

Diabètes monogéniques: de la génétique vers une médecine personnalisée

Valérie M. Schwitzgebel, Genève

Résumé

Autrefois les personnes ayant une hyperglycémie chronique ont été diagnostiquées comme ayant le diabète de type 1 ou de type 2. Nous savons maintenant que différents facteurs peuvent causer le diabète, y compris les défauts d'un seul gène qui représentent au moins 1% de tous les cas de diabète et jusqu'à 4% des cas dans la population pédiatrique. Cependant, les erreurs de diagnostic restent communes en raison du chevauchement clinique considérable entre les différentes formes de diabète et plus de 90% de ces diabètes ne sont pas diagnostiqués correctement. Les premiers symptômes du diabète monogénique peuvent survenir peu de temps après la naissance, comme observé dans le diabète néonatal, ou à n'importe quel moment plus tard dans la vie. La présente revue décrit les gènes les plus fréquemment impliqués dans le diabète monogénique et donne également quelques informations sur des diabètes plus rares. Certains de ces gènes sont impliqués dans le développement des cellules bêta, conduisant souvent à un nombre diminué de ces cellules, tandis que d'autres jouent un rôle important dans la fonction et la maintenance de la cellule bêta. Il existe également des formes monogéniques de diabètes auto-immuns qui seront discutées. Un diagnostic génétique peut influencer le choix du traitement et aider à déterminer le pronostic, ainsi qu'établir un conseil génétique pour la famille. Le dépistage génétique avec le séquençage dit « next generation » est de plus en plus pratiqué, car il devient de plus en plus performant, accessible et moins coûteux.

Intolérance au glucose

- Glycémie à jeun 5.6–6.9 mmol/l
- Glycémie 2h après un repas à 7.8–11.1 mmol/l

Diabète

- Glycémie ≥ 7 mmol/l à jeun ou
- Glycémie ≥ 11 mmol/l 2h après charge de glucose ou
- HbA1c ≥ 6.5%

Tabelle 1: Définition du diabète

Introduction

En 2015 la Fédération Internationale du Diabète (IDF) estimait le nombre de personnes diabétiques à 415 millions dans le monde entier (<http://www.diabetesatlas.org/>). Bien que toutes les personnes présentent par définition un diabète (tableau 1), l'origine du diabète n'est pas la même chez tous les sujets.

Les différentes formes de diabète sont classifiées en quatre grandes catégories (tableau 2) selon la société américaine du diabète (ADA)¹⁾. Soit en diabète de type 1 (DT1), qui est dû à une destruction des cellules bêta et qui résulte en un déficit absolu d'insuline. Puis en diabète de type 2 (DT2), caractérisé par un déficit progressif de sécrétion d'insuline combiné à une résistance à l'insuline. Aussi en diabètes spécifiques d'autres origines, comme les syndromes des diabètes monogéniques, les diabètes liés, au départ, à une atteinte exocrine (mucoviscidose) et les diabètes induits par des toxines ou des médicaments, comme la ciclosporine et les stéroïdes. Et finalement en diabète gestationnel qui peut être dû à des causes diverses.

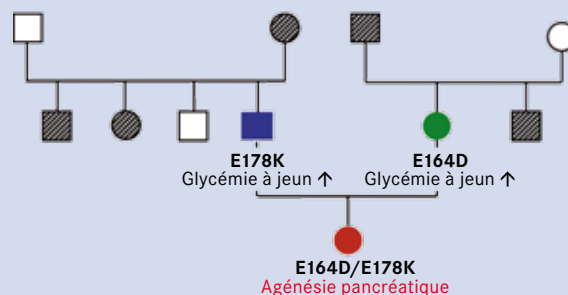
1	Type 1	Destruction des cellules bêta
2	Type 2	Déficit progressif de sécrétion d'insuline Résistance à l'insuline
3	Diabètes spécifiques d'autres origines	Syndromes de diabètes monogéniques (eg diabète néonatal, maturity onset diabetes of the Young - MODY) Maladies du pancréas exocrine (p.ex. mucoviscidose) Toxines ou médicaments (p.ex. ciclosporine)
4	Gestationnel (2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre)	Causes diverses

Tableau 2: Classification des différentes formes de diabètes

Adapté selon American Diabetes Association¹⁾.

Cas 1: Nouveau-né à terme

- Nouveau-né avec retard de croissance intra-utérin (PN 2140 g à terme)
- Diabète diagnostiqué à 12 jours de vie (hyperglycémie à 43 mmol/l)
- Traitement par insuline, mais pas de prise pondérale
- Insuffisance pancréatique exocrine, prise de poids avec substitution des enzymes pancréatiques
- Diagnostic: Mutation hétérozygote composite *PDX1*
- Bonne évolution avec le double traitement insuline et enzymes pancréatiques



Cas 1: Arbre généalogique

Les parents portent chacun une mutation hétérozygote de *PDX1*. L'enfant avec l'agénésie pancréatique porte une double mutation de *PDX1*.

■ Les membres de la famille qui présentent un diabète et probablement une mutation hétérozygote (*E164D* et *E178K*), mais n'ont pas pu être analysés génétiquement.

Tableau 3: Cas 1: Nouveau-né à terme

Diabètes monogéniques

La prévalence du diabète monogénique est estimée entre 1% à 4% de tous les patients diabétiques². Les diabètes monogéniques résultent d'un défaut d'un seul gène et regroupent trois grandes catégories, la première se caractérise par des défauts développementaux du pancréas menant à une réduction du nombre de cellules bêta, la deuxième par une dysfonction de la cellule bêta et la troisième par une destruction progressive des cellules bêta (figure 1 et 2).

Diabète lié à un défaut structurel du pancréas

Facteurs de transcriptions

Un réseau de facteurs de transcription nucléaires contrôle le développement du pancréas. En fonction de leur position hiérarchique, les défauts conduisent à un phénotype sévère, telles que l'agénésie du pancréas avec diabète néonatal et insuffisance exocrine, à une hypoplasie du pancréas, une absence des cellules endocrines ou un phénotype modéré avec une réduction du nombre des cellules bêta (figure 1). L'agénésie pancréatique conduit à un retard de croissance intra-utérin sévère en raison de l'absence de sécrétion d'insuline, un facteur de croissance majeur. En général des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites causent des formes de maladies plus graves que des mutations hétérozygotes qui sont fréquemment associées à un diabète d'apparition plus tardive dans la vie. De nombreux facteurs de transcription jouent un rôle dans des tissus différents conduisant à des formes syndromiques de diabète associées à des malformations dans d'autres organes, telles que des malformations cardiaques et les anomalies gastro-intestinales³.

Le premier défaut de gène décrit dans l'agénésie pancréatique humaine était le gène *PDX1* aussi nommé *IPF1*. Des mutations homozygotes et hétérozygotes composites conduisent à un phénotype sévère avec diabète néonatal et insuffisance pancréatique exocrine qui nécessitent un traitement par insuline et une substitution des enzymes pancréatiques⁴ (voir premier cas, tableau 3). Les porteurs hétérozygotes présentent un diabète d'apparition tardive qui peut être diagnostiqué à tort comme un DT2. *PDX1* a une double fonction, au début de l'embryogenèse, ce gène est exprimé dans les cellules progénitrices du

pancréas et est important pour la formation du pancréas, après la naissance *PDX1* joue un rôle clé dans la maintenance de la cellule bêta et dans la sécrétion de l'insuline. Ce changement dans la fonction pourrait expliquer pourquoi le diabète s'aggrave au fil du temps chez les porteurs hétérozygotes.

HNF1B

Le premier rapport impliquant le facteur de transcription *HNF1B* a été publié en 1997, lorsque Horikawa a identifié deux familles japonaises atteintes de diabète associé à une polykystose rénale avec des mutations hétérozygotes dans *HNF1B*. Le syndrome de kystes

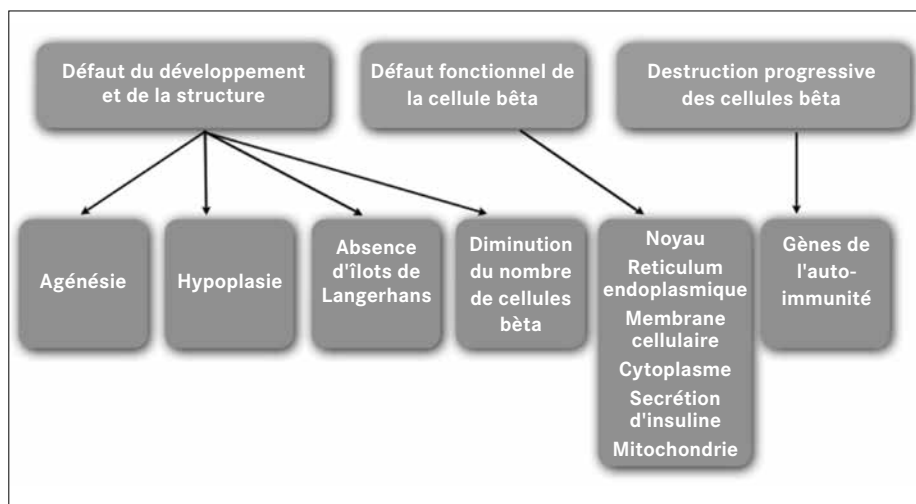


Figure 1: Catégories de diabètes monogéniques. Les diabètes monogéniques résultent d'un défaut d'un seul gène et regroupent trois grandes catégories, la première se caractérise par des défauts développementaux du pancréas menant à une réduction du nombre de cellules bêta, la deuxième par une dysfonction de la cellule bêta et la troisième par une destruction progressive des cellules bêta.

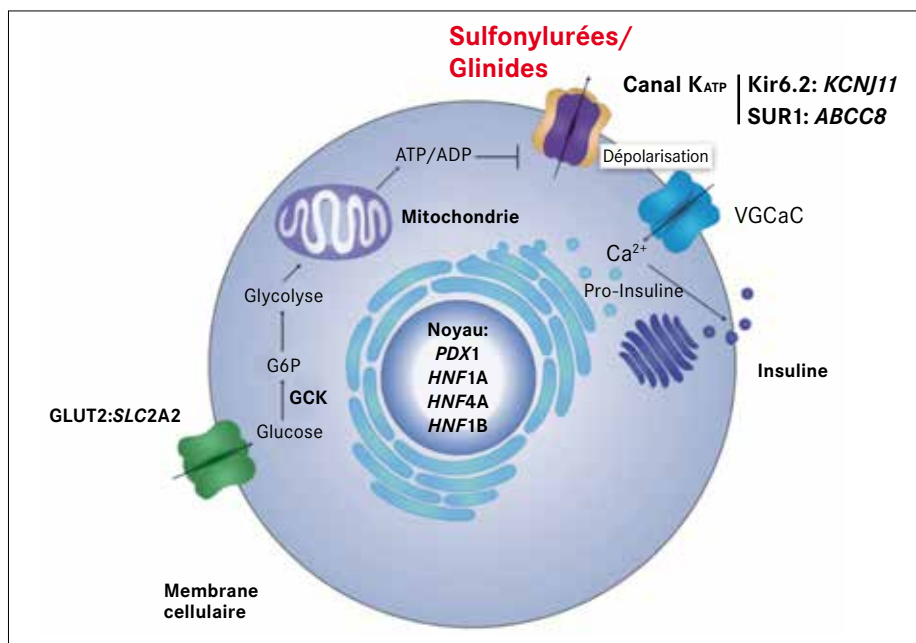


Figure 2: Schéma de la cellule bêta. Ce schéma montre la localisation subcellulaire des défauts conduisant à un diabète monogénique. Le glucose entre dans la cellule par son transporteur GLUT2. Par la suite le glucose est phosphorylé par l'enzyme glucokinase et métabolisé, entraînant une augmentation du rapport ATP/ADP, ce qui engendre une fermeture du canal KATP. Ces canaux sont des complexes octamériques, formés par quatre sous-unités KIR6.2 et quatre sous-unités SUR1. La fermeture du canal provoque une dépolarisation de la membrane, une entrée calcique ce qui déclenche l'exocytose de l'insuline. Adapté selon Stekelenburg CM, Schwitzgebel VM. Endocrine Development 2016, i31: 179-202

rénaux associés au diabète est maintenant appelé RCAD (renal cysts and diabetes syndrome), qui comprend parfois aussi des anomalies de l'appareil génital. Les défauts dans *HNF1B* peuvent aussi conduire au diabète néonatal avec des reins dysplasiques. L'analyse histopathologique d'un fœtus atteint a montré un pancréas hypoplasique, des îlots de Langerhans désorganisés avec une diminution de cellules bêta. Ce travail a abouti à la conclusion que *HNF1B* est essentiel pour la maturation de la cellule bêta. Curieusement, il n'y a pas de différences phénotypiques entre de grandes délétions, des réarrangements génomiques, ou des mutations ponctuelles dans *HNF1B*. Sa fréquence parmi les diabètes monogéniques est d'environ 6%, une insulinothérapie est nécessaire dans environ 67% des cas.

Diabète lié à une dysfonction de la cellule bêta

Facteurs de transcriptions

HNF1A et *HNF4A*

Malgré l'expression des facteurs de transcription *HNF1A* et *HNF4A* au cours de l'embryogenèse, leur absence ne provoque pas de malformations structurelles du pancréas et le

diabète se manifeste surtout pendant l'adolescence ou à l'âge adulte.

La protéine de *HNF1A* homodimérise ou hétérodimérise avec *HNF1B*. *HNF1A* est un facteur de transcription essentiel pour la réponse sécrétoire d'insuline stimulée par le glucose. L'hyperglycémie progressive caractérise ce diabète. Le phénotype est variable, plusieurs facteurs influençant le phénotype ont été identifiés. Par exemple, la présence de diabète maternel pendant la grossesse conduit à une manifestation du diabète en moyenne 10 ans plus tôt chez la progéniture. Malgré un profil lipidique favorable, un risque accru de complications vasculaires est présent. *HNF1A* régule également l'absorption du glucose rénal, en cas de diminution de la fonction de *HNF1A* une glucosurie apparaît. En Angleterre ce diabète est le plus fréquent parmi les diabètes monogéniques avec une fréquence de 52%, suivi par le diabète lié au gène *GCK* (32%) et le gène *HNF4A* (10%)⁵.

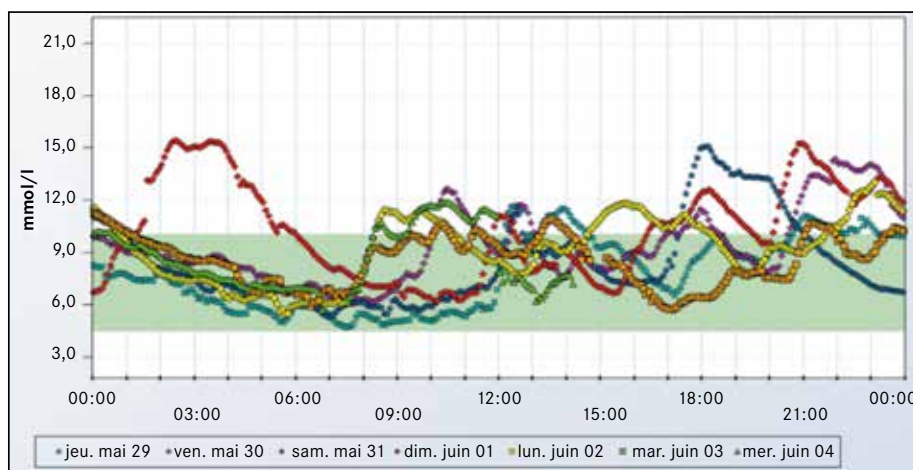
HNF4A est un facteur de transcription nucléaire exprimée dans presque toutes les cellules qui sont positives pour *PDX1* et ceci à un stade très précoce dans l'embryogenèse.

A la fin du développement du pancréas, *HNF4A* est exprimée dans tous les types de cellules pancréatiques endocrines, ainsi des mutations dans *HNF4A* affectent la fonction de l'ensemble des îlots de Langerhans et ne se limitent pas à la cellule bêta. Des études cliniques ont montré une diminution concomitante de la sécrétion d'insuline, de glucagon, de Polypeptide Pancréatique (PP), et de l'amyline chez des personnes avec des mutations *HNF4A*. *HNF4A* agit principalement en tant qu'homodimère et se lie au promoteur de *HNF1B* et *HNF1A*.

Les sujets présentant des mutations de *HNF4A* et *HNF1A* peuvent présenter un double phénotype, une hypoglycémie hyperinsulinémique à la naissance et un diabète de nombreuses années plus tard. Ce phénotype double peut être expliqué par différentes cibles de *HNF4A* et *HNF1A* au fil du temps menant à l'hyperinsulinémie fœtale et périnatale et l'hypoinsulinémie chez les adolescents. En plus, un épuisement progressif de la cellule bêta peut également contribuer à l'apparition du diabète plus tard (*cas numéro 2, tableau 4*). Un enregistrement du glucose en continu montre bien les élévations du glucose après les repas. L'importance de ce diagnostic repose sur le traitement, car ces deux formes de diabètes répondent particulièrement bien aux sulfonyles et aux glinides⁶. Ce traitement contourne le défaut fonctionnel des cellules bêta en agissant en aval du défaut génétique, suscitant la sécrétion d'insuline. Les glinides ont l'avantage de provoquer moins d'hypoglycémies par rapport aux sulfonyles.

Canal potassique et gène de l'insuline

Les mutations des gènes *INS*, *ABCC8*, *KCNJ11*, représentent des causes fréquentes de diabète néonatal⁷. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 9 semaines, généralement lié à une acido-cétose. Plus de 80% des mutations sont de novo. Le spectre phénotypique est assez large, car certains membres de la famille portant la même mutation ont un diabète débutant vers l'âge de 30 ans seulement. Toutes les mutations des gènes *KCNJ11* et *ABCC8*, qui codent pour les sous-unités du canal K_{ATP} , modifient la fonction du canal K_{ATP} , et, par conséquent, la sécrétion d'insuline (*figure 2*). Les mutations sévères qui mènent à un gain de fonction provoquent un diabète néonatal permanent, et des mutations moins



Cas 2: Fille de 16 ans

- Mère diabète gestationnel, diabète persiste après l'accouchement
- Nouveau-né à terme (PN 4300 g, macrosomie)
- A l'âge de 16 ans hyperglycémie progressive, BMI 16.7 kg/m²
- HbA1c 7.8% (61.7 mmol/mol), Norme < 6% (< 42.1 mmol/mol)
- Diagnostic: Mutation *HNF1A*
- Traitement: Glinide Novonorm® 3 x 0.5 mg po
- Après 5 mois de traitement: HbA1c 5.9% (42 mmol/mol) sans épisodes d'hypoglycémie

Cas 2: Enregistrement du glucose en continu (CGMS) avant le traitement

Enregistrement du glucose en continu sur 7 jours, chaque couleur représente un jour. Valeur de glucose maximale à 15 mmol/l surtout en postprandial.

Tableau 4: Cas 2: Fille de 16 ans

sévères un diabète néonatal transitoire. Comme le gène *KCNJ11* est également exprimé dans le cerveau et le muscle squelettique, le diabète peut être associé au syndrome DEND (retard de développement, épilepsie et diabète néonatal)⁹. Tous les patients atteints de diabète néonatal ont besoin d'un bilan génétique approfondi. Un diagnostic précis est important, car il peut conduire à un changement dans le traitement et diminuer les complications à long terme. La majorité des patients atteints d'un défaut du canal KATP répond à un traitement par sulfonylurées. La réponse au traitement semble meilleure si le traitement est commencé à un jeune âge⁹.

Facteur cytoplasmique

Le gène *GCK* code pour l'enzyme qui catalyse la formation de glucose-6-phosphate à partir du glucose une fois absorbé par la cellule bêta (figure 2). Les mutations hétérozygotes avec une perte de fonction conduisent à une élévation du taux de glucose à jeun modérée, de 5.5 mmol/l à 8 mmol/l, avec une augmentation en postprandiale de 3 mmol/l et une HbA1c moyenne de 6.9% (52 mmol/mol). Aucune aggravation du diabète se produit au fil du temps, et peu de complications à long terme ont été décrites¹⁰. Il n'y a pas de traitement pharmacologique (cas 3, tableau 5), sauf pendant la grossesse un traitement par l'insuline est parfois indiqué. Cependant, des mutations homozygotes inactivatrices conduisent à un diabète néonatal et une insulinothérapie est nécessaire. Des mutations activatrices de la même enzyme ont l'effet inverse, conduisant à l'hypoglycémie hyperinsulinémique néonatale.

Diabète mitochondrial

Le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD) est une maladie mitochondriale caractérisée par un diabète et une

surdité neurosensorielle de transmission maternelle, car l'ADN mitochondrial (mtADN) est présent dans des ovocytes, mais pas dans les spermatozoïdes.

La prévalence reste inconnue, mais le MIDD représente probablement 0,2 à 3 % de tous les cas de diabète. Les premières manifestations peuvent survenir à tout âge. Un traitement par insuline est proposé.

Défauts exocrines du pancréas affectant la fonction endocrine

L'enzyme lipase carboxyl-ester (CEL) est impliquée dans l'hydrolyse de l'ester de cholestérol et est exprimée dans le pancréas exocrine, mais pas dans la partie endocrine. Un défaut de ce gène mène à une lipomatose du pancréas et à une insuffisance pancréatique exocrine pendant l'enfance, suivi par un diabète qui se manifeste à un âge moyen de 34 ans. Il est probable que le défaut génétique conduit à un mauvais repliement des protéines avec une agrégation intracellulaire et extracellulaire exerçant un effet cytotoxique impliquant les îlots de Langerhans. La fréquence est de <1% parmi les diabètes monogéniques.

Diabète monogénique auto-immun

Les diabètes monogéniques auto-immuns sont très rares. Le premier gène associé à une maladie auto-immune systémique, est le gène *AIRE*. Les mutations dans ce gène mènent à la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS1). Il s'agit d'une maladie génétique à début juvénile, associant une candidose cutanéo-muqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale d'origine auto-immune. L'insuffisance ovarienne, le diabète auto-immun, la thyroïdite auto-immune et l'hypophysite lymphocytaire sont plus rares. D'autres atteintes auto-immunes

sont fréquentes comme la malabsorption intestinale, la gastrite atrophique, l'hépatite auto-immune, l'alopécie, le vitiligo, l'hypoplasie de l'émail dentaire, la dystrophie unguéale, la kérato-conjonctivite, les altérations rhumatologiques, osseuses, musculaires, rénales, bronchiolaires et hématologiques. Le facteur de transcription AIRE est impliqué dans les mécanismes de tolérance immune et contribue à la sélection négative des lymphocytes T auto-réactifs au niveau du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate.

Les mutations dans le gène *FOXP3* conduisent également à une maladie auto-immune systémique, appelée syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X (IPEX). Ce syndrome grave reconstruit dans la période néonatale par la diarrhée, le diabète, l'eczéma, la thyroïdite auto-immune, et une réponse exagérée aux infections virales conduit souvent à une mort précoce. *FOXP3* est essentiel dans le développement des cellules T régulatrices (Treg) et la suppression de l'auto-immunité.

Quand est-ce qu'un diabète monogénique doit être suspecté?

Il est important de faire la différence entre ces diverses formes de diabètes, car les implications thérapeutiques et l'évolution à long terme sont très différentes, comme l'illustrent les trois cas cliniques. L'origine génétique peut avoir des implications pour d'autres membres de la famille et les orienter vers un conseil génétique.

Cependant, tout enfant qui se présente avec une hyperglycémie à jeun, une cétose et des troubles métaboliques devra être traité initialement par de l'insuline.

Un diabète autre que le DT1 devra être évoqué, si l'anamnèse familiale est fortement positive avec un modèle de transmission autosomique dominant, si le diabète se déclare avant l'âge de 6 mois, si les auto-anticorps anti-insuline, anti-Glutamic Acid Decarboxylase (GAD), anti-Islet Antigen2 (IA2) et anti-transporteur 8 du zinc (ZnT8) sont négatifs ou si d'autres pathologies sont associées. Une surdité, une atrophie du nerf optique doivent faire penser à un diabète d'origine mitochondriale de transmission maternelle. En cas de résistance marquée à l'insuline, ou en cas de besoin minime voire nul en dehors de la période de rémission partielle (>3 ans) avec un

Cas 3: Fille de 5 1/2 ans

- Nouveau-né à terme PN 3240 g, hyperglycémie transitoire à 12.4 mmol/l après la naissance. Jour suivant 5.8 mmol/l
- A l'âge de 5 ans glycémie à jeun 5.66 et 5.86 mmol/l (N < 5.6 mmol/l)
- A l'âge de 5 1/2 ans, BMI of 16.1 kg/m², HbA1c à 6.3% (N 4-6) glycémie à jeun d 6.73 mmol/l, et 8.8 mmol/l en postprandiale
- Fillette de 5 1/2 ans hospitalisée pour introduction de traitement par insuline pour un diabète de type 1 débutant
- Diagnostic: Mutation hétérozygote *GCK*
- Pas de traitement pharmacologique nécessaire, mais bonne hygiène de vie
- Arrêt de traitement par insuline

Tableau 5: Cas 3: Fille de 5 1/2 ans

C-peptide résiduel, le diagnostic de DT1 doit être revu. Il y a également la possibilité d'utiliser un calculateur de probabilité sur internet (<http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>)¹¹⁾.

Analyse génétique

Le séquençage haut débit de l'ADN (SHD), ou NGS (Next-Generation Sequencing), ou encore Massive Parallel Sequencing, est la méthode qui remplace progressivement le séquençage par la méthode de Sanger (classiquement utilisée depuis les années 1980). La méthode consiste en un ensemble de procédures pour séquencer de manière moins laborieuse, plus économique et rapide, soit de grands gènes de plusieurs dizaines d'exons, soit quelques gènes jusqu'à plusieurs milliers. Les deux approches extrêmes de la méthode permettent de séquencer soit toutes les parties codantes de tous les gènes de l'humain et nous parlons alors de séquençage de l'exome entier, soit l'ensemble de l'ADN nucléaire, c'est le séquençage du génome. Lorsque le génome n'est pas séquencé dans sa totalité, il est alors nécessaire, comme c'est le cas pour l'exome ou pour une sélection de gènes, de piéger les parties de l'ADN à séquencer par une approche que nous appelons capture et qui est utilisée lors de la préparation de l'ADN pour le SHD (préparation des bibliothèques génomiques). Le SHD est la méthode de diagnostic génétique de choix pour des maladies génétiquement hétérogènes, qui par définition sont causées par plusieurs gènes (des dizaines à des centaines).

Conclusions

Au cours des deux dernières décennies, des découvertes dans le domaine du diabète monogénique ont conduit à une meilleure compréhension de la fonction de la cellule bêta humaine. Le diagnostic génétique précis permet d'adapter le traitement, comme illustré dans les différents cas. L'arrêt d'un traitement par insuline a un impact important sur la qualité de vie du jeune diabétique et de sa famille. Le diagnostic peut s'étendre à toute la famille et potentiellement prédire la progression du diabète. Il permet également d'informer sur les complications à long terme, ainsi que d'implémenter des mesures de prévention. La disponibilité du séquençage à haut débit permettra de compléter le spectre génétique du diabète et de dévelop-

per des traitements encore plus adaptés et personnalisés.

Références

- 1) American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. American Diabetes Association; 2015; 38 (Supplement 1): S8-S16.
- 2) Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? Lancet. 1995; 11: 345 (8950): 648.
- 3) Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. J Diabetes Invest. 2014; 23: 5(2): 121-33.
- 4) Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A, et al. Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 88(9): 4398-406.
- 5) 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. Springer-Verlag; 2010; 53 (12): 2504-8.
- 6) Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide Analogues in Adolescent Patients With HNF1A-MODY (MODY 3). PEDIATRICS. 2014; 28: 133(3): e775-9.
- 7) De Franco E, Flanagan SE, Houghton J, Allen HL. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. The Lancet. 2015.
- 8) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med. 2004; 29; 350(18): 1838-49.
- 9) the United States Neonatal Diabetes Working Group, Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, Pastore AN, Dickens JT, et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. Diabetologia. Springer Berlin Heidelberg; 2015; 17: 1-6.
- 10) 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. American Medical Association; 2014; 15: 311(3): 279-86.
- 11) Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. Springer-Verlag; 2012; 55(5): 1265-72.

Correspondance

Prof. Dr. Valérie M Schwitzgebel
Responsable d'Unité d'Endocrinologie
et Diabétologie Pédiatriques
Diabetes Center, Faculté de Médecine
Université de Genève
1211 Genève
Tél. 022 372 45 90
Fax 022 372 45 88
valerie.schwitzgebel@unige.ch

L'auteur certifie qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.