LES MALADIES RÉNALES LIÉES À UNE ANOMALIE DU GÈNE TCF-2

UNE CAUSE GÉNÉTIQUE FRÉQUENTE DE MAUVAIS DÉVELOPPEMENT RÉNAL.

Centre de référence des maladies rénales rares du Sud Ouest

Toulouse Dr Bandin, Dr Azema, Dr Bouissou, Dr Brochard, Pr Chauveau, Dr Decramer, Dr Remesy,
Bordeaux Dr Llanas, **Montpellier** Pr Morin, Dr Valette, Dr Dalla-Vale, **Limoges** Dr Guigonis.

De la même manière que, parmi l'ensemble des maladies rénales, un sous groupe est représenté par les maladies rénales génétiques, il existe un sous groupe de diabète ayant pour origine une anomalie génétique. Il s'agit des diabètes de type MODY (pour MOderate Onset Diabetes of the Young). Les personnes atteintes de ces types de diabètes ont pour caractéristiques d'avoir un diabète évoluant globalement comme un diabète de type II (type de diabète apparaissant habituellement au-delà de la cinquantaine chez les patients ayant un surpoids) mais dont l'apparition est beaucoup plus précoce dans la mesure où un traitement est parfois nécessaire dès la trentaine.

Un type particulier de diabète MODY, appelé MODY 5, a comme particularité d'associer au diabète des anomalies du développement des reins. Ce diabète est dû à une anomalie portant sur le gène TCF-2, à l'origine de la protéine HNF1-_, sa transmission est autosomique dominante. Les anomalies du développement des reins peuvent se traduire à l'échographie par la présence de kystes rénaux ou par des reins ayant une structure anormale (hyperéchogènes) ou un développement insuffisant (hypoplasie rénale). L'atteinte rénale chez les patients adultes dans cette situation est maintenant bien connue et l'on sait qu'il existe un risque d'évolution de ces patients vers l'insuffisance rénale, indépendant des complications rénales du diabète. Comme dans la plupart des maladies génétiques, il n'y a, pour l'heure, aucun traitement spécifique du diabète ou de la maladie rénale.

D'autres problèmes médicaux peuvent être associés à cette anomalie génétique. Ainsi des problèmes pancréatiques ont été décrits, aboutissant à une mauvaise digestion des graisses, du fait d'un manque de sécrétion d'enzymes pancréatiques. Des anomalies du développement des organes génitaux, notamment de l'utérus, ont également été retrouvées chez des patients présentant une mutation de ce gène TCF-2.

Les anomalies rénales décrites chez les patients ayant un diabète de type MODY 5 sont fréquemment rencontrées par les néphrologues pédiatres.

RECHERCHE

RECHERCHE

En effet, les anomalies du développement rénal font partie des anomalies les plus fréquemment mises en évidence au cours des échographies anténatales.

Le centre de référence des maladies rénales rares du Sud-Ouest ainsi que le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau Paris ont réalisé une étude génétique portant sur 80 enfants présentant des anomalies du développement rénal. Les résultats obtenus montrent que plus d'un quart de ces enfants avaient une anomalie du gène TCF-2 pouvant expliquer leur anomalie rénale. L'anomalie du gène TCF-2 était d'autant plus probable qu'il existait des kystes rénaux, que les reins étaient retrouvés hyperéchogènes à l'échographie (trop blancs par rapport au foie) et que l'atteinte était bilatérale. L'atteinte rénale était sévère pour certains d'entre eux, dans la mesure où certains de ces enfants ont déjà été greffés. Un seul de ces enfants a jusqu'ici développé un diabète (au moment de la greffe rénale).

Enfin, dans deux tiers des cas l'anomalie génétique était apparue "de novo" : sans que les parents n'aient transmis d'anomalie génétique. Dans le tiers restant, une anomalie du gène a été retrouvée chez l'un des deux parents.

Les connaissances médicales ne sont actuellement pas suffisantes pour détecter, à partir de l'analyse génétique et durant la grossesse, les formes très sévères.
Aussi, même si un conseil génétique est indispensable en cas de grossesse à risque, la prise en charge avant la naissance n'est pour l'instant pas différente des anomalies de développement rénal sans causes retrouvées.
Des travaux pour mieux connaître les éléments prédictifs des atteintes rénales sévères sont prévus.

Ainsi, il apparaît que l'anomalie du gène TCF-2 est une des causes principales d'anomalie génétique du développement rénal en dehors des gènes à l'origine des polykystoses rénales.

Les questions posées par cette découverte sont multiples :

- Comme cela a été dit plus haut les enfants présentant une anomalie du développement rénal lié à une anomalie du gène TCF2 ne sont pour la plupart pas diabétiques. Ces enfants risquent-ils de devenir diabétiques ? Si oui à quel âge ?
- Les autres anomalies pouvant être associées à une anomalie du gène TCF2 sont-elles présentes chez les patients présentant des anomalies rénales sans forcément de diabète ?
- La répercussion de ces questions au quotidien est majeure : quel est le suivi médical nécessaire pour les patients présentant une anomalie du gène TCF-2 découverte du fait d'une atteinte rénale ?

C'est pour répondre à cette question qu'une étude nationale coordonnée par le centre de référence du Sud Ouest va débuter en 2007. L'objectif de cette étude est d'harmoniser le suivi médical des enfants présentant une anomalie du gène TCF-2 en réalisant un bilan annuel identique pour tous les patients quel que soit leur lieu de suivi médical. Ce suivi permettra d'adapter au mieux les examens nécessaires au suivi : afin d'éviter de passer à côté de complications, mais également afin d'éviter la réalisation d'examens non nécessaires. Les données recueillies tout au long de cette étude permettront une meilleure information des patients et de leur familles quant aux problèmes médicaux associés aux anomalies du gène TCF2. L'objectif à terme est de poursuivre ce suivi harmonisé jusqu'au passage à l'âge adulte et au-delà afin de mieux connaître l'évolution des problèmes médicaux et de proposer les traitements les plus adaptés au meilleur moment.

Cette étude à laquelle la plupart des centres de néphrologie pédiatrique français (et quelques centres francophones) vont participer (Amiens, Besançon, Brest, Caen, Clamart, Clermont-Ferrand, Genève, La Louvière, Lausanne, Le Chesnay, Leuven, Lille, Lyon, Marseille, Montegnée, Montréal, Nancy, Nantes, Nice, Paris, Reims, Rennes, Saint Etienne, Saint Denis de la Réunion, Tours). ne nécessite pas d'analyses ou d'examens "en plus", elle impose simplement aux médecins de réaliser les examens nécessaires au suivi à un rythme annuel afin de pouvoir analyser les résultats du suivi au niveau national.

N'hésitez pas à demander des renseignements complémentaires concernant cette étude à votre néphrologue ou aux membres du centre de référence si vous pensez que vous ou votre enfant puissiez être concernés.

* *Toulouse (Dr Bandin, Dr Azema, Dr Bouissou, Dr Brochard, Pr Chauveau, Dr Decramer, Dr Remesy), Bordeaux (Dr Llanas), Montpellier (Pr Morin, Dr), Limoges (Dr Guigonis).*