

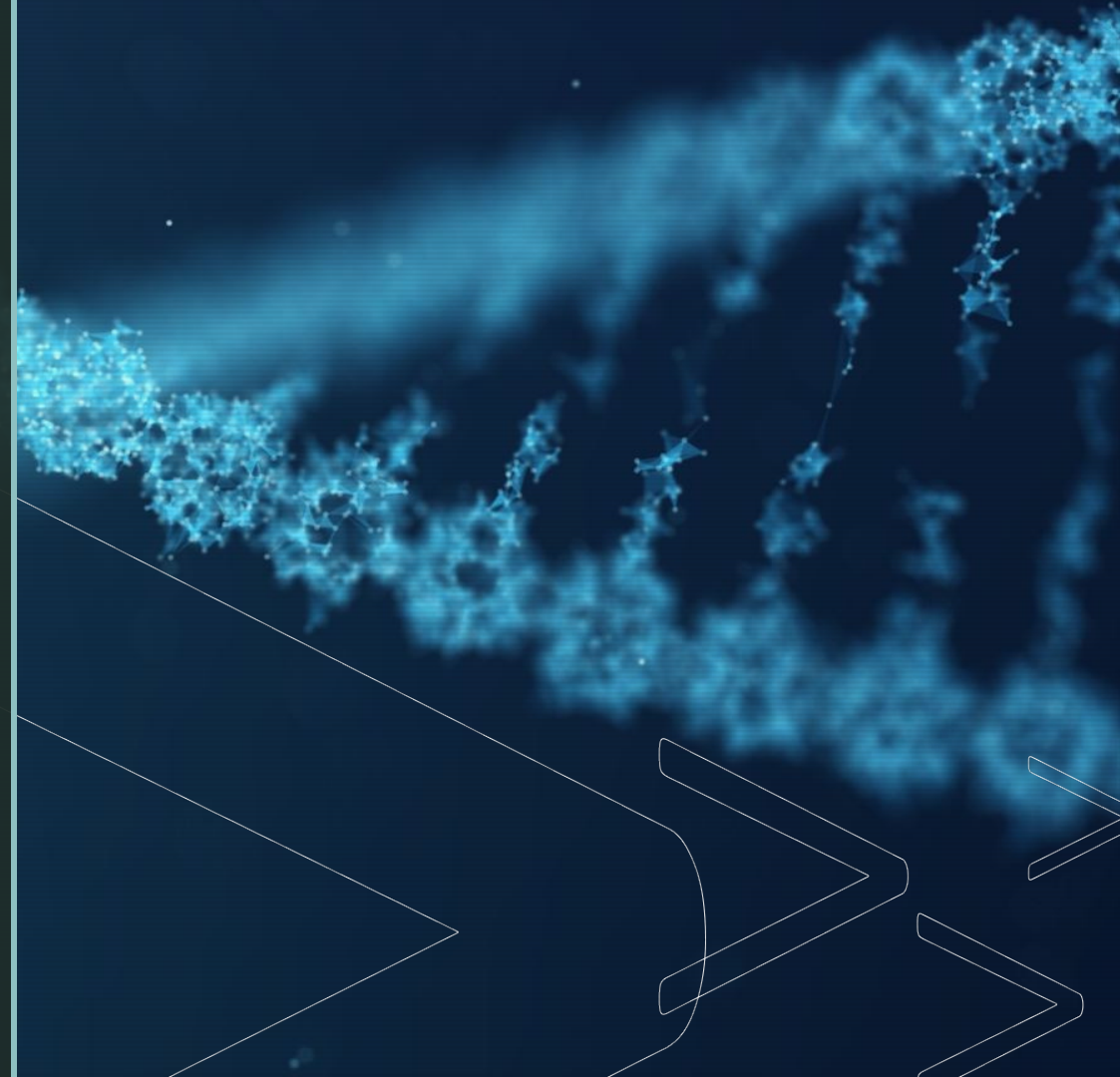
**Marie-Lou Tardif,
Médecine obstétricale
CHUSJ
Réunion de département
25 mars 2022**



MODY

Ou comment la génétique change la
donne en grossesse !

Aucun conflit d'intérêt
Juste méga intéressée



► Mme C.M. 36a, G0
RC: A1c 6% - vue le 15 avril 2021

- 2 IUI + 2 FIV sans succès, attend 3^e FIV
- endométriose sous aGnRH, sarrau blanc
- IMC 19, alimentation saine, non sportive
- A1c 6% (fév 2021) avec Hb N
- Déjà pré-Db x mars 2020 via assureur:
Glycémie à jeun 6.9 et HbA1c 5.9%. A/U N sans glycosurie
- Fam: Mère pré-Db x 2 ans (mince), Tante mat Db insulinotraité post DG (mince), Oncle mat DB2 (obèse)

Dxd et prise en charge

- **MODY: pré-Db, mince sans syndrome métabolique, atcd fam**
- **Glucokinase > HNF-alpha: glycémie à jeun ^, A1c 6% non évolutive**
 - <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>: **1: 1.2 ou 75% de chances**
(âge ? <35 ans au dx, IMC, atcd fam, ethnique, A1c avec ou sans insuline + points bonis)
- **LADA non exclu (Db pancréatoprive autoimmune d'évolution lente possible, hx familiale incertaine type 1 vs type 2)**
- **Type 1 moins probable**
- **CAT: A1c, HGOP + peptide C, Anti-GAD, Anti-pancréas, Anti-IA2**
Consult en génétique d'emblée (temps d'attente)
Alc 6%: PAS de CI à FIV: Glucos et diète dès que test +

Mme S.V. 36 ans, G7P3A3, 20 sem Suivi: pré-DB

- Atcd fam: mère dx de préDB suite à DG itx
- G4 (2013): Macrosome 4.8 kg à 41 sem, HPP 2^e Atonie, 2 culots PAS de DG (50g 7.2) mais: gluco 1^{er} T 6.1 (à jeun?)
- G5 (2015): DG précoce: 6.0 – 10.0 – 8.6 pour IMC 23, A1c 5.9% à 18 sem. GAD et pancréas NÉG. Itx (ac ^) 3.6kg à 38 sem 75g PP: 5.9 → 6.5
- G6 (2016): DG récidivant précoce: 5.5 – 8.6 – 6.7, IMC 23, A1c 5.8% à 16 sem. Itx (ac tjrs ^ et tendance facile à hypo). 3.4 kg à 36 sem 75g PP: 5.9 → 6.4
- G7(actuelle 2021): DG récidivant précoce: 6.1 – 8.5 – 6.8, IMC 24 Rétrospective: A1c 6% fin 2017 et 6.4% été 2018 → préDB.

dxd et prise en charge

- Pré DB... type 2? classique post DG récidivant précoce
- Mais slmt les glucos à jeun sont ^, IMC 23-24, atcd fam+, préDB à 33a...
- Calculateur de risque: **1: 2.2 (45%)** → consult en génétique
- Pas de chgt de traitement re: EPF 41% et CA 64% avec cibles glycémiques usuelles x début G, mais suivi échographique en attendant

MODY =

« Maturity-Onset » Diabetes of the Young

- Début < 25 ans ≠ Dx < 25 ans
- Dx pour la 1ère fois en G !
- Diabète d'origine monogénique = 1 seul gène responsable
- Autosomal dominant
- Absence d'auto-anticorps
- 1-2% de tous les DB et ad 5% des DG¹
- 90-95% non-Dx / Dx DB1-DB2 aux USA, 99% en Angleterre
- Difficulté de dx: asx, épidémie d'obésité, absence de biomarqueurs, accès aux tests génétiques
- Min 15 sous-types
- En ordre de fréquence (n=564, Angleterre)²
 - HNF1 α --- 52%
 - GCK --- 32%
 - HNF4 α --- 10%
 - HNF1 β --- 6%

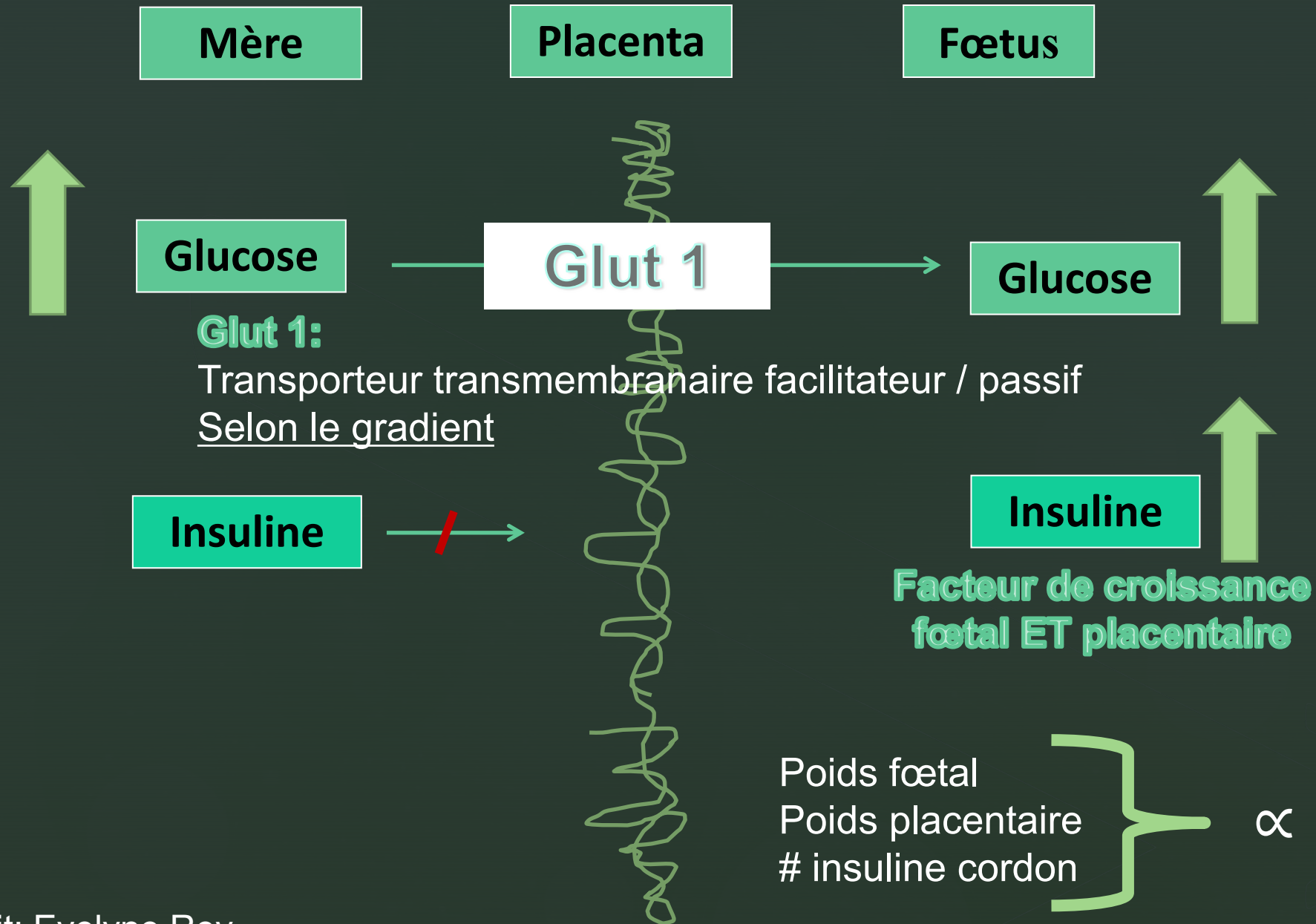
1 Colom. *Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 605–615

2. Shields et al. *Diabetologia* 53, 2504–2508 (2010)

~~MODY~~ → Diabète monogénique

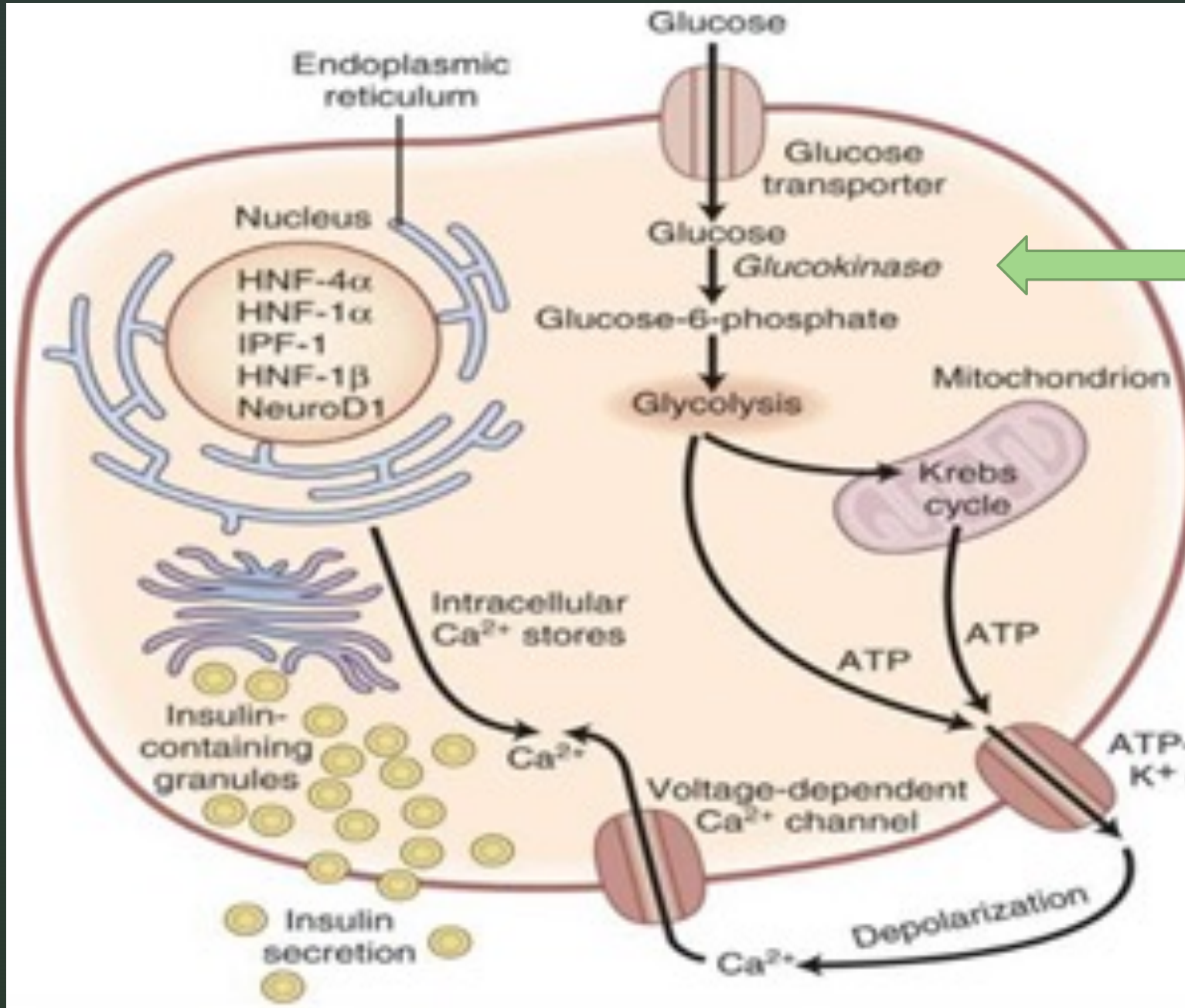
~~Chiffre~~ → Mutation

MODY type	Affected gene	Frequency among MODY diabetes	Age at diagnosis	Severity		
				Additional manifestations	Usual treatment	Microvascular complications
MODY 1	Hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF-4 α)	3	Early adulthood	↓ plasma triglycerides	Sensitivity to SU Diet → SU → Insulin	Frequent
MODY 2	Glucokinase (GCK)	14	Newborn/Teenager	↓ plasma triglycerides	Diet + exercise /insulin during pregnancy	Rare
MODY 3	Hepatocyte nuclear factor 1 α (HNF-1 α)	69	Teenager	↓ renal glucose threshold ↑ HDL-cholesterol	Sensitivity to SU Diet → SU → Insulin	Frequent
MODY 4	Pancreatic and duodenal homeobox 1 gene (PDX1)	<1	- Newborn (homozygotes) - Young adult (heterozygotes)	Pancreatic agenesis	- Insulin - OHA → insulin (30%)	Little data
MODY 5	Hepatocyte nuclear factor 1 β (HNF-1 β)	3	Newborn/Teenager	Renal disease Genital abnormalities Pancreatic atrophy & exocrine dysfunction Liver dysfunction Biliary dysfunction	OHA and insulin	Little data
MODY 6	Neurogenic differentiation gene 1 (NEUROD1)	Extremely rare	Young adult		Insulin	Little data
MODY 7	Kruppel-like factor 11 (KLF11)	Extremely rare	Young adult		Little data	Little data
MODY 8	Enzyme carboxyl ester lipase (CEL)	Thai families	Young adult		Little data	Little data
MODY 9	Paired box 4 gene (PAX4)	Extremely rare	Young adult		Little data	Little data
MODY 10	Insulin gene (INS)	Extremely rare			Little data	Little data



Sous-Type Glucokinase


Cellule β



GLUCOKINASE
Enzyme concentration-dépendante qui, selon la glycémie ambiante, engendre la cascade de sécrétion de l'insuline

Mutation = élévation du seuil de glucose pour lequel il y a sécrétion de l'insuline (osmostat)

MODY type Glucokinase (GCK)

- Prévalence: 1:1000 (caucasiens européens) - 1:100 000 (99% non diagnostiqué?)¹⁻²
- Peu d'études chez les non caucasiens, probablement même prévalence (mais + dur à distinguer du DB2)³
- Présent *in utero* / dès la naissance
- Sécrétion d'insuline N , mais à un seuil homéostatique un peu + élevé
- Glycémie à jeun entre 5.5 et 8.0 mmol/L (vs +/-4.5 mmol/L usuel)
- HGOP: Peu d'excursion glycémique (< 4,5 mmol/L de \uparrow à 2h, préservation de la sécrétion d'insuline = peptide C simulé > 200 pmol/L
- HbA1c +/-6 % (IC: 5.8-7.6%), non évolutif (sauf si DB2 surajouté) et sans complications
- Autosomal dominant: parent avec DB léger, dx jeune, non évolutif (ou DB post DG si chez la mère) – rares mutations *de novo*
- Aucun besoin de traitement pharmaco
- Si traitée pour  ou DB2 surajouté: difficile +++ de traiter car hormones contre-régulatrices pour ramener à la « normoglycémie » et ® d'hypos / hypos ressenties

¹Chakera, Diabetes Care. 2014;37(5):1230-6

²Broome, JCEM 2021; 106,(1), 237–250

³Chakera, Diabetes Care 2015;38:1383–1392

Mody type GCK en

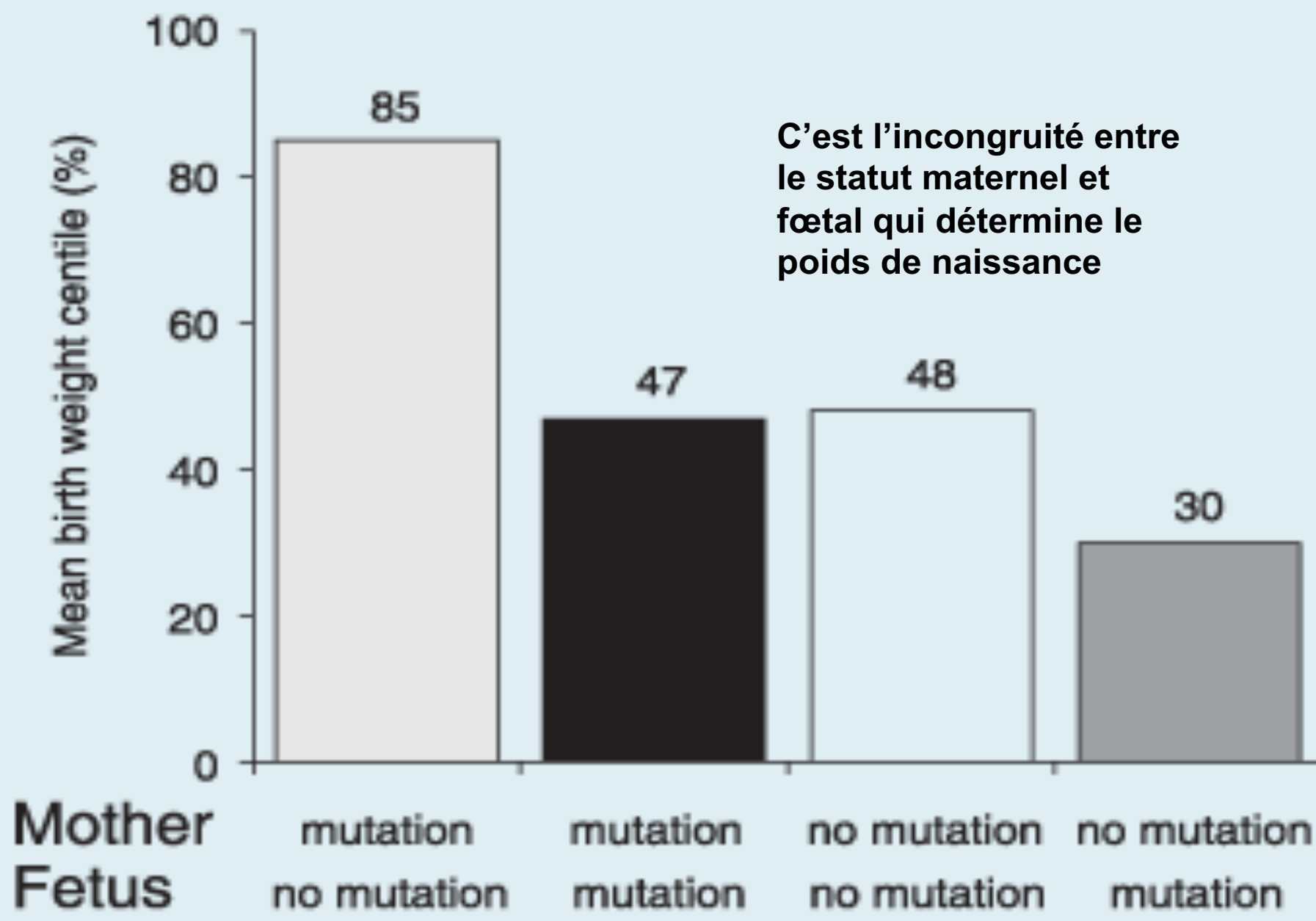


- 1- 3% des DG
- À suspecter si:
 - DG ou même pré-dB chez femme mince (mais population obèse...)
 - DG sur glycémie à jeun > 5.5, excursion glycémique faible → pattern persistant en PP
 - Itx amorcée avec contrôle difficile à obtenir
 - hx familiale de DB non évolutif sans syndrome métabolique
 - DG antérieur traité: associé possiblement à BB de petit poids si BB a la mutation
- Dx pourrait être manqué par le 50g, mais pas la glycémie à JEUN au 1^{er} T
- Si dx manqué par un 50g seul, donc non traité: résulte en un macrosome si BB n'a pas la mutation (hx de Mme SV à P1)

Pour illustrer la relation mutation / PDN:
 42 🧑 + 82 🧑 (38BB+, 44BB-) ... versus...
 13 🧑 – mais 🧑 + et 31 🧑 (11BB+ et 20BB-)

MÈRE \ FOETUS	—	+
	+	4.1 ± 0.5 kg (40% >4kg)
—	3.4 ± 0.4 kg (Euglycémie maternelle perçue N)	3.0 ± 0.5 kg aucun macrosome 3x + RCIU (Euglycémie maternelle perçue aN, Hypoinsulinémie F)

Penser au GCK néonatal quand on a des RCIU origine indéterminé avec des papa diabétiques ou pré-diabétiques



Parmi les mères DB donc GCK+ (diète vs insuline):

BB sans mutation: PEU de différence si diète ou insuline. Gros anyway.

BB mutation : Tendence à ↓ poids de naissance avec l'insuline mais NS
 (***)toutefois petites doses & initiation tardive)

	Offspring without mutation		Offspring with mutation		All	
	Diet N = 19	Insulin N = 19	Diet N = 30	Insulin N = 14	Diet N = 61	Insulin N = 37
Gestational age (weeks)	38.9 ± 1.7	37.3 ± 1.1*	39.1 ± 2.7	37.8 ± 2.0‡	38.9 ± 2.3	37.5 ± 1.7§
Birth weight (kg)	4.0 ± 0.5	3.8 ± 0.6	3.3 ± 0.7	3.0 ± 0.9	3.7 ± 0.8	3.4 ± 0.8
Centile birth weight (%)	86 ± 22	84 ± 21	51.0 ± 30	39.3 ± 33	68 ± 30	64.9 ± 34
Corrected birth weight (kg)	4.1 ± 0.5	4.1 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.3 ± 0.6	3.8 ± 0.6	3.7 ± 0.7

* $P < 0.001$ diet vs. insulin group for unaffected offspring.

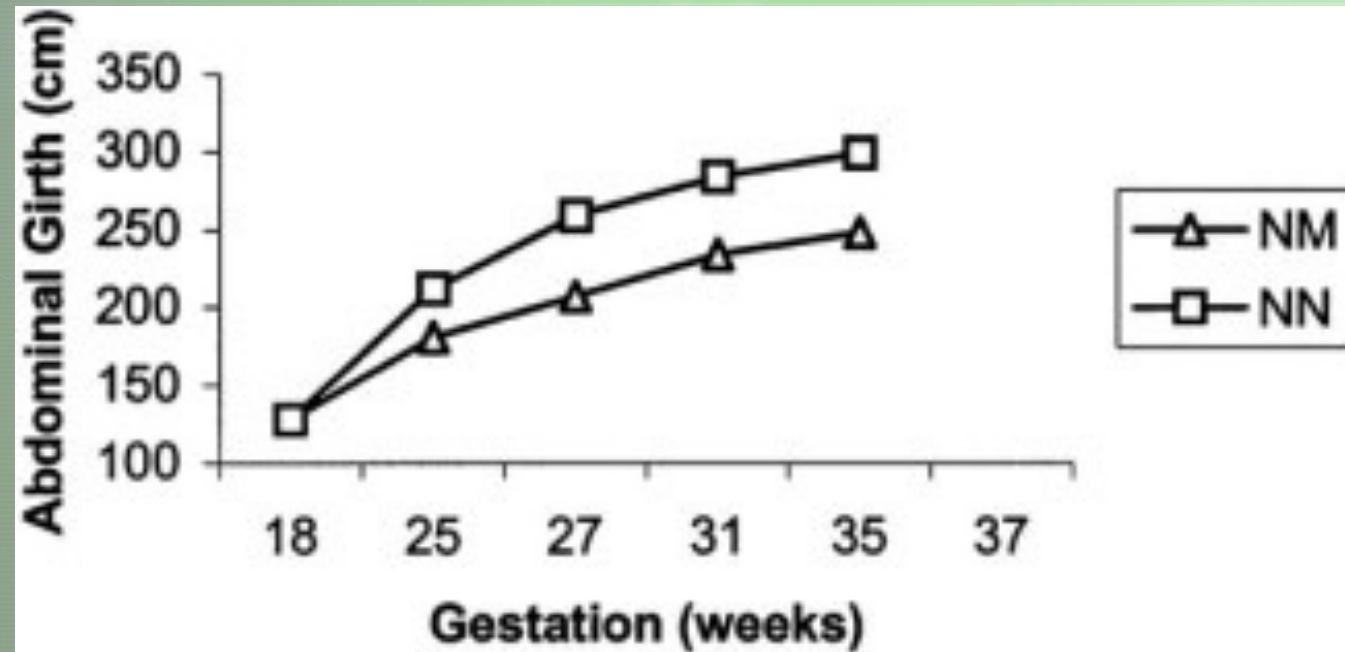
‡ $P < 0.05$ diet vs. insulin group for affected offspring.

§ $P < 0.001$ diet vs. insulin group for all offspring.

**PRUDENCE dans le
traitement de ces femmes**

Pour appuyer:

Quelques case reports de RCIU et/ou placenta hypotrophes chez des mères GCK + (en rétrospective), traitées à l'insuline avec cibles usuelles et fœtus GCK +

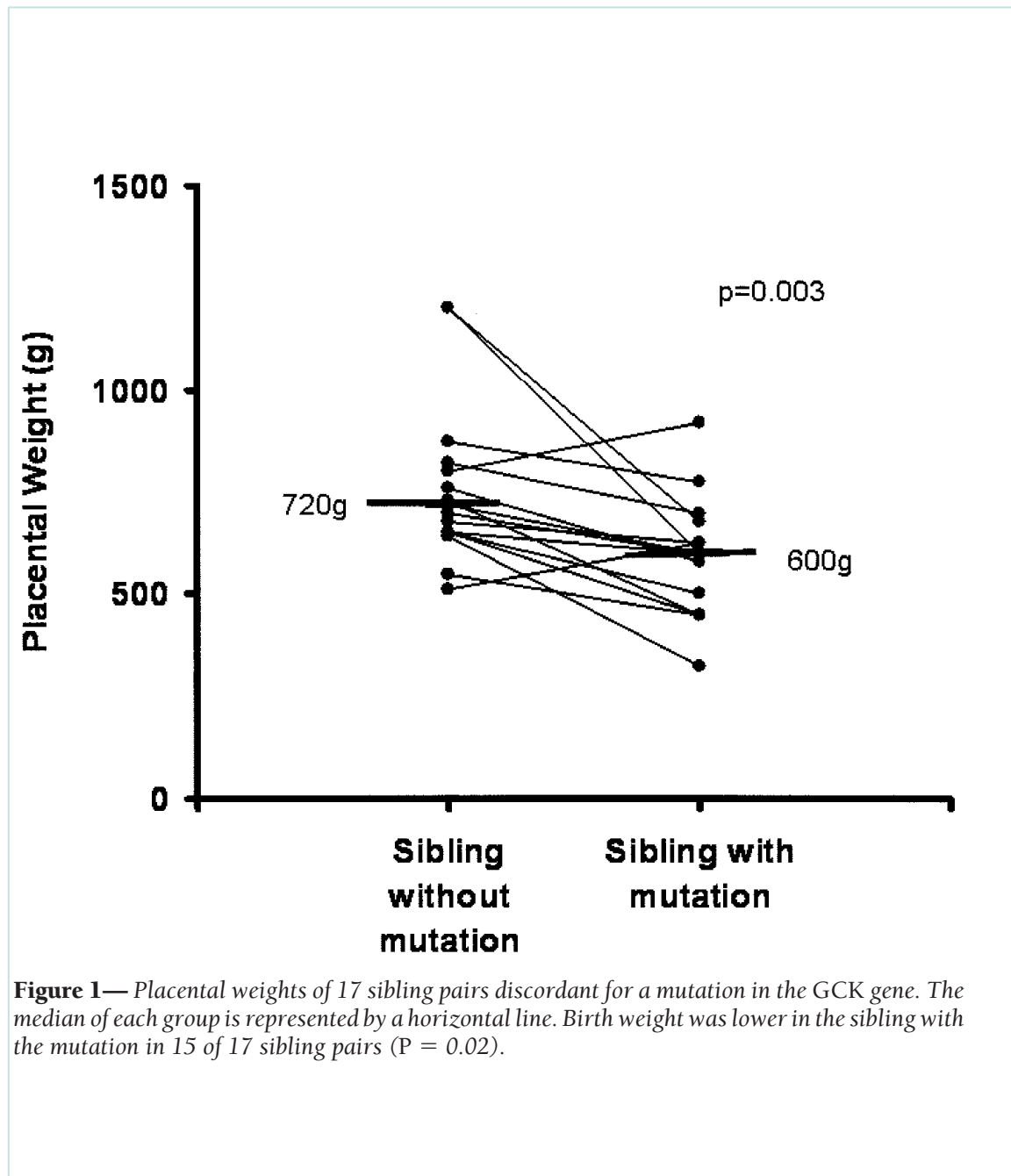


Similaire à Mme L, notre patiente connue GCK+:
BB2 GCK+ 40^e → 9^e, placenta hypotrophe

PAS démontré dans de plus grosses études

Croissance placentaire aussi régulée par l'insuline fœtale (Ø maternelle)

- 17 pairs d'enfants frères & sœurs discordants pour la mutation venant de mère GCK +



Bacon 2015 (groupe Irlandais): Préférable de traiter à l'insuline d'emblée

- Opinion différente, basée sur des petits chiffres
- + de complications NN chez les BB non affectés si non traités à l'insuline dès le début... mais petit N et accouchées + tard
- Aucun RCIU chez les BB CGK+ traités à l'insuline
- Aussi 33% de AS 1er T soit 2x plus que dans la population générale

TABLE 3

Effect of insulin treatment on pregnancies complicated by GCK maturity-onset diabetes of young

Variable	GCK offspring without mutation, n = 10		GCK offspring with mutation, n = 13	
	No insulin n = 7	Insulin n = 3	No insulin n = 10	Insulin n = 3
Birthweight, kg	4.1 (3.3–4.9)	4 (3.8–4.1)	3.2 (3.1–3.7)	3.3 (3–3.9)
Gestational age, wk	40 (38–40)	38 (38–40)	40 (39–40)	39 (38–40)
Insulin commenced, wk	n/a	13 (10–28)	n/a	30 (6–30)
Macrosomia, %	62.5	33.3	0	0
SGA, %	0	0	10	0
Complication rate, %	37.5	0	10	0

GCK, glucokinase gene; n/a, not applicable; SGA, small for gestational age.

Bacon. *The clinical management of diabetes in MODY pregnancies. Am J Obstet Gynecol* 2015.

Si MODY GCK connu...PEC en 🤰 ?

Pas de guide officiel... revues d'experts & DB Canada 2019

Pré-G	Contrôle glycémique pour ↓ MCM ? NON. $\emptyset \uparrow$ ® (A1c faible) et le tx serait difficile + de AS ? Probablement non – 1 seule étude 2x+ (Bacon 2015)
Antén	<p>1^{ère} école (anglais, tchèques, espagnols, australiens et revue DB Canada 2019): Écho q 2 sem dès 26 sem. Tx aux cibles <u>usuelles</u> si C. Abdo >75^{ep}: BB n'a PAS la mutation (Au minimum: garder la glycémie à jeun <6.7 ... InsulinoR gesta surajoutée)</p> <p>2^e école (Irlandais – Bacon 2015): Pas d'accord et insuline précoce pour tous (pas de RCIU chez 3 foetus GCK+ traités à l'insuline et 2x - de macrosomie NS/confondants)</p> <p>Statut foetal? via amniocentèse slmt si autre indication d'amnio (Case report)¹ NIPT: travaux en cours pour disponibilité pour MODY – GCK² Éviter insuline IV en travail – pas de justification claire, mais – Risque de « sx » d'hypoglycémies à des valeurs considérées N (hormones de contre-régulation) donc inconfortable</p>
PP	HGOP → A1c annuelle... re: type 1 ou type 2 surajouté possible. Conseils HDV quand même!

¹ Chakera 2012. Diabetes Care 35:1832–1834

² Kwak JCEM 2021, Vol. 106, No. 9, 2678–2689

Défaut GCK Homozygote

- Très très rare
- Surtout chez les enfants de parents consanguins
- RCIU sévère + diabète néonatal (souvent < 1 an) permanent nécessitant Itx
- AUCUNE recommandation de dépistage génétique chez le conjoint du parent porteur mais une glycémie à jeun serait de mise pour préparer une prise en charge éventuelle (gluco à jeun < 5.4: ruled-out)

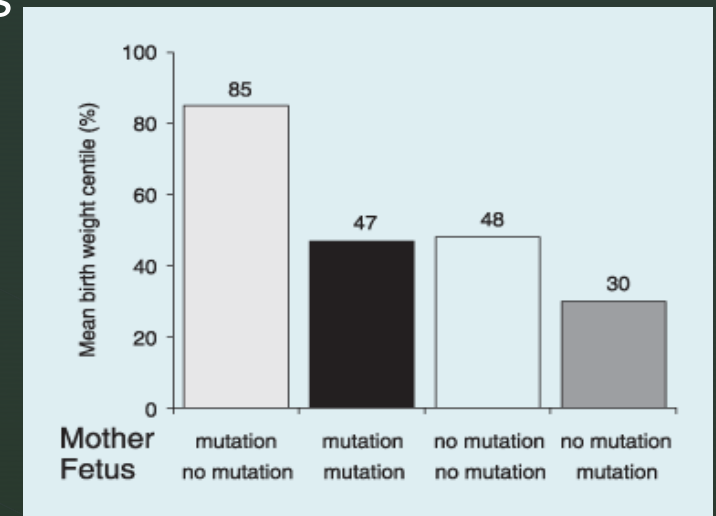
Exposition *in utero* à l'hyperglycémie GCK: impacts au long terme?

- DG, DB1, DB2: \propto directe avec le R° de syndrome métabolique (Obésité, DB2) chez les enfants \rightarrow Démontré dans plusieurs études dont cohortes des Indiens de Pima
- **PAS** si cette hyperglycémie est causée par une mutation GCK chez la mère!

Velho 2000: > 400 familles françaises, enfants 2 à 85 ans

Singh 2007: familles anglaises, enfants dans la 40e

- Comparaison des enfants des 4 groupes
 - Malgré poids de naissance + élevé dans le groupe Mère + / BB –
 - PAS plus de résistance à l'insuline/obésité/dlp/HTA
- Démontre que l'épigénétique provient de la COMBINAISON de la génétique et de la vie in utero



Sous types HNF

(Facteurs de transcription)

HNF1 α

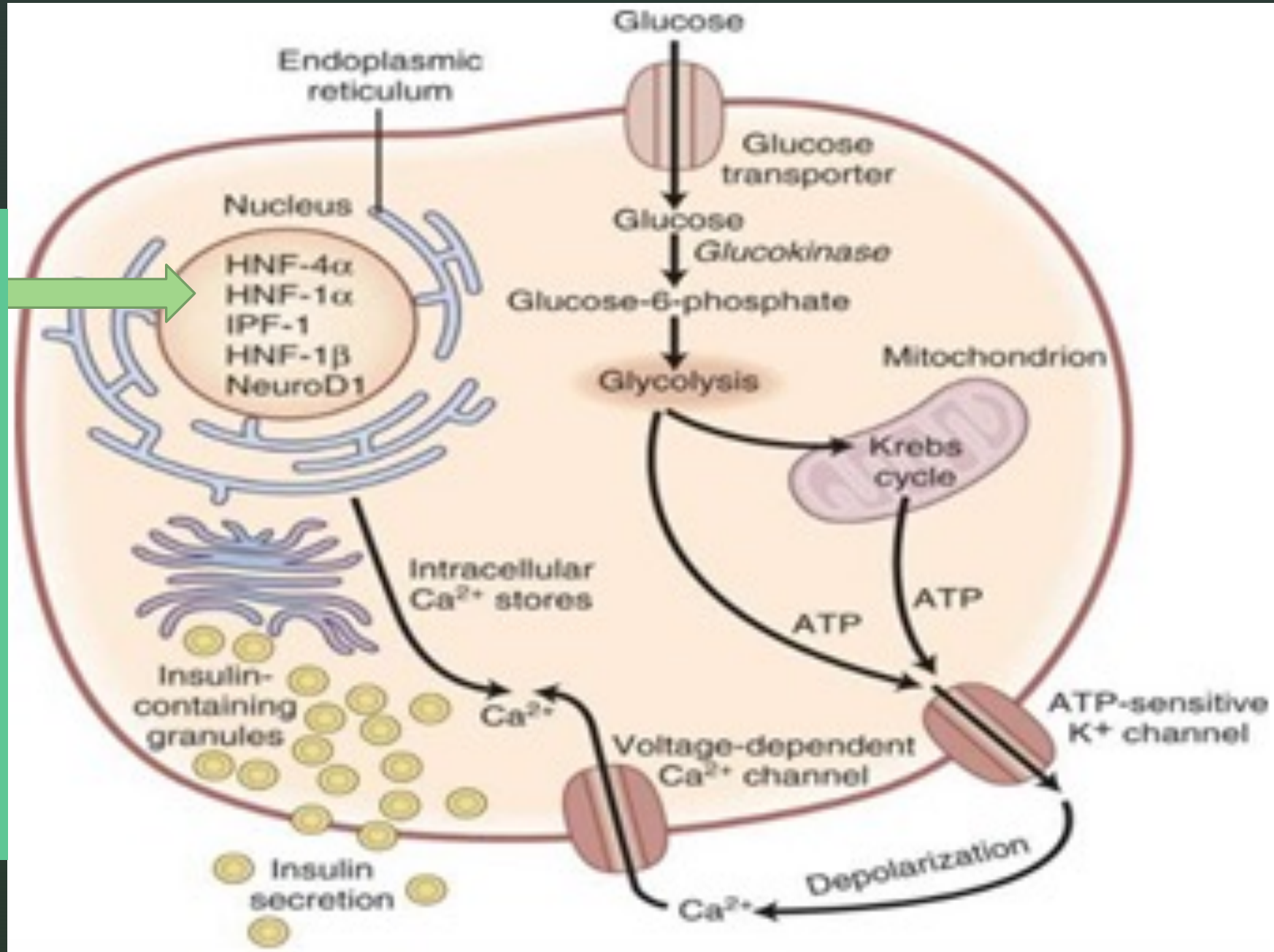
HNF4 α

HNF1 β

Hepatocyte nuclear factor (HNF)

= facteurs de transcription régulant l'expression de plusieurs gènes dans le pancréas et le foie

Problème de sécrétion de l'insuline




HNF1 α

- Adolescents ou jeunes adultes (sx 2^e à 4^e décade): PAS de DB *in utero*
- Problème de sécrétion d'insuline mais peptide C initialement N, Ac négatifs
- **Excursion pc > 5 mmol/L** sur HGOP... mais progression ad hyperglycémie à jeun
- Seuil de **glycosurie plus bas** et précède l'hyperglycémie franche (usuel \cong 10 mmol/L) :
ici 8.4 ou - (8.4: 100% de glycosurie) - expression des SGLT2 régulé par HNF1 α
- HDL N ou \uparrow , CRPhs très basse (vs syndrome métabolique / DB2)
- Hx familiale de diabète (de tout type) sur 2 générations, dx assez jeune
- Complications micro et macro \cong vs légèrement < à type 1-2
- Bonne rép initiale aux **sulfonylurés** (1/4: Glyburide 1.25mg ou Gliclazide 20mg)
- **Anticipation**: dx 10-12 ans plus tôt si transmission maternelle d'une mère DB au moment de la G (vs pas encore DB ou transmission paternelle)¹⁻² – rôle aggravant de l'hyperglycémie in utero !

HNF4 α

IDEM, sauf:

- Dx + tardif
- HDL & TG ↓ - LDL ↑ - CRP N : n'aide pas à distinguer de DB2
- Seuil de glycosurie usuel à la pop gén
- Répondent moins longtemps aux sulfonylurés
-  ... macrosomie et Hypo NN persistantes >24h / sévères???

Explications sur les ® de macrosomie et hypoglycémies NN persistantes chez les HNF4 α ...

Observation initiale familiale
(108 HNF4 α vs 134 HNF1 α)



Études chez des souris KO HNF4 α

- HNF4 α : NN porteurs +790g (vs fratrie) et 56% vs 13% de macrosomie
- Un peu pire si mutation transmise par la mère vs le père: 64% vs 46%
- 6 cas de macrosomie extrême (>5kg)
- 15% Hypoglycémies NN >24h vs 0%
- Hyperinsulinémie inappropriée chez 3 NN
- **VS rien de spécial** chez les HNF1 α !

Hyperinsulinémie *in utero* et hypoglycémies NN!

Paradoxe des HNF4 α :

« **Dual phenotype** »

hyperinsulinémie *in utero* donc macrosomie et hypoglycémies NN

PUIS la capacité sécrétoire du pancréas s'éémousse au fil du temps... le diabète s'installe (Dx MODY + tôt chez ceux avec hypoglycémies NN)

MODY type HNF1 α et 4 α : PEC en

Pré-G	Idem à Db préexistant. Priorité: contrôle glycémique. Sulfonyluré → Insuline pré-G, vs >1 ^{er} T si crainte de détériorer le contrôle
Antén	<p>Glyburide: traverse le placenta: 62-70%¹... OR 1.5-2.5 pour macrosomie & hypos NN en DG (vs ltx ou MTF)². Moins efficace vs molécule elle-même? Préférer l'insuline (controversé)</p> <p>Rôle différent de HNF 1α et 4α du moins dans la vie fœtale</p> <p><u>HNF1α</u>: pas d'atteinte <i>in utero</i>. <u>Issues fœtales dépendent du génotype maternel</u> : traitement usuel, besoins d'insuline usuel (bon contrôle pourrait retarder le dx NN?)</p> <p><u>HNF 4α</u>: possible excès d'insuline <i>in utero</i>. <u>Issues foetales dépendent du génotype foetal et un peu maternel</u> (pire si mère +): traitement usuel mais suivi échographique dès 28 sem q 2 sem. induction selon EPF, et surveillance 48h des hypoglycémies NN.</p> <p><u>Idem si père HNF4α !</u></p>
PP	Reprendre Glyburide en allaitement (transfert non détecté, 1 cas de NN avec glycémie N) Gliclazide: probablement ok mais pas de données. Suivi usuel d'un DB préexistant.

1. Bouchghoul 2020. PLoS ONE 15(5): e0232002

2. Farrar D, et al. BMJ Open 2017;7:e015557

HNF1 β

Similaire, mais:

- - bonne réponse aux sulfonylurés, insuline souvent nécessaire
- Facteur de transcription exprimé dans le développement embryonnaire des reins, du pancréas, du foie et du tube digestif.
 - **Anomalies rénales** : kystes (ad 66%), + rarement dysplasie, rein unique, fer à cheval et 86% de dysfonction rénale
 - **Anomalies génitales**: Utérus bicorne, didelphe, rudimentaire; atrésie vaginale
 - Cytolyse hépatique, hyperuricémie et goutte, anomalie pancréas exocrine
- Mme P : pré-Db x âge de 15 ans, IMC à 21 (avant ses G...), BB avec agénésie rénale unilat

Bcp plus rare... MIDD Maternal inherited diabetes & deafness

- Mutation m.3243A4G affectant l'ADN mitochondrial
- Maladie mitochondriale: transmission uniquement maternelle
- Même mutation associée au syndrome MELAS:
mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis & stroke-like symptoms
- Petite stature, surdité bilatérale (non congénitale), myopathie/faiblesse, acidose lactique, épisodes convulsifs, épisodes ICT/AVC réversibles, diabète, CMP hypertrophique (concentrique ou excentrique), PRÉÉCLAMPSIE (ASA CI)
 - Cas à Toronto de MELAS avec PÉ et RCIU sévère à 22 sem avec hyperK, acidose lactique, AVC réversible au dx de MIU, HPP, OAP...
« DB1 » x l'âge de 1 an, sous pompe, surdité appareillé... MIDD ?

GCK et G – DB Canada 2019

MODY type	Clinical presentation	Treatment outside of pregnancy	Fetal implications in pregnancy	Management in pregnancy
GCK-MODY (MODY 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Mild fasting hyperglycemia, low increments in glucose rise with OGTT • Lack of typical features for T2DM or insulin resistance • No microvascular complications of diabetes • Often diagnosed in pregnancy as GDM 	Diet + lifestyle	<ul style="list-style-type: none"> • Higher miscarriage rate seen in some studies • Fetal growth is affected by fetal mutation status: <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Unaffected fetus</u>: High BW is expected if maternal hyperglycemia is untreated 2. <u>Affected fetus</u>: Normal BW is expected without treatment <p><i>If treated with insulin, there is a theoretical risk of reduced fetal growth.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. <u>Affected fetus in an unaffected mother</u>: Reduced BW 	<ul style="list-style-type: none"> • If treatment is required, insulin is first line • When fetal genotype is known: <ol style="list-style-type: none"> 1. Unaffected fetus: Tighter glycemic control is preferred 2. Affected fetus: Less-tight glycemic targets— pharmacologic treatment not necessary • When unknown fetal genotype, treat with insulin only if ultrasounds show the development of macrosomia or accelerated growth (abdominal circumference >75th percentile) • Monitoring with serial ultrasound starting at 26 weeks at 2-week intervals

HNF1 α et G – DB Canada 2019

HNF1A-MODY (MODY 3)

- Early-onset diabetes in at least 1 family member
- Large glucose increments on OGTT
- Lack of typical features for T2DM or insulin resistance
- Microvascular complications are similar to those in T1DM
- Low threshold for glycosuria

- Low-dose SU
- Can consider meglitinides and GLP-1 agonists
- Insulin therapy may eventually be required as disease progresses

- No association between fetal genotype and BW or neonatal hypoglycaemia.
- Fetal growth is affected by maternal glycemic control: similar to pre-existing diabetes (regardless of if fetus is affected or unaffected)
- Case reports exist of neonatal hypoglycemia in the affected fetus

2-WEEK INTERVALS

- Management is similar to pre-existing diabetes.
- Insulin is preferred over SU:
 1. For patients managed with SU prepregnancy, options include switching to insulin preconception or before the third trimester
 2. Glyburide is an option during pregnancy, although, when used in the third trimester (in the case of GDM), it has been associated with macrosomia and neonatal hypoglycemia
- Monitoring with serial ultrasounds starting at 28 weeks, at 2-week intervals
- Early delivery should be considered based on fetal growth on ultrasound assessment

HNF4A-MODY

Similar characteristics as MODY3

Low-dose SU

Fetal growth is affected by fetal

Insulin is preferred over SU with

HNF4 α et G – DB Canada 2019

HNF4A-MODY (MODY 1)

- Similar characteristics as MODY 3 but no glycosuria
 - Diagnosis suspected in the presence of strong family history, macrosomia or neonatal hypoglycemia
- Low-dose SU

- Fetal growth is affected by fetal mutation status:
 1. Affected fetus: Larger BW and higher rates of macrosomia have been observed.
 2. Unaffected fetus: Normal BW is expected, no hypoglycemia
 3. Affected fetus in unaffected mother: Larger BW and higher rates of macrosomia
 - Maternal hyperglycemia may have an additive effect on fetal BW
 - Risk of transient or persistent neonatal hypoglycemia; duration and severity are variable
 - Insulin is preferred over SU with similar considerations to *HNF1A*-MODY
 - Monitoring with serial ultrasound assessment starting at 28 weeks, at 2-week intervals
 - Early delivery should be considered based on fetal growth on ultrasound
 - Postpartum, monitor for prolonged neonatal hypoglycemia for ≥ 48 h; in extreme cases of prolonged hypoglycemia, diazoxide may be required
-

Preconception counselling

- Aim for optimal glycemic control to prevent congenital anomalies and miscarriage.
- All women should be advised to take folic acid 1 mg daily such as in pre-existing diabetes.
- Women managed with SU should be given the option to switch to insulin therapy prior to conception. They should be made aware that deterioration in glycemic control might occur when discontinuing the SU.
- Invasive prenatal screening such as amniocentesis or chorionic villus sampling is not recommended given the risks.

Management in pregnancy

- In GCK-MODY, aggressive treatment may cause fetal growth restriction in the case of an affected fetus. In an unaffected fetus, tighter glycemic control is preferred.
- Insulin remains the treatment of choice for blood glucose above target in pregnancy.
- In women with HNF1A-MODY and HNF4A-MODY who respond well to SU therapy prepregnancy, SU can be continued. Preferred approach is to stop and transition to insulin in the second trimester in order to avoid macrosomia and neonatal hypoglycemia.

Obstetrical considerations and monitoring

- Fetal monitoring should be similar as pre-existing diabetes. Fetal growth should be assessed as of 28 weeks with serial US.
- Closer monitoring of growth is required in GCK-MODY, as growth trends can help determine fetal mutation status and guide management.
- Induction should be considered between 37-39 weeks of gestation to reduce the risk of complications.

Postpartum

- Offspring born to women with HNF4A-MODY should immediately be monitored closely for prolonged neonatal hypoglycemia.
- In women with GCK-MODY, treatment can be discontinued postpartum.
- In women with HNF1A-MODY and HNF4A-MODY managed with SU prepregnancy, SU can be resumed postpartum and may be continued during breastfeeding.

Retour sur Mme CM, G0

- Précise ses atcd fam:
Mère pré-DB depuis > 20 ans!
Tante maternelle et oncle maternel MODY confirmé
- HGOP: 7.0 → 10.1 (1^{er}); 7.0 → X annulé (2^e): DB confirmé
*Montée <4.5 mmol/L
- Peptide-C à jeun: 505 pmol/L (260-1 730)
Le pancréas perçoit une normoglycémie à 7.0
Pas fait à 2h...
- Anticorps tous négatifs. A1c annulée par le labo
- Attends toujours © en génétique (1 an plus tard) car pas enceinte

Retour sur Mme SV G7P3A3

- Pannel génétique:
MODY type glucokinase confirmé (c.676G>A, p.Val226Met)
- N'a pas eu de suivi écho + serré: EPF 58ep et CA 75^e p à 32 sem
- BB 3.8kg à 39 sem sans complications – probablement non porteur car limite macrosome malgré traitement aux cibles usuelles.

Perles

- Penser au MODY si: hx pré-DB non évolutif ou atypique chez patiente mince avec atcd fam, surtout si hx de macrosomie, ou RCIU sous tx
- Traiter les patientes GCK seulement si accélération de la croissance fœtale (quasi-consensus mais manque de données)
- Cibles usuelles chez les HNF, mais surveiller la macrosomie et les hypoglycémies prolongées NN (selon phénotype fœtal)
- Penser au MODY chez NN si:
 - macrosomie inexpliquée et hypo prolongées (HNF4 α)
 - RCIU inexpliqués (GCK)
 - Anomalies génito-urinaires (HNF1 β – mère ou NN)
 - ET mères OU pères prédiabétiques / diabétiques/ hx familiale +

Autres références:

Urbanová. Arch Gynecol
Obstet (2020) 302:305–314

Dickens. Curr Diab
Rep. 2018 Feb
15;18(3):12.

Merci ! 