

La maladie rénale liée aux mutations de HNF-1 β /TCF2

Stéphane Decramer

Néphrologie Médecine Interne Hypertension
Pédiatrique – Toulouse

Centre de Référence des Maladies Rénales
Rares du Sud Ouest (SORARE)

Pourquoi diagnostiquer un patient pour HNF1B/TCF2 ?

- Prise en charge personnalisée
- Conseil génétique
- Enquête familiale : apparentés

Caractéristiques générales de la maladie liée à HNF-1 β /TCF2 ?

Anomalie rénale ≈ 90%

Reins hyperéchogènes +++
Hypoplasie – Dysplasie rénale
Kystes corticaux - RMK
Dilatation pyélique; reflux vésico-urétéral
IRC lentement progressive (-2 à 4 ml/min/an)

Anomalie pancréatique ≈ 45%

Diabète type MODY5
Hypoplasie pancréatique
Insuffisance exocrine

Anomalie hépatique ≈ 30%

Cytolyse
Cholestase

Anomalie génitale ≈ 30%

Utérus bicorne, Agénésie utérine
Absence des canaux déférents

Autres ?

Anomalies digestives, Malrotation
Hypertriglycéridémie ...

Maladie liée à *TCF2*

Autosomique dominante
($TCF2^{+/-}$)

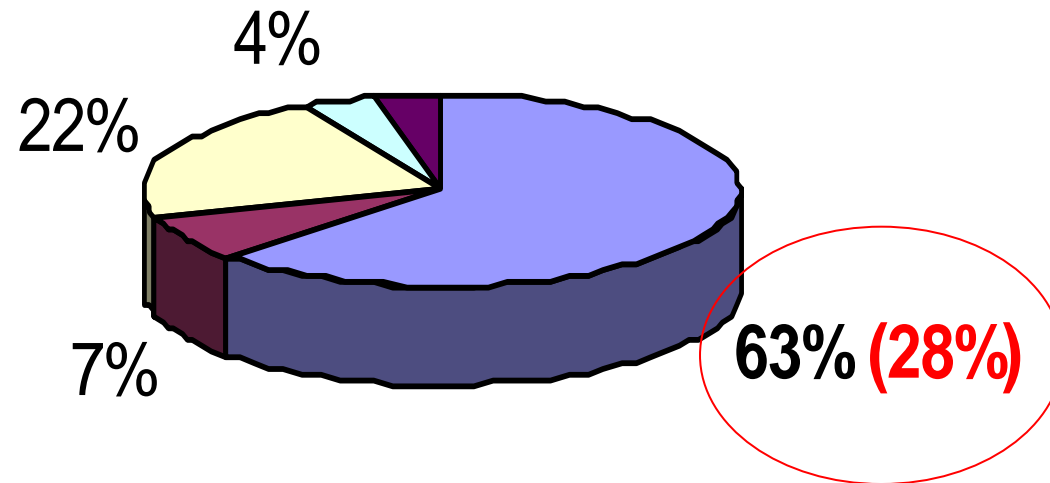
Début durant la vie foetale



ANOMALIE DU GENE TCF2/HNF-1 β :

**première cause de
reins hyperéchogènes bilatéraux
de taille normale ou légèrement augmentée
dépistés in utero**

Etude Toulousaine (62 cas)



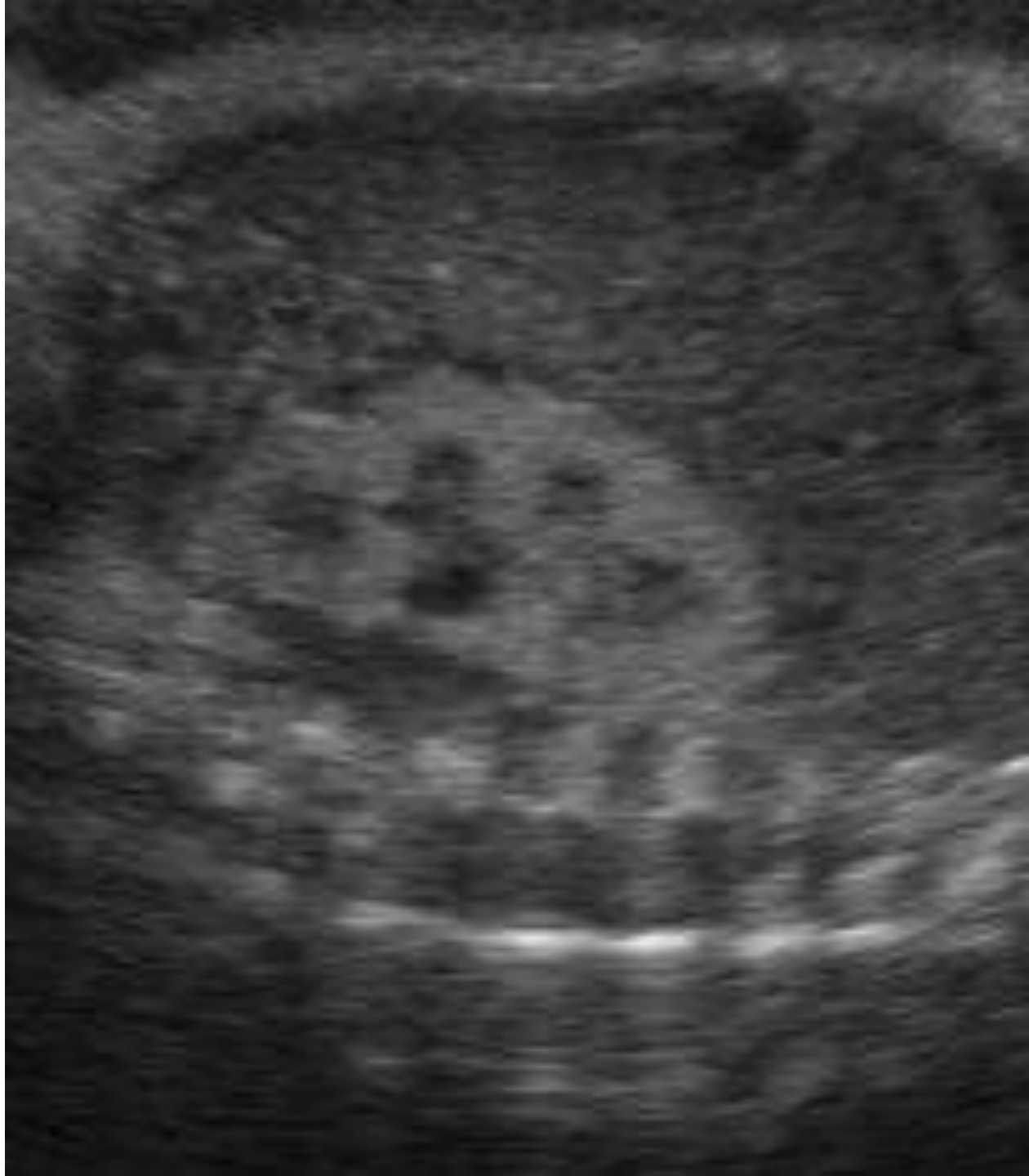
■ TCF2 + : 17

■ TCF2 - : 6

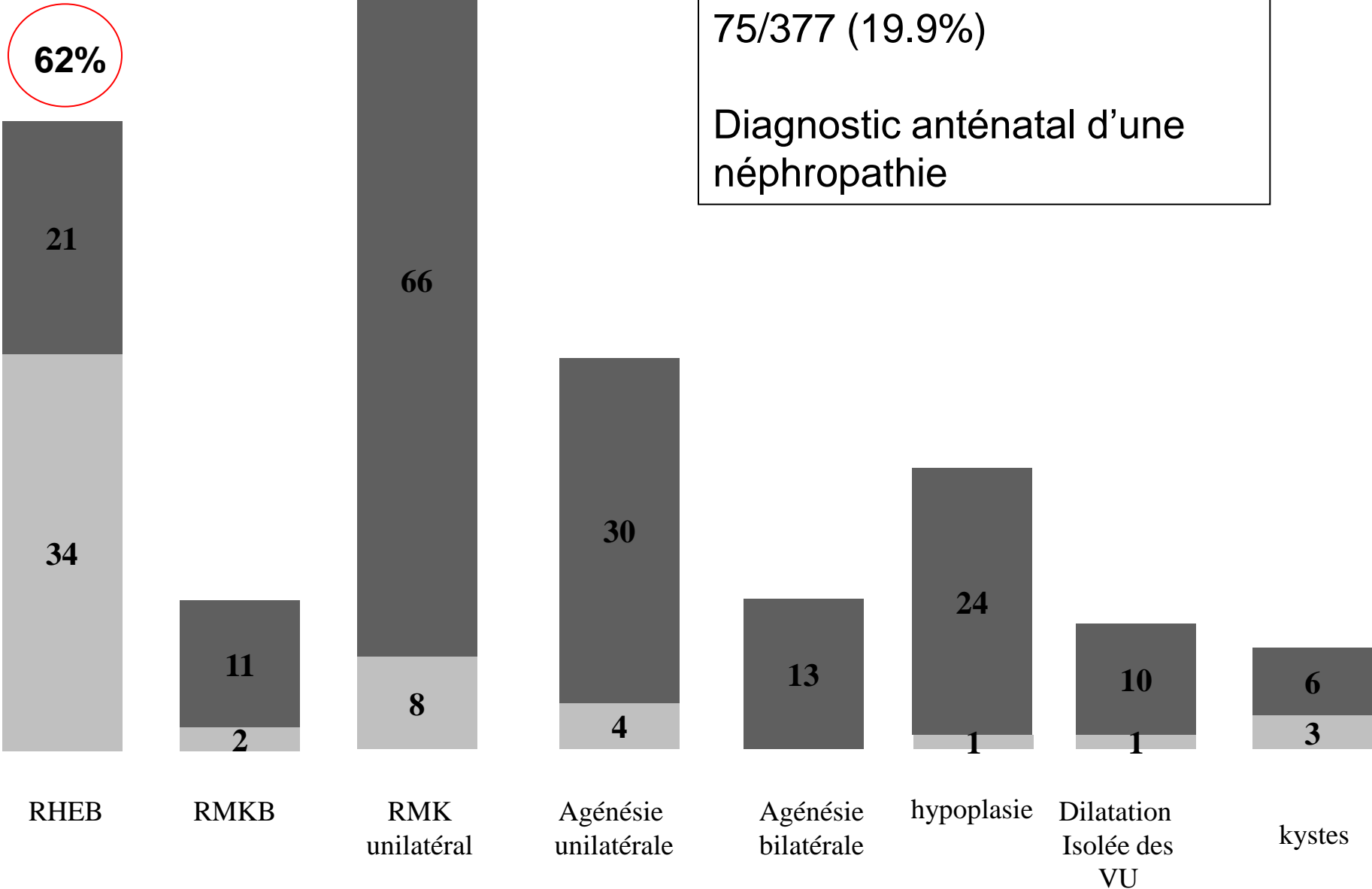
■ GCKD + diabète : 1

■ Hypoplasie : 2

■ ADPKD ? : 1



75/377 (19.9%)
Diagnostic anténatal d'une
néphropathie



62%



SA=26s6j RAB 4-8L/OB MI 1.2 02.04.2007 10:59:29

66

2+3 Trim.
Har-Basse
Puiss. 100 %
Gn -1
C7 / M7
P3 / E2
SRI II 3

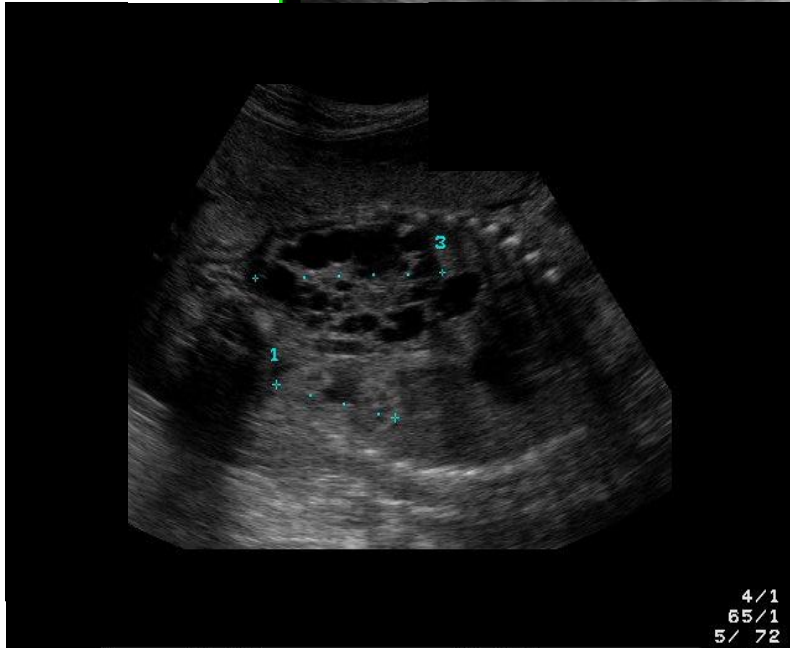
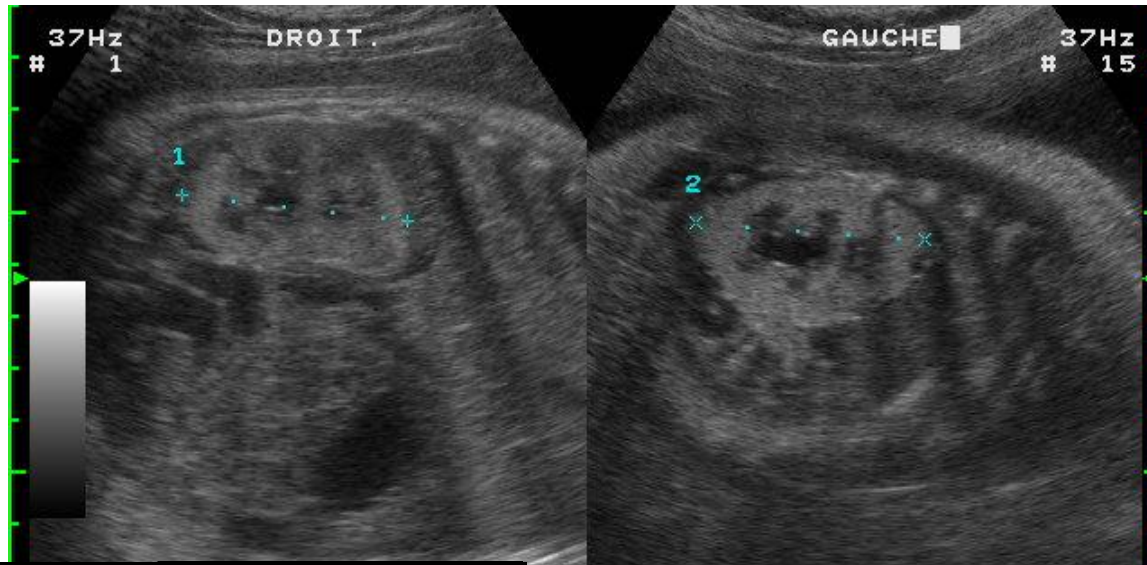


D 34.3mm

Cine 58 1.7 sec



Variabilité phénotypique prénatale



Quelles sont les caractéristiques anténatales

- Reins hyperéchogènes de taille normale
- kystes 40 à 50%
- Microkystes corticaux
- Liquide amniotique conservé
- Anomalie échographique **isolée**



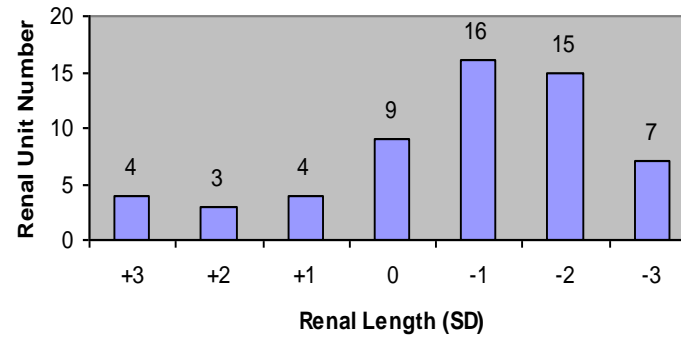
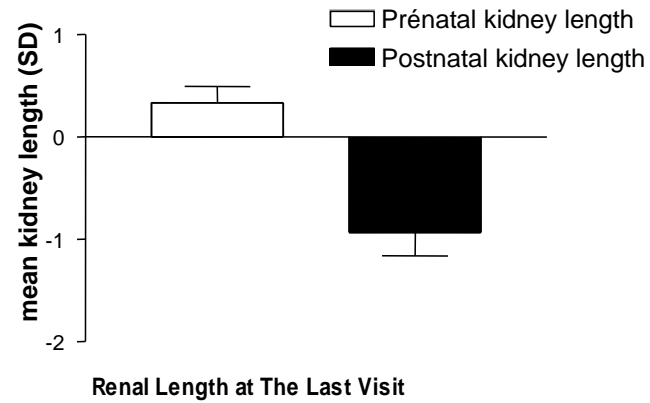
Durant l'enfance



On commence toujours sa vie
comme on commence un poème
avec une parcelle d'erreur sur soi et sur le monde,
avec une paille d'innocence aux premiers mots
et une rose verte aux berges du cœur

- **Hyperéchogénicité: 90%**
- **Kystes: 85%**
- **Défaut de croissance**
- **Reins hypoplasiques**

fig-2



Variabilité phénotypique postnatale



	<i>HNF1B</i> mutation +		<i>HNF1B</i> mutation -		p
Kystes	29/41	70.7%	40/104	38.5%	p=0.00046
Anomalie du rein controlatéral	12/13	92%	51/111	46%	p=0.0016
DFG > 80ml/mn.1.73m ²	33/47	70.2%	87/126	69%	Ns (p=0.67)
DFG < 80 ml/mn.1.73m ²	14/47	29.8%	39/126	30.9%	Ns (p=0.51)
Histoire familiale rénale	8/56	14.2%	34/189	18%	Ns (p=0.52)
Malformation génitale associée	1/56	1.8%	16/189	8.5%	Ns (p=0.19)

30 patients adultes

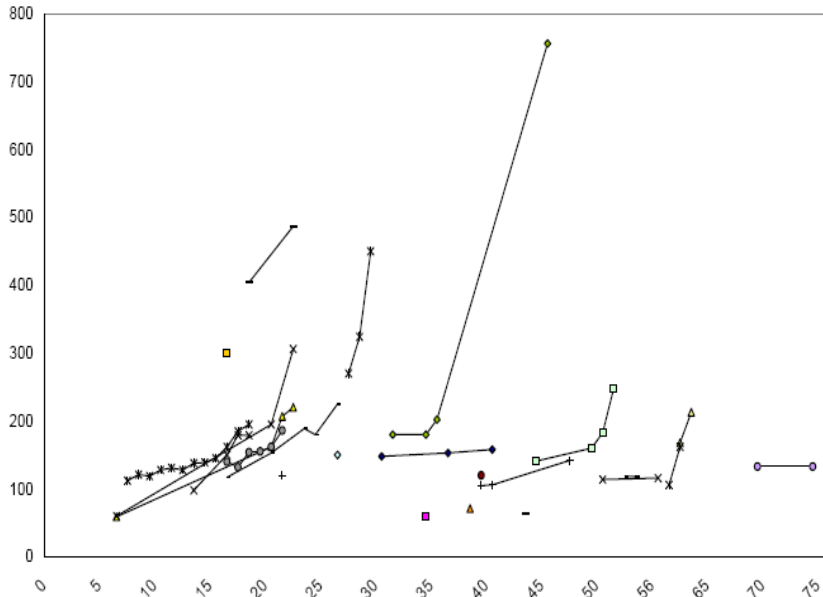
- CKD lentement progressive
- détérioration aiguë possible

38 patients pédiatriques *TCF2* +

Perte moyenne du GFR **2,45 mL/mn/yr**
[0-19]

Perte moyenne du GFR **3.4 mL/mn/yr**
[1-5.8]

Cr ($\mu\text{mol/L}$)

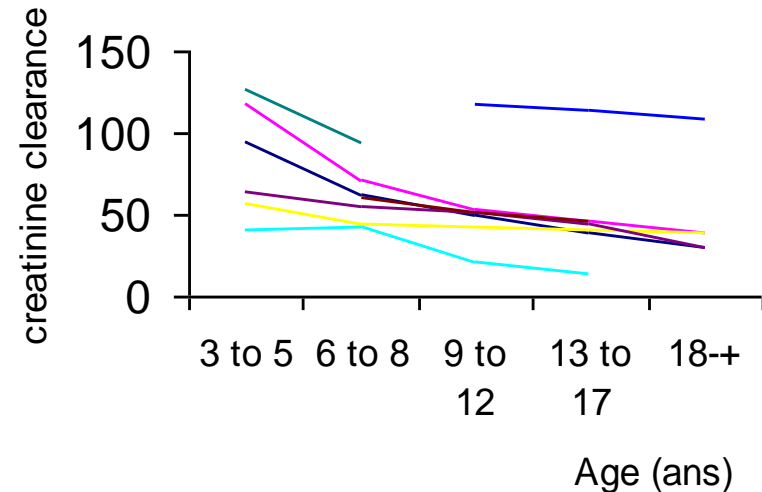


Age
(ans)

Hypertension
Hématurie
Protéinurie

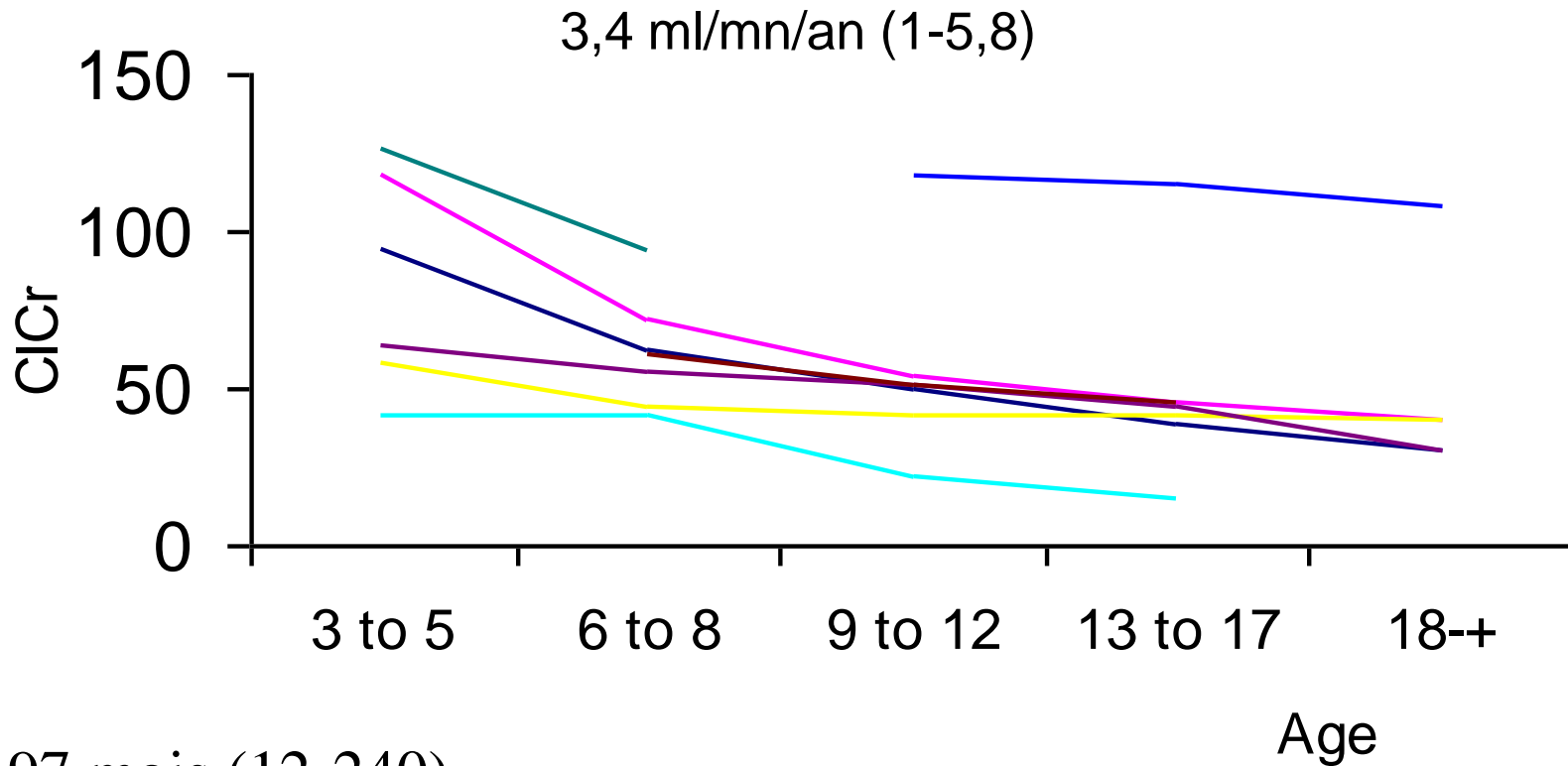
1 Pt
0 Pt
7 Pts

Déclin de la fonction rénale



IRT à 4 et 6,5 ans

Déclin de fonction rénale



Suivi : 97 mois (12-240)

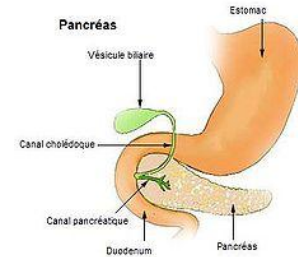
CCr: > 90 ml/min/SC **17**

CCr: 60-90 **8**

CCr: 40-60 **9**

CCr: < 40 **6**

Atteinte pancréatique



- **Diabète ?** Combien d'enfant feront un diabète

Cohorte 101 enfant 5.7 ans en moyenne

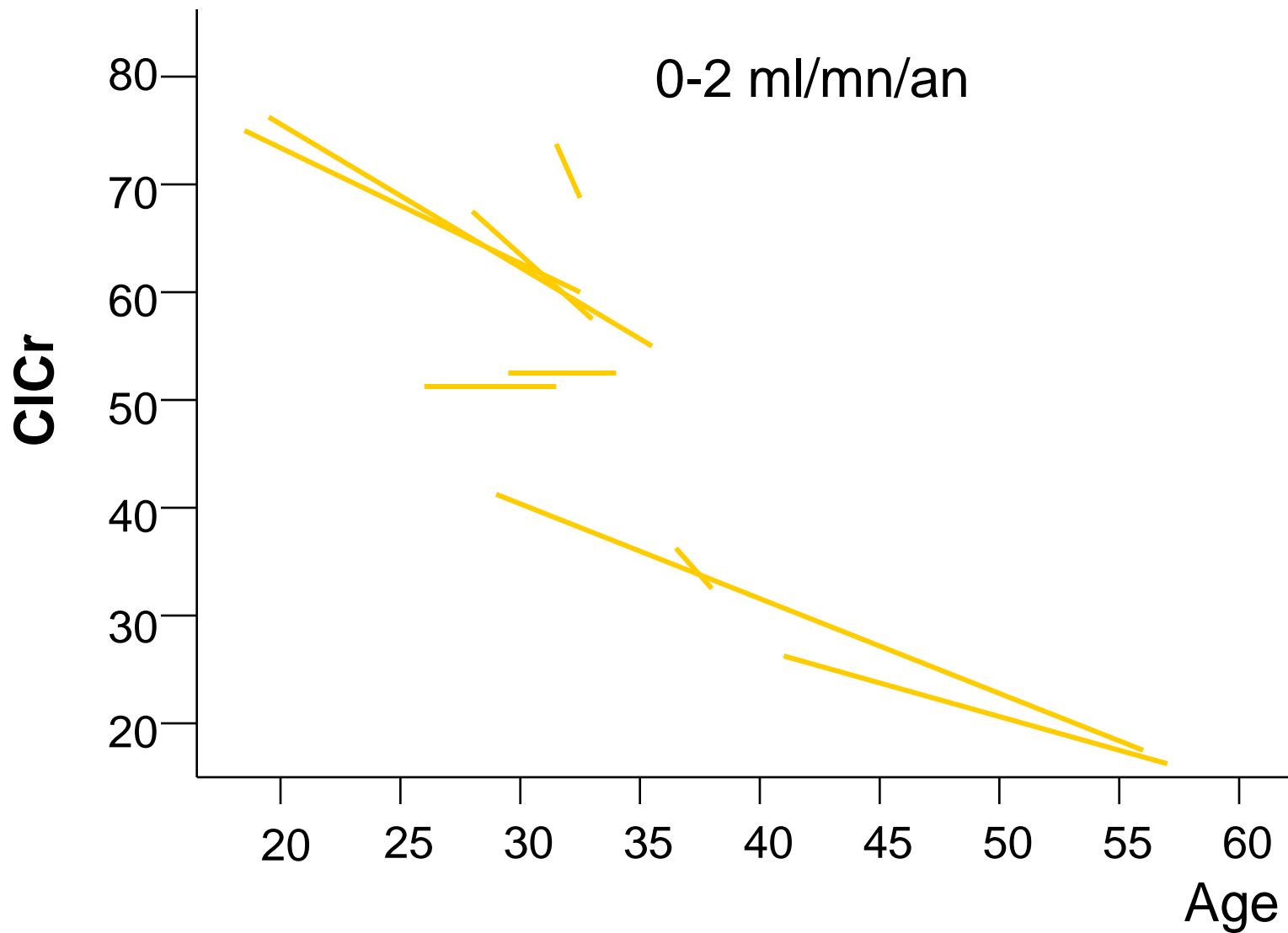
HbA1c > 5.6% dans 25% des cas (jamais > 7%) à l'inclusion

- **Hypoplasie pancréatique :** 4 cas/32

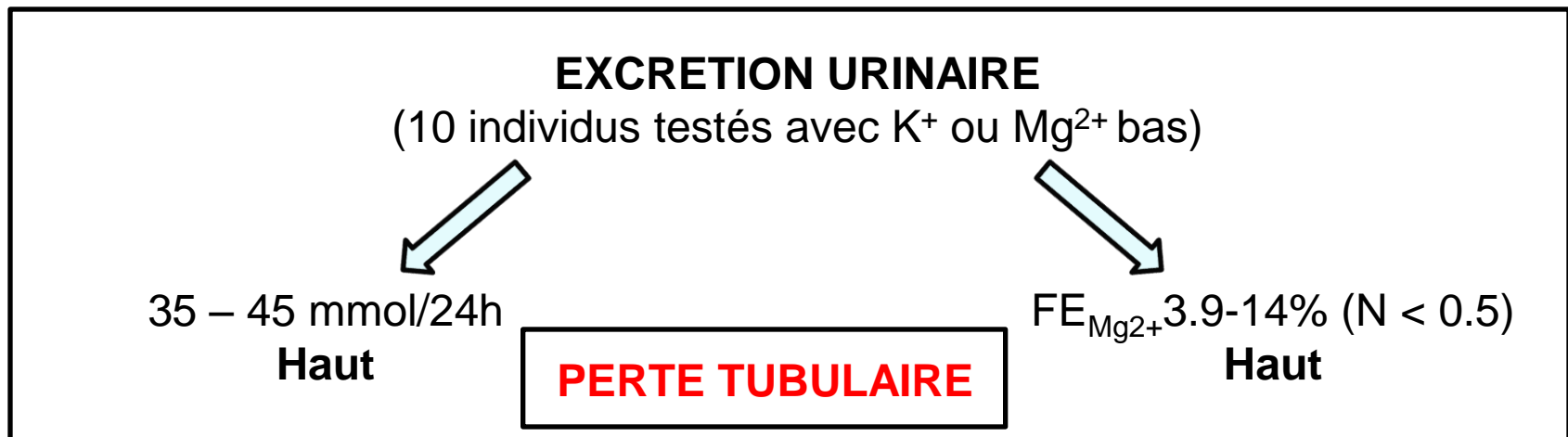
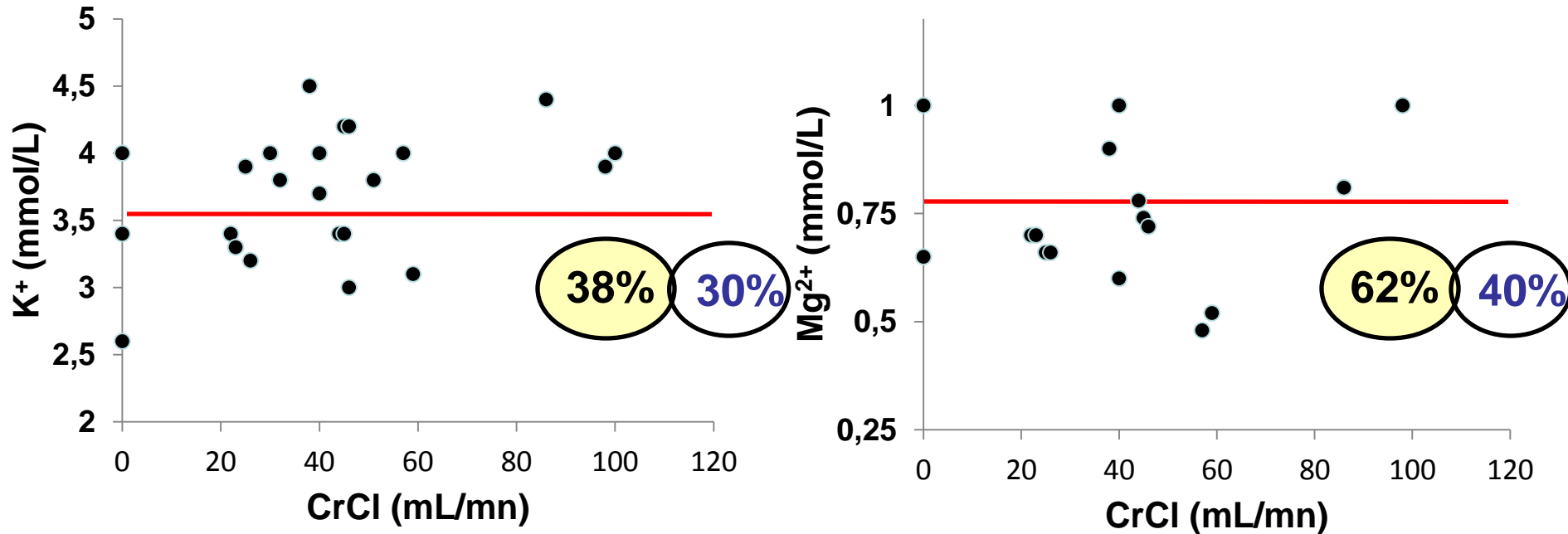
Atteinte tubulaire

- **Hypomagnésémie :** 50%
- **Hyperuricémie :** 25%
- **Hypophosphorémie :** 15%

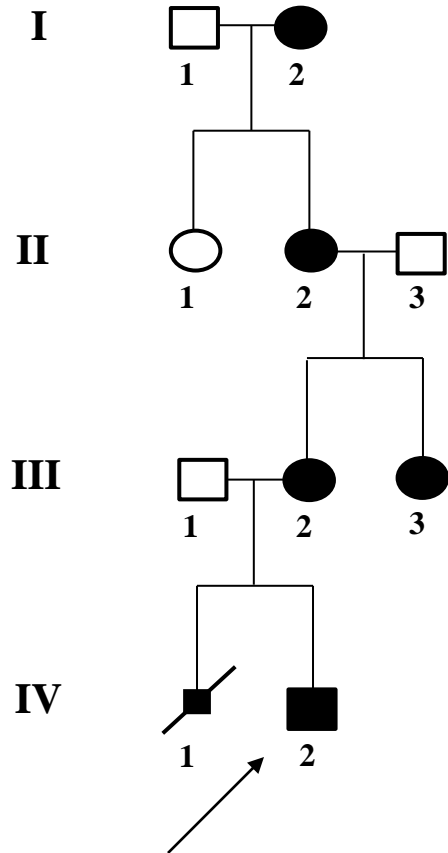
Déclin de GFR chez 9 adultes



Hypomagnésémie et hypokaliémie sont fréquentes chez l'adulte et l'enfant



Variabilité phénotypique familiale



GFR = 96 mL/min/SC
Pas d'anomalies extrarénales

Quel conseil génétique ?

Hétérogénéité

Evolution non prévisible

Maladie autosomique dominante

Délétion 55% ou mutation 45%

De novo 66% des délétions 40% des mutations

Quelle information donnée en anténatal ?

Informers sans alarmer

Merci aux associations

AIRG

AFDI

AdéTIRE

OCEANE pour la vie des reins

Equipes pédiatriques de SORARE

B Llanas, J Harambat : Bordeaux

D Morin : Montpellier

V Guigonis : Limoges

F Bandin, A Garnier : Toulouse



Néphrologie adulte : D Chauveau et S Faguer

L'équipe de MARRHEA : L Heidet et R Salomon

SNP et T Ulinski

Les généticiens : C Bélianné-Chantelot, N Chassaing

Merci à

Killian, Fran, Ilona, Margaux, Salomé, Geoffrey,
Lou et Theo, Thomas, Elliott, Anthony, Adeline, Mehdi
Romain, Marina, Dylan, Anthony, Ethan, Dimitri, Nicolas
Souad, Ugo, Elsa, Clément, Baptiste, Sacha, Anwar
Karim, Ethan, Nael, Paul, Camille, Thomas, Carole,
Bérengère, Nolwenn

À leur fratrie et leurs parents

*Ma maladie
Je l'oublie
Pour toujours
Et pour les beaux jours
Dans mon cœur elle était une grosse pierre
Une étincelle
Et elle n'est plus que poussière
Mercie, d'avoir guérie ma vie
Même si,
Je sais que cette maladie
Même si se n'était pas la pire
Et que j'ai quand même eu des sourires!*

LEA

