

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html> le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pediatrie", en minuscules et sans accents.

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du 8 mars 2011

Deuxième heure:

Maladies rénales génétiques: nouvelles perspectives

Dr A. Giacobino et Dr P. Parvex (HUG Genève)

Malformation rénale congénitale (CAKUT, congenital abnormalities of kidney and urinary tract). A l'origine d'environ 30 à 35% des pathologies rénales chez l'enfant et cause importante d'insuffisance rénale chez l'adulte.

La néphrogénèse a lieu de la 4ème à la 36ème semaine, pouvant se manifester à différents niveaux (anomalies des voies urinaires, nombre de néphrons, anomalies du parenchyme rénal)

Chez l'enfant, les manifestations sont surtout les malformations obstructives et la diminution du parenchyme rénal par hypoplasie ou dysplasie. Le pronostic est souvent mauvais, finissant en dialyse à l'âge adulte. Un signe précoce est la protéinurie

Le développement rénal se fait à partir de la région caudale, résultant d'une interaction entre le bourgeon urétéral et le blastème néphrogénique. Il y a une cascade de réaction, le rein se développe progressivement jusqu'à la 36ème semaine

Différents gènes interviennent : voies urinaires PAX2 BMP4, mésenchyme GDNF-c-Ret, néphron P_x 2-W. L'interaction entre les différents composants sécrète des facteurs de croissance, par exemple la podocine.

A différent stade du développement on peut observer différentes malformations.

Agénésie rénale, syndrome broncho-oto-rénal

Uretères multiples

oligo-méganéphronie (PAX2)

Kystes et diabète, tumeur de Wilms

Dysgénésie tubulaire

Les anomalies peuvent être détectées en anténatal par échographie: anomalies de l'interaction entre bourgeon urétéral et blastomère néphrogénique: reflux, méga uretère, sténose de la jonction; reins multikystiques (MCKD). Les implications sont de détecter des risques d'infection, hypertension artérielle, insuffisance rénale

Des anomalies génétiques peuvent aboutir à des agénésies, des maladies kystiques (ciliopathie, sclérose tubéreuse, kyste et diabète).

L'agénésie rénale bilatérale aboutit à la séquence de Potter, liée à l'oligo-amnios); l'agénésie unilatérale est de bon pronostic, mais nécessite une surveillance

L'hypoplasie liées su mutation de PAX2 entraîne un manque de néphrons, et peut être associée à un colobome

La mutation de WT1 entraîne une hypoplasie rénale, des reins en fer à cheval, des malformations des gonades

Maladies kystiques:

polykystose autosomique, comme kyste et diabète (gène TCF 2)

Ciliopathies (polykystose autosomique dominante et récessive). Des mutations des cystoprotéines impliquées dans l'élongation du tubule entraînent une augmentation du diamètre du tubule et des kystes (d'autres organes ciliaires peuvent être touchés). Des formes récessives peuvent toucher les fibrocystines, un diagnostic prénatal est possible

Dans les néphronophthises, 9 gènes ont été identifiés (les néphronophthises représentent 5% des insuffisances rénales). Les signes cliniques sont la polyurie-polydipsie. A l'échographie on peut noter une augmentation de l'échogénicité. Dans 10 % des cas, il peut y avoir dégénérescence rétinienne, fibrose hépatique, anomalie du vermix cérébelleux

Toutes ces maladies ont une expression clinique à différent âge. L'ADPK était un diagnostic d'habitude posé à l'âge adulte mais un diagnostic prénatal est possible (hyperéchogénicité rénale) et un screening génétique est possible.

Diagnostic moléculaire:

environ 10% des maladies sont due à la mutation d'un gène (monogénique), 2500 gènes ont été identifiés.

90% ont une cause polygénique, un facteur génétique est nécessaire mais pas suffisant

Chez l'homme, 99,5% du génome est identique d'un individu à l'autre, 0,5 du génome varie.

Il peut y avoir:

soit des mutations d'un nucléotide (SNP)

soit des mutations des séquences répétitives (CNP)

et l'environnement a une très grande influence sur l'expression génétique

Dans l'ADPKD, les gènes PKD1 et PKD2 sont en cause, mais à cause de l'hétérogénéité des mutations aboutissant à des protéines plus ou moins fonctionnelles, l'expression clinique est différente. Quelques corrélations ont peu être établie

1 gène est influencé par l'hétérozygotie, la position de la mutation, l'environnement (hormone), les polymorphismes des autres gènes et il n'est donc pas possible de simplifier un gène = une maladie

Nouvelles approches en génétique:

High throughput sequencing: fragmentation de l'ADN, recherche par capture

Développement de microarray: développement de puce permettant la recherche d'une centaine de maladie (par exemple les maladies rénales)

Array CGH: évaluation de différence quantitative (excès ou manque de gène)

épigénétique: s'intéresse à l'activation-inactivation de gène, par exemple par méthylation (des projets de recherches sont en cours)

Donc à partir d'un phénotype, on trouve des génotypes plus complexes incluant plusieurs modifications.

Commentaire personnel: la conférence étant particulièrement riche, je ne peux que conseiller au lecteur intéressé de visionner les diapositives (pour accès, voir entête)