

Les grandes avancées en néphro-génétique pédiatrique

Marguerite Hureaux¹⁻³, Laurence Heidet³⁻⁵,
Rosa Vargas-Poussou^{1,3,5}, Guillaume Dorval^{1,3,6}

► L'essor de la génétique au cours des dernières décennies a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes conduisant aux maladies rénales héréditaires. Des premières études par clonage positionnel jusqu'à l'avènement du séquençage à haut débit (NGS), les techniques d'analyse du génome sont devenues de plus en plus performantes, avec un niveau de résolution extraordinaire. Les prix de séquençage se sont effondrés, passant d'un million de dollars (environ 940 millions d'euros) pour le séquençage du génome de James Watson en 2008, à quelques centaines d'euros pour le séquençage d'un génome aujourd'hui. Le diagnostic moléculaire tient ainsi une place centrale pour le diagnostic des patients et influe sur la prise en charge thérapeutique dans de nombreuses situations. Mais si le NGS est un outil performant pour l'identification de variants impliqués dans les maladies, il expose au risque de surinterprétation de certains variants, conduisant à des diagnostics erronés. Dans cette revue, nous proposons une brève rétrospective des étapes essentielles qui ont conduit aux connaissances actuelles et au développement du NGS pour l'étude des néphropathies héréditaires de l'enfant. Nous développerons ensuite les principales néphropathies héréditaires et les mécanismes moléculaires sous-jacents. ◀

► Au cours des dernières décennies, la médecine a connu des progrès remarquables dans le domaine des maladies rénales héréditaires, en particulier grâce à l'identification de nombreux gènes impliqués dans ces maladies. Cela a permis de comprendre la physiopathologie de ces maladies et de développer de nouvelles approches thérapeutiques dans certains cas. Le diagnostic moléculaire des maladies rénales



ainsi pris une place importante dans la prise en charge des patients. En effet, l'amélioration des performances des tests génétiques, l'augmentation des connaissances dans la classification des variants, et la diminution des coûts du séquençage ont placé ces tests en première ligne dans la démarche diagnostique de nombreuses maladies rénales de l'enfant ou de l'adulte. De multiples études suggèrent ainsi qu'environ 10 % de la population adulte et 30 % des enfants issus de cohortes pédiatriques présentant une maladie rénale chronique ont une maladie monogénique identifiable [1, 2]. Groopman *et al.* ont par ailleurs montré que le diagnostic génétique apportait un nouvel éclairage clinique dans près de 75 % des cas, en identifiant, reclassant ou précisant l'étiologie de la maladie, ou en permettant de préciser le pronostic, le traitement ou les décisions de transplantation [1].

Dans cette revue, nous proposons de reprendre les étapes clés qui ont conduit à l'établissement des connaissances actuelles, et de présenter succinctement nos connaissances sur quelques atteintes héréditaires fréquentes observées en pédiatrie. Nous n'aborderons pas les maladies associées à des facteurs de susceptibilité dépendante du complément.

Étapes clés de l'histoire du diagnostic moléculaire

Approche par clonage positionnel

Dans les premières années de la génétique rénale, le clonage positionnel (analyses de liaison, cartographie par recherche d'homozygotie) a

¹Service de médecine génomique des maladies rares, AP-HP, université Paris Cité, France

²Inserm U970, Paris CardioVascular Research Center, université Paris Cité, faculté de médecine, France.

³Centre de référence des maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte MARHEA, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France.

⁴Service de néphrologie pédiatrique, AP-HP, université Paris Cité, France.

⁵CNRS, centre de recherche des Cordeliers, Inserm UMRS 1138, Sorbonne université, université Paris Cité, France.

⁶Inserm U1163, Laboratoire des maladies rénales héréditaires, institut Imagine, université Paris Cité, France.

guillaume.dorval@aphp.fr

permis d'analyser la co-transmission d'un trait morbide (par exemple, la protéinurie ou le syndrome néphrotique) avec des marqueurs micro-satellites répartis sur l'ensemble du génome. Cette approche visait à identifier un locus dans lequel les gènes candidats étaient alors séquencés. Elle nécessitait la sélection de plusieurs familles informatives ou de grandes familles consanguines. Elle a permis l'identification de gènes impliqués dans les maladies héréditaires dont la physiopathologie était alors inconnue, comme le gène *NPHS2* codant la podocine, identifié en 2000, et dont les variants pathogènes sont impliqués dans le développement d'un syndrome néphrotique cortico-résistant [3]. La découverte de causes monogéniques responsables de certains syndromes néphrotiques cortico-résistants a permis de grands progrès dans la compréhension de ces maladies, et a considérablement influencé les décisions thérapeutiques pour les familles affectées, épargnant aux patients des traitements immunosuppresseurs inutiles [4]. Cette approche a également conduit à l'identification du gène *CTNS*, codant la cystinosine, responsable de cystinose [5, 6].

Approche par gène-candidat

L'approche par gène-candidat est fondée sur la connaissance des fonctions des protéines et de leurs interactions, ou sur l'observation dans un modèle animal d'un phénotype, laissant supposer l'implication d'un gène particulier en pathologie humaine. Elle vise donc à identifier des variants pathogènes de ces gènes. Cette approche a été utilisée, seule ou en association avec les analyses de liaison génétique, pour identifier un gène candidat à un locus identifié. Ce type d'études a permis d'identifier de nombreux gènes responsables de maladies génétiques rares, en particulier plusieurs gènes dont les variants pathogènes sont responsables d'anomalies du développement rénal. Ainsi, en 1995, Sanyanusin *et al.* ont identifié pour la première fois un variant pathogène dans le gène *PAX2* (*paired box 2*), dans une famille chez laquelle le diagnostic de syndrome rein colobome se révélait très proche du phénotype présenté dans un modèle murin préalablement rapporté et impliquant le paralogue de *PAX2* (modèle Krd pour *kidney and retinal defects*) [7]. En 2006, l'étude ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness*) a fourni une analyse complète des gènes du développement rénal chez les enfants présentant une hypodysplasie rénale non syndromique, montrant une prévalence élevée de variants pathogènes des gènes *PAX2* et *TCF2*, codant le facteur de transcription HNF1-B [8]. Cette approche a conduit également à l'identification de variants pathogènes des gènes du système rénine-angiotensine (SRA) dans des formes sévères de dysgénésie rénale [9]. La connaissance de mécanismes de réabsorption de NaCl dans le tubule rénal a également permis d'identifier les gènes responsables des tubulopathies avec perte de sel, telles que le syndrome de Bartter et le syndrome de Gitelman.

L'avènement du séquençage de nouvelle génération

L'avènement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) (également connues sous le nom de séquençage massif en parallèle) utilisées pour les tests génétiques de routine et dans les laboratoires de recherche a considérablement amélioré le rendement

diagnostique. Les techniques NGS peuvent traiter des millions de réactions de séquençage en parallèle. Elles permettent théoriquement la détection de tous les types de variants génétiques, depuis les variants mononucléotidiques jusqu'aux grands variants structuraux (comme les variations du nombre de copies ou CNV). Cette approche peut être adaptée à différents types d'applications, telles que le séquençage du génome (WGS), le séquençage de l'exome (WES), le séquençage de panels de gènes, le séquençage de l'ARN, les études de méthylation, le séquençage de longs fragments d'ADN (*long-reads*), etc. L'analyse du très grand nombre de variants identifiés chez chaque individu (plusieurs millions pour un séquençage de génome), par rapport à la séquence de référence, nécessite des étapes de filtration et d'annotation, grâce à des outils bio-informatiques et à l'existence de bases de données publiques contenant des informations de séquençage de nombreux individus contrôles, d'origines ethniques différentes.

Les preuves d'un lien de causalité entre un variant identifié et le phénotype présenté par un patient sont parfois difficiles à apporter, en particulier dans les maladies extrêmement rares. L'interprétation des variants génomiques identifiés est donc délicate et peut conduire à une surinterprétation, voire à un faux diagnostic. Afin d'améliorer la précision du diagnostic génétique, des recommandations pour l'interprétation des variants ont été élaborées par l'*American College of Medical Genetics (ACMG)* [10]. Ces recommandations sont fondées sur plusieurs paramètres, tels que les données de la littérature, les études fonctionnelles, les bases de données, les scores de prédiction *in silico*, et les études de ségrégation intrafamiliale. Ces recommandations permettent de classer les variants selon cinq niveaux : pathogènes, probablement pathogènes, de signification incertaine, probablement bénins, et bénins. Les variants de signification inconnue sont ceux qui posent le plus de difficultés et ne doivent pas être utilisés en conseil génétique. Pour les reclasser, il est parfois possible de réaliser des explorations complémentaires qui ne peuvent pas toujours être entreprises dans le cadre du diagnostic (mais qui, parfois, peuvent être intégrées dans des programmes de recherche).

L'analyse des données post-séquençage est devenue l'étape clé du NGS. Ainsi, alors que le coût du séquençage diminue rapidement, la quantité de données générées augmente, ce qui fait que l'analyse et le stockage des données représentent les fractions les plus importantes du coût réel du séquençage.

Au-delà de l'identification de variations ponctuelles, le NGS peut également permettre l'identifi-

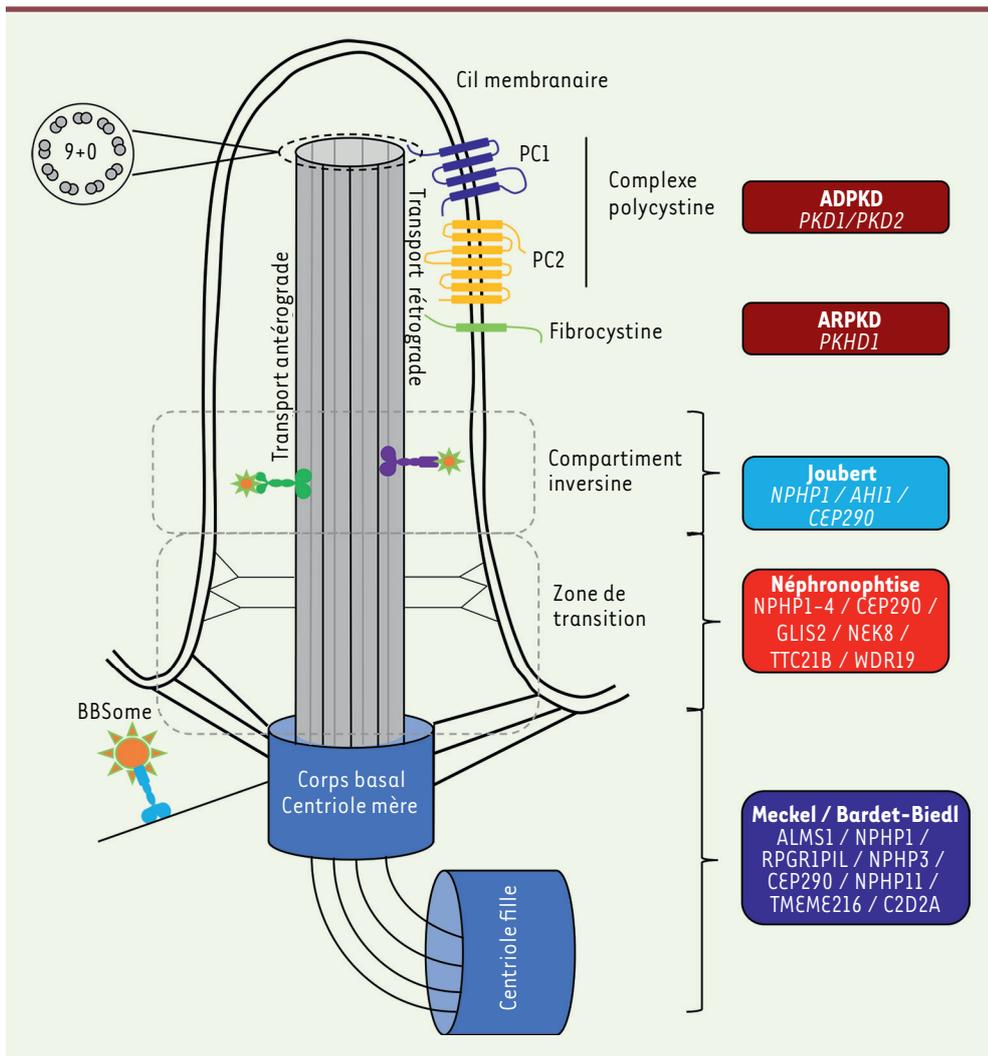


Figure 1. Représentation schématique du cil primaire et principales ciliopathies héréditaires. Le cil primaire est organisé autour de l'axonème central composé de neuf doublets de microtubules externes sans doublet central, ce qui le différencie du cil moteur. Les protéines ciliaires, les récepteurs et les protéines de signalisation migrent selon des directions antérograde et rétrograde sur l'axonème grâce aux complexes de transport intra-flagellaire (IFT) (en vert et violet). Le complexe BBSome participe au trafic à la base du cil et coopère ensuite avec les IFT. Le cil se développe à partir du centriole mère. La base du cil est séparée du cytoplasme par la zone de transition définie par la présence de liaisons γ . Le cil primaire est érigé à partir de la zone de transition. Les variations pathogènes survenant dans certains gènes codant des protéines ciliaires peuvent conduire à des phénotypes

hétérogènes regroupés sous le nom de ciliopathies. Les principaux gènes mutés, la localisation des protéines codées par ces gènes et leur implication dans les principaux phénotypes sont représentés.

cation de variants de structure, quel que soit le remaniement en cas d'analyse de génome entier, et limité à l'étude des variations du nombre de copies en cas de NGS ciblé (panel ou exome). Cela est d'une importance fondamentale, puisque les variations du nombre de copies représentent une cause fréquente de néphropathies héréditaires, comme, par exemple, de néphronoptise, en rapport avec une délétion récurrente du gène *NPHP1* (néphrocystine 1), de cystinose, en rapport avec la délétion partielle du gène *CTNS*, ou encore des anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT).

Principales maladies rénales héréditaires

Les ciliopathies

Le terme « ciliopathies » englobe un ensemble de maladies pouvant toucher différents organes et ayant pour origine une altération de la

fonction ou de la structure du cil primaire [11, 12]. Le cil primaire est un organe faisant saillie de la membrane plasmique vers l'environnement extra-cellulaire et organisé autour d'un cytosquelette de microtubules. Les organes les plus régulièrement touchés sont les reins, les yeux, les oreilles, le foie, les poumons, le cœur et le cerveau. Les maladies associées aux ciliopathies rénales comprennent la polykystose, la néphronoptise (NPHP), certaines anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT) [11] et certaines ciliopathies syndromiques, telles que le syndrome de Joubert et les maladies connexes, le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome de Meckel-Gruber [13]. L'architecture du cil et les principaux gènes incriminés dans les différents phénotypes sont représentés dans la Figure 1.

La *polykystose rénale autosomique récessive* est causée par des mutations bi-alléliques du gène *PKHD1*, codant la fibrocystine [14]. Elle peut être dépistée sur l'image de l'échographie anténatale par la mise en évidence de gros reins hyperéchogènes, et dans les cas extrêmes, par une séquence de Potter (hypoplasie pulmonaire, faciès caractéristique et déformations des membres) due à un oligo-anamnios¹ [15]. Le diagnostic peut également être réalisé plus tard dans l'enfance. Le développement de registres internationaux a permis de mettre en évidence une corrélation entre génotype et phénotype [16, 17].

La *polykystose autosomique dominante* est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes, mais elle est rarement symptomatique à l'âge pédiatrique. Elle est principalement secondaire à des mutations hétérozygotes des gènes *PKD1* ou *PKD2*, codant respectivement les protéines polycystine-1 et polycystine-2 (Figure 1), qui interviennent dans la signalisation dépendante du calcium dans le cil primaire [18]. Plus des deux tiers des patients présentent un variant du gène *PKD1*. Les gènes récemment décrits, tels que *GANAB* (*glucosidase II alpha subunit*) et *DNAJB11* (*dnaj heat-shock protein family (Hsp40) member B11*), ne sont, quant à eux, jamais associés à un phénotype pédiatrique [19-21]. La maladie évolue vers l'insuffisance rénale, avec une corrélation entre génotype et phénotype. Il existe une variabilité intrafamiliale [22], suggérant que d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux pourraient modifier le cours de cette maladie [23].

L'appellation *néphronoptise* représente un groupe hétérogène de maladies kystiques des reins. De transmission autosomique récessive, elle est l'une des premières causes génétiques d'insuffisance rénale terminale à l'âge pédiatrique [12]. Elle est caractérisée par une diminution de la capacité des reins à concentrer les urines. Sur le plan morphologique, elle se manifeste par une fibrose tubulo-interstitielle, une dilatation et une atrophie tubulaire, et la formation de kystes cortico-médullaires. Il existe trois types de néphronoptise : les formes infantile, juvénile et de l'adolescent, selon l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale terminale. La forme juvénile est la plus courante [24]. Près de 10 à 20 % des patients présentant une néphronoptise ont des manifestations extrarénales, telles qu'une maladie rétinienne, une maladie neurologique, une fibrose hépatique et une dysplasie squelettique. La néphronoptise est également fréquemment associée à plusieurs ciliopathies syndromiques (syndromes de Joubert et maladies connexes, de Bardet-Biedl et de Meckel-Gruber) [25].

Les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires

Les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (ou *CAKUT* pour *congenital anomalies of the kidney and the urinary tract*) sont des maladies causées par des anomalies du développement embryonnaire et fœtal. Elles surviennent dans trois à six naissances vivantes sur 1000, représentent environ 20 % des anomalies détectées avant la naissance [26], et constituent la principale cause de maladie rénale chronique chez l'enfant [27].

Les malformations, telles que le syndrome de la jonction pyélo-urétéral, l'agénésie rénale, la dysplasie rénale multikystique, l'hypo-dysplasie rénale, le reflux vésico-urétéral et les systèmes doubles, entrent dans le spectre des *CAKUT* [28]. Les *CAKUT* peuvent être sporadiques ou familiales, isolées ou syndromiques. Des variations pathogènes dans plus de cinquante gènes ont été rapportées, avec un mode de transmission autosomique dominant ou, plus rarement, autosomique récessif. Les *CAKUT* syndromiques sont généralement associées à des anomalies de certains facteurs de transcription qui régulent les étapes critiques du développement rénal précoce, comme, par exemple, les divisions dichotomiques du bourgeon urétéral vers le mésenchyme métanéphrique et l'induction/condensation du mésenchyme. Les principaux phénotypes associés à un défaut de cette étape clé du développement rénal sont représentés dans la Figure 2. C'est le cas, par exemple, du syndrome rein-colobome, secondaire à des variants pathogènes du gène *PAX2* [29], un facteur de transcription régulant directement l'action du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF pour *glial-derived neurotrophic factor*) (Figure 2). Il s'agit d'une *CAKUT* syndromique de transmission autosomique dominante, caractérisée par une dysplasie du nerf optique et des anomalies rénales congénitales se présentant comme une hypo-dysplasie rénale généralement peu sévère, parfois accompagnée d'une hypoacousie [30]. Histologiquement, les reins présentent peu de glomérules de grande taille, un phénotype appelé oligoméganéphronie. Le syndrome branchio-oto-rénal (BOR) est également une maladie autosomique dominante secondaire à des variants pathogènes des gènes *EYA1* (*eyes absent transcriptional coactivator and phosphatase 1*), *SIX1* ou *SIX5* (*sine oculis-related homeobox*) (Figure 2) [31]. Il est caractérisé par l'association d'anomalies rénales, branchiales et oto-rhino-laryngologiques [32], avec une variabilité d'expression qui, au niveau rénal, peut aller d'une absence complète d'anomalie à une agénésie (absence) rénale bilatérale incompatible avec la vie [33].

Les CNV peuvent être associés à des *CAKUT* isolées ou syndromiques. En effet, une étude publiée en 2012 a montré qu'un CNV était identifié dans 16 % des cas d'hypodysplasie rénale et pourrait être impliqué dans le phénotype [34]. Plus récemment, dans une série comparant 2 824 patients présentant une *CAKUT* à 21 498 sujets témoins, un enrichissement significatif de CNV intéressant des régions codantes chez les patients pré-

¹ Absence de liquide amniotique.

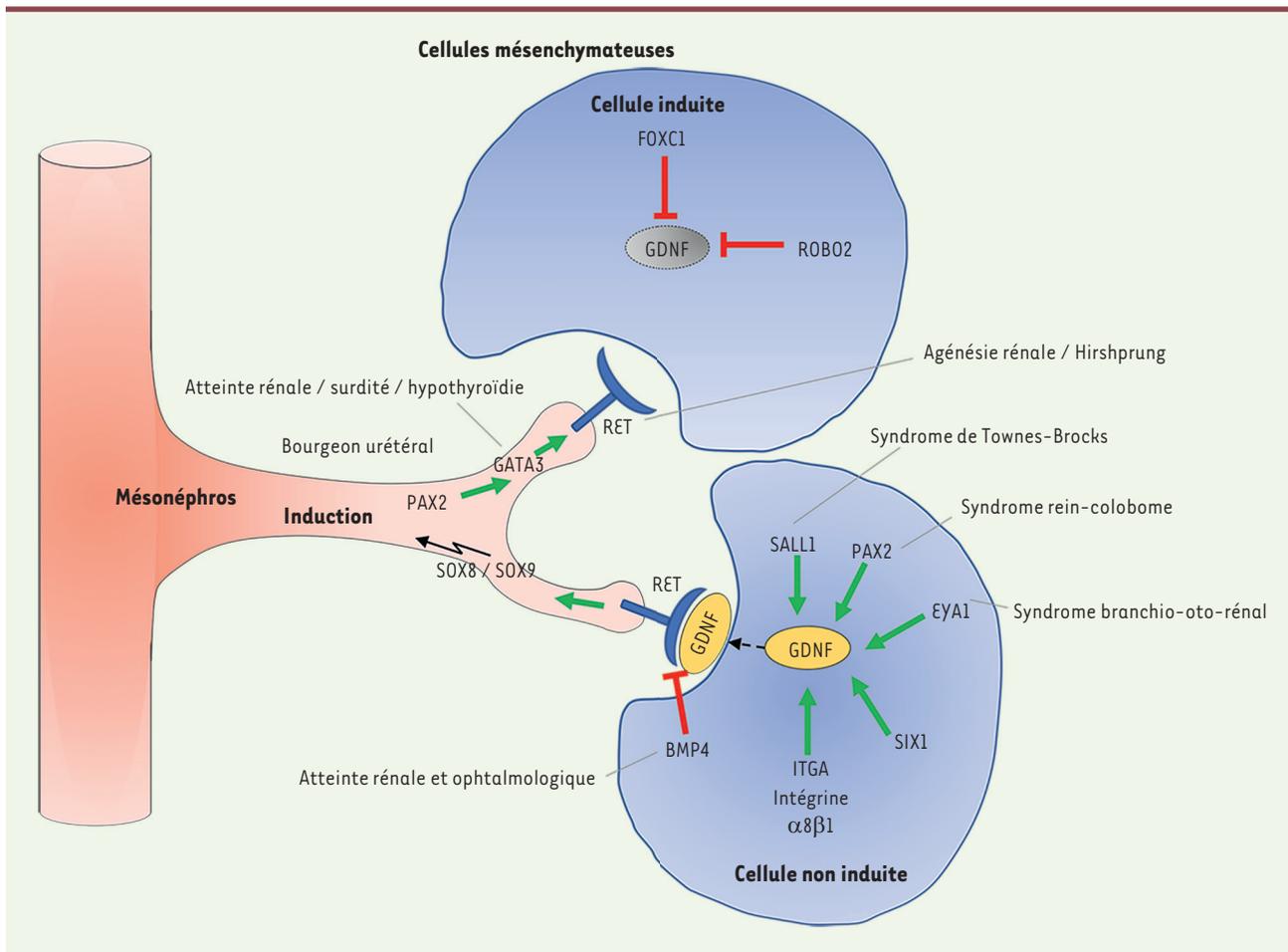


Figure 2. Développement du bourgeon urétéral et rôle des facteurs impliqués dans son induction et son développement. Au cours du développement embryonnaire, le GDNF est exprimé dans le mésenchyme métanéphrique. Le récepteur tyrosine kinase RET est exprimé dans le mésonéphros. Lors de la liaison du GDNF au récepteur RET (et à un corécepteur non représenté ici), la formation du bourgeon urétéral est induite. Des facteurs de transcription comme PAX2 (*paired box gene 2*), GATA3 (*transacting T-cell-specific transcription factor GATA3*), EYA1 (*eyes absent homolog 1*), SIX1 (*sine oculis-related homeoBox 1 homolog protein SIX1*), SALL1 (*Sal-like 1*) et HOX11 (*homeoBox 11*) agissent comme régulateurs positifs du GDNF. L'activité du GDNF est réprimée par des facteurs de transcription comme FOXC1/FOXC2 (*forkhead box C1/C2*) et le SLIT2-ROBO2 (*slit homolog 2-roundabout homolog 2*). La régulation négative du GDNF est importante pour assurer un bourgeon urétéral unique. Des mutations impliquant des régulateurs négatifs conduisent à la formation de bourgeons urétraux multiples dans des modèles de souris. Le facteur de croissance TGFBI et la protéine morphogénique osseuse 4 (BMP4) sont des inhibiteurs endogènes de la voie de signalisation GDNF/RET et limitent la croissance du bourgeon urétéral à un seul emplacement. Le facteur de transcription WT1 induit également la formation du bourgeon urétéral de manière indépendante. En parallèle, la condensation du mésenchyme induit la formation de la vésicule rénale qui donnera naissance au corps en S puis au néphron fonctionnel.

sentant une CAKUT a été identifié. L'analyse du risque attribuable au CNV des régions codantes a été évaluée à 4,1 % dans cette série (OR 1,64 ; IC à 95 % 1,44-1,87 ; $P = 3,23 \times 10^{-13}$) [35]. Une origine monogénique est identifiée dans 15 à 20 % des cas, suggérant une hérédité complexe dans la majorité des cas.

Anomalie de la fonction des reins

Chaque rein possède entre 400 et 1 000 000 de néphrons, les unités fonctionnelles permettant d'assurer deux fonctions principales : 1) la

filtration du sang au niveau des glomérules (un litre de sang filtré chaque minute permettant la constitution de 180 litres d'urines primitives par jour), et 2) l'homéostasie, grâce à une fonction de transport complexe, réalisée par des protéines spécialisées réparties le long des tubules rénaux, permettant la réabsorption de 99 % de l'urine primitive.

Les variants pathogènes des gènes codant certaines protéines des cellules épithéliales pariétales glomérulaires (les podocytes) ou des cellules tubulaires

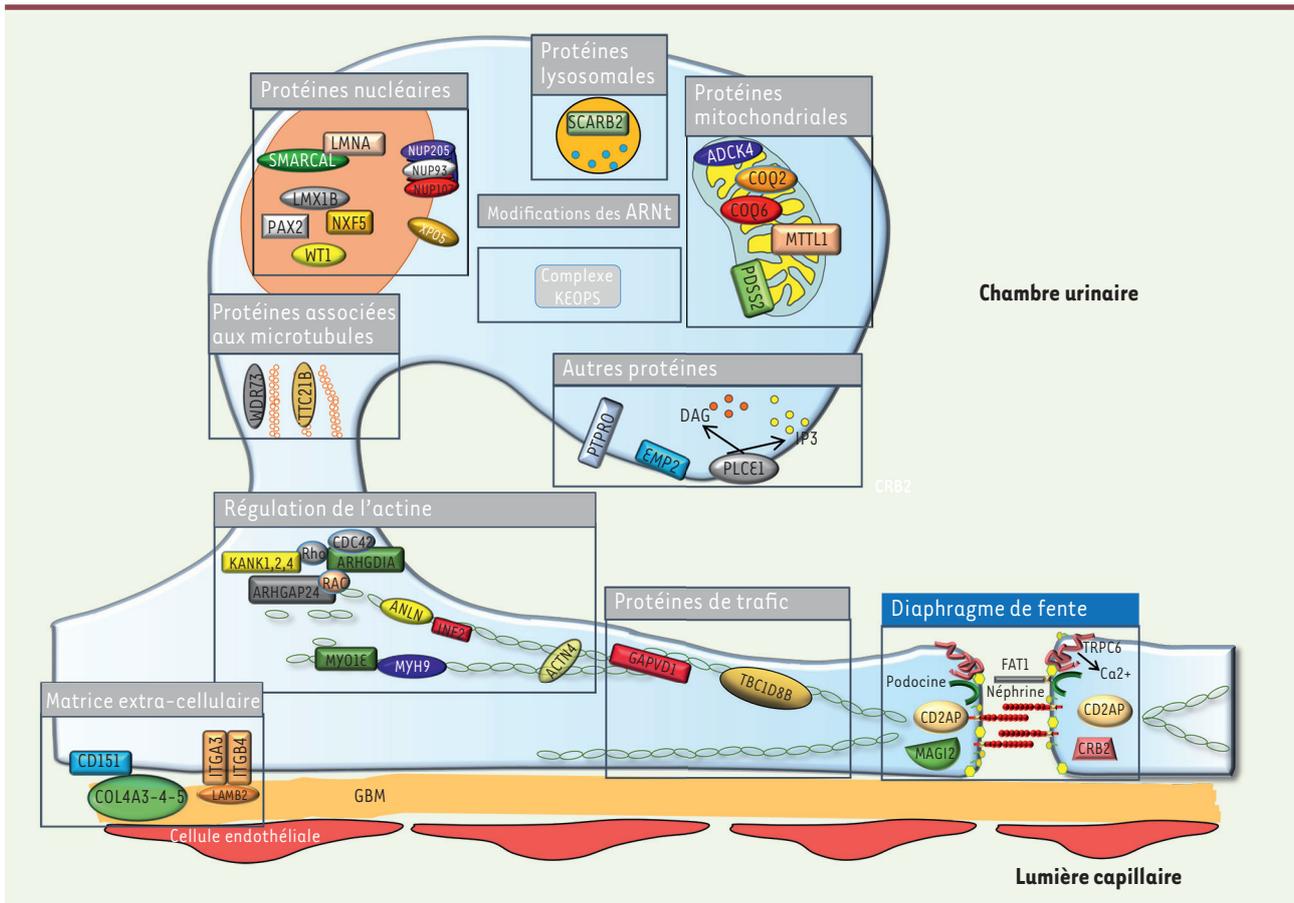


Figure 3. Représentation schématique du podocyte et des principales protéines dont les mutations sont impliquées dans la survenue d'un SNCR. Le podocyte est une cellule épithéliale glomérulaire apposée sur la membrane basale glomérulaire (GBM). Les cellules interagissent entre elles au niveau du diaphragme de fente, plateforme de signalisation permettant le maintien de l'architecture et la transmission de signaux à l'intérieur de la cellule. Toutes les localisations cellulaires ont été impliquées dans la survenue du SNCR, la plus importante étant celle du diaphragme de fente.

peuvent conduire à une dysfonction cellulaire spécifique à l'origine d'un phénotype particulier. Cette dysfonction peut, par la suite, être à l'origine d'un déclin de la fonction rénale. Ces anomalies sont regroupées sous les termes respectifs de podocytopathies et tubulopathies héréditaires.

Les podocytopathies héréditaires

Les podocytopathies héréditaires représentent un *continuum* phénotypique ayant en commun, sur le plan clinique, une protéinurie glomérulaire souvent massive, parfois caractérisée par un syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR) – soit une protéinurie supérieure à 200 mg/mmol de créatinine et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L –, et, sur le plan morphologique, une perte de l'architecture des podocytes en microscopie électronique. Les podocytes sont des cellules épithéliales glomérulaires hautement spécialisées dont la forme rappelle celle des neurones avec un corps, des projections primaires maintenues par un cytosquelette de microtubules, et des projections secondaires, appelées pédicelles, maintenues par un réseau d'actine et interagissant entre elles au niveau de jonctions

serrées très spécifiques, le diaphragme de fente. Elles sont indispensables au maintien de la structure et de la fonction du filtre glomérulaire. Après différenciation terminale, ces cellules ont perdu leur capacité de se diviser.

La mise en évidence au début des années 2000 de variants pathogènes de gènes codant des protéines exprimées par les podocytes, plus particulièrement au niveau du diaphragme de fente, a constitué un réel tournant dans la compréhension du fonctionnement et de l'architecture du filtre glomérulaire [3]. Une soixantaine de gènes codant des protéines impliquées dans différentes fonctions du podocyte ont ainsi été identifiés comme responsables de podocytopathie héréditaires, lorsqu'ils sont des variants pathogènes (Figure 3). Chez l'enfant, les chances d'identifier une cause moléculaire sont inversement proportionnelles à l'âge de survenue du SNCR, allant de 80 % en cas de syndrome néphrotique congénital, principalement lié

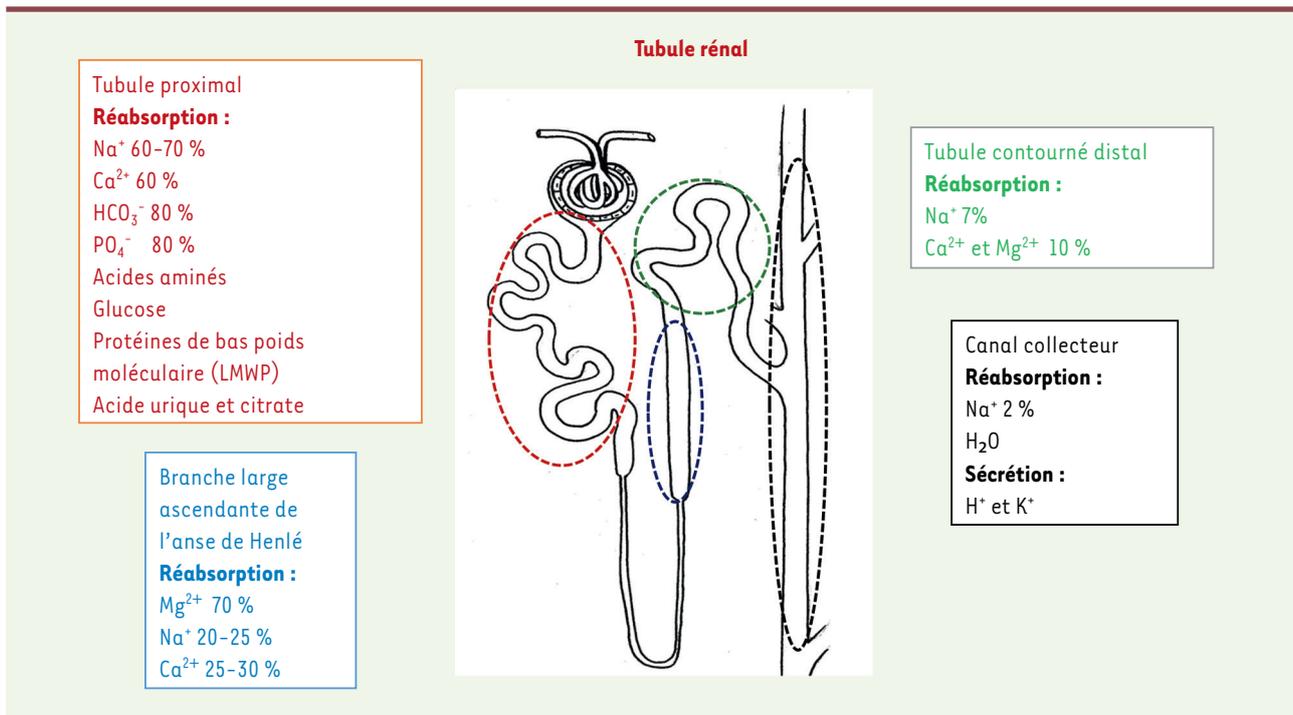


Figure 4. Représentation schématique d'un néphron avec les principaux segments du tubule rénal et les solutés réabsorbés ou sécrétés dans chaque segment.

aux variants pathogènes des gènes *NPHS1*, *NPHS2*, *LAMB2* (*laminin subunit beta 2*), *PLCE1* (*phospholipase C epsilon 1*) et *WT1* (*Wilms' tumor 1*), à 10 % en cas de SNCR familial survenu entre 13 et 18 ans [36, 37]. Les formes les plus fréquentes chez l'enfant sont les formes autosomiques récessives, le plus souvent isolées et liées aux variants des gènes *NPHS1* et *NPHS2* codant la néphrine et la podocine, deux protéines spécifiques du podocyte et exprimées au niveau du diaphragme de fente (Figure 3). Il existe quelques formes syndromiques, impliquant principalement le système génito-urinaire (mutation du gène *WT1* et syndromes de Denys Drash et de Frasier), et le système nerveux central (syndrome de Galloway-Moat).

Chez les patients présentant des podocytopathies héréditaires, le diagnostic moléculaire est très important puisqu'il guide la prise en charge clinique et renseigne sur le pronostic. Outre l'arrêt d'une immunosuppression inefficace et potentiellement toxique chez ces patients, il peut conduire à la mise en place de traitements spécifiques : par exemple, la mise en évidence de variants bialléliques de certains gènes impliqués dans le métabolisme du coenzyme Q10 permet un traitement de supplémentation spécifique en coenzyme Q10 [38].

Les tubulopathies

L'identification de nombreux gènes impliqués dans la survenue d'une dysfonction tubulaire rénale a permis de grandes avancées dans la compréhension de la physiologie rénale. Les tubulopathies héréditaires sont un groupe hétérogène de maladies affectant la réabsorption des solutés dans les différents segments du tubule rénal. Elles sont liées à des variations pathogènes dans des gènes

codant soit les transporteurs spécifiques de solutés, soit leurs protéines régulatrices. Elles peuvent être classées selon le soluté impliqué : syndromes de perte rénale de sel, hypomagnésémies d'origine rénale, défauts de réabsorption de calcium et/ou de phosphore, glycosurie rénale, hypo- ou hyperuricémies rénales, ou défauts de réabsorption d'eau, etc. Elles peuvent également être classées selon le segment où la protéine impliquée joue un rôle prépondérant : tubulopathies proximales, de l'anse d'Henlé, du tube contourné distal, du tubule collecteur, ou tubulopathies mixtes. La Figure 4 montre les différents segments du néphron et les solutés qui sont réabsorbés ou sécrétés dans chaque segment. À ce jour, des variants pathogènes de gènes codant environ 80 protéines ont été impliqués dans la survenue d'une tubulopathie. Dans la Figure 5 sont représentés les différents systèmes de transport dans les cellules de chaque segment. À titre d'exemple, les protéines dont les anomalies sont responsables des cinq tubulopathies les plus fréquentes chez l'enfant sont indiquées. Ces tubulopathies et leurs principales caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 1.

Après élimination d'une origine acquise de l'atteinte tubulaire (par exemple, une origine iatrogène ou toxique), l'identification des bases génétiques et la confirmation moléculaire d'une tubulopathie héré-

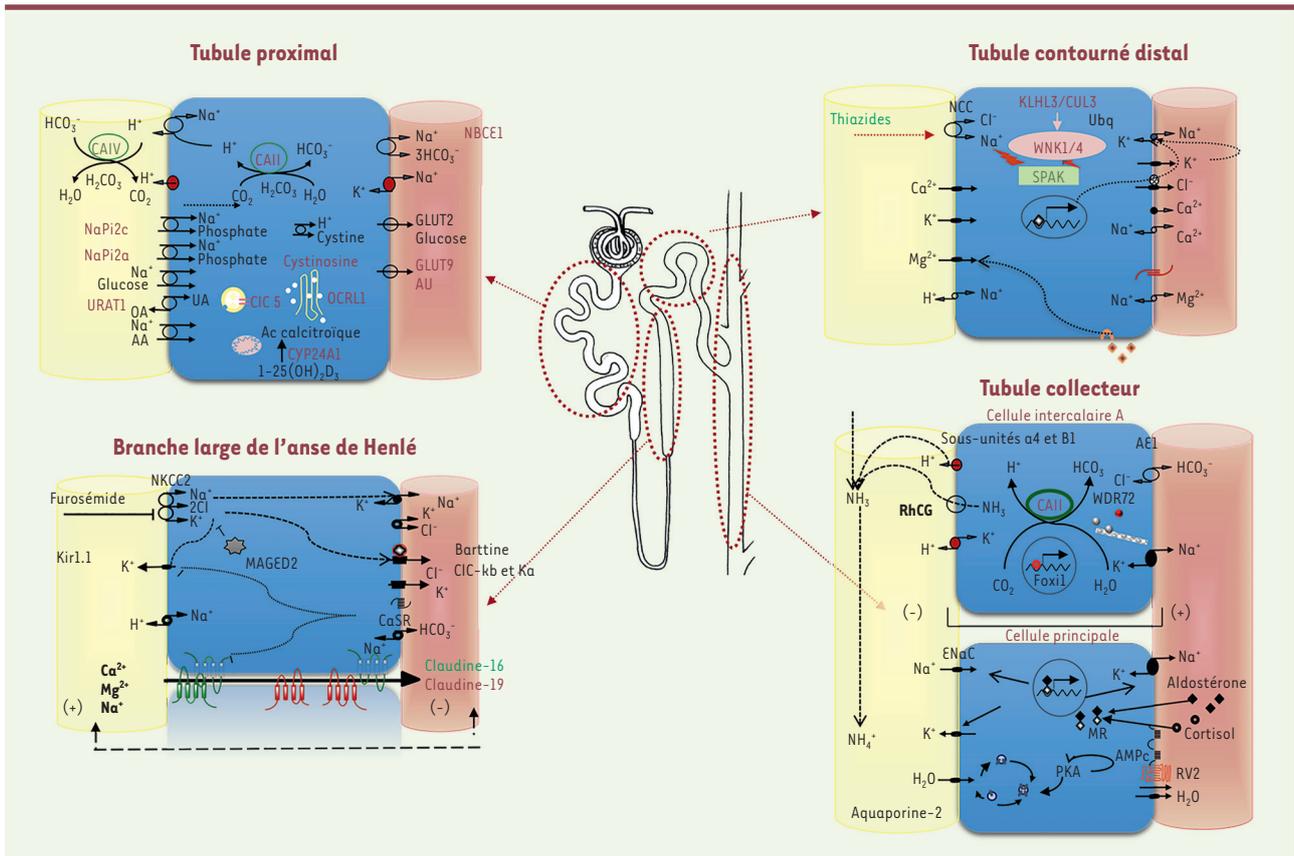


Figure 5. Représentation schématique des cellules de chaque segment du néphron et des systèmes de transport. Les protéines impliquées dans les tubulopathies plus fréquentes chez l'enfant sont soulignées. Les gènes et noms de ces maladies sont détaillés dans le *Tableau 1*.

ditaire sont cruciales pour permettre un suivi adapté et un conseil génétique précis pour le patient et sa famille. Les tubulopathies héréditaires peuvent être de transmission autosomique, dominante ou récessive, ou liées au chromosome X. Leur diagnostic est le plus souvent fait dans l'enfance, l'âge de découverte variant selon les tubulopathies et leur mode de transmission. Le diagnostic peut être anténatal (pour le syndrome de Bartter anténatal), pendant les premiers mois de vie (pour les acidoses tubulaires distales, le diabète insipide néphrogénique et le pseudohypoaldostérionisme de type 1), ou dans l'enfance-adolescence et à l'âge adulte (pour le syndrome de Gitelman). Bien que les signes cliniques soient spécifiques selon le transporteur du soluté en cause et la portion du tubule affectée, plusieurs tubulopathies peuvent avoir des phénotypes proches, telles que le syndrome de Bartter et de Gitelman ou les tubulopathies affectant le métabolisme phosphocalcique comme l'hypercalcémie infantile ou l'hypophosphatémie avec néphrolithiase et ostéoporose. Ce « chevauchement » phénotypique a impulsé le développement par les laboratoires de référence, du séquençage à haut débit (NGS) sur panel de gènes spécifiques des tubulopathies [39, 40]. Si, pour certaines indications, la baisse du coût et l'accès facilité à l'exome et au génome ont permis d'élargir les outils de diagnostic, pour les tubulopathies héréditaires,

l'approche privilégiée reste le panel de gènes spécifiques, permettant une couverture élevée des gènes d'intérêt à un moindre coût, avec un rendement diagnostique supérieur à 60 % chez l'enfant [39]. La *Figure 6* présente le rendement de ce type de panel dans une étude collaborative européenne et les principales tubulopathies diagnostiquées chez l'enfant, par ordre de fréquence [39].

Conclusion

L'avènement de la génétique dans l'étude des néphropathies de l'enfant a permis des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie des maladies et la prise en charge des patients. La dynamique de développement de techniques de séquençage et d'analyse bioinformatique offre des performances nouvelles et des outils de diagnostic précis aux familles. Ce diagnostic est fondamental puisqu'il permet de fournir un conseil de plus en plus précis. La génétique moléculaire a contribué à faire entrer les patients dans l'ère d'une médecine de

Maladie	Mécanisme et segment du néphron	OMIM	Mode de transmission	Gène/Locus	Protéine	Principales caractéristiques cliniques	Principales caractéristiques paracliniques
Bartter type 1		601678		<i>SLC12A1</i> / 15.21.1	Cotransporteur NKCC2	Hydrannios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation.	Alcalose hypokaliémique, hypochlorémie, hyperaldostérionisme secondaire, hypercalciurie/néphrocalcinose
Bartter type 2		241200		<i>KCNJ1</i> / 11q24.3	Canal potassique Kir1.1	Hydrannios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation	Hyperkalémié néonatale transitoire suivie d'alcalose hypokaliémique, hypochlorémie, hyperaldostérionisme secondaire, hypercalciurie/néphrocalcinose
Bartter type 3	Défaut de réabsorption de NaCl dans la branche large ascendante de l'anse d'Henlé	607364	AR	<i>CLCNKB</i> / 1p.36.13	Canal chlore CIC-Kb	Présentation variable (anténatale avec hydrannios modérée/néonatale ou chez l'enfant), retard de croissance, polyurie, déshydratation.	Alcalose hypokaliémique, hypochlorémie sévère, hyperaldostérionisme secondaire, excrétion urinaire de calcium variable
Bartter type 4a		602522		<i>BSND</i> / 1p32.3	Sous-unité des canaux chlore : Barttine	Hydrannios, prématurité, retard de croissance, polyurie, déshydratation, surdité	Alcalose hypokaliémique, hypochlorémie, hyperaldostérionisme secondaire, excrétion urinaire de calcium variable
Bartter type 4b		613090		<i>CLCNKA</i> - <i>CLCNKB</i> / 1p.36.13	Canaux chlore CIC-Ka/ CIC-Kb	Hydrannios (parfois plus sévère que les autres types), prématurité, macrosomie. Polyurie et fuite sodée transitoires (amélioration pendant la première année de vie)	Alcalose hypokaliémique et hyperaldostérionisme secondaire, transitoires
Bartter type 5		300971	Lié à l'X	<i>MAGED2</i> / <i>Xp11.21</i>	MAGED2 (protéine chaperonne)	Souvent asymptomatique ; découverte fortuite (enfant, adolescent, adulte), fatigabilité, crampes, crises de tétanie, appétence pour le sel	Alcalose hypokaliémique, hypochlorémie, hyperaldostérionisme secondaire, hypomagnésémie, hypocalciurie
Syndrome de Gitelman	Défaut de réabsorption de NaCl dans le tube contourné distal	263800	AR	<i>SLC12A3</i> / 16q13	Cotransporteur NCC	Retard de croissance, déshydratation, vomissements, surdité fréquente et précoce	Acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, pH urinaire alcalin (inadapté à l'acidose), hypercalciurie, néphrocalcinose
Acidose tubulaire distale (Type 1)	Défaut de sécrétion des ions H ⁺ dans les cellules intercalaires A du tubule collecteur	267300	AR	<i>ATP6V1B1</i> / 2913.3 <i>ATP6V0A4</i> / 7q34	Sous-unité B1 de la pompe à protons Sous-unité a4 de la pompe à protons	Retard de croissance, déshydratation, vomissements, surdité moins fréquente avec âge variable	

	NA	AR	<i>FOX11/ 5q35.1</i>	Facteur de transcription Fox1	Retard de croissance, déshydratation, vomissements, surdité constante	Acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, pH urinaire alcalin (inadapté à l'acidose), hypercalciurie, néphrocalcinose. Dilatation de l'aqueduc vestibulaire
Acidose tubulaire distale (Type 1)	NA		<i>WDR72/ 15q21.3</i>	WDR72 (protéine jouant un rôle dans le trafic intracellulaire)	Retard de croissance, déshydratation, vomissements, amélogénèse imparfaite constante	Acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, pH urinaire alcalin (inadapté à l'acidose), hypercalciurie, néphrocalcinose. AD: acidose hyperchlorémique et hypokaliémie modérées, pH urinaire alcalin (inadapté à l'acidose), hypercalciurie, néphrolithiase, néphrocalcinose, ostéoporose AR: acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, pH urinaire alcalin (inadapté à l'acidose), hypercalciurie, néphrocalcinose. Anémie hémolytique
	19800 611590	AD AR	<i>SLC4A1/ 17q21.31</i>	Échangeur chlore/bicarbonate AE1	AD : crises de coliques néphrétiques AR : retard de croissance, déshydratation, vomissements, anémie	
Diabète insipide néphrogénique	304800	Lié à l'X	<i>AVPR2/ Xq28</i>	Récepteur V2 de la vasopressine	Fièvres inexpliquées, déshydratation, retard de croissance, polyurie-polydipsie au cours des premiers mois de vie	Hypernatrémie, hyperosmolalité plasmatique, osmolalité urinaire basse inapproprié.
Pseudohypoaldostéronisme de type 1	125800	AR et AD	<i>AQP2/ 12q13.12</i>	Canal aqueux Aquaporine-2	Fièvres inexpliquées, déshydratation, retard de croissance, polyurie-polydipsie au cours des premiers mois de vie pour l'AR ; plus tardivement pour l'AD	Hypernatrémie, hyperosmolalité plasmatique, osmolalité urinaire basse inappropriée.
	17735	AD	<i>NR3C2/ 4q31.23</i>	MR : récepteur minéralo-corticoïde	Retard de croissance, vomissements, déshydratation, polyurie.	Hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, aldostérone et rénine très élevées. Excrétion urinaire de sodium élevée et potassium basse. Amélioration avec l'âge.
	264350 620125 620126	AR	<i>SCNN1A SCNN1B/ 12p13.31 SCNN1G/ 16p12.2</i>	Sous-unités du canal sodium ENaC	Retard de croissance, vomissements, déshydratation, polyurie. Manifestations respiratoires (infections pulmonaires récurrentes). Dermite sudorale	Hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, aldostérone et rénine très élevées. Symptomatologie persistante

Tableau 1. Tubulopathies héréditaires fréquemment diagnostiquées chez l'enfant. OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man (<https://www.omim.org>) ; AR : autosomique récessive ; AD : autosomique dominante.

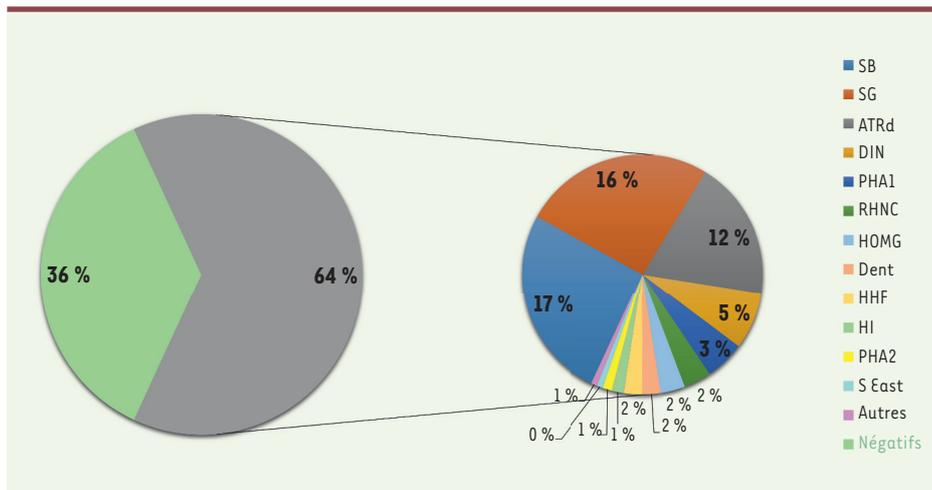


Figure 6. Rendement du panel de gènes pour le diagnostic de tubulopathies et principales maladies diagnostiquées chez l'enfant (adapté de [39], données obtenues à partir de 384 enfants du Royaume-Uni, de Belgique et de France). SB : syndrome de Bartter ; SG : syndrome de Gitelman ; ATRd : acidose tubulaire rénale distale ; DIN : diabète insipide néphrogénique ; PHA1 : pseudohypaldostérionisme de type 1 ; RHNC : rachitisme hypophosphatémique avec néphrocalcinose ; HOMG : hypomagnésémies ; Dent :

maladies de Dent 1 et 2 ; HHF : hypercalcémie-hypocalciurie familiale ; HI : hypercalcémie infantile ; PHA2 : pseudohypaldostérionisme de type 2 ; S East : syndrome East ; ATDKD ATRp : acidose tubulaire rénale proximale.

précision. Certaines options thérapeutiques ciblées sont déjà disponibles ou à l'étude, fondées sur le génotype des patients, comme c'est le cas pour l'hyperoxalurie primitive, ou grâce à la thérapie génique comme pour le traitement de la cystinose. Il ne fait aucun doute que les générations à venir verront cette révolution thérapeutique s'amplifier. \diamond

SUMMARY

Major advances in pediatric nephro-genetics

The rise of genetics in the last decades has allowed major advances in the understanding of the mechanisms leading to inherited kidney diseases. From the first positional cloning studies to the advent of high-throughput sequencing (NGS), genome analysis technologies have become increasingly efficient, with an extraordinary level of resolution. Moreover, sequencing prices have decreased from one million dollars for the sequencing of James Watson's genome in 2008, to a few hundred dollars for the sequencing of a genome today. Thus, molecular diagnosis has a central place in the diagnosis of these patients and influences the therapeutic management in many situations. However, although NGS is a powerful tool for the identification of variants involved in diseases, it also exposes to the risk of over-interpretation of certain variants, leading to erroneous diagnoses, requiring the use of specialists. In this review, we first propose a brief retrospective of the essential steps that led to the current knowledge and the development of NGS for the study of hereditary nephropathies in children. This review is then an opportunity to present the main hereditary nephropathies and the underlying molecular mechanisms. Among them, we emphasize ciliopathies, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, podocytopathies and tubulopathies. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

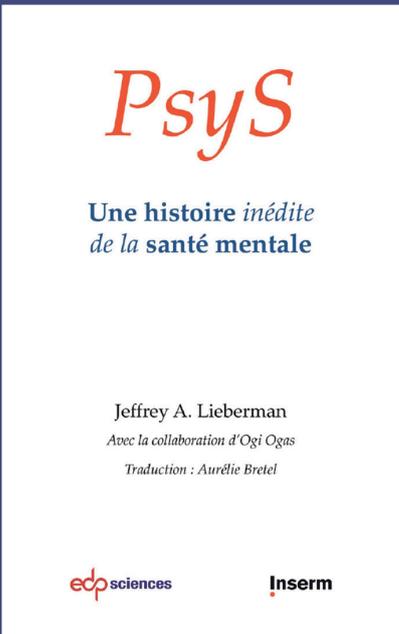
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 142-51.
- Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; 35 : 390-7.
- Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 349-54.
- Kemper MJ, Lemke A. Treatment of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2018 ; 6.
- Jean G, Fuchshuber A, Town MM, et al. High-resolution mapping of the gene for cystinosis, using combined biochemical and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 535-43.
- Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998 ; 18 : 319-24.
- Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995 ; 9 : 358-64.
- Weber S, Moriniere V, Knüppel 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 : 2864-70.
- Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 964-8.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015 ; 17 : 405-24.
- Devlin LA, Sayer JA. Renal ciliopathies. *Curr Opin Genet Dev* 2019 ; 56 : 49-60.
- Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1855-71.
- Sang L, Miller JJ, Corbit KC, et al. Mapping the NPHP-JBTS-MKS protein network reveals ciliopathy disease genes and pathways. *Cell* 2011 ; 145 : 513-28.
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Senderek J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Nephrol* 2003 ; 16 : 453-8.
- Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1072-80.
- Burgmaier K, Brinker L, Erger F, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int* 2021 ; 100 : 650-9.

RÉFÉRENCES

17. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005 ; 67 : 829-48.
18. Barroso-Gil M, Olinger E, Sayer JA. Molecular genetics of renal ciliopathies. *Biochem Soc Trans* 2021 ; 49 : 1205-20.
19. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 1193-207.
20. Besse W, Choi J, Ahram D, et al. A noncoding variant in GANAB explains isolated polycystic liver disease (PCLD) in a large family. *Hum Mutat* 2018 ; 39 : 378-82.
21. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet* 2018 ; 102 : 832-44.
22. Idrizi A, Barbullushi M, Petrela E, et al. The influence of renal manifestations to the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hippokratia* 2009 ; 13 : 161-4.
23. Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 131-9.
24. O'Toole JF, Otto EA, Hoefele J, et al. Mutational analysis in 119 families with nephronophthisis. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2007 ; 22 : 366-70.
25. Luo F, Tao Y-H. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrol Carlton Vic* 2018 ; 23 : 904-11.
26. Levi S. Mass screening for fetal malformations: the Eurofetus study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 ; 22 : 555-8.
27. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 528-33.
28. Sahay M. Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Clin Queries Nephrol* 2013 ; 2 : 156-65.
29. Okumura T, Furuichi K, Higashide T, et al. Association of PAX2 and Other Gene Mutations with the Clinical Manifestations of Renal Coloboma Syndrome. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0142843.
30. Gendreau S, Servais A, Cohen C. The Case | Atrophic kidney and ocular abnormalities. *Kidney Int* 2020 ; 98 : 1059-60.
31. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, et al. Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat* 2004 ; 23 : 582-9.
32. Mironovich OL, Bliznetz EA, Markova TG, et al. Molecular Genetic Causes and Clinical Description of Branchio-Oto-renal Syndrome. *Russ J Gene* 2019 ; 55 : 630-8.
33. Lindau TA, Cardoso ACV, Rossi NF, et al. Anatomical Changes and Audiological Profile in Branchio-oto-renal Syndrome: A Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014 ; 18 : 68-76.
34. Sanna-Cherchi S, Kiryluk K, Burgess KE, et al. Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 987-97.
35. Verbitsky M, Westland R, Perez A, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet* 2019 ; 51 : 117-27.
36. Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr* 2018 ; 6 : 200.
37. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5 % of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1279-89.
38. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2017 ; 32 : 1369-75.
39. Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 961-7.
40. Hureau M, Ashton E, Dahan K, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int* 2019 ; 96 : 1408-16.

TIRÉS À PART

G. Dorval



Enfin disponible en français

L'histoire de la santé mentale par Jeffrey A. Lieberman

Qu'est-ce que la maladie mentale ?
Ce livre captivant apporte une perspective historique et des réponses à cette question. Il nous transporte dans une aventure médicale étonnante, avec des études de cas fascinantes et des portraits des sommités dans ce domaine, de Sigmund Freud à Éric Kandell.

Ce récit passionnant est écrit avec l'autorité d'un expert, mais avec l'humilité d'un médecin qui a appris à traiter les formes les plus profondes et mystérieuses des maladies mentales. Le Dr Jeffrey A. Lieberman a réalisé avec ce livre une histoire magistrale des coulisses de la psychiatrie – et, par extension, de la condition humaine.

ISBN : 978-2-7598-2725-1
440 pages - 24 € TTC

En vente sur laboutique.edpsciences.org

