

Les anomalies de l'hépatocyte nuclear factor (HNF)-1 β

Que « doit » savoir le radiologue ?

Tim Ulinski

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP & Université Pierre et Marie Curie, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris

Introduction

Diagnostiquer un rein polykystique et/ou dysplasique lors du contrôle échographique d'une anomalie rénale anténatale, ou lors d'une échographie rénale prescrite pour pyélonéphrite, douleur abdominale, fièvre inexplicée, hématurie, ou lors d'une perturbation du bilan biologique rénal, est une situation clinique assez fréquente en pédiatrie. Plusieurs options étiologiques s'offrent alors au pédiatre. Elles seront discutées selon les antécédents familiaux, l'existence de signes extra-rénaux, le bilan biologique et surtout la spécificité des anomalies échographiques.

Toutefois, depuis 2001, date de la découverte du RCAD syndrome (Renal Cysts And Diabetes syndrome) [1], une nouvelle piste diagnostique semble avoir vu le jour. En effet, les recherches en biologie moléculaire concernant le diabète MODY, ont permis de mettre en évidence le gène *TCF2*, codant pour le facteur de transcription HNF-1 β , et responsable du diabète MODY-5. Or, la très grande majorité des patients porteurs d'une mutation associée à ce gène, ont non seulement un diabète, mais surtout des anomalies morphologiques rénales, dont la plus fréquente semble être la présence de kystes dans le parenchyme rénal [2].

HNF-1 β – structure et localisation

HNF-1 β (Hepatocyte Nuclear Factor 1 beta) est un facteur de transcription qui appartient à la famille des homéoprotéines, et a initialement été isolé des hépatocytes [3]. Les homéoprotéines sont des protéines impliquées dans la régulation de la transcription de certains gènes. Le gène codant pour HNF-1 β est localisé sur le chromosome 17q et a été nommé *TCF2*, par analogie au gène codant pour son homologue HNF-1 α , *TCF1*, qui est localisé sur le chromosome 12q.

La régulation de la transcription par HNF-1 β est le fruit d'une coopération avec plusieurs autres facteurs de transcriptions. On notera par exemple la coopération HNF-1 α -/HNF-1 β au niveau du foie lors de la régulation de la transcription des gènes hépatiques [4].

HNF-1 β – fonction et rôle

Chez l'homme, HNF1- β est exprimé au niveau des cellules épithéliales de plusieurs organes (cellules possédant un épithélium polarisé) : rein, foie, intestin, estomac, pancréas, poumon, gonades et thymus [2, 5, 6]. Au sein de ces tissus , HNF-1 β régule l'expression de gènes codant pour certaines protéines (α - et β -fibrinogène, albumine, α -foetoprotéine, transthyréline, α 1-antitrypsine, GLUT-2... etc) [7]. On lui reconnaît ainsi plusieurs gènes cibles, dont certains sont impliqués dans le métabolisme glucidique, avec notamment le gène même de l'insuline [8, 9].

Par ailleurs, HNF-1 β semble jouer un rôle important dans la différenciation de certains tissus, pendant la vie embryonnaire. Le site majeur d'expression de HNF-1 β pendant l'embryogenèse du souriceau est le rein. Il est en effet exprimé dès le stade du mésonéphros, puis dans l'épithélium du métanéphros et des uretères [5]. Il est exprimé dans l'endoderme viscéral de l'embryon, dans les cellules à colonnes ou cuboïdes [5]. Son expression précède celle de HNF-1 α [10]. Chez la souris, son activité est détectée dès le stade embryonnaire de la gastrulation, lors de l'apparition des deux premiers somites [11]. Le gène est ensuite retrouvé lors du développement de la vésicule biliaire, des canaux pancréatiques et en quantité cependant moins importante dans les îlots de Langerhans. Il est aussi présent dans les bronches et bronchioles en développement, et de façon moindre dans les pneumocytes. On retrouve également un signal HNF-1 β dans les canaux de Wolff et de Müller. Enfin, l'inactivation homozygote du gène HNF-1 β pendant l'embryogenèse chez la souris entraîne la mort de l'animal à J 7 de vie de l'embryon avec, à l'examen anatomopathologique, une désorganisation de l'architecture de l'endoderme viscéral, ainsi qu'une réduction de taille des embryons [11].

Chez l'homme, on a retrouvé l'expression de HNF-1 β lors de la néphrogénèse, surtout dans les canaux collecteurs du métanéphros, et à un moindre degré dans le mésenchyme du cortex (tubules des néphrons immatures, et glomérules immatures) [1].

HNF-1 β – pathologie humaine : le MODY-5

1. Généralités

Le Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), est un diabète de transmission autosomique dominante, qui représente 1 à 5% des diabètes dans les pays industrialisés [12], et 2 à 5% des diabètes non-insulino-dépendants [9]. Il semble plus fréquent chez les caucasiens que chez les asiatiques, et il est rare chez les africains [13]. Il représente le plus fréquent des diabètes monogéniques [14] et est caractérisé par une découverte précoce (classiquement avant 25 ans), une histoire familiale de diabète et une présentation clinique avec des symptômes modérés : diabète non-insulinodépendant les premières années sans décompensation acido-cétosique, sans critère d'insulino-résistance, évoluant vers un excellent contrôle glycémique à des doses modérées d'insuline ensuite [12], [15].

On distingue actuellement six sous-types de diabète MODY tous liés à des mutations de gènes codant pour des facteurs de transcription, excepté le MODY-2 corrélé à une mutation hétérozygote du gène codant pour la glucokinase. Le MODY-3 lié aux mutations du gène *TCF1* codant pour le facteur de transcription HNF-1 α reste le sous-type le plus fréquent au Royaume-Uni et aux USA [34].

2. MODY-5

HNF-1 α et HNF-1 β ont en commun 90% de leur séquence génotypique relative au domaine de fixation à l'ADN [3], [16]. HNF-1 β est donc apparu très rapidement après HNF-1 α comme un gène candidat au diabète MODY. La première mutation fut découverte en 1997 dans une famille japonaise [43]. A ce jour, plus de 40 mutations ont été publiées dans le cadre du diabète MODY-5. Elles sont le plus souvent sporadiques, et touchent de façon plus fréquente l'exon 2 du gène *TCF2*.

3. Phénotype rénal des patients adultes atteints de MODY-5 et RCAD syndrome

La particularité du diabète MODY-5, réside dans l'atteinte rénale retrouvée chez presque tous les patients porteurs de la mutation HNF-1 β [2, 17].

Cette atteinte rénale représente l'élément principal phénotypique du diabète MODY-5 [2] et n'a aucun rapport avec la néphropathie diabétique.

Les kystes parenchymateux constituent l'élément le plus fréquemment retrouvé dans la description de cette atteinte rénale, ce qui a permis de décrire en 2001 un nouveau syndrome

lié à la mutation du gène *TCF2* codant pour HNF-1 β : le RCAD syndrome (Renal Cysts And Diabetes syndrome) [18],[1],[19].

Les autres anomalies rénales retrouvées chez ces patients sont l'hyperéchogénicité [20],[17], [21, 22] la diminution ou augmentation de la taille des reins [17, 20, 21], le rein unique [20], le rein en fer à cheval [20, 22], les anomalies pyélocalicielles et urétérales (dilatations, hypotonies, syndrome de la jonction) [17, 18, 23, 24].

- *Sur le plan histologique, il faut noter la forme hypoplasique de la maladie glomérulokystique : (Glomerulocystic Kidney Disease : GCKD). En effet, les mutations HNF-1 β ont été retrouvées dans tous les cas examinés de GCKD avec reins hypoplasiques [2]. Par ailleurs, on note également des cas de dysplasie kystique [2, 17, 25], d'oligoméganéphronie caractérisée par un nombre diminué de néphrons élargis [17, 25], ou d'hypertrophie néphronique (néphrons en nombre normal) [17, 25]. Enfin, le syndrome d'hyperuricémie juvénile familiale atypique (Atypical Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy : FJHN) qui associe hyperuricémie, goutte, insuffisance rénale, avec sur le plan morphologique des petits reins hyperéchogènes, parfois kystiques [23, 26].*
- *Concernant la fonction rénale, les données de la littérature sont succinctes. Il existerait une insuffisance rénale très progressive dans 72 à 86% des cas [2].*

4. Physiopathologie de l'atteinte kystique rénale

Le développement du rein dépend d'un équilibre entre la croissance du mésenchyme et celle des structures tubulaires pendant la vie embryonnaire. A la partie apicale de l'épithélium rénal, dans les cils primitifs (primary cilium), certaines protéines codées par les gènes PKD-1 et PKD-2 semblent inhiber la croissance tubulaire grâce à un mécanisme calcium-dépendant [27, 28]. Si la structure ou la fonction de ces cils primitifs est perturbée (par diminution du nombre de protéines codées par exemple), la croissance des tubules progresse au dépend du mésenchyme, et peut aboutir à la formation de kystes. C'est ainsi que l'on semble expliquer la présence de kystes dans la polykystose autosomique dominante (PKDA), PKD-1 et PKD-2 étant les deux gènes mutés retrouvés chez les patients porteurs de cette pathologie.

Or, HNF-1 β étant majoritairement exprimé dans tous les segments du néphron durant la vie embryonnaire et paraissant essentiel à la différenciation rénale [11], Gresh et al [29, 30] se sont récemment interrogés sur la fonction de régulateur de la transcription par HNF-1 β lors de l'embryogénèse. Ils ont en effet démontré que HNF-1 β contrôlait l'expression de trois gènes

dont les mutations aboutissaient à des pathologies kystiques rénales : UMOD (Maladie kystique de la médullaire - MCKD), PKHD-1 (Polykystose autosomique récessive – PKRA), et PKD-2 (Polykystose autosomique dominante – PKDA). L'inactivation de HNF-1 β conduirait à une diminution de l'expression de ces gènes, donc à une réduction du nombre de protéines codées par ces gènes, et aboutirait ainsi à un dysfonctionnement de la structure ciliaire primitive conduisant à la formation de kystes.

Par ailleurs, il a été montré un lien entre PKHD-1 et HNF-1 β [31]. Les plus récentes recherches semblent indiquer que la partie C-terminale de HNF-1 β est essentielle à l'activation du promoteur PKHD-1. En effet, chez les souris HNF-1 β mutées en regard de la partie C-terminale, l'expression des protéines codées par PKHD-1 est inhibée, conduisant ainsi à la formation de kystes rénaux identiques aux kystes retrouvés dans la polykystose familiale récessive [32]. Par contre, la présence de HNF-1 α au niveau des tubules proximaux pourrait protéger contre l'apparition de kystes et la multiplication cellulaire. Pour cette raison HNF-1 α pourrait être considéré comme un gène suppresseur de tumeurs. La même hypothèse pourrait être formulée pour HNF-1 β . Pour valider cette hypothèse, il faudrait cependant connaître l'incidence de l'inactivation homozygote de HNF-1 β dans les cancers du rein [29].

5. Anomalies extrarénales :

a. Anomalies du tractus génital [2, 17, 20, 21, 33-35]

Chez la fille on retrouve des anomalies résultant d'une aplasie des canaux de Müller telles que l'aplasie vaginale, l'utérus rudimentaire et, des anomalies résultant d'un défaut de fusion des canaux de Müller (utérus bicorné, utérus didelphe, double vagin).

Chez le garçon les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les kystes de l'épididyme, l'atrésie des canaux déférents, la cryptorchidie, l'asthénospermie, et l'hypospadias. Ces entités correspondent à de possibles anomalies de l'embryogenèse des canaux de Wolff. Les anomalies du tractus uro-génital touchent 14% des patientes mutées et 5% des patients mutés. Cependant, dans la cohorte de C. Bellanné-Chantelot et al. ces malformations représentent 38% des patients mutés, tous sexes confondus.

b. Anomalies du bilan hépatique [2, 17, 21, 33]

On retrouve notamment une élévation modérée des transaminases, une élévation modérée de la GGT (gamma glutamyl transférase) et de la PAL (phosphatase alcaline). On ne retrouve pas de cas d'insuffisance hépatique ou de kystes hépatiques, mais un cas de cholestase

intrahépatique retrouvé à la biopsie [17] et un cas de fibrose hépatique retrouvé à l'échographie [21].

c. Atteinte lipidique

La dyslipidémie est très rare dans le contexte d'une anomalies de HNF-1 β . Un seul cas d'hypercholestérolémie et plusieurs sujets ayants une diminution du HDL-cholestérol sont publiés [33].

d. Hyperuricémie et crise de goutte

Une hyperuricémie modérée semble être retrouvée assez fréquemment chez les patients porteurs d'anomalies de HNF-1 β [2]. L'étiologie est incertaine et pourrait être due à une altération du transport de l'acide urique par le rein. Au moins sept cas d'hyperuricémie familiale néphropatique chez des patients mutés pour HNF-1 β ont été décrits [23, 26].

e. Atteinte pancréatique exocrine

Dans la cohorte de Bellanné-Chantelot et al. publiée en 2004, il existe une hypoplasie pancréatique chez cinq patients mutés sur six. Dans la même étude, on note une insuffisance pancréatique externe diagnostiquée sur l'augmentation de l'élastase fécale et de la stéatorrhée chez six patients sur sept [17].

f. Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie pourrait être une anomalie métabolique retrouvée chez les patients HNF-1 β mutés. Cette donnée doit être confirmée par une plus grande série de patients.

g. Autres atteintes sporadiques

Des cas de sténose du pylore [18], de prognatisme [18, 33], de difficultés d'apprentissage : [18, 33], d'épilepsie [20, 33], de luxations récurrentes de l'épaule et de la rotule [20] ont également été décrits.

h. HNF-1 β et cancer chromophile du rein

Un cas de cancer du rein a été découvert chez deux patientes âgées de 54 [17] et 33 ans [37] toutes deux porteuses de mutation de TCF2. Par analogie à l'HNF-1 α dans les hépatocarcinomes, HNF-1 β pourrait jouer un rôle suppresseur de tumeurs. Rebouissou et al

[38] ont montré en 2005 une mutation bi-allélique dans 2 cas sur 12 de cancers chromophobes du rein, due à l'association d'une mutation germinale avec une mutation somatique.

Phénotype pédiatrique des anomalies HNF-1 β

Nous avons recherché une mutation du gène *TCF2* chez 80 enfants porteurs d'une anomalie rénale sans étiologie retrouvée [39]. Ces enfants étaient sélectionnés d'après une première échographie post-natale en raison d'un phénotype rénal particulier tel qu'une dysplasie multikystique, une maladie kystique rénale non étiquetée, une hypo/dysplasie rénale et la présence de reins uniques.

Une altération du gène *TCF2* fut retrouvée chez 25/80 patients, soit un tiers des enfants.

Ces résultats ont permis d'établir une première description du phénotype rénal pédiatrique lié aux altérations du gène *TCF2*. En analysant les signes échographiques, trois paramètres phénotypiques ressortent dans la population *TCF2*-positive en comparaison avec les patients *TCF2*-négatifs :

- Premièrement, *l'atteinte rénale bilatérale* qui est retrouvée chez tous les patients porteurs d'une altération du gène *TCF2*.
- Deuxièmement, la *présence de kystes* et notamment de microkystes kystes corticaux (84% des patients). A noter que l'existence de *kystes corticaux bilatéraux* prédominent nettement chez les patients porteurs du gène altéré (64% vs 11%).
- Troisièmement, la présence d'une *hyperéchogénicité bilatérale* qui semble être un élément fondamental du phénotype rénal des enfants porteurs d'une altération du gène *TCF2*. (80% vs 35%).

Par ailleurs, le caractère hypoplasique des reins ne semble absolument pas spécifique de la population *TCF2*-positive en comparaison avec la population *TCF2*-négative (15/24 vs 45/55). Néanmoins on ne peut pas exclure l'hypoplasie du phénotype lié à l'anomalie du *TCF2*, car 60% des enfants de cette population ont une hypoplasie.

De même une *dilatation pyélocaliciale* peut être associée au phénotype (32%).

Dans cette étude, aucune mutation du gène *TCF2* n'a été mise en évidence chez les patients porteurs de reins uniques, contrairement à la population adulte [20, 26]. Cependant cet échantillon n'est sans doute pas représentatif de la population de reins uniques en pédiatrie. De plus les patients adultes étiquetés « reins uniques » étaient peut-être porteurs dans l'enfance de 2 reins dont un dysplasique-multikystique ayant involué.

Sur le plan biologique, près de la moitié des 25 patients *TCF2*-positifs de la cohorte ont une clairance de la créatinine < 80 ml/min pour 1.73 m². Néanmoins, l'altération de la fonction rénale est restée identique chez les patients porteurs ou non d'une anomalie *TCF2*. Seule la gravité des anomalies du parenchyme rénale à l'échographie était corrélée avec l'altération de la fonction rénale.

Concernant les atteintes extra-rénales, aucun des patients *TCF2*-positifs n'est diabétique. On a simplement retrouvé quelques cas de légère hyperuricémie et de cytolysse hépatique modérée. Cela confirme les données des études faites chez l'adulte, l'atteinte rénale pouvant précéder l'atteinte pancréatique, voire rester isolée.

Phénotype anténatal des anomalies HNF-1β

Decramer et al [41] ont montré récemment que parmi 62 fœtus avec une hyperechogénicité rénale bilatérale, 18 (29%) étaient atteints d'une mutation du gène *TCF2* et tous sauf un ont développé des kystes pendant la première année de vie. On retrouve la présence de kystes anténataux dans 61% des cas. Deux principaux phénotypes anténataux ont été mis en évidence : les reins hyperéchogènes bilatéraux de taille normale avec ou sans microkystes corticaux, ou rein unilatéral de taille normale hyperéchogène et le gros rein controlatéral avec macrokystes. De plus, on note dans 6 cas sur 18 la présence d'une dilatation pyélique. La quantité de liquide amniotique s'est avérée normale dans tous les cas.

Par ailleurs, en post-natal on note l'apparition de kystes chez tous les patients excepté un au cours de la première année de vie. Vers 6 ans, la fonction rénale est altérée pour 11 patients sur 18 et de façon sévère pour trois d'entre eux. A noter enfin que dans cette cohorte deux patients vont développer un diabète plus que 10 ans plus tard.

Pour l'instant il n'existe pas de marqueur échographique prédictif pour l'avenir néphrologique spécifique des patients porteurs des mutations du *TCF2*. Les éléments de mauvais pronostic semblent rester les mêmes que pour les hypoplasie/dysplasie rénales sans mutation retrouvée (degré de l'hypoplasie, de la dédifférenciation cortico-médullaire et oligo/anamnios).

Caractère évolutif du phénotype

Cette dernière étude met l'accent sur le caractère évolutif du phénotype rénal lié à l'altération du gène *TCF2*. En effet, à l'âge d'un an, le phénotype se modifie par rapport aux

échographies postnatales avec l'apparition de kystes bilatéraux pour tous les patients âgés de 2 ans sauf un. Les auteurs notent également qu'il n'existe pas d'amélioration des lésions rénales avec l'âge. Parmi les 20 patients *TCF2* positifs d'une étude récente [39], 11 avaient une hyperéchogénicité isolée en anténatal (sans kystes associés), et sept d'entre eux ont développé des kystes sur la première échographie post-natale. Les anomalies morphologiques rénales liées à *TCF2* ont la capacité de se modifier rapidement, même sur une période de courte durée, avec une tendance à l'aggravation.

Particularités de la biologie moléculaire

Jusqu'à présent, deux types d'altérations du gène *TCF2* ont été mis en évidence dans la littérature : des *mutations ou délétions partielles* intéressant essentiellement la région 5' du gène, région qui contient le « DNA-binding domaine », et suggère qu'il joue un rôle important dans l'activité de transcription de HNF-1 β , et une *délétion complète hétérozygote* du gène. Il n'a pas pour l'instant été possible d'établir une corrélation génotype-phénotype. Il ne semble pas y avoir d'atteinte plus sévère dans le cas d'une délétion complète. Dans les 2 études avec un plus grand nombre de patients, les délétions complètes du gène prédominent par rapport aux altérations partielles : respectivement 64% et 83%. De plus ces anomalies apparaissent *de novo* dans environ la moitié des cas [39-41], et l'apparition *de novo* d'une anomalie semble d'autant plus fréquente qu'il s'agit d'une délétion complète du gène. Enfin, il semble exister une extrême variabilité d'expression phénotypique au sein d'une même famille pour une même mutation. Dans ces conditions, le conseil génétique paraît actuellement difficile.

HNF-1 β /TCF2-une piste diagnostique des maladies kystiques et dysplasiques rénales.

L'altération du gène *TCF2* fait partie des étiologies à évoquer devant une atteinte bilatérale du rein en anténatal et en pédiatrie : dysplasie multikystique avec atteinte controlatérale, maladie kystique bilatérale inexplicquée avec ou sans signe de dysplasie, hypo/dysplasie rénale avec ou sans kystes. Ainsi, l'anomalie du HNF-1 β apparaît comme un diagnostic différentiel très important de la polykystose autosomique dominante (même mode de transmission et chevauchement des phénotypes), surtout parce qu'une recherche de la mutation *PKHD1* n'est pas effectuée en routine. Par ailleurs, étant donné les travaux sur la genèse des kystes rénaux [29, 31, 32], et le possible contrôle de HNF-1 β sur l'expression de *PKHD-1*, *PKD-1* (gène de la polykystose rénale autosomique dominante) et *UMOD* (gène de la maladie kystique de la

médullaire), une meilleure compréhension de la genèse des maladies kystiques verra peut-être le jour.

Woolf [42] propose d'ailleurs une nouvelle approche de classification des hypoplasies et dysplasies rénales en identifiant un nouveau spectre de malformations : les anomalies congénitales du rein et de l'arbre urinaire (ou CAKUT : Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract). 40% des enfants en insuffisance rénale terminale seraient classés CAKUT. Cette nouvelle classification repose sur une physiopathogénie commune : l'atteinte de différents gènes exprimés pendant le développement du rein et des voies urinaires. Ces gènes du développement sont également exprimés au sein d'autres organes, ce qui peut aboutir à des pathologies systémiques. Outre *TCF2* qui semble le plus fréquemment retrouvé selon les dernières études, citons *EYA-1* (syndrome BOR Branchio-Oto-Rénal), *PAX-2* (syndrome rein-colobome), *SAAL-1* (syndrome de Townes-Brock). Dans l'étude de Weber [40] une anomalie de ces 4 gènes constitue seulement 16% des hypo-dysplasies analysées. Beaucoup d'autres mutations de gènes présentes dans le metanéphros et leurs interactions restent donc à découvrir.

Conclusion

Dans les études de patients adultes le mode de découvertes d'une anomalie *TCF2* est le plus souvent le diabète MODY 5, mais dans les études pédiatriques le mode est le plus souvent l'atteinte rénale découverte en anténatal. Ainsi, il faut penser aux anomalies du gène *TCF2* dans le cadre du bilan d'une atteinte rénale bilatérale associant surtout kystes corticaux et hyperéchogénicité témoignant d'une dysplasie.

Il paraît logique de proposer un suivi endocrinologique adéquat pour les patients pédiatriques. Néanmoins, il n'est pas clair que le diabète du MODY-5 ait des signes 'annonciateurs' et que la prise en charge soit modifiée par un tel dépistage.

La présentation phénotypique des anomalies du HNF-1 β touche différents organes. Il est légitime à ce jour de se demander s'il faut proposer une exploration « complète » aux patients atteints, car ces explorations peuvent être invasives et n'auront pas forcément de conséquence thérapeutique.

Il était essentiel de décrire le phénotype pédiatrique lié à l'HNF-1 β . Ce phénotype étant évolutif avec l'âge, il semble important de suivre les cohortes de ces patients porteurs afin d'améliorer la description de la pathologie.

Aujourd'hui une question importante demeure : pour combien de patients la recherche systématique d'anomalies rares aura une conséquence thérapeutique et pour combien de ceux

porteurs d'une anomalie faisant partie du spectre phénotypique du HNF-1 β la recherche de la mutation aura une conséquence thérapeutique.

Ce sont des questions importantes non pas seulement sur le plan économique mais aussi sur le plan psycho-social.

Le gène *TCF2* s'intègre dans un orchestre de gènes. L'exploration de l'ensemble de ces gènes pourrait améliorer la compréhension du grand spectre phénotypique et à terme faciliter la prise en charge des familles porteuses.

L'échographie anté- et postnatal est la meilleure méthode pour préciser les atteintes rénale et extrarénales (notamment du pancréas et des organes génitaux externes). Etant donné l'absence de corrélation génotype-phénotype pour les anomalies du HNF-1 β , l'échographie rénale reste à ce jour le seul examen fiable dans la prédiction du pronostic de la pathologie.

Références

1. Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, *et al.* Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2175-80
2. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2703-8
3. Mendel DB, Hansen LP, Graves MK, *et al.* HNF-1 alpha and HNF-1 beta (vHNF-1) share dimerization and homeo domains, but not activation domains, and form heterodimers in vitro. *Genes Dev* 1991; 5:1042-56
4. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001; 27:11-29
5. Coffinier C, Barra J, Babinet C, *et al.* Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev* 1999; 89:211-3
6. Harries LW, Ellard S, Jones RW, *et al.* Abnormal splicing of hepatocyte nuclear factor-1 beta in the renal cysts and diabetes syndrome. *Diabetologia* 2004; 47:937-42
7. 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; 89:2905-8
8. Wang L, Coffinier C, Thomas MK, *et al.* Selective deletion of the Hnf1beta (MODY5) gene in beta-cells leads to altered gene expression and defective insulin release. *Endocrinology* 2004; 145:3941-9
9. Timsit J, Bellanne-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, *et al.* Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol* 2005; 4:9-18
10. Wild W, Pogge von Strandmann E, Nastos A, *et al.* The mutated human gene encoding hepatocyte nuclear factor 1beta inhibits kidney formation in developing *Xenopus* embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:4695-700
11. Coffinier C, Thepot D, Babinet C, *et al.* Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1beta in visceral endoderm differentiation. *Development* 1999; 126:4785-94
12. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971-80
13. Winter WE, Silverstein JH. Molecular and genetic bases for maturity onset diabetes of youth. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:388-93
14. Velho G, Bellanne-Chantelot C, Timsit J. [MODY, a model of genotype/phenotype interactions in type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)* 2003; 19:854-9
15. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:309-23
16. Rey-Campos J, Chouard T, Yaniv M, *et al.* vHNF1 is a homeoprotein that activates transcription and forms heterodimers with HNF1. *Embo J* 1991; 10:1445-57
17. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, *et al.* Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140:510-7
18. 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; 68:219-24

19. Woolf AS, Feather SA, Bingham C. Recent insights into kidney diseases associated with glomerular cysts. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:229-35
20. 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; 61:1243-51
21. Montoli A, Colussi G, Massa O, *et al.* Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:397-402
22. Carbone I, Cotellessa 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; 45:153-4
23. 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; 63:1645-51
24. Mache CJ, Preisegger KH, Kopp S, *et al.* De novo HNF-1 beta gene mutation in familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:1021-6
25. 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
26. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, *et al.* Mutations in hepatocyte nuclear factor-1{beta} and their related phenotypes. *J Med Genet* 2005;
27. Watnick T, Germino G. From cilia to cyst. *Nat Genet* 2003; 34:355-6
28. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, *et al.* Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33:129-37
29. Gresh L, Fischer E, Reimann A, *et al.* A transcriptional network in polycystic kidney disease. *Embo J* 2004; 23:1657-68
30. Fischer E, Gresh L, Reimann A, *et al.* Cystic kidney diseases: learning from animal models. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2700-2
31. 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; 113:814-25
32. Hiesberger T, Shao X, Gourley E, *et al.* Role of the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) C-terminal domain in Pkhd1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis. *J Biol Chem* 2005; 280:10578-86
33. 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; 47:1128-9
34. 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; 44:387-8
35. 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; 8:2001-8
36. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, *et al.* Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27:1102-7
37. 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; 1:115-9

38. Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C, *et al.* Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2005; 14:603-14
39. 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
40. 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; 17:2864-70
41. Decramer S, Parant O, Beaufils S, *et al.* Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:923-33
42. Woolf AS. Renal hypoplasia and dysplasia: starting to put the puzzle together. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2647-9