

LE SPECTRE DES MALADIES PAR MUTATIONS DE *TCF2* : DE LA PÉRIODE ANTÉNATALE À L'ÂGE ADULTE

par

D. CHAUVEAU^{1,4}, S. DECRAMER^{2,4}, V. GUIGONIS^{3,4},
F. BANDIN^{2,4} et S. FAGUER^{1,4}

Le gène *TCF2* (*Transcription Factor 2*) forme avec son homologue *TCF1* une famille digénique propre aux vertébrés, vraisemblablement apparue par duplication d'un gène ancestral commun. *TCF2* et *TCF1* sont localisés respectivement en 17q11.2-q21.1 et 12q24.3 et codent pour les protéines HNF-1 β et HNF-1 α (*Hepatocyte Nuclear Factor-1 β* et *-1 α*), deux facteurs de transcription constituant la famille des homéoprotéines HNF-1. La forte similitude entre leurs domaines de liaison spécifique permet à HNF-1 β et HNF-1 α de se lier à l'ADN sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères qui activent la transcription de gènes cibles par fixation à des séquences promotrices. Initialement identifiés dans le foie, les protéines HNF-1 sont également fortement exprimées dans des tissus d'origine endodermique (pancréas, intestin et poumon) ou mésodermique (rein et appareil génital). Chez la souris, les profils d'expression de HNF-1 β et HNF-1 α sont distincts au cours de l'organogenèse et chez l'adulte : l'expression de HNF-1 β précède celle de HNF-1 α et accompagne la morphogenèse du rein et du pancréas ; l'expression rénale de HNF-1 β est étendue à l'ensemble du néphron, du tubule proximal au tube collecteur ; elle est repérée très tôt dans le développement rénal, et précède celle de HNF-1 α qui est restreinte au tubule proximal. Les sites d'expression de HNF-1 β sont également plus nombreux, incluant tube neural, poumon, œsophage, prostate et gonades. Ces profils différents suggèrent des rôles séquentiels et complémentaires. Puisque les souris dont le gène *TCF2* est totalement invalidé décèdent in utero avant l'organogenèse rénale ou pancréatique, et que l'invalidation hétérozygote n'a aucune conséquence phénotypique, trois pistes ont été exploitées pour caractériser le rôle de *TCF2* dans l'organogenèse de modèles

¹ Service de Néphrologie et Immunologie clinique, CHU Rangueil, Toulouse ; ² Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, Toulouse ; ³ Service de Pédiatrie, CHU Dupuytren, Limoges ; ⁴ Centre de Référence des Maladies rénales rares, Toulouse.

murins : l'insertion transgénique d'une mutation *TCF2* à effet dominant-négatif [1], l'inactivation rénale spécifique de *TCF2* [2] et le sauvetage d'embryons chimériques par concentration tétraploïde [3]. Dans le rein, les souris transgéniques développent une maladie kystique [1] ; l'inactivation rénale spécifique de *TCF2* par délétion bi-allélique aboutit également à une maladie rénale kystique et à une dilatation urétérale non obstructive chez l'embryon, puis à une insuffisance rénale post-natale précoce [2] ; l'inactivation de *TCF2* provoque une diminution marquée de l'activation transcriptionnelle de *PKHD1*, *UMOD* et *PKD2* [2,3]. Dans l'intestin primitif, l'absence de fonction de *TCF2* aboutit à l'absence de précurseurs endocriniens des cellules β à E11.5 et à une agénésie pancréatique à E13.5 [3]. Ces modèles ont livré des informations fructueuses pour établir la nature et la hiérarchie des réseaux transcriptionnels impliqués avec *TCF2/HNF-1 β* dans la morphogenèse des deux organes.

Parallèlement, les faits cliniques observés chez les patients porteurs d'une mutation autosomique dominante (hétérozygote) de *TCF2/HNF-1 β* suggèrent que les fonctions du gène et du facteur de transcription correspondant ont été très étroitement conservées de la souris à l'espèce humaine. Les mutations de *TCF2* ont été identifiées en 1997 dans une famille dont cinq membres appartenant à trois générations avaient un diabète de type MODY (*maturity onset diabetes of the young*) [4]. Tous ces apparentés avaient simultanément des kystes rénaux, et quatre d'entre eux avaient développé une insuffisance rénale. Depuis 10 ans, les données accumulées ont établi que *TCF2* est l'un des principaux gènes impliqués dans le développement rénal chez l'homme, qu'une anomalie du rein ou du haut appareil urinaire est la conséquence phénotypique la plus fréquente des mutations de *TCF2*, que la néphropathie consécutive peut être identifiée dès la période anténatale ou dans l'enfance, et que le spectre de cette néphropathie, très hétérogène dans son expression et parfois très lente dans sa progression, concerne également le néphrologue adulte ; enfin que celui-ci pouvait s'appuyer sur l'histoire familiale et des manifestations extrarénales banales (diabète non insulino-dépendant, de type MODY), subtiles (anomalies fluctuantes des tests hépatiques) ou subreptices (anomalies génitales ou hypoplasie du pancréas) pour parvenir à un diagnostic précis et à une prise en charge appropriée.

DIABÈTE MODY

Le MODY est une forme de diabète familial monogénique, transmis sur le mode autosomique dominant, caractérisé par une hyperglycémie précoce débutant classiquement avant 25 ans, souvent dès l'enfance ou dans l'adolescence et résultant d'une anomalie primaire de l'insulinosécrétion, sans insulino-dépendance pendant les premières années. Des mutations dans sept gènes sont responsables de la plupart des cas de MODY (tableau I) [5]. Les mutations de *TCF2/HNF-1 β* et *TCF1/HNF-1 α* , sont respectivement responsables du MODY-5 et du MODY-3. Tous types confondus, le MODY serait responsable de 2 à 5 p. 100 des diabètes non insulino-dépendants, avec une forte prédominance des MODY-2 et 3 dans les travaux épidémiologiques initiaux.

Chez l'homme, malgré l'étroite homologie entre les deux facteurs de transcription HNF-1 α et HNF-1 β , les phénotypes des patients porteurs d'une mutation

TABLEAU I. — VARIÉTÉS DE MODY.

ANOMALIES DES CELLULES ENDOCRINES β DU PANCRÉAS
Enzyme de la glycolyse glucokinase (MODY-2)
Facteurs de transcription HNF-4 α (MODY-1) <i>TCF1</i> /HNF-1 α (MODY-3) IPF-1 (MODY-4) <i>TCF2</i> /HNF-1 β (MODY-5) Neuro-D1 (MODY-6)
ANOMALIES DES CELLULES EXOCRINES DU PANCRÉAS
Carboxyl-ester lipase (MODY-7)

hétérozygote de *TCF1* ou de *TCF2* diffèrent grandement. Le phénotype rénal associé au MODY-3 inclut d'une part une diminution d'environ 50 p. 100 du taux maximal de réabsorption rénale (Tm) du glucose : la baisse d'activité de HNF-1 α diminue l'expression du co-transporteur sodium-glucose SGLT2 dans le tubule proximal, et rend compte de la glycosurie observée avant le diabète [6]. D'autre part, une prévalence de néphropathie diabétique semblable à ce qui est observé dans le diabète de type 1 et de type 2, à durée d'évolution et sévérité de l'hyperglycémie comparables. Enfin, les anomalies du développement rénal sont exceptionnelles et n'ont été signalées que dans deux familles polonaises [7].

EXPLORATION DU GÈNE *TCF2*

Initialement, c'est par séquençage de *TCF2* que des mutations ponctuelles (substitutions ponctuelles ou insertions/délétions de quelques paires de bases) ont été décelées chez les patients présentant un phénotype MODY-5 [4, 8, 9] : outre les régions codantes des 9 exons, les frontières introns-exons et une région minimale du promoteur sont testées. Intrigués par la proportion élevée de dépistage négatif (environ 60 p. 100) chez des patients ayant un phénotype MODY-5, C. Bellanné-Chantelot et coll. ont testé la possibilité que de grandes délétions génomiques emportant un ou plusieurs exons de *TCF2* soient en cause, et passent inaperçues du séquençage conventionnel qui amplifie l'allèle indemne. Cette hypothèse s'est révélée particulièrement fructueuse, avec démonstration d'une délétion complète *TCF2* chez la moitié des patients MODY-5 pour lesquels le séquençage est négatif [10]. La région délétée s'étend sur 1,2 Mb, et emporte, outre *TCF2*, sept gènes en position centromérique. Cette découverte augmente la rentabilité de la recherche de mutation. Chez 40 patients MODY-5 âgés de 24 ans (extrêmes, 1-58) au moment du premier symptôme, un total de 28 mutations a été caractérisé : 9 délétion complète du gène, 1 délétion d'un exon et 18 mutations ponctuelles, soit un taux de détection de 70 p. 100 [10]. Ultérieurement, la fréquence d'une délétion complète du gène a été confirmée dans les populations de fœtus ou d'enfants avec anomalie rénale prééminente, sans diabète (*voir infra*) [11, 12]. Dans ces populations, la fréquence de la délétion complète semble même plus élevée que dans les



populations incluant des adultes. En pratique, le dépistage d'un grand réarrangement génomique est effectué en routine par la technique de QMPSF (*quantitative multiplex PCR amplification of short fluorescent fragments*).

En 2006, 40 mutations ponctuelles de *TCF2* avaient été rapportées dans 46 familles ; donc une majorité de mutations privées, presque toutes confinées aux exons 1-4, avec un point chaud au site d'épissage de l'intron 2 (7 familles/46). Dans la série de 23 patients de Edghill, sept patients sont concernés par une mutation de novo (30 p. 100) [13]. Les études fonctionnelles ont montré tantôt une perte de fonction [14], tantôt un effet dominant négatif, tantôt un gain de fonction (revue in [13]). Tous les travaux convergent pour souligner l'extrême disparité intrafamiliale de la maladie et l'absence de corrélation génotype-phénotype, même si la fréquence des délétions complètes du gène parmi les patients testés en période anténatale suggère que ce génotype puisse avoir un impact rénal précoce et sévère.

Puisque le QMPSF est plus rapide et plus efficace que le séquençage, la stratégie actuelle au laboratoire de génétique pour un patient suspect de mutation de *TCF2* consiste en deux étapes successives : d'abord recherche d'une délétion complète, puis en cas de négativité, séquençage à la recherche de mutations ponctuelles [10].

ANOMALIES ANTÉNATALES LIÉES AUX MUTATIONS DU GÈNE *TCF2*/HNF-1 β

Des anomalies du rein ou de l'appareil urinaire sont dépistées chez 0,5 à 1 p. 100 des femmes enceintes et viennent en fréquence au premier rang des anomalies décelées sur l'échographie fœtale systématique effectuée au 2^e ou au 3^e trimestre de grossesse. Il s'agit souvent d'une anomalie bilatérale du développement rénal. Source d'inquiétude pour les parents, elle suscite trois questions pour l'obstétricien et le pédiatre : quel est le diagnostic précis, comment évaluer la fonction rénale fœtale et comment appréhender le pronostic rénal post-natal ? L'enquête familiale requiert la recherche de kystes rénaux ou d'anomalies de l'appareil urinaire par échographie chez les parents et dans la fratrie ; l'exploration est étendue aux grands-parents si l'échographie des parents est normale avant 30 ans, à la recherche d'une anomalie à transmission dominante d'expression variable.

Gène *TCF2* et anomalies du développement rénal fœtal

Jusqu'à 2006, diverses observations ont attiré ponctuellement l'attention sur le phénotype rénal anténatal associé à des mutations de *TCF2* : dysplasie rénale kystique [8, 9, 13, 14], reins hyperéchogènes bilatéraux [13, 15, 16], agénésie rénale unilatérale, dilatation pyélique, reins multikystiques [17]. À l'hôpital d'Enfants de Toulouse, un travail rétrospectif coordonné par l'un de nous (S. Decramer) a exploré les deux principaux phénotypes anténataux : 1) reins hyperéchogènes bilatéraux de taille normale, avec ou sans microkystes corticaux ; 2) rein hyperéchogène unilatéral de taille normale avec rein controlatéral multikystique et de grande taille [12].

Le diagnostic des reins hyperéchogènes bilatéraux posant un problème courant et complexe (tableau II) [15], ce phénotype a été étudié à partir de 62 dossiers

TABLEAU II. — CAUSES DES REINS HYPERÉCHOGÈNES IN UTERO.

Polykystose rénale autosomique récessive (PKAR)
Polykystose rénale autosomique dominante (PKAD)
Mutations de <i>TCF2</i>
Syndrome d'Ivemark type II
Syndrome de Meckel-Gruber
Syndrome de Bardet-Biedl
Syndrome de Zellweger
Dysgénésie tubulaire autosomique récessive
Tubulopathies avec néphrocalcinose
Hypoplasie ou dysplasie rénale :
• Isolée
• Avec uropathie associée
• Avec kyste(s) des reins
Hyperéchogénicité rénale isolée, persistante ou transitoire

évalués conjointement par des spécialistes du diagnostic anténatal et des néphrologues pédiatres. Dans six observations, c'est l'histoire familiale qui avait motivé le dépistage, et dans les 56 autres, l'anomalie rénale a été découverte à l'occasion de l'échographie fœtale de routine effectuée systématiquement vers la 22^e ou la 32^e semaine. L'analyse complète des 62 dossiers pré- et post-natals ayant abouti à 34 diagnostics précis – polykystose rénale autosomique récessive (n = 12), polykystose rénale autosomique dominante (n = 8), tubulopathies (n = 4) ou pathologies diverses (n = 10 : dygénésie tubulaire autosomique récessive, syndrome d'Ivemark type II, hyperéchogénicité fœtale transitoire....) –, restaient 28 fœtus pour lesquels aucun diagnostic pré- ou post-natal n'avait été établi. Une recherche d'anomalie de *TCF2* a été effectuée chez 25 propositus, et une anomalie a été décelée dans 18 observations (72 p. 100 des cas testés et 29 p. 100 de l'ensemble de la cohorte avec gros reins hyperéchogènes) : délétion complète du gène (M1_W557del) chez 15 fœtus ; et chez les trois autres, les anomalies incluent une délétion de l'exon 4 (R270_G349del), une mutation originale (Q253P) affectant le site de liaison à l'ADN, et une mutation IVS6 + 1G>A, affectant le site d'épissage de l'intron 6.

Quel est le phénotype anténatal des fœtus mutés pour *TCF2* ? In utero, la taille moyenne des reins est normale chez 16 des 18 fœtus (+ 0,5 ± 1,04 DS, extrêmes : - 1 à + 2 DS) et augmentée (+ 3 DS) chez deux jumelles. Des kystes rénaux sont observés chez 11 fœtus (61 p. 100) : microkystes corticaux unilatéraux (n = 4), microkystes corticaux bilatéraux (n = 3), et macrokystes unilatéraux diffus évocateurs d'un rein dysplasique multikystique (n = 4). Les autres anomalies échographiques significatives incluent une dilatation pyélique (unilatérale, n = 4 ; ou bilatérale, n = 2) et un rein en fer à cheval. La quantité de liquide amniotique est normale dans 16 cas et en léger excès chez deux fœtus. Parmi les 62 fœtus inclus initialement dans l'étude, une interruption de grossesse a été proposée 18 fois sur les critères habituels d'oligohydramnios sévère ou de taille de rein supérieure à 2 DS avec différenciation cortico-médullaire médiocre : aucun d'eux n'avait une mutation de *TCF2* [12]. Néanmoins, une présentation anténatale sévère a déjà été rapportée : la première observation publiée faisait état de reins kystiques volumineux avec une morphogénèse anormale, des kystes glomérulaires et des tubes

primitifs incompatibles avec la vie [8] ; plus récemment, l'observation de deux fœtus porteurs de très gros reins polykystiques associés à une hypoplasie pancréatique et des anomalies du tractus génital a été publiée [18].

On ignore si la mesure de β 2-microglobuline fœtale sérique – dont l'intérêt comme marqueur prédictif de la fonction rénale post-natale dans les uropathies obstructives bilatérales avec ou sans dysplasie rénale associée est bien validé – est utile dans les néphropathies associées à des mutations de *TCF2*. En cas de gros reins hyperéchogènes bilatéraux, les valeurs élevées de β 2-microglobuline sérique fœtale (> 7 mg/l) sont associées à une insuffisance rénale post-natale, mais des valeurs normales (< 5 mg/l) n'excluent pas une insuffisance rénale post-natale [19]. Ces informations pronostiques sont à évaluer dans une population de fœtus mutés pour *TCF2* avec des reins hyperéchogènes bilatéraux, en particulier quand la taille des reins est normale. L'évaluation d'autres marqueurs amniotiques ou urinaires fœtaux, prédictifs de la fonction rénale post-natale, serait utile [20]. L'étude du protéome de ces liquides et l'IRM pourraient constituer des voies d'approche complémentaires.

Dans l'enquête familiale toulousaine, les deux parents de 12 fœtus mutés pour *TCF2* ont pu être testés. Chez cinq d'entre eux, une transmission dominante a été établie, dans les sept autres familles il s'agissait d'une anomalie du gène *TCF2* apparue de novo. Quatre des cinq parents dont un gène *TCF2* était muté avaient une anomalie rénale ; aucun d'eux n'avait un diabète ; un père présentait une anomalie du tractus génital (agénésie des canaux déférents, de sorte que la grossesse avait été induite par injection intracytoplasmique du sperme). Chez la mère indemne de néphropathie, l'atteinte extrarénale se résumait à un utérus bicorne associé à une cholestase chronique sans cause identifiée. En résumé, dans cette série, une anomalie de *TCF2* a été décelée chez 29 p. 100 des fœtus adressés pour hyperéchogénicité rénale bilatérale ; une délétion hétérozygote complète du gène constituait la majorité (83 p. 100) des anomalies moléculaires identifiées dans ce contexte. L'anomalie génétique résulte d'une mutation de novo dans 58 p. 100 des cas [12].

PHÉNOTYPE LIÉ AUX MUTATIONS DE *TCF2* CHEZ L'ENFANT

Hypotrophie

Un retard de croissance intra-utérin est fréquent chez les enfants dont le gène *TCF2* est muté et dont la mère est indemne de cette anomalie : le poids de naissance médian est de 2 400 g (extrêmes : 1 800-3 300). Cette hypotrophie est peut-être la conséquence précoce d'une insulinopénie fœtale [21].

Faits rénaux et extrarénaux : leçons tirées d'observations isolées

Après la naissance, le phénotype rénal observé conserve l'extrême hétérogénéité anténatale. Les anomalies portent sur le rein ou le haut appareil urinaire (tableau III) [8, 9, 14, 22-27]. Les données concernant la fonction rénale chez ces enfants n'ont pas été systématiquement détaillées, mais plusieurs observations d'insuffisance

TABLEAU III. — PHÉNOTYPE RÉNAL CHEZ DES ENFANTS AVEC MUTATION DE *TCF2/HNF-1β*.

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES
<ul style="list-style-type: none"> – Du parenchyme : <ul style="list-style-type: none"> • kystes • hypoplasie/dysplasie kystique • rein en fer à cheval – Des voies excrétrices <ul style="list-style-type: none"> • absence de calices • dilatation des voies excrétrices • reflux vésico-urétéral – Agénésie rénale unilatérale
ANOMALIES HISTOLOGIQUES
<ul style="list-style-type: none"> – Maladie glomérulokystique – Oligoméganéphronie avec hypoplasie

rénale précoce, dès 2 ans [27] ou avant 10 ans [24-26], ont été rapportées. Parfois une insuffisance rénale sévère néonatale est constatée, qui est susceptible d'amélioration transitoire ultérieure. L'évolution rénale péjorative précoce contraste avec l'évolution lente vers l'insuffisance rénale terminale observée chez certains adultes [16]. Les manifestations extrarénales ne sont observées que de façon exceptionnelle à l'âge pédiatrique : trois observations documentent un MODY-5 à début néonatal, avec la possibilité de rémission rapide puis de rechute ultérieure [17,21,28] ; le début ultérieur dans l'enfance ou l'adolescence est rare. Une atrophie pancréatique a été observée chez un nouveau-né [28]. De même, une cholestase néonatale [17] ou l'observation d'anomalies génitales [14] sont possibles mais exceptionnelles. Sont encore mentionnées dans la littérature différentes manifestations dont le lien avec l'anomalie génétique est incertain : hypospadias [14], retard mental modéré (n = 2), surdité de perception (n = 1), prognathisme (n = 2), palais ogival, epicanthus, sténose du pylore (1 cas chacun) [4, 29]. Aucune enquête systématique n'a établi la fréquence des anomalies morphologiques pancréatiques ou génitales chez l'enfant avec mutation de *TCF2*.

Données épidémiologiques

Deux études prospectives, l'une française et l'autre européenne, apportent des informations précises sur l'implication du gène *TCF2* dans diverses anomalies du développement rénal explorées en pédiatrie [11, 30]. Les 80 patients inclus dans la première étude présentent sur la première échographie post-natale (réalisée à un âge moyen de 0,2 ans [0-14]) une hypoplasie/dysplasie rénale sans anomalie du bas appareil urinaire (n = 49, dont 32 avec kystes), une maladie kystique rénale uni- ou bilatérale sans cause triviale (n = 25) ou une agénésie rénale unilatérale (n = 6). Les 99 patients inclus dans la cohorte européenne ESCAPE présentent une hypoplasie ou une dysplasie rénale (dont 27 avec des kystes) ; ils sont examinés à un âge moyen de $10,8 \pm 3,7$ ans et ont tous une insuffisance rénale chronique (DFG estimé, 50 ± 22 ml/min/1,73 m²). L'hypoplasie/dysplasie rénale est anatomiquement définie par une réduction congénitale du nombre des néphrons et de la

taille du rein, et/ou une désorganisation du parenchyme rénal avec perte de la différenciation cortico-médullaire ; des kystes sont fréquemment associés. Les contreparties échographiques utilisées pour le recrutement dans ces deux études incluent une taille de rein diminuée ($< 3^{\circ}$ percentile ou < 2 DS) et/ou la perte de la différenciation cortico-médullaire et la présence éventuelle de kystes [11,27].

La fréquence de l'implication de *TCF2* dans les deux cohortes est considérable : dans le sous-groupe « *maladies kystiques rénales uni- ou bilatérales "cryptiques"* » de la cohorte française, 13 des 25 patients (52 p. 100) présentent une anomalie hétérozygote du gène [11]. Dans le groupe hypoplasie/dysplasie, le taux de prévalence atteint 8 p. 100 des patients de l'étude européenne et 24 p. 100 en France ; dans ce dernier travail, le phénotype le plus hautement prédictif d'une anomalie de *TCF2* combine atteinte rénale bilatérale et présence de kystes corticaux ou hyperéchogénicité parenchymateuse. L'étude européenne ESCAPE montre que *TCF2* est en fréquence le gène le plus souvent muté en cas d'hypoplasie/dysplasie rénale (tableau IV) et confirme que l'hypoplasie/dysplasie due à *TCF2* chez l'enfant a volontiers un phénotype « kystique » puisque la prévalence de mutation de ce gène s'élève de 3 p. 100 en l'absence de kyste (2/73) à 22 p. 100 chez les enfants ayant des kystes (6/27) [30]. Enfin, l'analyse combinée des deux études suggère que l'agénésie rénale unilatérale est rarement associée à une mutation de *TCF2* (1/18 patients, 6 p. 100). Les données britanniques rétrospectives du groupe de A. Hattersley et C. Bingham indiquent que la fréquence de ce phénotype est de 9 p. 100 parmi les sujets dont *TCF2* est muté [13].

La combinaison des deux études française et européenne apporte un complément d'informations génétiques : au total, 33 enfants issus de 30 familles sont porteurs d'une mutation de *TCF2*. La majorité des anomalies génétiques identifiées est due à une grande délétion emportant la totalité du gène (19/33, 60 p. 100), ou l'exon 4 (1/33, 3 p. 100). Les 13 autres mutations sont ponctuelles, et à une exception près, « privées ». L'étude génétique menée dans 21 familles reflète une proportion identique de transmission dominante ($n = 10$) et de mutation *de novo* ($n = 11$, dont 8 délétions complètes) [11, 30].

Histologie

Un examen histologique rénal n'a été effectué que chez un petit nombre de patients, avec une grande diversité de constatations. En 1982, G. Rizzoni et C. Loirat

TABLEAU IV. — GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT RÉNAL.

GÈNE	PHÉNOTYPE	TRANSMISSION
<i>PAX-2</i>	Syndrome rein-colobome	AD
<i>EYA1</i>	Syndrome branchio-oto-rénal	AD
<i>SIX1</i>	Syndrome branchio-oto-rénal	AD
<i>SALL1</i>	Syndrome de Townes-Brocks*	AD
<i>TCF2</i>	voir texte	AD

* Imperforation anale, anomalie morphologique des extrémités, retard mental et atteinte rénale
AD : autosomique dominante

avaient attiré l'attention sur une forme familiale d'hypoplasie rénale à transmission verticale où la biopsie rénale montrait des kystes pourvus ou non de flocculus glomérulaire [31] ; l'apparition ultérieure d'un diabète chez le parent et les enfants atteints a conduit à rechercher avec succès une mutation de *TCF2*. D'autres observations ont confirmé cet aspect histologique anténatal [8] ou post-natal [29]. Les kystes peuvent être développés à partir de segments tubulaires du néphron. Les causes de maladies glomérulokystiques familiales ne se résument pas aux mutations de *TCF2*. Une raréfaction du nombre de néphrons avec une taille accrue des glomérules suggestive d'oligoméganéphronie ont été observées chez une adolescente de 14 ans [22].

Évolution de la néphropathie et faits extra-rénaux dans l'enfance

L'histoire naturelle de la néphropathie *TCF2/HNF-1 β* chez l'enfant et l'adolescent reste fragmentaire. Un reflux vésico-urétéral de sévérité variable peut coexister [30]. Dans la cohorte toulousaine, le suivi post-natal (0,5-18 ans, médiane 6 ans) documente l'évolutivité de la maladie et les faits suivants parmi 18 enfants : des kystes bilatéraux deviennent perceptibles en échographie chez tous les patients avant l'âge de 2 ans. Leur taille et leur nombre augmentent progressivement chez ceux qui avaient déjà des kystes dans la période anténatale. Parallèlement, une diminution progressive de la taille des reins est observée chez 16/18 patients : après deux années de vie, leur taille rénale moyenne est de $-1,28 \pm 0,85$ DS (vs $0,5 \pm 1,04$ DS en prénatal, $p < 0,01$). En cas d'atrophie d'un rein multikystique dysplasique, le rein controlatéral est incapable d'hypertrophie compensatrice. L'hyperuricémie est fréquente ; une goutte précoce peut être la manifestation révélatrice ; la fraction excrétée de l'acide urique peut être diminuée (observations personnelles et [30]), fait réminiscent de l'effet de *TCF2* sur *UMOD* chez la souris. À l'issue du suivi, un patient (5,5 p. 100) est parvenu en insuffisance rénale terminale à l'âge de 12 ans, deux ont une insuffisance rénale sévère (DFG estimé < 40 ml/min/1,73 m²), huit (45 p. 100) ont une insuffisance rénale modérée (DFG estimé 40-70 ml/min/1,73 m²), les sept derniers (39 p. 100) ont un DFG > 70 ml/min/1,73 m² [12]. Des proportions proches sont observées à un âge moyen de 2,4 ans chez les 25 enfants inclus dans l'étude coopérative française : le DFG est inférieur à 40 ml/min/1,73 m² chez un enfant (4 p. 100) ; compris entre 40-80 ml/min/1,73 m² chez 10 patients (40 p. 100) et supérieur à 80 ml/min/1,73 m² chez 14 (56 p. 100) [11]. Faute de données analytiques détaillées, il est impossible de préciser les contributions respectives de l'hypoplasie rénale initiale (le capital néphronique) et de la pente de progression de la néphropathie. Deux faits ont déjà été soulignés : il n'y a pas de corrélation entre génotype (grande délétion ou mutation ponctuelle) et phénotype rénal morphologique ou fonctionnel ; et d'ailleurs, dans la même famille, phénotype rénal parental et phénotype de l'enfant atteint peuvent largement différer.

Les anomalies extrarénales sont rares dans ces trois cohortes pédiatriques qui totalisent 51 enfants avec *TCF2* muté. Quatre d'entre eux ont développé un diabète, respectivement à 12 ans (après greffe rénale), 13 ans et 18 ans (deux jumelles). Les anomalies des tests hépatiques sont également rares ($n = 6/43$), et une diminution de l'excrétion fécale de l'élastase n'a été observée que chez 5 enfants ou adolescents parmi 14 testés [11, 12, 30].

PHÉNOTYPE DE LA MALADIE LIÉE AUX MUTATIONS DE *TCF2* CHEZ L'ADULTE

À l'âge adulte, le néphrologue peut être confronté à trois situations cliniques : la transition adolescence-adulte d'une maladie identifiée pendant l'enfance ; la présomption diagnostique chez un nouveau patient ; la demande d'un conseil génétique. Seuls ces deux derniers aspects seront abordés.

Quand évoquer une mutation du gène *TCF2* chez l'adulte ?

NÉPHROPATHIE ET ATTEINTE DES VOIES URINAIRES EXCRÉTRICES

L'atteinte rénale est sans conteste la plus fréquente des manifestations chez l'adulte : même à cet âge, l'existence d'un diabète ne constitue pas un prérequis pour suspecter une mutation de *TCF2/HNF-1β*. L'atteinte du haut appareil urinaire est probablement constante si l'on prend la peine de rechercher des anomalies parfois subtiles de la morphologie des voies excrétrices, seulement bien vues à l'UIV ou à l'uro-IRM. Notre expérience initiale, qui portait sur 8 propositus adultes avec MODY-5 [16], s'étend désormais à 17 patients dont 7 sont indemnes de diabète. Les kystes rénaux constituent l'anomalie la plus fréquente (n = 16) : ils siègent dans le cortex et sont peu nombreux, ne déforment pas ou peu le contour des reins, sauf dans deux observations où l'aspect suggère une polykystose dominante avec d'énormes reins bilatéraux [32]. Les reins sont habituellement de taille réduite (n = 15), avec un cortex aminci à contour régulier. Une hyperéchogénicité corticale est parfois l'anomalie la plus frappante en échographie. L'agénésie rénale unilatérale est rare (n = 2). L'imagerie fine des cavités rénales montre des fonds de calices plats ou convexes, parfois des petits diverticules, et une dilatation pyélique modérée sans obstruction réelle, suggestive d'un syndrome de jonction pyélo-urétérale. Il n'y a ni protéinurie, ni HTA, et l'insuffisance rénale progresse lentement chez la majorité des patients : en moyenne, - 1,1 ml/min/an. La doyanne des patients connus a une clairance de 66 ml/min/1,73 m² dans sa 7^e décennie. Une acidose tubulaire distale, un trouble de concentration des urines ou une hypomagnésémie par fuite tubulaire ont été constatés chez un petit nombre de nos patients. Le mécanisme de ces diverses anomalies tubulaires n'est pas connu. Chez trois patients, c'est une goutte précoce avec hyperuricémie et diminution de la fraction excrétée de l'acide urique qui a constitué le premier symptôme de la maladie. La prévalence de ce phénotype « néphropathie hyperuricémique précoce » évocatrice d'une mutation d'*UMOD* est évaluée à 9 p. 100 dans l'expérience britannique [13].

Les faits histologiques que nous avons observés par prélèvement per-cutané chez six patients dont les kystes détectables en échographie étaient peu nombreux s'approchent des données colligées en pédiatrie : glomérules de grande taille, kystes glomérulaires ou tubulaires, simple fibrose interstitielle, et dans une observation, aspect de néphronoptise. L'ensemble de ces anomalies distinguent bien la néphropathie *TCF2* des glomérulopathies diabétiques ; nous n'avons d'ailleurs jamais observé de néphropathie diabétique chez les patients ayant un diabète connu de longue date au moment de la biopsie [16].

À deux reprises, la survenue d'un cancer chromophile du rein a été signalée chez des patients non apparentés porteurs de mutation germinale de *TCF2* et âgés

de 33 et 54 ans [16,33]. Le cancer chromophile dérive des cellules intercalaires du tube collecteur et contribue à 5 p. 100 de l'ensemble des tumeurs rénales primitives. Chez ces deux patients, la preuve d'une délétion somatique du deuxième allèle dans le parenchyme tumoral a été apportée [34] indiquant que *TCF2/HNF-1 β* possède les caractéristiques d'un gène suppresseur de tumeur : une mutation germinale de *TCF2* constitue un facteur de risque de néoplasie rénale, et requiert une surveillance spécifique. À la différence d'autres gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans l'oncogénèse rénale (le gène codant pour p53 et le gène BHD, qui prédisposent à des cancers chromophobes et sont tous deux localisés comme *TCF2* sur le chromosome 17, ou le gène VHL, impliqué dans les cancers à cellules claires), *TCF2* n'expose pas à des tumeurs multiples ou bilatérales. En pratique, chez les adultes, un dépistage de tumeur rénale par échographie annuelle est indiqué à partir de l'âge de 30 ans.

ATTEINTES EXTRARÉNALES

Pancréas endocrine et exocrine

Chez la moitié des patients adultes, le diabète est découvert fortuitement sur des tests biologiques de routine. Quelques observations privilégiées documentent une hyperglycémie progressive, une intolérance aux hydrates de carbone puis un diabète d'installation lente avec insulinopénie progressive et des besoins thérapeutiques croissants ; chez d'autres adultes, le diabète coïncide avec des manifestations cliniques et chez l'un de nos patients, le diabète s'est révélé à l'âge de 22 ans par une acidocétose sévère. Ces deux modes d'installation ont également été rapportés dans la littérature. Enfin, un diabète cortico-induit peut apparaître après transplantation rénale [35]. À l'inverse, la glycémie à jeun peut être normale dans la 7^e décennie.

Quel est le mécanisme du diabète associé à des mutations de *TCF2* ? Très probablement, une diminution initiale de la masse des cellules β par anomalie du développement du pancréas est impliquée [5]. Ultérieurement, un déclin progressif de la fonction des cellules β est suggéré par le profil clinique : index de masse corporelle bas ; cétose initiale ; concentration du peptide C diminuée mais stimulable par le glucagon, attestant une insulino-sécrétion résiduelle ; nécessité progressive de l'insuline [16]. Enfin des travaux physiologiques fins chez les patients MODY-5 ont établi la contribution d'une résistance à l'insuline, à l'opposé du MODY-3/*HNF-1 α* . La perfusion d'insuline en présence d'un clamp euglycémique atteste que le mécanisme de cette résistance est hépatique (et peut-être rénale) et non périphérique [36, 37].

Un fait particulier à la maladie pancréatique liée à *TCF2* concerne l'atteinte du pancréas exocrine : une atrophie diffuse – tête, corps et queue sont manquants – ou partielle avec pancréas annulaire sur la tomomodensitométrie est constatée chez la majorité des patients. Dans une observation, des calcifications de la tête du pancréas ont été constatées [33]. Le pancréas exocrine constitue 99 p. 100 de la masse pancréatique totale. Sans surprise, une insuffisance pancréatique exocrine est décelable chez 80-90 p. 100 des patients adultes lorsque l'élastase fécale est mesurée. Le plus souvent, cette atteinte est totalement asymptomatique. Pour compléter le spectre de l'atteinte digestive, signalons que chez quatre patients, nous avons observé une malrotation des anses intestinales.

Anomalies génitales

Une malformation génitale est mise en évidence chez 8 p. 100 (2/23) des patients britanniques et 65 p. 100 (5/8) des propositus français [10,13]. Chez l'homme,

nous avons observé une infertilité par atteinte des résidus du canal de Wolff : agénésie des canaux déférents dans deux observations, kystes bilatéraux de l'épididyme [10], asthénospermie et un cas d'hypospadias. La fréquence des anomalies de *TCF2* dans les infertilités masculines n'est pas connue. Chez la femme, les résidus du canal de Müller sont affectés : utérus bicorne ou didelphe, utérus rudimentaire, hémiontérus avec ovaire unique et agénésie vaginale ou double vagin [16]. Ces atteintes génitales sont possiblement sous-estimées.

Atteinte hépatique

Une atteinte hépatique infraclinique, caractérisée par l'élévation intermittente des enzymes (ALAT et γ GT), sans ictère ni insuffisance hépato-cellulaire, est décelée chez 2/3 des patients environ. Le parenchyme hépatique est indemne de kystes [16, 30]. Nous avons effectué à quatre reprises des biopsies du foie : aucune anomalie histologique hépatique n'était visible sur le parenchyme prélevé [16]. Chez l'une de nos patientes, une atteinte hépatique apparemment isolée a été constatée : le diagnostic a été établi après 15 ans d'évolution, lorsqu'une mutation de *TCF2* a été identifiée chez son fils qui présentait une atteinte rénale sévère.

FAITS GÉNÉTIQUES CHEZ LES PROPOSITUS ADULTES

Dans la population où nous avons initialement testé le gène *TCF2*, les critères d'inclusion associaient diabète MODY et anomalies rénales sans glomérulopathie diabétique : dans cette population particulière, seules les mutations ponctuelles ont été recherchées, et détectées chez 8/20 sujets testés (40 p. 100) ; dans 2/6 familles, il s'agissait d'une mutation de novo [16]. La fréquence de la délétion complète de *TCF2* n'a pas été testée dans une population adulte, que le phénotype rénal soit isolé ou associé à un MODY-5. Enfin, la preuve d'une mosaïque maternelle a été apportée dans une observation [28].

QUESTIONS CLINIQUES EN SUSPENS

En résumé, une caractérisation complète du spectre de la maladie liée aux mutations de *TCF2* est en passe d'être établie. Une anomalie hétérozygote de *TCF2* vient en fréquence au premier rang des causes monogéniques d'anomalie du développement rénal. La néphropathie est souvent bilatérale et symétrique, mais une atteinte profondément asymétrique n'écarter pas ce diagnostic. Il s'agit d'une maladie rénale kystique, qui donne lieu à une hyperéchogénicité uni- ou bilatérale en échographie dans la période anténatale, puis à un aspect de maladie kystique ou d'hypoplasie/dysplasie dans l'enfance, enfin de maladie pauci-kystique avec reins de taille diminuée chez l'adulte. L'évolutivité de la maladie rénale est particulièrement hétérogène : il est exceptionnel que des signes de gravité anténatale motivent une proposition d'interruption de grossesse, mais l'insuffisance rénale terminale peut survenir dès l'âge de 2 ans, et la proportion significative d'enfants en insuffisance rénale chronique dans les cohortes pédiatriques souligne un pronostic rénal éventuellement préoccupant. À l'inverse, la néphropathie peut rester très modérée chez l'adulte. Après 30 ans, un dépistage annuel de cancer rénal doit être mis sur pied. Bien qu'aucune corrélation phénotype-génotype n'ait pu être mise en évidence, la forte proportion de délétions complètes dans les cas diag-

nostiqués en période anté- ou post-natale, et à l'inverse la prédominance de mutations ponctuelles parmi les cas détectés chez l'adulte, font soulever l'hypothèse que certaines anomalies génétiques soient associées à un pronostic plus sévère que d'autres. Seul le suivi prospectif de cohortes permettra de clarifier la contribution de la variété de l'anomalie génétique. Dès à présent, l'hétérogénéité intrafamiliale laisse penser que la corrélation sera lâche et que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux qui restent à identifier influencent le pronostic rénal.

La pénétrance des manifestations extrarénales est variable. Le MODY-5 est rare dans l'enfance. Le suivi prospectif de cohortes permettra de préciser l'incidence du diabète et de la microangiopathie diabétique au fil de l'âge ; cette dernière semble rare. Histoire familiale, hypoplasie ou atrophie du pancréas, anomalies des organes génitaux ou troubles de la conception inexpliqués, anomalies fluctuantes des tests hépatiques sont des arguments de poids lorsqu'une mutation de *TCF2* est suspectée. Leurs prévalences respectives chez les patients mutés pour *TCF2* reste à évaluer. La présence d'un diabète ou des antécédents familiaux suggestifs ne sont pas des prérequis à l'identification de mutation de *TCF2*. À l'inverse, l'atteinte rénale est un fait constant chez les patients ayant un MODY-5, et probablement chez tous les patients ayant une mutation de *TCF2*, pour peu que les anomalies fonctionnelles ou morphologiques rénales soient attentivement recherchées.

Plusieurs questions sont irrésolues. Par exemple, en cas de greffe, quelle stratégie thérapeutique concernant l'utilisation de traitements diabétoènes (corticoïdes, tacrolimus) ? Quelle stratégie adopter pour la recherche d'éventuelles anomalies gynécologiques chez les filles, et pour quel bénéfice ? Le diagnostic prépubertaire de ces anomalies est difficile et aléatoire, et la prise en charge thérapeutique ne se conçoit qu'en période post-pubertaire. La contribution de *TCF2* à l'insuffisance pancréatique exocrine idiopathique, aux pancréatites calcifiantes, aux cancers du pancréas sans facteur favorisants connus, ou encore à l'infertilité masculine ou féminine sont autant de pistes à défricher.

PLACE DU GÉNÉTICIEN ET DU CONSEIL GÉNÉTIQUE

Les informations colligées soulignent la difficulté du conseil génétique dans cette affection : comment parler du risque d'insuffisance rénale sévère ? Quelle information diffuser quant à la possibilité de développement d'un diabète de type MODY chez l'enfant ? Comment informer et surveiller sans susciter une inquiétude excessive ? Quelle position adopter en cas de demande de diagnostic anténatal compte tenu de l'absence de corrélation phénotype-génotype et de la très grande variabilité phénotypique ? L'esquisse de réponse ne pourra venir que d'études longitudinales de vastes cohortes de patients, pour lesquelles une étroite collaboration entre pédiatres et médecins d'adultes est nécessaire.

Lorsqu'une mutation de *TCF2* est suspectée, selon l'âge de découverte de la maladie et le phénotype de la population testée, le taux de néo-mutation est de 25 à 59 p. 100 [12, 16, 29]. L'analyse du gène doit être effectuée chez les deux parents afin d'évaluer le risque de récurrence. Si les parents sont sains, le risque de mosaïque germinale est faible mais ne peut pas être écarté [28]. Le risque de fausse-couche au cours d'un prélèvement (amniocentèse ou ponction de sang fœtal) étant supérieur au risque de mosaïque germinale, on recommandera un dépistage écho-

graphique rapproché dans un centre expert (maternité de niveau 3). Si l'un des parents est atteint, la transmission étant autosomique dominante, le risque de récurrence est de 50 p. 100 pour chaque enfant.

Si une grossesse est envisagée ou est en cours, le conseil génétique est difficile à standardiser et tient largement compte des données de l'échographie anténatale et du vécu de la maladie par le couple. En effet, la variabilité phénotypique à l'intérieur d'une même fratrie/famille et l'absence de corrélation génotype-phénotype n'autorisent guère une position académique. Par exemple, Yorifuji et coll. ont rapporté en 2004 l'observation de deux enfants porteurs de la même mutation de *TCF2*, l'un présentant une forme rénale sévère (insuffisance rénale terminale à 2 ans) sans trouble de la glycémie, l'autre un diabète sévère à révélation précoce (15 jours de vie) avec une atteinte rénale modérée (rein droit hypoplasique avec deux kystes, sans insuffisance rénale à l'âge de 11 ans) [28]. La décision d'interrompre une grossesse en raison de l'existence d'une mutation du gène *TCF2* chez le fœtus requiert un consensus multidisciplinaire (obstétricien, néphrologue et endocrinologue pédiatre, généticien). Enfin le diagnostic de néphropathie liée à *TCF2/HNF-1 β* chez un enfant doit faire rechercher la mutation chez les apparentés à risque étant donné le caractère souvent asymptomatique de l'atteinte rénale et les risques de diabète de début différé.

BIBLIOGRAPHIE

1. HIESBERGER T, BAI Y, SHAO X et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest*, 2004, **113**, 814-825.
2. GRESH L, FISCHER E, REIMANN A et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J*, 2004, **23**, 1657-1668.
3. HAUMAITRE C, BARBACCI E, JENNY M et al. Lack of *TCF2/vHNF1* in mice leads to pancreas agenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**, 1490-1495.
4. HORIKAWA Y, IWASAKI N et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (*TCF2*) associated with MODY. *Nat Genet*, 1997, **17**, 384-385.
5. HATTERSLEY AT, PEARSON ER. Pharmacogenetics and beyond : the interaction of therapeutic response, β -cell physiology and genetics in diabetes. Minireview. *Endocrinology*, 2006, **147**, 2657-2663.
6. STRIDE A, ELLARD S, CLARK P et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1751-1756.
7. MALECKI MT, SKUPIEN J, GORCZYNSKA-KOSIORZ S et al. Renal malformations may be linked to mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α (MODY3) gene. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 2774-2776.
8. BINGHAM C, ELLARD S, ALLEN L et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int*, 2000, **57**, 898-907.
9. BINGHAM C, BULMAN MP, ELLARD S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, 2001, **68**, 219-224.
10. BELLANNE-CHANTELOT C, CLAUIN S, CHAUVEAU D et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (*TCF2*) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*, 2005, **54**, 3126-3132.
11. ULINSKI T, LESCURE S, BEAUFILS S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (*TCF2*) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol*, 2006, **17**, 497-503.
12. DECRAMER S, PARANT O, BANDIN F et al. Anomalies of the *TCF2* (HNF-1 β) gene are the main cause of foetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 2007, Jan 31 (*ahead of print*).

13. EDGHILL EL, BINGHAM C, ELLARD S et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet*, 2006, **43**, 84-90.
14. BINGHAM C, ELLARD S, COLE TR et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Kidney Int*, 2002, **61**, 1243-1251.
15. GUAY-WOODFORD LM, GALLIANI CA, MUSULMAN-MROCZEK E et al. Diffuse renal cystic disease in children : morphologic and genetic correlations. *Pediatr Nephrol*, 1998, **12**, 173-183.
16. BELLANNE-CHANTELOT C, CHAUVEAU D, GAUTIER JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 510-517.
17. KITANAKA S, MIKI Y, HAYASHI Y et al. Promoter-specific repression of hepatocyte nuclear factor (HNF)-1beta and HNF-1 alpha transcriptional activity by an HNF-1 beta missense mutant associated with type 5 maturity-onset diabetes of the young with hepatic and biliary manifestations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 1369-1378.
18. HAUMAITRE C, FABRE M, CORMIER S et al. Severe pancreas hypoplasia and multicystic renal dysplasia in two human fetuses carrying novel HNF1beta/MODY5 mutations. *Hum Mol Genet*, 2006, **15**, 2363-2375.
19. TSATSARIS V, GAGNADOUX MF, AUBRY MC et al. Prenatal diagnosis of bilateral isolated fetal hyperchogenic kidneys. Is it possible to predict long term outcome ? *Br J Obstet Gynaecol*, 2002, **109**, 1388-1393.
20. MULLER F, DREUX S, AUDIBERT F et al. Fetal serum β 2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperchogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn*, 2004, **24**, 327-332.
21. EDGHILL EL, BINGHAM C, SLINGERLAND AS et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation : support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med*, 2006, **23**, 1301-1306.
22. LINDNER TH, NJOLSTAD PR, HORIKAWA Y et al. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet*, 1999, **8**, 2001-2008.
23. IWASAKI N, OKABE I, MOMOI MY et al. Splice site mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene, IVS2nt + 1G > A, associated with maturity-onset diabetes of the young, renal dysplasia and bicornuate uterus. *Diabetologia*, 2001, **44**, 387-388.
24. CARBONE I, COTELLESA M, BARELLA C et al. A novel hepatocyte nuclear factor-1beta (MODY-5) gene mutation in an Italian family with renal dysfunctions and early-onset diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 153-154.
25. BINGHAM C, ELLARD S, VAN'T HOFF WG et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int*, 2003, **63**, 1645-1651.
26. SAGEN JV, BOSTAD L, NJOLSTAD PR et al. Enlarged nephrons and severe nondiabetic nephropathy in hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) mutation carriers. *Kidney Int*, 2003, **64**, 793-800.
27. SHIHARA N, HORIKAWA Y, ONISHI T et al. Identification of a new case of hepatocyte nuclear factor-1beta mutation with highly varied phenotypes. *Diabetologia*, 2004, **47**, 1128-1129.
28. YORIFUJI T, KUROKAWA K, MAMADA M et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys : Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 2905-2908.
29. BINGHAM C, HATTERSLEY AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 2703-2708.
30. WEBER S, MORINIERE V, KNUPPEL 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**, 2864-2870.
31. RIZZONI G, LOIRAT C, LEVY M et al. Familial hypoplastic glomerulocystic kidney. A new entity ? *Clin Nephrol*, 1982, **18**, 263-268.
32. FAGUER S, BOUISSOU F, DUMAZER P et al. Massively enlarged polycystic kidneys in monozygotic twins with hepatocyte nuclear factor-1beta (*TCF2*) whole-gene deletion, *submitted*.
33. LEBRUN G, VASILIU V, BELLANNE-CHANTELOT C et al. Cystic kidney disease, chromophobe renal cell carcinoma and *TCF2* (HNF1 beta) mutations. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2005, **1**, 115-119.
34. REBOUSSOU S, VASILIU V, THOMAS C et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet*, 2005, **14**, 603-614.



35. WALLER SC, REES L, WOOLF AS et al. Severe hyperglycemia after renal transplantation in a pediatric patient with a mutation of the hepatocyte nuclear factor-1beta gene. *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**, 1325-1330.
36. PEARSON ER, BADMAN MK, LOCKWOOD CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1 α and -1 β mutations. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1102-1107.
37. BRACKENRIDGE A, PEARSON ER, SHOJAEI-MORADIE F et al. Contrasting insulin sensitivity of endogenous glucose production rate in subjects with hepatocyte nuclear factor-1 β and -1 α mutations. *Diabetes*, 2006, **55**, 405-411.

