

## **Diagnostic, prise en charge et pronostic de la néphropathie due à HNF1beta chez l'adulte.**

### **Quel était le but de l'étude ?**

Définir les aspects cliniques, les images radiologiques, les mutations et l'évolution de la néphropathie chez des patients adultes.

### **Quelles sont les données dont disposaient les auteurs ?**

1. La Néphropathie *HNF1B* est héréditaire ; sa transmission dans les familles est autosomique dominante, ce qui signifie que la maladie atteint filles et garçons, qu'une personne atteinte a l'un de ses parents (le père ou la mère) atteints et qu'à chaque grossesse, le risque que l'enfant à naître soit atteint est de 50%. Mais dans 30 à 50% des cas, une personne atteinte naît de parents indemnes. Ce phénomène, nommé néo-mutation, est dû à la survenue d'une mutation dans l'une des cellules reproductrices de l'un des parents (le père ou la mère) pendant la fécondation.
2. Les mutations du gène *HNF1B* ont été reconnues comme causes de maladies kystiques rénales familiales à la fin des années 90. La présence de kystes associées à un diabète de début précoce, dit MODY 5, a d'abord été décrite, l'association ayant été décrite sous le terme de syndrome RCAD (renal cysts and diabetes).
3. Les observations rapportées sont encore peu nombreuses : cas isolés, quelques familles, quelques séries d'enfants, quelques séries d'adultes présentant un diabète Mody 5.
4. Ces différentes observations avaient montré que l'atteinte rénale :
  - a. était variable, souvent caractérisée par des kystes ;
  - a. pouvait être associée à des manifestations extra-rénales : hypoplasie du pancréas, élévation des enzymes hépatiques, anomalies génitales chez les femmes.

### **Quelle a été la base de l'étude ?**

1. D'abord recruter les personnes possiblement atteintes :
  - a. patients présentant une maladie rénale associée à un diabète ou à l'une des associations déjà citées ;
  - b. patients présentant une maladie rénale non identifiée de transmission autosomique dominante dans la famille ;
  - c. patients présentant une maladie rénale non identifiée caractérisée par des petits reins et des kystes ;
  - d. parents d'un patient déjà connu comme étant porteur d'une mutation du gène *HNF1B*.
2. Confirmer par une analyse génétique que tous ces patients sont porteurs d'une mutation du gène *HNF1B* et déterminer les types de mutations
3. Evaluer l'atteinte rénale clinique et radiologique (échographie, scanner, IRM).
4. Evaluer l'atteinte extra-rénale : diabète, anomalies génitales par IRM ou échographie

### **Quels ont été les résultats ?**

L'étude a permis l'identification de 27 patients adultes appartenant à 20 familles. La maladie rénale peut avoir été dépistée pendant la grossesse, dans l'enfance ou bien à l'âge adulte.

#### **1. Les caractéristiques de l'atteinte rénale sont variables d'un patient à l'autre.**

Le plus souvent, les patients présentent une *insuffisance rénale lentement progressive*, sans hématurie, sans protéinurie ; l'hypertension artérielle est peu fréquente; la biopsie rénale

montre une fibrose non évocatrice. L'évolution peut se faire vers l'insuffisance rénale terminale.

#### *Les anomalies radiologiques*

Elles sont variables, ce qui ne permet pas un diagnostic aisé :

- quelques kystes le plus souvent (62%) mais sans augmentation progressive de leur taille et de la taille des reins (bien différente de l'évolution observée dans la polykystose rénale dominante autosomique) ; aucune corrélation entre les kystes et la sévérité de l'insuffisance rénale n'est trouvée.
- des lésions asymétriques et parfois un rein unique (21%).
- d'autres anomalies : anomalies des voies urinaires, néphrocalcinose, calculs, reflux vésico-urétéral.

#### *Les anomalies biologiques*

Les baisses des taux du magnésium et/ou du potassium sont fréquentes. Leurs mécanismes sont à l'étude.

#### *L'insuffisance rénale chronique*

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est lente. Elle peut être accélérée par des épisodes inexpliqués d'insuffisance rénale aiguë.

#### *La transplantation rénale*

Les patients sont de bons candidats pour la transplantation.

La survenue d'un diabète est à craindre. Le traitement anti-rejet doit en tenir compte.

Chez les patients déjà diabétiques, la possibilité de transplantation rénale et pancréatique est à étudier.

#### *Les études familiales*

L'étude des anomalies rénales et des évolutions chez plusieurs membres de la famille montre soit des similitudes, soit des différences.

## **2. L'atteinte extra rénale**

#### *Les anomalies des tests hépatiques*

Elles sont fréquentes. Leur évolution n'est pas encore connue.

#### *L'atrophie du pancréas*

Elle est fréquente.

En revanche, si le diabète est fréquent, il n'est pas constant : il ne peut donc être considéré comme un prérequis au diagnostic de la néphropathie *HNF1B*.

#### *Les anomalies des voies génitales chez la femme*

Elles sont fréquentes. C'est souvent une malformation de l'utérus (utérus bicorne).

#### *Un retard mental*

Un discret retard a été décrit chez 3 patients. On ne sait pas actuellement si ce retard est dû à l'anomalie génétique ou s'il est provoqué par un autre mécanisme.

## **3. Les mutations sont hétérogènes.**

Une délétion de tout le gène est fréquente (11 familles).

Les mutations ponctuelles sont également notées (9 familles).

Les *de novo* mutations sont fréquentes (50% des personnes testées).

Il n'a pas été établi de corrélations entre les types de mutations et les lésions rénales, l'évolution vers l'insuffisance rénale.

## **Conclusion**

Les résultats de cette étude, **soutenue par l'AIRG France** ainsi que par la Fondation pour la recherche médicale montrent la grande hétérogénéité des aspects cliniques et génétiques. Elles vont permettre :

- une reconnaissance plus facile de cette néphropathie encore peu connue chez l'adulte,
- une prise en charge adaptée à chaque situation,
- et une aide dans le conseil génétique.