

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie liée à *HNF1 b*éta

Centres de Références des Maladies Rénales Rares

Ce PNDS a été dirigé par le Pr DECRAMER sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé Maladies Rénales Rares (ORKID)

Mars 2020

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	12
3.1 Objectifs.....	12
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	12
3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic.....	12
3.4 Principales manifestations de la maladie et évaluation de la sévérité	13
3.4.1 Atteintes rénales liées à <i>HNF1β</i>	13
3.4.2 Atteinte pancréatique : diabète et insuffisance pancréatique exocrine	16
3.4.2.1 Diabète	16
3.4.2.2 Insuffisance pancréatique exocrine	18
3.4.3 Autres manifestations	19
3.5 Diagnostic génétique	21
3.5.1 Tests génétiques	21
3.5.2 Indication du diagnostic moléculaire.....	22
3.5.3 Annonce du diagnostic et conseil génétique	23
4 Prise en charge thérapeutique.....	25
4.1 Objectifs.....	25
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	25
4.3 Prise en charge thérapeutique	25
4.3.1 Prise en charge de la maladie rénale chronique	25
4.3.2 Prise en charge du diabète et de l'insuffisance pancréatique	27
4.3.3 Greffe de rein ou greffe combinée du rein et du pancréas.....	27
4.3.4 Prise en charge gynécologique pédiatrique et adulte	28
4.3.5 Prise en charge de l'atteinte hépatique	28
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	29
4.5 Recours aux associations de patients.....	30
5 Suivi.....	30
5.1 Objectifs.....	30
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	31
5.3 Rythme et contenu des consultations	31
5.4 Examens complémentaires	32

5.4.1	Bilan initial.....	32
5.4.2	Bilan de suivi.....	32
Annexe 1.	Liste des participants	34
Annexe 2.	Coordonnées.....	36
Annexe 3.	Principales atteintes rénales et extra-rénales dans le cadre de mutations <i>HNF1b</i>.....	38
Annexe 4.	Score d'aide au diagnostic de mutation <i>HNF1b</i>.....	39
Annexe 5.	Liste des laboratoires de génétiques.....	40
Annexe 6.	Résumé de la bibliographie relative aux troubles neurocognitifs et neuropsychiatriques	42

Liste des abréviations

AINS	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ALAT	Alanine Aminotransférase
ASAT	Aspartate Aminotransférase
CAMPS	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CNV	<i>Copy Number Variation</i> ; variation de nombre de copies
CLIS	Classe pour l'Inclusion Scolaire
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PreNatal
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ETP	Education Thérapeutique
GGT	Gamma GT
HDL	High Density Lipoprotein
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
HTA	Hypertension Artérielle
<i>HNF-1β</i>	Hepatocyte Nuclear Factor-1 β
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison Départementale Pour le Handicap
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PRISIS	Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité
RCAD	Renal Cysts And Diabetes
SNV	<i>Single Nucleotide Variation</i> : variant ponctuel
TADAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

Synthèse à destination du médecin traitant

Il s'agit d'une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante mais survenant fréquemment *de novo*, dont la prévalence n'est pas connue. La maladie est liée aux variations pathogènes du gène *HNF1B*, que ce soit une délétion complète du gène s'intégrant dans la micro-délétion récurrente de la région 17q12 sur le bras long du chromosome 17 ou une variation ponctuelle. Elle est caractérisée par une grande variabilité inter- et intra-familiale et peut associer à des degrés de sévérité variables des atteintes rénales, pancréatiques endocrine et exocrine, hépatiques, du tractus génital et neuropsychiatriques.

L'affection peut être révélée à l'échographie anténatale par des anomalies rénales fœtales, ou chez l'enfant et l'adulte par une maladie rénale (souvent kystique), un diabète (parfois familial et de transmission autosomique dominante), plus rarement une anomalie hépatique, génitale, une hypomagnésémie, une hyperuricémie. Elle peut également être identifiée à l'occasion d'une enquête familiale lorsque la maladie a été diagnostiquée chez un apparenté.

La maladie liée à *HNF1B* nécessite une prise en charge multidisciplinaire associant un suivi néphrologique, diabétologique, diététique, et si besoin hépatique, orthophonique, psychomoteur et/ou psychologique, adapté à l'âge du patient (en pédiatrie ou en médecine d'adulte).

L'atteinte rénale est très fréquente et très hétérogène.

- En prénatal, il s'agit principalement de fœtus dont les reins ont une taille normale ou légèrement augmentée dont le cortex est hyperéchogène, avec ou sans microkystes corticaux. Le liquide amniotique est d'abondance le plus souvent normale. L'hyperéchogénicité peut être unilatérale, et dans ce cas, associée à un autre type d'anomalie sur le rein controlatéral.
- Après la naissance, le tableau le plus fréquent chez l'enfant est celui d'une dysplasie rénale kystique avec des reins hyperéchogènes microkystiques grandissant mal, avec ou sans uropathie associée.
- Chez l'adulte, la présentation est également hétérogène et consiste le plus souvent en une insuffisance rénale d'allure tubulo-interstitielle de progression lente, avec ou sans kystes

rénaux. Le diagnostic peut également être fait à l'occasion de la découverte d'une hypomagnésémie et/ou d'une hypokaliémie résultant l'une et l'autre d'une fuite tubulaire rénale.

Le suivi et la prise en charge rénale consistent principalement en une surveillance de la fonction rénale, la mise en place des mesures habituelles de néphroprotection (évitement des AINS et du tabac), et une supplémentation des pertes rénales (magnésium, potassium) lorsqu'elles existent. Dans le cadre du suivi, un dépistage au minimum annuel du diabète doit être réalisé.

Si la fonction rénale se dégrade, la prise en charge est celle de la maladie rénale chronique, coordonnée par le néphrologue pédiatre (cf PNDS Maladie Rénale Chronique de l'enfant, 2018) ou le néphrologue adulte (Parcours de Soins Maladie rénale chronique de l'adulte, HAS 2012), nécessitant parfois un recours à l'épuration extra-rénale et/ou la transplantation rénale. La maladie rénale ne récidive pas après greffe rénale.

Le diabète affecte environ 50% des patients à l'âge adulte. La maladie liée à *HNF1B* est classée dans les diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) mais, en réalité, le diabète n'évoque un MODY que dans moins de 50% des cas. L'âge de début est variable, quelquefois très à distance du diagnostic de la maladie rénale, le plus souvent chez des adultes jeunes, de poids normal et chez qui les recherches des anticorps du diabète de type 1 sont négatives. La plupart des patients sont traités par insuline, mais certains peuvent répondre aux sulfamides hypoglycémiantes ou au répaglinide. Une hypoplasie pancréatique corporéo-caudale est fréquente, et souvent associée à une insuffisance pancréatique exocrine en général infra-clinique. D'éventuels déficits en vitamines liposolubles doivent être recherchés et substitués. Des mesures diététiques afin d'éviter un surpoids et une activité physique régulière doivent être préconisées pour prévenir le diabète ou en retarder l'apparition. La prise en charge du diabète, l'importance de l'éducation thérapeutique et la surveillance à la recherche de complications ne diffèrent pas des autres types de diabètes et doit être faite par une équipe spécialisée.

Les anomalies hépatiques sont le plus souvent limitées à une augmentation asymptomatique des transaminases et GammaGT, mais des anomalies du développement du foie et/ou des voies

biliaires ont été décrites. Un traitement symptomatique de la cholestase peut être proposé.

Les anomalies génitales les plus fréquentes chez la femme sont des malformations utérines ou vaginales asymptomatiques n'ayant le plus souvent peu ou pas de conséquence sur la fertilité (cause rare de syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hausner). Chez l'homme, des anomalies des canaux déférents et des anomalies du spermogramme ont également été rapportées. Quel que soit le sexe du patient, ces anomalies doivent être prises en charge par des spécialistes.

Les troubles neuropsychiatriques sont rares. Leur fréquence et leur sévérité semblent varier selon les séries et le mode de recrutement des patients. Ils consistent le plus souvent en difficultés scolaires, troubles à type de « dys », dyslexie, signes de repli sur soi ou TADAH, des troubles du spectre autistique et plus rarement des troubles neuropsychiatriques mais semblent la plupart du temps, avoir un impact modéré sur la vie quotidienne. Ils doivent être dépistés et, lorsqu'ils existent, ils nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire (orthophonie, psychomotricité, psychiatrie, aide à la scolarité...).

Par ailleurs, **certains cancers** (cancer chromophile du rein et cancer du pancréas) ont peut-être une fréquence accrue dans la maladie liée à *HNF1B* et nécessitent une attention particulière.

Conseil génétique

Dans tous les cas, le diagnostic d'une variation pathogène d'*HNF1B* (petite variation ou délétion) nécessite une consultation de génétique et une enquête familiale.

Il n'y a pas de **traitement** spécifique de la maladie. Le traitement repose sur un suivi et une prise en charge des différentes complications existantes, et les traitements spécifiques de chaque atteinte lorsque celles-ci apparaissent (insuffisance rénale, tubulopathie, diabète, insuffisance pancréatique exocrine, atteinte hépatique...).

La surveillance doit être adaptée à chaque patient (notamment selon que le diagnostic est posé à l'âge adulte ou pédiatrique), et selon le mode d'entrée dans la maladie (diabète, atteinte rénale). Elle

est clinique, biologique et échographique. Il faudra notamment surveiller la fonction rénale, les anomalies électrolytiques, dépister la survenue d'un diabète ou surveiller son équilibre sous traitement. Une échographie rénale devra être réalisée régulièrement en particulier durant la période pédiatrique.

La liste des Centres de Référence et Centres de Compétences ainsi que des associations de patients se trouvent en Annexe 2.

1 Introduction

La maladie liée à *HNF1B*, aussi appelée diabète MODY-5, HNF1B-MODY ou kystes rénaux et diabète (RCAD pour *Renal Cysts And Diabetes*) est une maladie héréditaire rare dont la prévalence est incertaine mais estimée à environ 1/67 000 personnes, ce qui la classe au **deuxième rang des maladies rénales génétiques à transmission autosomique dominante**, derrière la polykystose rénale. Le diagnostic moléculaire de cette maladie est établi par l'analyse du gène *HNF1B*. Deux types d'anomalies génétiques sont répertoriés : une microdélétion en 17q12, emportant le gène *HNF1B* en totalité, observée avec une fréquence d'environ 60%, et des mutations/variations ponctuelles, qui sont habituellement des mutations privées, principalement concentrées dans les exons 1 à 4.

HNF1B appartient à la famille des gènes du développement. Ces gènes sont caractérisés par leur induction (allumage) pendant une période critique de l'organogenèse, puis leur extinction ultérieure, quoiqu'un maintien d'activité réduite ou un regain ultérieur soient possibles. *HNF1B* code pour le facteur de transcription éponyme (HNF1B) qui contrôle l'activité d'au moins 20 gènes 'cibles' en se liant à leurs séquences régulatrices. Les gènes cibles de HNF1B sont identifiés dans l'appareil uro-génital, le foie, le pancréas et les parathyroïdes, et sont donc impliqués dans le développement embryonnaire précoce du rein et de l'appareil urogénital, du pancréas, du foie et des parathyroïdes. La maladie liée à *HNF1B* est par conséquent une maladie **multi-systémique**.

Les atteintes peuvent être :

Sur le plan rénal :

- des anomalies du développement rénal dépistées *in utero* (reins hyperéchogènes, kystiques ou hypoplasiques, ou dysplasie multikystique), ou en postnatal (déficit de croissance des reins, kystes rénaux, tableau de néphropathie tubulo-interstitielle) pouvant aboutir à une insuffisance rénale
- une hypomagnésémie, plus rarement une hypokaliémie, une hypocalciurie, une hyperuricémie avec risque de crise de goutte.

Sur le plan pancréatique : une hypoplasie du pancréas, une insuffisance pancréatique et un diabète.

Sur le plan hépatique : une élévation modérée et fluctuante des enzymes hépatiques le plus souvent asymptomatique.

Sur le plan métabolique : une hypertriglycéridémie et des anomalies du bilan phosphocalcique, une hyperparathyroïdie primaire.

Sur le plan génital : des anomalies utérines, utéro vaginales chez la femme, ou des anomalies des voies génitales chez l'homme.

Sur le plan neuropsychologique : constatation dans de rares cas d'une déficience intellectuelle, de troubles du spectre de l'autisme, de difficultés scolaires, ou de déficits de l'attention et de la concentration avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Le diagnostic de la maladie liée à *HNF1B* est rendu difficile d'une part par l'importante hétérogénéité inter et intrafamiliale, d'autre part la fréquence élevée de mutations apparues *de novo* (plus de 60% des cas).

Par ailleurs, les études de corrélation génotype-phénotype tendent à montrer une maladie rénale plus sévère chez les patients porteurs d'une variation ponctuelle par rapport aux patients porteurs de la délétion 17q12, la fréquence du diabète est identique dans les 2 groupes, mais le diabète semble plus sévère chez ceux porteurs de la délétion 17q12.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient porteur d'un variant pathogène de *HNF-1 β* . Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec les médecins spécialistes notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager toutes les situations spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient porteur d'un variant pathogène de *HNF1B*. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de variation pathogène de *HNFB* le plus précocement possible.
- Faire un bilan des atteintes d'organes associées et organiser la prise en charge spécialisée en fonction (suivi néphrologique, diabétologique ...).
- Mettre en route la prise en charge thérapeutique adaptée aux atteintes d'organes.
- Annoncer le diagnostic et informer les parents et le patient (lorsque son âge le permet) de l'histoire naturelle de la maladie, de sa prise en charge et de son mode de transmission.
- Organiser le dépistage intra-familial.
- Evaluer le retentissement scolaire ou socio-professionnel et familial.
- Informer de l'existence d'associations de patients.
- Adopter une stratégie de suivi.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est généralement évoqué par le pédiatre, plus généralement le néphrologue pédiatre, ou le néphrologue ou le diabétologue adulte.

La prise en charge du patient et de sa famille doit être multidisciplinaire en coordination avec les différents professionnels de santé médecins (néphrologues, diabétologues, généticiens, neurologues, gynécologues, endocrinologues, hépatologues...) et les acteurs médico-sociaux selon les besoins du patient (psychologue, diététicienne, médecin scolaire, infirmière scolaire).

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Le diagnostic peut être évoqué en anténatal devant des anomalies morphologiques rénales, découvertes soit de façon fortuite sur les échographies trimestrielles (en particulier lors de l'échographie du 2^{ème} trimestre), soit lors d'une enquête familiale si un des deux parents est porteur de la maladie.

En prénatal, il s'agit principalement de fœtus dont les reins ont un cortex hyperéchogène avec ou sans microkystes corticaux, une taille normale ou légèrement augmentée. Le liquide amniotique est d'abondance normale mais parfois augmentée. L'hyperéchogénicité peut être unilatérale, et dans ce cas, associée à un autre type d'anomalie sur le rein controlatéral.

La maladie liée à *HNF1B* peut être également découverte à tout âge, essentiellement devant des anomalies de morphologie rénales ou de fonction des reins, ou de la survenue d'un diabète.

Des cas isolés de diabète de survenue très précoce, néonatale ou de la petite enfance ont été rapportés dans le cadre de la maladie liée à *HNF1B*. Chez l'adulte, la néphropathie liée à *HNF1B* et le diabète sont les deux circonstances de découverte les plus fréquentes, mais ne sont pas systématiquement associées.

Plus rarement, une insuffisance pancréatique exocrine, des anomalies de l'appareil génital ou un trouble électrolytique (hypomagnésémie ou hypokaliémie, hyperuricémie) peuvent être la manifestation initiale de la maladie.

Le diagnostic de la maladie liée à *HNF1B* peut être évoqué devant l'association de plusieurs signes cliniques ou biologiques. Le score proposé en Annexe 4 permet d'évoquer le diagnostic et de demander la confirmation génétique en cas de résultat ≥ 8 .

3.4 Principales manifestations de la maladie et évaluation de la sévérité

3.4.1 Atteintes rénales liées à *HNF1β*

Les atteintes rénales liées à *HNF1B* sont très diverses et de sévérité variable et peuvent toucher le parenchyme rénal et/ou les voies urinaires. Elles peuvent être détectées souvent en anténatal mais aussi à l'âge pédiatrique ou à l'âge adulte.

➤ Anténatales

In utero, outre les anomalies rénales décrites ci-dessous, un hydramnios peut être observé, témoin des anomalies tubulaires, entraînant une polyurie fœtale.

La présentation échographique habituelle consiste en la présence de reins hyperéchogènes ou kystiques, ou plus rarement d'un rein multikystique uni- ou bilatéral. L'hyperéchogénicité rénale représente des dilatations kystiques trop petites pour être visibles en échographie. Les reins hyperéchogènes (plus « brillants » que le foie pour le rein droit ou la rate pour le rein gauche) sont en général de taille normale ou discrètement augmentée, et leur différenciation cortico-médullaire est souvent conservée mais peut être diminuée traduisant une dysplasie. Les kystes, lorsqu'ils sont détectables, sont de petite taille (< 10 mm) et fréquemment de localisation externe corticale.

On peut également observer : une agénésie (absence) d'un rein, des reins hypoplasiques (taille < - 2 DS ou < 3e percentile), des reins dysplasiques présentant une baisse de la différenciation corticomédullaire, des reins ectopiques, une dilatation des voies urinaires. L'atteinte rénale est en général bilatérale et souvent asymétrique.

Les analyses foetopathologiques réalisées dans les cas les plus sévères retrouvent, associées aux anomalies rénales (reins multikystiques ou reins hypoplasiques avec oligoamnios sévère voire anamnios), des agénésies ou des hypoplasies pancréatiques. Des mutations *HNF1B* ont été mises en évidence dans des atteintes rénales fœtales sévères d'apparence isolée, mais jamais en cas d'agénésie rénale bilatérale.

La quantité de liquide amniotique est habituellement normale, mais peut être diminuée en cas de formes sévères (traduisant une insuffisance rénale fœtale) ou à l'inverse parfois augmentée (hydramnios) témoin d'une polyurie fœtale par atteinte tubulaire.

➤ Pédiatriques

Après la naissance, on observe au fil des années que les kystes corticaux se bilatéralisent et deviennent plus nombreux, et que les reins deviennent plus petits voire hypoplasiques. Pour les enfants diagnostiqués en postnatal, toutes les anomalies décrites dans le chapitre précédent peuvent être retrouvées avec une proportion plus élevée de reins hypoplasiques et de reins microkystiques.

Une hypomagnésémie peut également être retrouvée chez l'enfant, et plus rarement une hypokaliémie. Une hyperuricémie est très fréquente dès les 1ers mois de vie, de même qu'une hypocalciurie.

Un très petit nombre d'enfants peuvent présenter précocément une insuffisance rénale, qui dépend essentiellement de l'importance des

anomalies du développement rénal. L'évolutivité de l'insuffisance rénale pendant l'enfance semble en lien avec l'importance de la réduction néphronique initiale.

➤ Adultes

Une néphropathie est constatée chez la quasi-totalité des adultes (98%) atteints d'une maladie liée à *HNF1B*. Elle précède le diagnostic du diabète chez environ 40% des patients, elle est décelée simultanément chez 25%. Le diabète peut se décompenser à l'occasion d'une corticothérapie lors d'une greffe par exemple.

Son spectre est hétérogène et inclut principalement une insuffisance rénale chronique, des kystes rénaux et des anomalies tubulaires.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) de l'adulte jeune (en l'absence de diagnostic dans l'enfance ou l'adolescence) constitue le mode de révélation 'néphrologique' le plus habituel.

L'IRC a le profil d'une néphropathie tubulo-interstitielle à progression lente, sans protéinurie. L'HTA est rare (<10 %), les reins sont de taille normale ou diminuée, et la diminution annuelle moyenne du DFG (débit de filtration glomérulaire) est faible (-2 ml/min/1,73m²). L'âge médian de l'insuffisance rénale terminale est d'environ 50 ans.

Des kystes rénaux sont décelés chez environ 80 % des patients, au moment de la transition de l'adolescence à l'âge adulte. Ils sont le plus souvent bilatéraux et peu nombreux. Chez l'adulte jeune, le nombre de kystes et le volume des reins n'augmentent pas au fil du temps, contrairement à la polykystose rénale autosomique dominante. D'autres anomalies morphologiques des reins peuvent être observées : un rein unique (12-20 %), un syndrome de jonction pyélo-urétérale (16 %), et plus rarement un rein en fer à cheval.

Les troubles électrolytiques d'origine tubulaire :

- L'hypomagnésémie est l'anomalie électrolytique la plus suggestive, observée chez 25 à 44 % des enfants et 60 à 75 % des adultes. Elle est le plus souvent asymptomatique, ou à titre exceptionnel, se révéler par des fasciculations, des troubles du rythme cardiaque ou des convulsions.
- L'hypokaliémie est observée chez 40 % des adultes, et peut paradoxalement persister au stade avancé ou terminal de l'insuffisance rénale.

- Les deux anomalies peuvent coexister. Elles résultent d'une fuite tubulaire, l'élimination urinaire du magnésium ou du potassium est abondante et inappropriée.
- Exceptionnellement, un déficit tubulaire proximal diffus (syndrome de Toni-Debré-Fanconi) a été décrit.

Une élévation de l'uricémie et, très rarement, une goutte précoce (avant l'âge de 40 ans) sont possibles.

La biopsie rénale n'est pas utile au diagnostic mais, si elle est réalisée, peut révéler un aspect d'oligoméganéphronie, de maladie glomérulo-kystique, ou une dysplasie kystique tubulaire : ces anomalies sont attribuées au mauvais développement néphronique (dysplasie).

3.4.2 Atteinte pancréatique : diabète et insuffisance pancréatique exocrine

3.4.2.1 Diabète

➤ Epidémiologie

La prévalence du diabète chez les patients porteurs d'anomalies moléculaires d'*HNF1B* n'est pas connue précisément.

- De rares cas de diabète de survenue néonatale ou dans la petite enfance ont été rapportés.
- Dans les séries de recrutement néphrologique, la prévalence du diabète varie de 1 % à 25 % chez les adolescents et de 40 à 50 % à l'âge adulte.
- Chez les patients explorés pour un diabète suggérant un MODY, sans anomalie rénale connue, le *HNF1B*-MODY rend compte de 1 à 6 % des MODY génétiquement confirmés.

➤ Caractéristiques du diabète

Anomalies métaboliques

Une insulino-résistance affectant la production hépatique de glucose a été décrite dans de petits groupes de patients, mais n'a pas de traduction clinique sur les besoins en insuline chez les patients traités. La sécrétion d'insuline est réduite de façon analogue à ce qui est observé au cours du diabète de type 2. Une insulinosécrétion persiste à long terme chez la plupart des patients.

Présentation clinique

- Le phénotype MODY (diabète de transmission autosomique dominante) est inconstant du fait de la survenue *de novo* des anomalies moléculaires d'*HNF1B* dans plus de 50 % des cas. **L'absence d'antécédent familial de diabète ne doit pas faire écarter le diagnostic.**
- L'âge moyen au diagnostic du diabète est de 24 à 28 ans, 75 % des cas étant diagnostiqués après l'âge de 20 ans. Chez les patients ayant un diabète et une atteinte rénale, le diagnostic de diabète est fait après celui de l'atteinte rénale dans 35 % des cas, avant l'atteinte rénale dans 40 % des cas, les deux affections étant diagnostiquées de façon concomitante dans 25 % des cas.
- Diabète révélé après transplantation rénale chez certains enfants et adultes porteurs d'anomalies d'*HNF1B*.
- La présentation du diabète est très variable, y compris chez les apparentés porteurs de la même anomalie d'*HNF1B*. Dans 80 % des cas, les patients ont un poids normal au moment du diagnostic. Les symptômes de diabète (polyurie, perte de poids) ne sont présents que dans 50 % des cas. L'acidocétose diabétique est rare (5 %). Le déséquilibre glycémique initial est très variable, un tiers des patients ayant une HbA1c ≤ 7 %, un tiers une HbA1c ≥ 13 %.
- « Diabète syndromique » : avec autre atteinte associée (en particulier rénale mais toutes les associations sont possibles).

➤ Diagnostic différentiel de l'étiologie du diabète

- Diabète de type 1 : souvent porté à tort, en particulier chez les sujets jeunes, lorsque le diabète est révélateur de la maladie *HNF1B*. Ce diagnostic peut être écarté par l'absence d'anticorps spécifiques du diabète de type 1 (anti-GAD, anti-IA-2, anti-ZnT8).
- Diabète de type 2 : diagnostic différentiel plus difficile mais, dans la majorité des cas, les patients ont un poids normal et d'autres atteintes associées à *HNF1B*, en particulier rénales. Cependant, des cas d'*HNF1B*-MODY sans atteinte rénale ont été rapportés.

➤ **Dépistage du diabète chez les patients suivis pour d'autres atteintes liées aux anomalies d'*HNF1B***

- Le diabète lié à *HNF1B* peut survenir très longtemps après le diagnostic de l'atteinte rénale, justifiant une surveillance à long terme des patients ayant une anomalie moléculaire d'*HNF1B*.
- Les patients (ou leurs parents) doivent être informés du risque de diabète et des **symptômes révélateurs : polyuropolydipsie, perte de poids involontaire, réapparition d'une énurésie chez un jeune enfant.**
- Un dépistage systématique du diabète doit être réalisé par des mesures annuelles de glycémie à jeun et d'HbA1c, en tenant compte des difficultés d'interprétation de l'HbA1c chez les patients ayant une insuffisance rénale évoluée et/ou un traitement par érythropoïétine.
- Le diabète doit être dépisté en cas de programmation d'une grossesse et la glycémie doit être surveillée régulièrement au cours de la grossesse du fait du risque de décompensation liée à la progression de l'insulinorésistance physiologique.

3.4.2.2 Insuffisance pancréatique exocrine

➤ **Les anomalies morphologiques** du pancréas sont très fréquentes, objectivées par scanner ou IRM, l'échographie abdominale étant peu sensible :

- Une agénésie ou une hypoplasie du pancréas, affectant le corps et la queue du pancréas, a été observée, chez 40 à 100 % des patients en l'absence de symptôme spécifique. Ces anomalies constituent un fort argument en faveur d'une anomalie d'*HNF1B* car l'agénésie du pancréas dorsal est une pathologie très rare.
- Des calcifications pancréatiques sont retrouvées dans 25 à 50 % des cas, particulièrement chez l'adulte.

➤ **Anomalies fonctionnelles**

- Un déficit de la fonction exocrine est très fréquent, objectivé par une diminution de la concentration d'élastase fécale < 200 µg/g de selles. Il n'est cependant responsable d'une symptomatologie clinique de stéatorrhée que dans une minorité de cas.
- Des carences en vitamines A, E, D, calcium, zinc, sont possibles.

- De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés.

3.4.3 Autres manifestations

➤ Atteintes hépatiques

- Chez le nouveau-né : une exceptionnelle cholestase néo-natale en rapport avec une raréfaction des voies biliaires intra-hépatiques est possible, avec régression éventuelle de l'ictère dans la 1^{ère} année de vie.
- Chez l'adulte : une élévation modérée et fluctuante des tests hépatiques (jusqu'à 5 fois la valeur de la borne supérieure de la normale pour les transaminases ou les GGT) chez 40 à 80 % des patients, sans conséquence significative.
- Après transplantation rénale, une aggravation marquée des anomalies biologiques hépatiques est fréquente.

Chez l'adulte, la biopsie du foie est le plus souvent normale, ou montre l'absence de cil primaire au pôle apical des cholangiocytes. Le pronostic de ces anomalies à très long terme est inconnu.

➤ Anomalies du tractus génital chez la femme

La prévalence exacte des anomalies du tractus génital chez la femme est mal connue. Ces anomalies pourraient toucher jusqu'à 20% des femmes présentant une anomalie du gène *HNF1B*.

Il s'agit d'anomalies de développement de l'utérus (utérus bicorne le plus souvent), plus rarement des trompes de Fallope ou du vagin.

➤ Anomalies du tractus génital chez l'homme

Chez les patients de sexe masculin, diverses anomalies ont été mentionnées : hypospadias, cryptorchidie, agénésie du canal déférent, kystes de l'épididyme et asthénospermie, sans qu'il soit possible de trancher aujourd'hui si ces anomalies font partie du spectre des conséquences rares des mutations de *HNF1B*, ou sont fortuites.

➤ Troubles neuropsychiatriques

La fréquence et l'impact neurologique d'une variation pathogène du gène *HNF1B* restent sujets à controverse. Des troubles

neurologiques ou psychiatriques en association à une anomalie du gène *HNF1B* ont été décrits, indiquant une susceptibilité de ces variants dans le développement de ces troubles. Le mécanisme physiopathologique n'est aujourd'hui pas connu.

Les troubles neuropsychologiques sont en revanche plus fréquemment retrouvés chez les patients présentant une délétion 17q12 que chez ceux présentant un variant ponctuel.

Les troubles décrits sont divers (troubles du spectre autistique, difficultés scolaires, troubles à type de « dys », dyslexie, signes de repli sur soi ou TADAH) mais semblent, la plupart du temps, avoir un impact modéré sur la vie quotidienne. Une vigilance reste nécessaire sur ce point, notamment durant l'enfance, mais il n'est pas justifié de mettre en place des mesures préventives particulières.

En résumé :

- La délétion *HNF1B* est considérée comme un facteur de susceptibilité.
- La littérature est très hétérogène sur la force de ce facteur de susceptibilité et sur l'impact des variants ponctuels par rapport à la délétion (développé dans l' Annexe 6).

➤ **Risque carcinologique**

Des observations isolées ont documenté un lien entre défaut d'expression de *HNF1B* et cancer chromophile du rein. Cette possibilité a été soulevée chez les patients atteints d'une maladie liée à *HNF1B*, sur des arguments épidémiologiques et onco-moléculaires. Ce risque légitime la surveillance morphologique rénale, régulière, par **échographie rénale**.

Des cas d'adénocarcinomes pancréatiques et, plus rarement, de tumeurs pancréatiques neuroendocrines ont été rapportés chez des patients ayant une agénésie du pancréas dorsal non caractérisée au plan génétique. De rares cas de tumeur intra canalaire et mucineuse du pancréas ont été rapportés chez des patients ayant un *HNF1B*-MODY.

Ces observations justifient une surveillance morphologique du pancréas par **scanner ou IRM**, dont la fréquence n'est pas déterminée.

3.5 Diagnostic génétique

3.5.1 Tests génétiques

Le gène *HNF1B* est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q12. Plus de 220 variants pathogènes de *HNF1B* ont été identifiés, il existe deux types d'anomalies génétiques : une microdélétion récurrente en 17q12 médiée par un mécanisme de recombinaison homologue non-allélique, emportant le gène *HNF1B* en totalité (et 19 autres gènes), observée avec une fréquence variable de 50 à 60 %, et des variants ponctuels, qui sont habituellement des anomalies privées, principalement localisées dans les exons 1 à 4.

La conséquence fonctionnelle commune à ces anomalies est celle d'une haploinsuffisance du facteur HNF1B.

Les anomalies du gène *HNF1B* sont hétérozygotes, de transmission autosomique dominante. Les variations de *HNF1B* surviennent fréquemment *de novo*, dans environ 70 % des cas de délétion complète du gène, et environ 50 % des variants ponctuels.

➤ **Corrélations génotype-phénotype**

Pour les patients porteurs d'un variant ponctuel du gène *HNF1B*, il n'existe pas de corrélation entre le type et/ou la localisation du variant et la présentation et/ou l'évolution clinique de la maladie. Il existe également une variabilité de l'expression clinique pour un même variant entre les familles et au sein d'une même famille.

En revanche, la délétion complète du gène (délétion 17q12) est associée chez l'adulte à une évolution plus lente de la maladie rénale, à un IMC plus bas mais à un diabète plus sévère, et serait un facteur de susceptibilité à la survenue de troubles neurocognitifs.

➤ **Le diagnostic génétique**

Il repose sur la recherche de délétion (CNV : Copy Number Variant) de *HNF1B* et de variations de séquences (SNV) localisées dans les régions exoniques. Le diagnostic génétique est basé sur l'association de différentes techniques permettant d'identifier des variants ponctuels ou une délétion du gène *HNF1B*.

Selon les résultats, le laboratoire peut être amené à demander une confirmation sur un 2^{ème} prélèvement.

Trois types de résultats peuvent découler de l'analyse moléculaire :

- L'analyse a décelé un variant pathogène : le diagnostic est établi.
- Aucun variant pathogène n'est identifié (dans les limites des régions explorées) : le diagnostic n'est pas confirmé
- Un variant de signification inconnue est détecté : il n'est pas, en l'état actuel des connaissances, possible de conclure et des analyses complémentaires peuvent être proposées (ségrégation familiale)

Dans tous les cas, l'interprétation du SNV identifié peut évoluer avec l'étude familiale et l'avancée des connaissances scientifiques.

Les laboratoires réalisant les analyses ciblées du gène *HNF1B* en 2020 sont répertoriés dans l'Annexe 5, la recherche de délétion 17q12 est réalisée dans tous les laboratoires réalisant l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Les centres réalisant l'ACPA sont répertoriés sur le site du réseau AChro-Puce (<http://acpa-achropuce.com/>).

3.5.2 Indication du diagnostic moléculaire

L'analyse génétique est **indispensable** pour affirmer le diagnostic et est réalisée en première intention chez le cas index. Une étude familiale ciblée du variant *HNF1B* identifié est systématiquement proposé aux parents du cas index afin de déterminer précisément le risque de récurrence dans la fratrie, pour toute future grossesse et pour offrir un conseil génétique adapté. A noter l'observation exceptionnelle de mosaïque germinale (variant *HNF1B* présent uniquement dans certaines cellules d'un individu) non détectée lors de l'étude des parents et conduisant à la récurrence de la maladie dans la fratrie.

L'indication d'un diagnostic moléculaire ou d'une recherche de micro délétion 17q12 **en anténatal** est à discuter au cas par cas. Néanmoins, dans l'immense majorité des cas, et en particulier devant des reins hyperéchogènes isolés fœtaux très évocateurs d'une anomalie de *HNF1B*, celle-ci n'est **pas systématiquement conseillée** pour les raisons suivantes :

- La sévérité de l'atteinte rénale, qui peut faire discuter de la poursuite ou non de la grossesse, est principalement évaluée par l'imagerie et n'est pas corrélée avec les anomalies moléculaires.
- Le pronostic pancréatique est impossible à poser *in utero*.

- Le risque de troubles neurocognitifs associés à la délétion 17q12 reste discuté (cf paragraphe p 8 et Annexe 6). Par ailleurs, le spectre phénotypique des troubles décrits est de sévérité très variable (trouble déficit attention/hyperactivité, retard de langage, déficit intellectuel, troubles autistiques...)

Dans le cas de la découverte d'anomalies rénales échographiques, il est donc recommandé de confirmer ou non ces anomalies par un échographiste référent et entraîné, et de discuter du dossier en CPDPN, instance qui peu être amenée à statuer dans les cas où un pronostic rénal très péjoratif pourrait amener des parents à demander une IMG.

3.5.3 Annonce du diagnostic et conseil génétique

Les circonstances de découverte d'une maladie associée à une variation pathogène d'*HNF1B* peuvent être très différentes selon les individus et les familles : du diagnostic anténatal à une découverte chez l'adulte. Aussi, les modalités de l'annonce du diagnostic devront être adaptées à chaque situation. Celle-ci ne devra être faite qu'après la confirmation du diagnostic.

L'annonce en prenatal pour les cas qui auront eu une analyse génétique doit : comporter une consultation conjointe généticien/pédiatre, parfois proposer une analyse (biochimique, protéomique, ...) afin de mieux préciser le pronostic fonctionnel rénal, proposer un accompagnement des couples et un projet de soins pour l'enfant à venir .

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation à part entière, dans un lieu dédié, calme, en présence d'un proche si l'adulte le désire ou des deux parents si cela est possible et de l'enfant en cas de diagnostic à l'âge pédiatrique. Elle doit être faite par un médecin expérimenté dans la maladie, en présence si possible d'un(e) psychologue.

Seront abordés progressivement et souvent en plusieurs étapes : le mode de transmission, le bilan des atteintes d'organe associées à la pathologie et leur prise en charge médicale.

Le médecin aborde l'organisation du suivi médical et met en place le réseau de soins autour du patient et de sa famille en lien avec le médecin traitant (généticiens, néphrologues, endocrinologues, neuropsychiatres, gynécologues...) et les acteurs médico-sociaux

selon les besoins du patient (psychologue, diététicienne, médecin et infirmière scolaires, assistante sociale).

Des rendez-vous spécifiques seront programmés selon les demandes et attentes des parents.

Le formulaire de prise en charge en ALD doit être complété. Ce formulaire d'ALD sera rempli par le médecin traitant ; chez l'adulte, le spécialiste peut selon les situations proposer au médecin traitant que les items *Néphropathie chronique grave* ou *Diabète traité par comprimé et/ou insuline* soient utilisés (prise en charge à 100%).

Les coordonnées des associations de patients (Annexe 2) sont données aux parents/patients.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Débuter précocement un traitement spécifique des atteintes associées à la maladie.
- Prévenir la survenue des atteintes associées et de leurs complications (micro- et macroangiopathie dans le cas du diabète).
- Ralentir la progression de la maladie.
- Informer le patient (et ses parents le cas échéant) des conséquences de la maladie ;
- Eduquer le patient (et ses parents le cas échéant) pour la surveillance et le traitement.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Prise en charge multidisciplinaire médicale coordonnée entre : médecin traitant, pédiatre, néphrologue, néphrologue pédiatre, diabétologue, neurologue, gynécologue.
- Prise en charge interdisciplinaire coordonnée par le pédiatre ou médecin traitant, au mieux avec l'aide d'un infirmier de coordination : psychologue/pédopsychiatre, assistant social, diététicien, infirmiers scolaires, éducateurs, enseignants et dans certaines situations psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste...
- Les modalités et la fréquence du suivi conjoint organisé entre les professionnels dépendent de la sévérité de la maladie.

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Prise en charge de la maladie rénale chronique

➤ Chez l'enfant

Il n'existe pas de prise en charge spécifique de la maladie rénale chronique secondaire aux anomalies du gène *HNF1B*. Il conviendra donc de se référer au PNDS dédié « MRC de l'enfant ». Les spécificités pédiatriques en lien avec les troubles ioniques rencontrés sont abordés dans le paragraphe suivant.

➤ **Chez l'adulte**

Il n'y a pas de mesure préventive de la néphropathie associée à *HNF1B*.

- **L'hypomagnésémie** et **l'hypokaliémie** sont habituellement bien tolérées et répondent mal ou incomplètement à la correction par supplémentation orale. La supplémentation doit être réservée aux **formes symptomatiques de ces troubles électrolytiques**, avec une vigilance particulière pendant la grossesse. Il n'y a pas de corrélation entre l'intensité des symptômes et la concentration plasmatique du magnésium ou du potassium.
 - Les suppléments en magnésium par voie orale seront de préférence des sels organiques (aspartate, citrate [Magnevie-B6°]), lactate [Magne-B6°]) mieux tolérés que les sels inorganiques. Chez l'adulte, la dose initiale peut être fixée à 300 mg/jour de magnésium élément (10 à 20mg/kg/j chez l'enfant), et la titration est ajustée à la tolérance intestinale (les sels de magnésium ont un effet laxatif) et à la magnésémie : une cible acceptable est de ramener la magnésémie à 0,6 mmol/L.
 - Le traitement intra-veineux est réservé aux complications sévères (tétanie ou trouble du rythme cardiaque) : 2 ampoules de MgCl₂ en perfusion lente de 15 minutes si convulsions, éventuellement répétée 6 heures plus tard.
 - La supplémentation en potassium peut s'appuyer sur le chlorure de potassium, à la posologie initiale de 40 mmol/j chez l'adulte (1 mmol/kg/jour chez l'enfant), avec une cible de kaliémie à 3 mmol/L. Une alimentation riche en potassium doit être encouragée, avec la réserve que la plupart sont riches en hydrates de carbone.
- **La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique** n'a pas de spécificité et obéit aux recommandations formulées dans les référentiels de l'HAS dédiés à la maladie rénale chronique et à la néphropathie chronique grave.
- **Les adultes hypertendus** avec une néphropathie protéinurique relèvent d'une cible tensionnelle < 130/80 mmHg et de l'emploi d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) pour diminuer l'albuminurie autant que possible (rapport protéinurie/créatininurie : cible < 0,5 g/g de créatininurie).

4.3.2 Prise en charge du diabète et de l'insuffisance pancréatique

➤ Traitement du diabète

- Il n'y a pas de mesure préventive de la survenue du diabète si ce n'est d'ordre hygiéno-diététique pour éviter la constitution d'un excès pondéral, qui pourrait accélérer la survenue du diabète par analogie avec ce qui a été suggéré au cours du diabète monogénique lié à *HNF1A*.
- Tant que la fonction rénale l'autorise, un traitement oral du diabète est licite, incluant la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant. Le répaglinide peut être utilisé même en cas d'insuffisance rénale sévère. Le sevrage d'une insulinothérapie sous sulfamide/glinide est quelquefois efficace. A terme, la plupart des patients sont traités par insuline, seule ou associée aux hypoglycémiants oraux, du fait d'une dégradation de l'insulinosécrétion et/ou de la progression de l'insuffisance rénale. Dans la plupart des cas, un bon contrôle glycémique peut être obtenu.
- Les objectifs d'HbA1c (< 7% voire 6,5%), la nécessité d'une éducation thérapeutique et d'un suivi diabétologique, la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire sont les mêmes que dans les autres formes de diabète.
- Chez les patients nécessitant une transplantation rénale, une transplantation pancréatique associée est une option thérapeutique. Le choix d'une immunosuppression peu diabétogène peut être orienté par la présence de l'anomalie moléculaire d'*HNF1B* (cf. paragraphe transplantation 4.3.3).

➤ Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine

- Il est indiqué en cas de stéatorrhée clinique. Il repose sur la prise, pendant le repas, d'extraits pancréatiques gastro-protégés : 40 000 à 50 000 unités pour les repas principaux, 20 000 à 25 000 unités pour les collations.
- Si l'élastase fécale est basse, des carences en vitamines liposolubles (A, E, D, K), en calcium, en zinc, doivent être recherchées et supplémentées.

4.3.3 Greffe de rein ou greffe combinée du rein et du pancréas

Les patients parvenant au stade d'insuffisance rénale avancée sont éligibles à la dialyse et à la greffe rénale. L'une ou l'autre modalité de

dialyse peuvent habituellement être proposées : dialyse péritonéale ou hémodialyse périodique.

La transplantation rénale peut être réalisée à partir d'un donneur décédé ou d'un donneur vivant. Le donneur peut être un apparenté du premier degré, après exclusion que celui-ci soit porteur de la mutation de *HNF1B* identifiée chez le receveur.

En l'absence de diabète, si une greffe rénale isolée est envisagée, le patient doit être informé du risque élevé (50 %) de développer un diabète précoce post-greffe. Les anomalies des tests hépatiques sont aggravées par l'emploi des anti-calcineurines, et le recours à une immunosuppression dépourvue de cette classe médicamenteuse sera considérée.

Selon leur statut diabétique, une double transplantation combinée du pancréas et du rein – en principe réservée aux diabétiques de type 1 – peut être considérée chez les patients *HNF1B* proches de l'insuffisance rénale terminale notamment si le diabète est insulino-dépendant.

4.3.4 Prise en charge gynécologique pédiatrique et adulte

Une imagerie du tractus génital (IRM pelvienne) chez les jeunes filles est conseillé après l'apparition des premières règles et avant un projet de première grossesse.

Il est important de dépister le diabète **avant** la grossesse afin d'avoir une HbA1c dans la cible (5.5%) au moment de la fécondation (risques malformatifs et placentaires propres au diabète).

En cas d'anomalie, la prise en charge spécifique sera organisée en lien avec une équipe de gynécologie expérimentée dans les anomalies gynécologiques malformatives. Parfois cette prise en charge spécialisée passe par le recours à un centre de procréation médicalement assistée.

4.3.5 Prise en charge de l'atteinte hépatique

Aucun traitement n'est indiqué, sauf en cas de cholestase ou le recours à l'acide ursodésoxycholique peut être proposé (20 mg/kg/jour en 2 prises au moment des repas).

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

La prise en charge du patient doit être globale en tenant compte de son niveau économique et social et dans le respect de sa culture, son environnement affectif et ses croyances.

Les spécificités pédiatriques à prendre en compte sont le développement psychomoteur du jeune enfant, la scolarité, la famille, ainsi que le développement psychoaffectif de l'enfant quel que soit son âge.

La mise en place d'un accompagnement et d'un soutien psychologique auprès de l'enfant et de sa famille, parents et fratrie, est nécessaire dès l'annonce de la maladie, en vue de verbaliser, d'élaborer et d'accompagner le vécu singulier de la maladie.

L'accès à l'information des familles doit être facilité en leur remettant des documents quand ils existent, et en leur indiquant les noms d'associations, de site internet, de forum de discussion (Annexe 2).

Il est recommandé, particulièrement pour le jeune enfant, une évaluation régulière des acquisitions avec, selon les cas, un bilan orthophonique, psychomoteur. En cas de trouble des apprentissages, une prise en charge multidisciplinaire est organisée rapidement afin de favoriser le développement de l'enfant, par exemple dans le cadre d'un CAMPS avant l'âge de 6 ans. Dès l'entrée à l'école, en cas de difficultés rencontrées par l'enfant et par l'enseignant, la mise en place d'une auxiliaire de vie scolaire peut être demandée. Pour l'adolescent, la prise en compte des projets scolaires et professionnels est indispensable dans le suivi. Ces éléments peuvent faire l'objet d'un projet personnalisé de scolarité, ou plan d'accueil individualisé (PPS/PAI). Parfois, une scolarité adaptée est nécessaire (exemple : CLIS). Une adaptation des soins à la scolarité est recommandée, et non le contraire, dans la limite de l'état de santé du patient.

La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, afin que le patient soit acteur de sa prise en charge, afin de renforcer ou développer chez le patient des compétences de savoir (compréhension, connaissances), savoir-faire (adaptation aux situations, autonomie dans la prise de décisions, auto-soins) et savoir-être (gestion du stress, expression,

communication). Ces programmes d'ETP sont soumis à une autorisation de l'Agence Régionale de la Santé ainsi qu'à un processus d'évaluation.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont plusieurs rôles :

- Organiser l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information avec des professionnels partout en France, en participant ainsi à l'éducation thérapeutique.
- Partager leur quotidien et leur expérience (comment participer aux sorties scolaires...).
- Créer une solidarité entre les patients (et leurs familles) et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences.
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.
- Représenter les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé.
- Stimuler et financer la recherche sur les maladies et les traitements.
- Informer les adultes malades et les parents d'enfants malades de leurs droits sociaux et les soutenir dans leurs démarches administratives.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- S'assurer de l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques
- S'assurer de l'adhésion aux traitements et à leur surveillance
- Préparer à un éventuel traitement de suppléance en cas d'insuffisance rénale avancée
- Prévenir les complications liées au diabète
- Assurer le suivi des atteintes concomitantes
- Détecter la survenue d'autres atteintes (cancer)
- Vérifier la tolérance du traitement et dépister la survenue de complications liées au traitement
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec un cursus scolaire satisfaisant
- Anticiper le passage enfant/adulte et informer sur la vie sexuelle et la reproduction

- Informer des modalités de transmission aux générations ultérieures

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le suivi du patient est du domaine du pédiatre et du médecin généraliste, en coordination avec le néphrologue, néphrologue pédiatre, le diabétologue, et les spécialistes impliqués dans les atteintes d'organe et leurs complications
- Les modalités et la fréquence du suivi dépendent du stade de la maladie
- Une prise en charge interdisciplinaire coordonnée : psychologue/pédopsychiatre, assistant social, diététicien, infirmiers scolaires, éducateurs, enseignants et dans certaines situations psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste...

5.3 Rythme et contenu des consultations

- En dehors d'un cadre de recherche clinique prospective, le rythme des consultations reste avant tout défini par l'importance des symptômes et des complications présents chez le patient.
- Ainsi un patient ne présentant que des signes modérés, infracliniques (rein hyperéchogènes de diagnostic anténatal par exemple), un suivi pourra être proposé initialement tous les 2 ans à l'âge pédiatrique. Chez l'adulte un suivi annuel sera proposé.
- Il est en effet recommandé de suivre régulièrement les patients afin de :
 - Vérifier l'absence de survenue de complications infracliniques (notamment diabète et insuffisance rénale)
 - Compenser les anomalies métaboliques et éviter leurs conséquences
 - Rechercher des complications en lien avec une autre atteinte (pancréatique exocrine, hépatique, gynécologique, etc)
 - Repérer et accompagner les patients présentant d'éventuelles difficultés neuropsychologiques
 - Donner une information à l'âge de désir de procréation

En pratique, la néphropathie associée à *HNF1B* pouvant survenir très longtemps après le diagnostic du diabète, mais également pouvant le précéder, une surveillance **à long terme** des patients ayant une anomalie moléculaire d'*HNF1B* connue est indispensable.

Il est important d'informer les patients (et/ou leurs parents) :

- De la possibilité d'évolution progressive vers une insuffisance rénale ou d'anomalies électrolytiques.
- Du risque de survenue d'un diabète et des symptômes pouvant le révéler : polyuro-polydipsie, asthénie, perte de poids involontaire, réapparition d'une énurésie chez un jeune enfant, infections cutanées ou muqueuses récidivantes.

Une surveillance par un échographiste référent et un obstétricien averti devra être mise en place chez les femmes enceintes à la fois pour la surveillance maternelle (risque de diabète majoré et de décompensation du diabète) et la surveillance fœtale (croissance fœtale).

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 Bilan initial

- Créatininémie et estimation du DFG
- Magnésémie, kaliémie, uricémie et tests hépatiques
- Calcémie, phosphatémie, parathormone (PTH)
- Glycémie à jeun et HbA1c
- Evaluation de la fonction pancréatique exocrine par un dosage d'élastase fécale sur échantillon (troubles de croissance chez l'enfant, maldigestion, amaigrissement)
- Evaluation neurocognitive : suivi de développement psychomoteur de l'enfant (cf § 4.4)
- Echographie abdominopelvienne

5.4.2 Bilan de suivi

- Créatininémie et estimation du DFG : fréquence déterminée selon le niveau de fonction rénale
- Magnésémie, kaliémie, uricémie : selon l'importance des carences et la supplémentation
- Calcémie, phosphatémie, parathormone
- Glycémie à jeun et HbA1c :
 - Annuels en l'absence de diabète
 - HbA1c au minimum tous les 3 mois sous traitement anti diabétique
 - Surveillance du % de glycémie dans la cible par l'utilisation de capteurs de glycémie
- Echographie rénale en moyenne tous les 2 ans en pédiatrie

- Tests hépatiques annuels
- Dosage de l'élastase fécale et de stéatorrhée sur échantillon en cas de symptôme clinique évocateur ou en cas d'anomalie morphologique pancréatique
- Bilan d'imagerie (échographie et/ou IRM pelvienne) avant le début d'un projet de grossesse.
- Risque carcinologique :
 - pas de bénéfice établi à rechercher systématiquement un carcinome pancréatique ;
 - chez l'adulte, le risque faible de cancer chromophile du rein justifie qu'un dépistage échographique soit proposé tous les 2-3 ans.
- Les autres examens seront orientés en fonction des symptômes présentés par les patients

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr DECRAMER et par le Pr GUIGONIS, Centre de référence SORARE sous la responsabilité du Pr CHAUVEAU (Service de Néphrologie, Hôpital Rangueil, 330, avenue de Grande Bretagne, TOULOUSE).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Christine Bellanné-Chantelot, département génétique, centre de référence des maladies rares PRISIS, Paris
- Pr Dominique Chauveau, néphrologue, responsable du centre de référence SORARE, Toulouse
- Pr Stéphane Decramer, néphrologue pédiatre, responsable du centre de référence SORARE, Toulouse
- Pr Vincent Guigonis, néphrologue pédiatre, équipe médicale du centre de référence SORARE, Limoges
- Dr Laurence Heidet, néphrologue pédiatre et en charge du diagnostic moléculaire des maladies rénales héréditaires monogéniques dans le centre de référence MARHEA, Paris
- Dr Boris Keren, généticien, Paris
- Dr Sylvie Kessler, gynécologue échographiste, Toulouse
- Dr Valérie Malan, biologiste en embryologie cytogénétique, Paris
- Pr José Timsit, diabétologue, centre de référence PRISIS, Paris
- Pr Tim Ulinski, néphrologue pédiatre, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Véronique Baudouin, néphrologue pédiatre, Paris
- Dr Noëlle Cognard, néphrologue, référente PNDS, Strasbourg
- Dr Jean-François Delobbe, pédiatre de ville, Brumath
- Dr Marion Groussolles, échographiste anténatal et gynécologue obstétricien, CPDPN de Toulouse
- Madame Hélène Monnier, Association AIRG-France, Bordeaux
- Pr Denis Morin, néphrologue pédiatre, équipe médicale du centre de référence SORARE, responsable de la filière ORKiD, Montpellier
- Dr François Nobili, néphrologue pédiatre, Besançon
- Dr Christophe Noll, spécialiste en médecine généraliste, Strasbourg.
- Pr Caroline Rooryck-Thambo, généticien, service de génétique médicale, Bordeaux
- Madame Danielle Roy, référente PNDS ORKiD, Strasbourg

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées

Des centres de référence :

➤ **NEPHROGONES**

Responsable : Pr Cochat

Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant
59, Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex
Tel: 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

➤ **SORARE**

Responsable : Pr Chauveau

330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09
Tel : Enfants : 05 34 55 86 64. Responsable : Pr Stéphane Decramer
Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00

Email : decramer.s@chu-toulouse.fr

Services pédiatriques de Bordeaux : Pr Harambat 05 57 82 28 28
Montpellier : Pr Morin 04 67 33 64 28
Limoges : Pr Guionis 05 55 05 63 58

➤ **MARHEA**

Responsable : Pr Salomon

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades,
149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tel : 01 44 49 44 63

Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

➤ **PRISIS** Pathologies Rares de l'InsulinoSécrétion et de l'InsulinoSensibilité de la filière FIRENDO

Responsable: Pr Vigouroux

Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris

<http://endocrino-sat.aphp.fr/prisis/>

Des centres de compétence et autres :

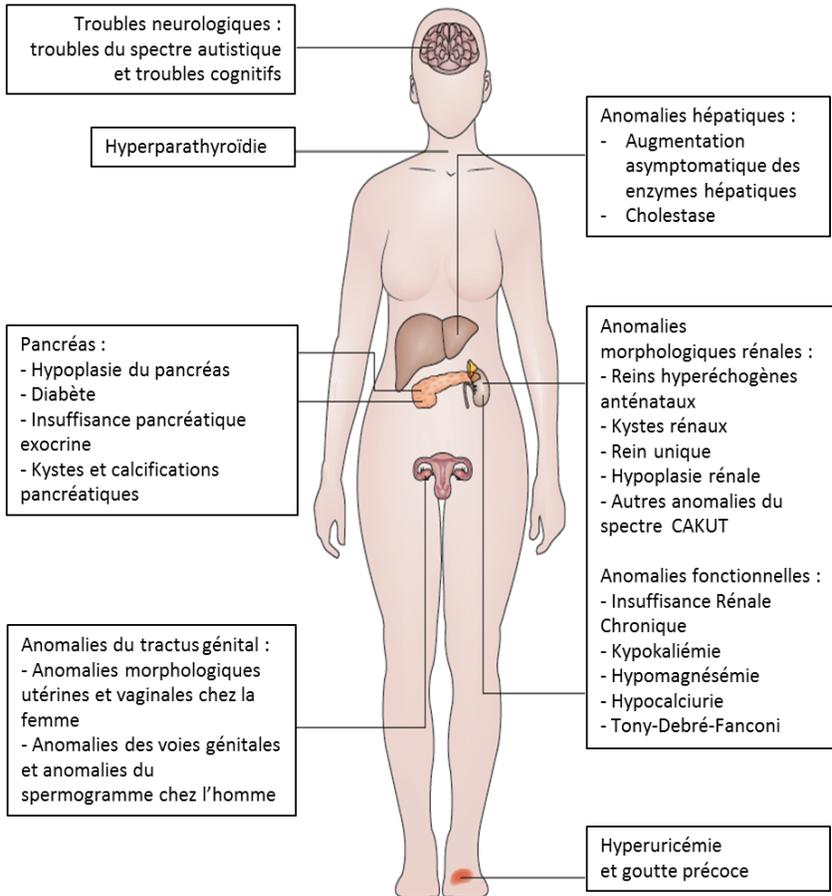
- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur www.orphanet.org
- Filière de santé maladies rénales rares : www.filiereorkid.com
- Coordonnées des associations de professionnels :
APNP : association des personnels de néphrologie pédiatrique
www.asso-apnp.org
SNP : Société de néphrologie pédiatrique : www.sfnndt.org
- Filière de santé maladies rares endocriniennes FIRENDO :
www.firendo.fr

- Centre de référence anomalies-du-développement-sexuel : <http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr/>
- Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

Des associations de patients

- **France REIN** : www.francerein.org
- **AIRG -France**: Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques : <https://www.airg.france.fr>

Annexe 3. Principales atteintes rénales et extra-rénales dans le cadre de mutations *HNF1b*



D'après Clissold et al., *Nat Rev Nephrol.* 2015

Annexe 4. Score d'aide au diagnostic de mutation *HNF1β*

	Item	Score
Histoire familiale		+ 2
Anomalies rénales anténatales	Anomalies uni/bilatérales à l'échographie rénale	+ 2
Reins et voies urinaires Additionner le score pour chaque rein	Hyperéchogénicité	+ 4
	Kystes rénaux	+ 4
	Hypoplasie rénale	+ 2
	Dysplasie multikystique	+ 2
	Malformation du tractus urinaire	+ 1
	Rein unique	+ 1
Troubles hydro-électrolytiques	Hypomagnésémie (< 0.7 mmol/L)	+ 2
	Hypokaliémie (< 3.5 mmol/L)	+ 1
	Goutte (30 ans)	+ 2
Anatomopathologie	Oligoméganéphronie/kystes glomérulaires	+ 1
Pancréas	MODY ou hypoplasie de la queue ou du corps du pancréas ou insuffisance pancréatique exocrine	+ 4
Tractus génital	Anomalies du tractus génital	+ 4
foie	Anomalies des enzymes hépatiques sans cause identifiée	+ 2

Evoquer le diagnostic en cas de score ≥ 8

D'après Faguer et al., *Kidney Int.* 2014

Annexe 5. Liste des laboratoires de génétiques

Auvergne Rhône-Alpes

Service de pathologies endocriniennes rénales, musculaires et mucoviscidose

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Bretagne

Laboratoire de génétique moléculaire et d'histocompatibilité

Pôle de Biologie-Pathologie

CHU de Brest - Hôpital de la Cavale Blanche

Boulevard Tanguy Prigent

29609 BREST CEDEX

Hauts de France

Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire

CHU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique

Boulevard du Pr Jules Leclercq

59037 LILLE CEDEX

Ile de France

Service de Génétique Moléculaire

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75743 PARIS

Service de génétique

CHU Paris IdF Ouest - HEGP Hôpital Européen Georges Pompidou

20 rue Leblanc

75015 PARIS

UF de Génétique Moléculaire
Département de Génétique
CHU Paris - Hôpital Robert Debré
48 boulevard Sérurier
75019 PARIS

Laboratoire de biochimie
Pôle BPP
CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

UF Génétique des maladies métaboliques et des neutropénies
congénitales
Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique
CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS

Normandie

Laboratoire de biochimie médicale
Institut de Biologie Clinique
CHU de Rouen
1 Rue de Germont
76031 ROUEN CEDEX

Occitanie

Laboratoire de biochimie
Institut fédératif de biologie
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE CEDEX 9

Annexe 6. Résumé de la bibliographie relative aux troubles neurocognitifs et neuropsychiatriques

La délétion récurrente 17q12 (qui a jusqu'à présent été retrouvée chez tous les patients porteurs d'une délétion emportant l'ensemble des exons du gène *HNF1B* testés par analyse chromosomique par puce à ADN) représente un facteur de susceptibilité à des troubles neurocognitifs dont la fréquence et la sévérité varient beaucoup d'une série à l'autre. Ces différences sont probablement liées (1) aux différentes portes d'entrées phénotypiques (phénotype rénal ou endocrinologique versus anomalies neurocognitives ayant conduit à réaliser une analyse chromosomique par puce à ADN), (2) aux différences d'âge des patients inclus dans les cohortes rapportées (enfants versus adultes), (3) à des phénotypes «neuropsychiatriques» souvent mal caractérisés et allant de simples difficultés à reproduire le langage écrit jusqu'à des cas de déficience intellectuelle, incluant des troubles du spectre de l'autisme, des schizophrénies et des troubles bipolaires.

Dans une série récente incluant un grand nombre de patients d'âge pédiatrique avec une porte d'entrée néphrologique, 12,7% des patients porteurs d'une délétion n'avaient pas une scolarité autonome classique versus 3,6% des patients porteurs d'une mutation ponctuelle dans le gène *HNF1B*.

Littérature non exhaustive sur le sujet par année de publication :

- Aucune atteinte neurocognitive n'était rapportée chez les neuf premiers patients portant la délétion 17q12 et recrutés avec une porte d'entrée diabète MODY (Bellanné-Chantelot et al., *Diabetes*-2005).
- Sur 11 cas rapportés par Mefford et al. (*Am J Hum Genet* 2007) avec une porte d'entrée rénale ou diabétique, les 8 enfants porteurs de la délétion 17q12 étaient décrits avec un développement cognitif normal.
- Une fréquence des cas d'autisme dans une série de cas de délétion 17q12 (3/53) supérieure à celle de la population générale (1/150) a été rapportée dans une série d'enfants avec maladie rénale associée à une délétion *HNF1B*, qui n'était pas observée chez les patients avec atteinte rénale associée à une mutation ponctuelle *HNF1B* (Loirat et al., *Néphrol Dial Transplant* 2010).

- Une large étude cas-témoins a mis en évidence une augmentation du risque de troubles neuropsychiatriques associés aux délétions 17q12 (18/15749 vs 0/4519 dans une population contrôle). Ces patients étaient décrits comme présentant des anomalies neurocognitives légères à modérées, touchant principalement le langage. Sur neuf patients dont le phénotype est un peu détaillé, 6 (les 6 patients de sexe masculin) ont des traits autistiques, tous sont victimes d'une anxiété importante ; une mère portant la délétion présentait une bipolarité et une autre patiente une dépression sévère. En outre la délétion 17q12 était également significativement plus fréquente dans deux cohortes de patients atteints de schizophrénie (4/6340) par rapport à une population contrôle (0/40658) (Moreno de luca et al., *Am J Hum Genet* 2010).
- Dans une cohorte Danoise de 12 patients avec délétion 17q12, 88% ont un retard de langage, 78% des difficultés d'apprentissage, 57% un retard psychomoteur, 30% un problème neurologique et/ou psychiatrique. Il existe un biais de recrutement puisque les anomalies neuro-cognitives sont la principale indication de l'analyse chromosomique par puce à ADN ayant conduit au diagnostic (Rasmussen et al 2016).
- Dans une série française de 107 patients adultes atteints de diabète MODY5 (54 mutations, 53 délétions) la fréquence de la déficience intellectuelle était de 14%, plus élevée que dans deux séries de 339 patients atteints de diabète de type 1 (2,4%) et de 227 patients ayant un diabète MODY non associé à des variations *HNF1B* (2,6%), mais n'était pas différente entre les patients présentant une délétion (17%) et ceux présentant une mutation ponctuelle *HNF1B* (11%). (Dubois-Laforgue et al. *Diabetes Metab.* 2017;43:89-92.)
- Une étude française a décrit le profil neuropsychologique de 39 enfants avec altération du gène *HNF1B*, dont 26 porteurs de la délétion récurrente en 17q12 : la majorité de ces patients n'avaient pas de troubles neuropsychologiques ni de difficultés d'apprentissage sévères, à l'exception d'un patient autiste. Les patients porteurs de la délétion avaient cependant une tendance à avoir un QI plus bas et plus de difficultés d'apprentissage que les patients porteurs d'un variant ponctuel dans *HNF1B*. Les auteurs concluent que le profil neuropsychologique apparaît moins sévère quand les patients sont testés secondairement à des atteintes rénales plutôt qu'à des atteintes neurologiques (Laffargue et al, *Arch Dis Child* 2015)

- Dans une cohorte anglaise de patients âgés de 11 à 35 ans et ayant une maladie rénale associée à une variation *HNF1B*, la fréquence des difficultés d'apprentissage, TDAH ou trait autistique était de 8/20 (40%) chez les patients avec délétions et 0/18 avec variant ponctuel (Clissold et al. *Kidney Int* 2016).
- La revue de Roehlen et al., (J Clin Endoc Metab, 2018) rapporte deux nouveaux cas mais surtout revoit 361 cas issus de la littérature et décrit un taux relativement important de déficience intellectuelle/trouble des apprentissages (58%) et de troubles neuropsychiatriques (27%). L'évaluation des troubles neuropsychologiques est limitée par le contenu des publications étudiées.
- Une série Japonaise décrit 14 patients avec une porte d'entrée rénale (pédiatrique et adulte) dont: 5/14 ont des anomalies neuropsychologiques (1 autisme, 1 schizophrénie et 3 déficiences intellectuelles) (Nagano et al. *Clin Exp Nephrol*. 2019).
- Laliève et al. 2019 (*Eur J Hum Genet*, 2019) décrit une grande cohorte de 221 enfants, à porte d'entrée néphrologique : 12,7% des patients porteurs d'une délétion n'ont pas une scolarité autonome classique versus 3,6% des patients avec un variant ponctuel dans le gène *HNF1B*.
- Revue récente Mitchel MW et al : revue reprenant 164 individus dans laquelle ils estiment les anomalies neuro-cognitives (phénotypes très variables) à 50% des délétions 17q12 mais ont exclu les séries avec porte d'entrée spécifique d'une maladie pour éviter les biais.
- L'étude de Huguet et al. (*JAMA Psychiatry* 2018) étudie l'effet de la taille de diverses délétions, dont la délétion récurrente en 17q12, sur le QI des patients. D'après un modèle de régression linéaire avec annotation fonctionnelle des gènes, la délétion récurrente 17q12 entraînerait une perte de 11.5 points de QI (« full scale »), de - 32.5 points sur le QI Verbal, - 24.5 sur le QI de Performance.
- Une dernière étude insiste sur l'intérêt de la recherche des anomalies de *HNF1B* en prénatal et en post-natal, ainsi qu'une standardisation des signes cliniques rapportés, afin d'améliorer les corrélations génotype/phénotype, et semble confirmer le fait que la délétion récurrente est plus volontiers associée aux troubles neurodéveloppementaux que les variants ponctuels (Vasileiou et al. *Prenat Diag* 2019).