

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 hypoglycémifiants 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.