée dans notre analyse, comme chez nos patients. HNF-1 $\beta$  est également exprimé au cours du développement des organes génitaux, expliquant les anomalies morphologiques rencontrées dans presque 50% des cas, à la fois chez l'homme et chez la femme. Le retard psychomoteur n'est pas encore complètement expliqué chez les sujets ayant une mutation HNF-1 $\beta$ , mais celui-ci est retrouvé dans notre revue chez 40% des sujets qui ont un diabète, avec une sévérité variable. L'hypothèse d'un gène candidat tel que le gène LHX1, qui code pour une protéine impliquée dans le développement des cellules de Purkinje du cervelet et la migration des motoneurones dans les membres, pourrait être responsable du phénotype neurocognitif lors des délétions, mais ceci n'explique pas le phénotype également retrouvé chez des patients porteurs d'une simple mutation, comme le patient IV1 de la famille 2. Des études récentes ont retrouvé HNF-1 $\beta$  dans le rhombencéphale en formation, une piste possible pour expliquer le phénotype [42,43].

## VII. CONCLUSION

Le diabète MODY 5 est une forme monogénique rare, due à des mutations du facteur de transcription HNF-1 $\beta$ . Sa physiopathologie est encore incertaine mais HNF-1 $\beta$  a un rôle crucial dans le développement pancréatique. La transmission est autosomique dominante mais beaucoup de cas de novo ont été rapportés. Le risque de développer un diabète avant 25 ans chez une personne ayant une mutation HNF-1 $\beta$  est de 20 à 25%. Ce risque est rare mais non nul avant 10 ans. Nous rapportons deux familles ayant des mutations HNF-1 $\beta$  qui se sont révélées par un diabète d'apparition très précoce pour un membre de chaque famille, à l'âge de 2 ans pour l'un et de 11 mois avec acidocétose pour l'autre. Ce diabète est rarement isolé et souvent associé à des malformations rénales d'expressivité variable (kystes, rein unique, anomalies pyélocalicielles et urétérales,...) mais également à des malformations pancréatiques à type d'atrophie globale ou partielle souvent asymptomatique mais qui peuvent être compliquées d'insuffisance pancréatique exocrine. La prise en charge des sujets atteints de diabète par mutation HNF-1 $\beta$  repose sur l'insulinothérapie avec un équilibre glycémique fréquemment assez facile à contrôler.

Il faut savoir penser à un diabète par mutation HNF-1 $\beta$  quelque soit l'âge devant l'absence d'auto-anticorps, une notion d'antécédents familiaux de diabète et/ou de pathologies rénales et la présence de signes associés, surtout rénaux mais également pancréatiques, hépatiques ou des organes génitaux externes.



## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes* 1960;9:83-8.
2. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975;24(1):44-53.
3. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17(4):384-5.
4. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(4):318-26.
5. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345(13):971-80.
6. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* 2008;57(4):1131-5.
7. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008;57(4):1034-42.
8. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(34):14460-5.
9. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(13):4807-12.
10. Bonnefond A, Lomberk G, Buttar N, et al. Disruption of a novel Kruppel-like transcription factor p300-regulated pathway for insulin biosynthesis revealed by studies of the c.-331 INS mutation found in neonatal diabetes mellitus. *J Biol Chem*;286(32):28414-24.
11. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2821-6.
12. Raeder H, Johansson S, Holm PI, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006;38(1):54-62.
13. Velho G, Bellanne-Chantelot C, Timsit J. [MODY, a model of genotype/phenotype interactions in type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)* 2003;19(8-9):854-9.

14. Parrizas M. Molecular Mechanisms Leading to the Development of Diabetes. *Drug News Perspect* 2002;15(6):338-50.
15. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(24):13209-14.
16. Thomas H, Jaschowitz K, Bulman M, et al. A distant upstream promoter of the HNF-4alpha gene connects the transcription factors involved in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mol Genet* 2001;10(19):2089-97.
17. Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, et al. Loss of HNF-1alpha function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism. *Diabetes* 2001;50(11):2472-80.
18. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328(10):697-702.
19. 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):427-35.
20. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51(4):546-53.
21. 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):1275-81.
22. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41(4):467-73.
23. Barbacci E, Reber M, Ott MO, Breillat C, Huetz F, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 is required for visceral endoderm specification. *Development* 1999;126(21):4795-805.
24. Coffinier C, Thepot D, Babinet C, Yaniv M, Barra J. Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1beta in visceral endoderm differentiation. *Development* 1999;126(21):4785-94.
25. Coffinier C, Barra J, Babinet C, Yaniv M. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev* 1999;89(1-2):211-3.
26. Reber M, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 expression in the mouse genital tract. *Mech Dev* 2001;100(1):75-8.

27. Lazzaro D, De Simone V, De Magistris L, Lehtonen E, Cortese R. LFB1 and LFB3 homeoproteins are sequentially expressed during kidney development. *Development* 1992;114(2):469-79.
28. Kitanaka S, Miki Y, Hayashi Y, Igarashi T. Promoter-specific repression of hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 beta and HNF-1 alpha transcriptional activity by an HNF-1 beta missense mutant associated with Type 5 maturity-onset diabetes of the young with hepatic and biliary manifestations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1369-78.
29. Haumaitre C, Barbacci E, Jenny M, Ott MO, Gradwohl G, Cereghini S. Lack of TCF2/vHNF1 in mice leads to pancreas agenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):1490-5.
30. Maestro MA, Boj SF, Luco RF, et al. Hnf6 and Tcf2 (MODY5) are linked in a gene network operating in a precursor cell domain of the embryonic pancreas. *Hum Mol Genet* 2003; 12(24):3307-14.
31. Dubois CL, Shih HP, Seymour PA, et al. Sox9-haploinsufficiency causes glucose intolerance in mice. *PLoS One*;6(8):e23131.
32. Pan FC, Wright C. Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland. *Dev Dyn*;240(3):530-65.
33. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet* 1999;8(11):2001-8.
34. Bingham C, Ellard S, Allen L, et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int* 2000;57(3):898-907.
35. Furuta H, Furuta M, Sanke T, et al. Nonsense and missense mutations in the human hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) and their relation to type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3859-63.
36. Brackenridge A, Pearson ER, Shojaee-Moradie F, Hattersley AT, Russell-Jones D, Umpleby AM. Contrasting insulin sensitivity of endogenous glucose production rate in subjects with hepatocyte nuclear factor-1beta and -1alpha mutations. *Diabetes* 2006;55(2):405-11.
37. Gresh L, Fischer E, Reimann A, et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *Embo J* 2004;23(7):1657-68.

38. Igarashi P, Shao X, McNally BT, Hiesberger T. Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic diseases. *Kidney Int* 2005;68(5):1944-7.
39. Coffinier C, Gresh L, Fiette L, et al. Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development* 2002;129(8):1829-38.
40. Makki N, Capecchi MR. Identification of novel Hoxa1 downstream targets regulating hindbrain, neural crest and inner ear development. *Dev Biol*;357(2):295-304.
41. Choe SK, Hirsch N, Zhang X, Sagerstrom CG. hnf1b genes in zebrafish hindbrain development. *Zebrafish* 2008;5(3):179-87.
42. Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, et al. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet* 2007;81(5):1057-69.
43. Nagamani SC, Erez A, Shen J, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet*;18(3):278-84.
44. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998;47(8):1354-5.
45. Iwasaki N, Okabe I, Momoi MY, Ohashi H, Ogata M, Iwamoto Y. Splice site mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene, IVS2nt + 1G > A, associated with maturity-onset diabetes of the young, renal dysplasia and bicornuate uterus. *Diabetologia* 2001;44(3):387-8.
46. Bingham C, Bulman MP, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):219-24.
47. Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2175-80.
48. Carbone I, Cotellessa M, Barella C, et al. A novel hepatocyte nuclear factor-1beta (MODY-5) gene mutation in an Italian family with renal dysfunctions and early-onset diabetes. *Diabetologia* 2002;45(1):153-4.
49. Yoshiuchi I, Yamagata K, Zhu Q, et al. Identification of a gain-of-function mutation in the HNF-1beta gene in a Japanese family with MODY. *Diabetologia* 2002;45(1):154-5.
50. Montoli A, Colussi G, Massa O, et al. Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):397-402.

51. Sagen JV, Bostad L, Njolstad PR, Sovik O. Enlarged nephrons and severe nondiabetic nephropathy in hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) mutation carriers. *Kidney Int* 2003;64(3):793-800.
52. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003;63(5):1645-51.
53. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140(7):510-7.
54. Harries LW, Ellard S, Jones RW, Hattersley AT, Bingham C. Abnormal splicing of hepatocyte nuclear factor-1 beta in the renal cysts and diabetes syndrome. *Diabetologia* 2004;47(5):937-42.
55. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2905-8.
56. Shihara N, Horikawa Y, Onishi T, Ono M, Kashimada K, Takeda J. Identification of a new case of hepatocyte nuclear factor-1beta mutation with highly varied phenotypes. *Diabetologia* 2004;47(6):1128-9.
57. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005;54(11):3126-32.
58. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006;43(1):84-90.
59. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2864-70.
60. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med* 2006;23(12):1301-6.
61. Faguer S, Bouissou F, Dumazer P, Guitard J, Bellanne-Chantelot C, Chauveau D. Massively enlarged polycystic kidneys in monozygotic twins with TCF2/HNF-1beta (hepatocyte nuclear factor-1beta) heterozygous whole-gene deletion. *Am J Kidney Dis* 2007;50(6):1023-7.

62. Decramer S, Parant O, Beaufils S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):923-33.
63. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med* 2008;25(7):782-7.
64. Mayer C, Bottcher Y, Kovacs P, Halbritter J, Stumvoll M. Phenotype of a patient with a de novo mutation in the hepatocyte nuclear factor 1beta/maturity-onset diabetes of the young type 5 gene. *Metabolism* 2008;57(3):416-20.
65. Raile K, Klopocki E, Holder M, et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2658-64.
66. Defert S, Harika G, Derniaux E, Nakib I. [Maturity-onset-diabetes-of-the young-5 and genital malformations diagnostic management: case report]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*;39(2):159-62.
67. Aggarwal V, Krishnamurthy S, Seth A, et al. The renal cysts and diabetes (RCAD) syndrome in a child with deletion of the hepatocyte nuclear factor-1beta gene. *Indian J Pediatr*;77(12):1429-31.
68. Gonc EN, Ozturk BB, Haldorsen IS, et al. HNF1B mutation in a Turkish child with renal and exocrine pancreas insufficiency, diabetes and liver disease. *Pediatr Diabetes*;13(2):e1-5.
69. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, et al. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J (Engl)*;123(22):3326-33.
70. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int*;80(7):768-76.
71. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *Bmj*;343:d4092.

# **ANNEXE 1: Etiologic classification of diabetes mellitus** (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Diabetes Care 2012; 35 :S64-S71)

## I. Type 1 diabetes (b-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)

- A. Immune mediated
- B. Idiopathic

## II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

### III. Other specific types

#### A. Genetic defects of b-cell function

1. Chromosome 12, HNF-1a (MODY3)
2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
3. Chromosome 20, HNF-4a (MODY1)
4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
5. Chromosome 17, HNF-1b (MODY5)
6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Mitochondrial DNA
8. Others

#### B. Genetic defects in insulin action

1. Type A insulin resistance
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall syndrome
4. Lipotrophic diabetes
5. Others

#### C. Diseases of the exocrine pancreas

1. Pancreatitis
2. Trauma/pancreatectomy
3. Neoplasia
4. Cystic fibrosis
5. Hemochromatosis
6. Fibrocalculous pancreatopathy
7. Others

#### D. Endocrinopathies

1. Acromegaly
2. Cushing's syndrome
3. Glucagonoma
4. Pheochromocytoma
5. Hyperthyroidism
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Others

#### E. Drug or chemical induced

1. Vacor
2. Pentamidine
3. Nicotinic acid
4. Glucocorticoids
5. Thyroid hormone
6. Diazoxide
7. b-adrenergic agonists
8. Thiazides
9. Dilantin
10. g-Interferon
11. Others

#### F. Infections

1. Congenital rubella
2. Cytomegalovirus
3. Others

#### G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes

1. "Stiff-man" syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
- . Others

#### H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes

1. Down syndrome
2. Klinefelter syndrome
3. Turner syndrome
4. Wolfram syndrome
5. Friedreich ataxia
6. Huntington chorea
7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
8. Myotonic dystrophy
9. Porphyria
10. Prader-Willi syndrome
11. Others

## IV. Gestational diabetes mellitus

## ANNEXE 2: Revue de la littérature

AUTEURS JOURNAL	POPULATION	mutation HNF1B retrouvée	Transmission	Mutations	Diabète			Pancréas		Retard psycho- moteur	Rénales		Anomalies des enzymes hépatiques	Anomalies Organes Génitaux
					Début <25ans	Age découverte	traitement par insuline	Anomalies morphologie	Insuffisance exocrine		Anomalies morphologie	Anomalies fonctionnelles		
<b>Nishigori H et al.</b> <b>Diabetes</b> <b>1998;47:1354-55</b>	40 patients japonais diabète type 2 avant 35 ans pas d'obésité diabète chez apparenté 1er degré	5	Hérité	A263fsinsGG (exon 3)	3	2	14 19	2			2	2		
<b>Lindner T et al.</b> <b>Hum Mol Genet</b> <b>1999;8:2001-08</b>	1 famille (n = 7) diabète maladie rénale sévère	5	Hérité	délétion 75bp (exon 2)	4	4	14 21 22 24	2	3	3	1	3	4	2
<b>Bingham C et al.</b> <b>Kidney Internat</b> <b>2000;57:898-907</b>	6 sujets et leurs apparentés diabète précoce + Insuffisance rénale	3	Hérité	délétion 5bp (exon 4)	1	1	21	1				1	1	
<b>Iwasaki N et al.</b> <b>Diabetologia</b> <b>2001;44:387-88</b>	1 famille japonaise diabète familial	3	Herité	IVS2nt+1G> A (exon 2)	3	2	11 11	2				2	0	
<b>Bingham C et al.</b> <b>Am J Hum Genet</b> <b>2001;68:219-24</b>	patients avec hypoplasie rénale familiale	5	Hérité	E101X (exon 1) P159fsdelT (exon 2)	4	2	22 23	2				2	2	
<b>Kolatsi-Joannou M et al</b> <b>J Am Soc Nephrol</b> <b>2001;12:2175-80</b>	Case report	2	Hérité	Y352fsinsA (exon 2)	1	1	24	1				1	1	



<b>Carbone I et al Diabetologia 2002;45:153-4</b>	1 famille italienne diabète et maladie rénale	6	Hérité	IVS2+2delagt (intron 2)	2	2	13 20	2				2	2		
<b>Yoshiuchi I et al. Diabetologia 2002;45:154-5</b>	111 Japonais diabète de type 2 précoce	3	Hérité	S36F	3	2	14 17	2				1	1		
<b>Furuta H et al. JCEM 2002;87:3859-63</b>	126 japonais diabète type 2 et diabète familial	2	De Novo	R276X (exon 4)	2	1	13	1				1	1		
<b>Montoli A et al. Am J Kidney Dis 2002;40:397-402</b>	1 famille italienne	4	Hérité	R177X (exon 2)	3	2	20 20	0				2	2	1	
<b>Sagen JV et al. Kidney Intern 2003;64:793-800</b>	1 famille norvégienne	5	Hérité	délétion R137-K161	4	3	14 21 22	2			1	2	3		2
<b>Bingham C et al. Kidney Intern 2003;63:1645-51</b>	3 familles néphropathie hyperuricémique juvénile familiale atypique	7	Hérité	IVS2+1G>T (intron 2)	4	1	12	1				1	1		
<b>Bellanné- Chantelot C et al. Ann Intern Med 2004;140:510-7</b>	20 patients : diabète < 40 ans, Ac -, BMI < 30kg/m2, insuffisance rénale, anomalies rénales et leurs apparentés	13	2 de novo		10	5	1 13 19 20 24	4	2	3		5	5	3	3
<b>Harries LW et al. Diabetologia 2004;47:937-42</b>	2 familles (mais 1 déjà décrite par Bingham 2003 Kidney Int)	5	Hérité	IVS2nt+1G>T, IVS2nt+2ins T (intron2)	3	3	18 19 21	3				3	3		
<b>Kitanaka S et al. JCEM 2004;89:1369-78</b>	Case report	1	NC	H153N (exon 2)	1	1	13	1				1	1	1	

<b>Yorifuji T et al. JCEM 2004;89:2905-8</b>	1 famille japonaise	2	Mosaïcisme germinale des gonades maternelles	S148W (exon 2)	1	1	15 jours	1	1	1	1	0	0	0
<b>Shihara N et al. Diabetologia 2004;47:1128-9</b>	Case report	1	De Novo	L95fsinsAGC T	1	1	9	1		1	1	1	1	1
<b>Bellanné-Chantelot C et al. Diabetes 2005;54:3126-32</b>	40 patients avec 1 - diabète évocateur de MODY2- anomalies morpho rénales +/- insuff rénale	28		18 mutations 10 délétions	28	8								
<b>Edghill E et al. J Med Genet 2006;43:84-90</b>	160 patients maladie rénale inexplicquée	23	32% mutation de novo		11	5	<8 13- <15 20 - 21	4			5	1		
<b>Weber S et al. J Am Soc Nephrol 2006;17:2864-70</b>	100 enfants hypodysplasie rénale	8	NC	Del complète TCF2	1	1	13				1			
<b>Edghill E et al. Diabet Med 2006;23:1301-6</b>	27 patients avec diabète néonatal permanent ou transitoire	1	de novo	S148L (exon 2)	1	1	17jours puis 8ans	1	1	1	1		1	
<b>Faguer S et al. Am J kidney Dis 2007;50:1023-7</b>	Case report jumelles monozygotes	2	de novo	Del complète TCF2	2	2	20	0	0		2	2	0	0
<b>Mefford HC et al. Am J Hum Genet 2007;81:1057-69</b>	155 foetus avec anomalies congénitales 1276 témoins 5 patients avec maladie rénale sans diabète 3 patients MODY 5	10	3/3 de novo	Del 1,8Mb en 17q12 (inclus TCF2, LHX1) Dup 1,5Mb	3	3	10 22 23		1		0	3	1	3 1

<b>Decramer S et al. J Am Soc Nephrol 2007;18:923-33</b>	23 NN ou fœtus diagnostic anténatal de reins hypoéchogènes bilatéraux	18	1 de Novo 2 NC	Del complète TCF2 Mutation IvS6+1G>A	3	3	12 <15 <15		0			3	3	1	1
<b>Haldorsen I S et al. Diabetic Med 2008;25:782-7</b>	2 familles - 1ère décrite par lindner (cf prec) - 2ème famille (n = 8 )	7	Herité	R137_K161d el F148L	1	1	14	1	1	1		1	1	1	
<b>Mayer C et al. Metabolism 2008;57:416-20</b>	1 famille	1	De Novo	S148L (exon 2)	1	1	13		1	0	0	1	1	0	0
<b>Raile K et al. JCEM 2009;94:2658-64</b>	995 enfants avec diabète AC - , C- peptide +, diabète chez apparenté et signes extra- pancréatiques	5	NC	Del complète TCF2	5	5	12 - 13 13 - 15 16	5	2	2	2	4	5	5	3
<b>Nagami S et al. Eur J Hum Genet 2010;18:278-84</b>	4 patients avec délétion 5 patients avec duplication du chromos 17q12, incluant HNF1B	9	NC	Délétions 1,06 - 2,46Mb	1	1	11				1	1	1		
<b>Defert S et al. J Gyn Obst Biol Repro 2010;39:159-62</b>	Case report	1	De Novo	Del complète TCF2	1	1	18	1				1	0	1	1
<b>Aggarwal V et al. Indian J Pediatr 2010;77:1429-31</b>	Case report	1	NC	Del complète TFC2	1	1	14				1	1	1	1	
<b>Gonc et al Pediatric Diabetes 2012;13e1-5</b>	Case report	1	De Novo	S148L (exon 2)	1	1	6	1	1	1		1	1	1	0

---

## **RESUME**

Le MODY 5 (Maturity-onset diabetes of the young type 5) est une forme très rare de diabète lié à une mutation du gène du facteur de transcription Hepatocyte Nuclear Factor-1bêta (HNF-1 $\beta$ ) qui joue un rôle crucial dans le développement embryonnaire du pancréas, des reins, du foie et des organes génitaux. La physiopathologie de ce diabète pourrait être liée à une dysgénésie pancréatique. Le diabète se déclare avant 25 ans chez environ 20% des patients ayant une mutation HNF-1 $\beta$ , mais il est rarement au premier plan et de début précoce.

Ce travail rapporte deux familles ayant des mutations du gène HNF-1 $\beta$ , une première avec une délétion, de novo, de 1Mbase de la région 17q12 et une seconde avec une mutation par substitution c.884G>A sur l'exon 4, qui se sont révélées par un diabète d'apparition très précoce pour un membre de chaque famille, à l'âge de 2 ans pour l'une et de 11 mois pour l'autre. Ces deux enfants ont été traités par insuline sous-cutanée. Dans la seconde famille, le père a débuté son diabète à 26 ans et sa sœur, âgée de 15 ans, n'a pas de diabète. Le bilan malformatif réalisé après l'apparition du diabète a retrouvé des anomalies pancréatiques et rénales chez tous les sujets. La revue de la littérature, centrée sur les articles incluant des sujets ayant une mutation HNF-1 $\beta$  et un diabète diagnostiqué avant 25 ans, retrouve 68 patients dont seulement 6 (9%) ont eu un diabète avant l'âge de 10 ans, 28 (41%) entre 10 et 18 ans et 26 (38%) entre 18 et 25 ans. Le diabète de type MODY5 est très rare avant 10 ans mais il faut savoir l'évoquer devant l'absence d'auto-anticorps, une notion d'antécédents familiaux de diabète et la présence de pathologies associées, surtout rénale.

---

## **Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 (MODY5) in children and adolescents: analysis of two families and review of the literature**

MODY5 (Maturity-onset diabetes of the young type 5) is a rare form of diabetes due to mutations in the gene encoding Hepatocyte Nuclear Factor-1beta (HNF-1 $\beta$ ), a widely distributed transcription factor which plays a critical role in the embryonic development of the kidney, the pancreas, the liver and genitals. The pathophysiology is poorly known but could be linked with pancreatic dysgenesis. Diabetes is diagnosed before 25 yr in approximately 20% of the patients with HNF-1 $\beta$  mutation, but it is rarely in the foreground and of early onset. We report two families with HNF-1 $\beta$  gene mutations, one with a de novo 1 Mbase deletion of the 17q12 region, and a second one with a c.884G>A substitution mutation in exon 4. Diabetes had a very early onset in one member of each family, at two years in one case and 11 months with ketoacidosis in the other case. These two children were treated with subcutaneous insulin. In the second family, the father began his diabetes at the age of 26 yrs and her sister, now 15 yrs old does not have diabetes. Pancreatic and renal abnormalities were associated with diabetes in all subjects. A review of the literature centered on subjects with HNF-1 $\beta$  mutations and diabetes diagnosed before 25 yr recorded 68 patients, only five of which (9%) had diabetes before 10 yr of age, 28 (41%) between 10 and 18 yr and 26 (38%) between 18 and 25 yr. MODY 5 is very rare before 10 yr, but has to be thought of in childhood diabetes without auto-antibodies, with a family history of diabetes and particularly when renal or pancreatic abnormalities are present.

---

## **MOTS CLES**

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) - Hepatocyte Nuclear Factor -1bêta (HNF-1 $\beta$ )  
– Diabète précoce – Phénotype – Malformations

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R**

Université Paris V René Descartes  
15 rue de l'école de Médecine, 75270 Paris cedex 06

---