

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) HNF1b ta**

Argumentaire

**Centres de Références des Maladies Rénales Rares**

**Sous l'égide de la filière ORKiD**

**Mars 2020**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence SORARE. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS de la Maladie liée à *HNF1 bêta*.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière ORKiD  
[www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)

# Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1   Recommandations de bonne pratique.....	6
2   Revue systématique de la littérature.....	6
3   Etudes cliniques.....	12
Annexe 1.   Recherche documentaire et sélection des articles .....	42
Annexe 2.   Liste des participants.....	43
Références bibliographiques .....	44

## Liste des abréviations

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

## Préambule

Le PNDS sur la maladie liée à HNF1 Béta a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS

# Argumentaire

## 1 Recommandations de bonne pratique

## 2 Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Chen Y. et al, 2010 (1) Chine	Préciser les caractéristiques génétiques et phénotypiques associées aux anomalies présentes à l'état hétérozygote du gène <i>TCF2</i>	Oui Recherche MEDLINE entre 1997 et 2008 Mots-clés : maturity onset diabetes of the young type 5, renal cysts and diabetes syndrome, hepatocyte nuclear factor 1 beta, transcription factor 2, HNF1beta, <i>HNF1B</i> , <i>TCF2</i> , <i>LFB3</i> , <i>VHNF1</i> , MODY5, RCAD	Articles concernant la délétion et les mutations hétérozygotes germinales de <i>TCF2</i>  En anglais Sur l'humain	265 patients, dans 161 familles	- Taux de détection des anomalies dans le gène <i>TCF2</i> - Génotype des anomalies - Phénotype rénal et/ou diabète	Taux de détection des anomalies dans le gène <i>TCF2</i> de 9.7%, variable selon le phénotype présenté (jusqu'à 41.2% chez les patients avec MODY et phénotype rénal) Délétion complète du gène <i>TCF2</i> chez 27.6% des patients Localisation des mutations dans le domaine de liaison à l'ADN, et surtout les exons 2 et 4, rarement le 3 Anomalies rénales structurales : 89.6% des patients Diabète : 45%, âge moyen au diagnostic de 23.7±13 ans Insuff. Pancréatique exocrine : 6.6%

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
						Anom. pancréatiques structurelles : 10.4% Anom. biologiques hépatiques : 15.2% Anom. du tractus génital : 13.3% => 96.7% des patients avec anomalies rénales, diabète ou les 2
Rittenhouse DW. Et al, 2011 (2) USA	3 cases reports et une revue de la littérature sur l'agénésie dorsale du pancréas (ADP)	Revue rétrospective d'une cohorte prospective monocentrique pour identifier les cas d'ADP Revue de la littérature de 1966 à 2011 Articles en anglais Mots-clés : dorsal agenesis of the pancreas," "pancreatic ductal adenocarcinoma," and "nonalcoholic chronic calcific pancreatitis."		Cases –report : 3 patients dans une base de données de 870 patients	Relevé de caractéristiques démographiques du patient, données préopératoires et opératoires, traitement adjuvant et survie	<u>Cas 1</u> : F, 37 ans, origine indienne, diabète insulino-dépendant, douleurs abdominales ; scanner : nodule de 1 cm du processus inciné du pancréas + pancréatite aiguë + ADP ; exploration chirurgicale : masse ferme du processus inciné, corps et queue du pancréas remplacés par de la graisse ; traitement chirurgical et chimiothérapique (adénocarcinome, T3N1M0) ; décès <u>Cas 2</u> : F, 59 ans, origine indienne, diabète insulino-dépendant, douleurs abdos et perte de poids ; scanner : masse de 4 cm du processus inciné du pancréas avec calcifications + ADP ; exploration chirurgicale : masse ferme de toute la tête et processus inciné, corps et queue du pancréas remplacés par de la graisse ; traitement chirurgical, chimiothérapie et radiothérapie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>(adénocarcinome, T3N1M0) ; en vie à 38 mois de l'intervention.</p> <p><u>Cas 3</u> : H, 68 ans, anomalies du bilan biologique hépatique, scanner : dilatation des voies biliaires extra-hépatiques + lésion kystique calcifiée de la tête pancréatique ; exploration chirurgicale : masse de la tête et absence de tissu pancréatique à gauche des vaisseaux mésentériques supérieurs ; traitement chirurgical, chimiothérapie et radiothérapie (adénocarcinome, T2N0M0) ; en vie à 52 mois de l'intervention.</p> <p><u>Identification de 3 autres cas dans la littérature</u> : 2 cas d'adénocarcinomes pancréatiques avec ADP, d'autres tumeurs associées à ADP ont été décrites (léiomyosarcome, tumeurs endocrines).</p>
Chauveau D. et al, 2013 (3) France	Mise au point sur la néphropathie liée à HNF1B	non	non			<p>HNF1B est un facteur de transcription</p> <p>Atteintes rénales :</p> <p>* En anténatal : reins hyperéchogènes ou dysplasie rénale multikystique</p> <p>* Dans l'enfance, HNF1B est la</p>



Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>1ère cause monogénique en fréquence d'hypoplasie avec insuffisance rénale de l'enfant</p> <p>Histologie en cas d'absence d'argument macroscopique : kystes glomérulaires le plus souvent, rarement oligoméganéphronie</p> <p>* Hypomagnésémie chez 50% des enfants</p> <p>* chez l'adulte : le plus souvent IRC de profil NTI</p> <p>* surrisque de cancer chromophile =&gt; surveillance échographique (tous les 3 ans ?)</p> <p>Extra-rénales :</p> <p>* diabète MODY-5, atrophie pancréatique</p> <p>* cholestase anictérique</p> <p>* atteintes génitales</p> <p>Que doit savoir le clinicien :</p> <p>* 2 types d'anomalies génétiques (délétion complète du gène ou mutations ponctuelles)</p> <p>* 3 difficultés diagnostiques : hétérogénéité intrafamiliale, fréquentes néomutations (50-60%), possibilité de mosaïques</p> <p>* pas de corrélation génotype-</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						phénotype
Bockenbauer D. et al, 2016 (4) Royaume-Uni	Revue des atteintes cliniques rénales et autres associées aux mutations HNF1B	non				<p><u>Manifestations rénales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mutation HNF1B retrouvée chez jusqu'à 30% des enfants avec anomalies rénales</li> <li>- présentation anténatale la + fréquente : après 17SA, reins hyperéchogènes de taille normale ou augmentée</li> <li>- IRC terminale rare dans l'enfance</li> <li>- hyperuricémie plus élevée significativement vs d'autres MRC</li> <li>-hypomagnésémie</li> </ul> <p><u>Manifestations extra-rénales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diabète de type MODY (&lt;2% des cas de MODY) : fçce très variable</li> <li>- malformations pancréatiques et insuff. pancréatique exocrine</li> <li>- anomalies malformatives du tractus génital féminin (utérus bicorne)</li> <li>- anom. du tractus génital masculin</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>rare (cryptorchidie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation enzymes hépatiques</li> <li>- hyperparathyroïdie primaire</li> <li>- carcinome rénal chromophile</li> </ul> <p><u>Autres manifestations associées avec réarrangement 17q12</u> : lien avec la délétion à prouver (autisme, épilepsie...)</p> <p>Utilisation d'un score pour le diagnostic : sensibilité de 98.2% et spécificité de 41.1%</p> <p><u>Recommandations des auteurs</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- échographie abdominale pour explorer le pancréas et organes génitaux</li> <li>- surveillance de l'uricémie pour prévenir la goutte</li> <li>- discuter de la prévention du diabète par règles hygiéno-diététiques et en cas de transplantation rénale, d'éviter ou minimiser les traitements diabéto-gènes</li> </ul>

1. Chen Yi-zhi, Gao Qing, Zhao Xue-zhi, Chen Ying-zhang, Craig L Bennett, Xiong Xi-shan, Mei Chang-lin, Shi Yong-quan and Chen Xiang-mei. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5.. Chin Med J 2010;123(22):3326-333.

2. Rittenhouse DW, Kennedy EP, Mascaro AA, Brumbaugh JL, Stein LH, Rosenberger LH, Sauter PK, Yeo CJ, Lavu H. The novel triad of dorsal agenesis of the pancreas with concurrent pancreatic ductal adenocarcinoma and nonalcoholic chronic calcific pancreatitis: a case series and review of the literature. 2011. J Gastrointest Surg. 15(9):1643-1649.
3. Chauveau D, Faguer S, Bandin F, Guignon V, Chassaing N, Decramer S. HNF1B-related disease: Paradigm of a developmental disorder and unexpected recognition of a new renal disease. Nephrol Ther. 2013 Nov;9(6):393-7.
4. Bockenbauer Detlef and Jaureguierry Graciana. HNFB-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. Pediatr Nephrol (2016) 31:707–714.

### 3 Etudes cliniques

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Horikawa Y. et al, 1997 (5) Japon	Recherche de mutation HNF1B et de PCBD dans une population de patient MODY		57 patients Japonais avec MODY	Séquençage direct par PCR du gène HNF1B		<p>Mutation non-sens chez 1 patient (R177X), non retrouvée chez des patients non diabétiques.</p> <p>Pour ce patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hérédité biallélique du diabète</li> <li>- glycosurie à 10 ans : diagnostic du diabète, ttt par insuline pendant 2 jours puis régime pendant 2 ans, reprise de l'insuline à 12 ans</li> <li>- pas d'histoire d'acidocétose, insulino sécrétion faible</li> <li>- 1 frère diabétique à 15 ans, 1 autre à 14 ans ; mère (porteuse de R177X) diabétique à 40 ans ; père diabétique mais sans mutation dans les gènes MODY connus</li> <li>- IRC chez le patient et sa mère, protéinurie chez 1 des frères</li> </ul> <p>R177X : protéine tronquée, effet perte de fonction avec diminution des taux de</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						HNF1B et de l'expression de ses gènes cibles
Bingham C. et al, 2000 (6) Royaume-Uni, Allemagne, USA	Description de familles avec diabète précoce et maladie rénale, porteuse d'une mutation HNF1B et lien physiopathologique entre HNF1B et développement rénal	Etude descriptive de cas	6 patients issus de familles différentes avec diabète de survenue précoce (entre 12 et 28 ans) et atteinte rénale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Séquençage du gène HNF1B</li> <li>- HGPO avec dosage de la glycémie et de l'insulinémie à 0, 30, 60, 90 et 120 minutes</li> <li>Dosage pro-insuline et peptide C à jeun</li> <li>Recherche d'anticorps anti-ilots</li> <li>- Mesures sériques de natrémie, kaliémie, urée, créatinine, calcémie, cholestérol, et parathormone (PTH)</li> <li>Urines de 24h pour mesure de la clairance de la créatinine et du débit de</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- nouvelle mutation présente dans l'exon 4 (P328L329fsdelCCTCT) de HNF1B chez 1 patiente (II-2) qui crée un décalage du cadre de lecture</li> <li>- mutation apparue <i>de novo</i> sur un chromosome paternel</li> <li>- la patiente a subi une interruption de grossesse pour son 1<sup>er</sup> enfant à 17 SA pour gros reins kystiques chez le fœtus (III-1), le diagnostic de diabète a été posé durant sa 2<sup>ème</sup> grossesse à 37SA</li> <li>- son 2<sup>ème</sup> enfant (III-2) est né à 39SA, découverte anténatale de rein droit multikystique</li> <li>- II-2 et III-2 avaient une IRC (DFG à 66 et 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup> respectivement)</li> <li>- III-2 avait une hyperparathyroïdie et une hypercalcémie</li> <li>- II-2 : reins de taille normale, présence de 3 petits kystes dans les reins ; III-2 : dysplasie multikystique du rein droit et dysplasie rénale gauche avec perte de la différenciation cortico-médullaire</li> <li>- HGPO (II-2) : sécrétion d'insuline comparable à des sujets sains, mais hyperglycémie marquée, pas d'augmentation de proinsuline ; dysfonction cellules β-pancréatiques</li> <li>- III-1 (fœtus) : très gros reins, kystes</li> </ul>

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
				protéinurie Dosage du rétinol-binding protéine (RBP)  - Echographie rénale		jusqu'à 0.3 cm de diamètre dans tout le parenchyme, pas de différenciation corticomédullaire, voies urinaires présentes mais de petite taille ; histologie rénale : pas de néphrogenèse normale, parenchyme rénal remplacé par des kystes, rares tubules primitifs et glomérules kystiques
Bellanné-Chantelot C. et al, 2004 (7) France	Décrire les caractéristiques cliniques et génétiques de 20 patients issus de 8 familles avec nouvelles mutations de HNF1B	Etude descriptive multicentrique	patients avec diabète diagnostiqué avant 40 ans et maladie rénale sans diabète, indépendamment de leur histoire familiale de diabète (ou non) et leurs descendants	Caractéristiques du diabète, des anomalies rénales (structurelles et fonction rénale), anomalies du tractus génital, du pancréas, fonction pancréatique exocrine et sécrétion d'insuline, tests hépatiques		20 patients (13 H, 7 F) Mutation HNF1B chez 8 patients/20 Mutation héritée dans 5 cas/8 Aucune des 8 mutations n'avait déjà été décrite, toutes sont localisées dans les domaines de liaison à l'ADN  les 8 patients avec mutation et 2 de leurs descendants étaient diabétiques 5 patients étaient symptomatiques au diagnostic et les 5 autres ont été diagnostiqués sur mesure systématique de la glycémie Les caractéristiques du diabète correspondaient à un défaut d'insulinosécrétion avec sécrétion d'insuline résiduelle détectable chez tous les patients Atrophie pancréatique chez 5/6 patients Insuffisance pancréatique exocrine infraclinique chez 6/7 patients (aucun n'était symptomatique) Manifestations rénales retrouvées chez

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>tous les patients et 4/5 de leurs descendants ; diagnostic de la maladie rénale chez les patients à un âge moyen de 18 à 41 ans</p> <p>Tous avaient des anomalies morphologiques rénales et une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de 29 à 77 mL/min).</p> <p>Aucun cas de glomérulosclérose diabétique aux biopsies</p> <p>Diagnostic de maladie rénale chez les descendants : 1 cas à 34 ans et les 3 autres sur l'échographie anténatale</p> <p>Anomalies du tractus génital chez 5 patients</p> <p>Anomalies des enzymes hépatiques (jusqu'à 10 fois la norme) chez 7 patients et 4 de leurs descendants avec albuminémie, et tests de coagulation normaux et imageries hépatiques normales</p> <p>1 patient a développé 2 cancers (ovarien et rénal chromophile)</p>
Pearson EL. et al, 2004 (8) Royaume-Uni	Comparer le fonctionnement des cellules $\beta$ pancréatiques et le niveau d'insulinorésistance entre des patients avec mutations de HNF1A, de HNF1B, avec diabète de type II et des patients contrôles		10 patients avec mutation de HNF1B	- Tests de jeûne chez 8 patients avec mutation HNF1B comparés avec 32 patients avec mutation HNF1A et 32 contrôles sains - Test de		<p>- concentration d'insuline à jeûn chez les patients HNF1B : 2.5 fois plus élevée que chez les patients HNF1A (<math>p = 0.004</math>) et 1.8 fois plus par rapport aux contrôles (<math>p = 0.035</math>)</p> <p>- sensibilité à l'insuline (test HOMA, homéostasie model assessment) chez les patients HNF1B : 2.4 fois plus basse que chez les patients HNF1A (<math>p = 0.001</math>) et 2.2 fois plus basse par rapport</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				tolérance au glucose intraveineux par Tolbutamide chez 5 patients avec mutation HNF1B comparés avec 10 patients avec mutation HNF1A et 10 diabétiques de type 2		<p>aux contrôles (p = 0.002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fonctionnement des cellules <math>\beta</math> : significativement réduit chez les patients HNF1A (p &lt; 0.001), mais identique entre les patients HNF1B et les contrôles (p = 0.112) et entre les patients HNF1B et HNF1A (p = 0.183)</li> <li>- Taux de HDL cholestérol : plus bas chez les patients HNF1B vs HNF1A (p = 0.009) et vs contrôles (p = 0.035)</li> <li>- Taux de Triglycérides : plus haut chez les patients HNF1B vs HNF1A (p = 0.015) et vs contrôles (p &lt; 0.001)</li> <li>- patients HNF1B : réponses cellulaires identiques au Tolbutamide et au glucose que celles des diabétiques de type 2</li> <li>- patients HNF1A : réponse au Tolbutamide considérablement diminuée par rapport à la réponse au glucose (p = 0.002).</li> </ul> <p>=&gt; patients HNF1B et HNF1A ont un phénotype du diabète différent et HNF1B et HNF1A ont probablement un rôle différent dans le maintien de l'homéostasie du glucose</p>
Yorifuji T. et al, 2004 (9) Japon	Description du cas de 2 enfants d'une même fratrie porteurs d'une mutation HNF1B avec des phénotypes différents	Etude descriptive de cas	2 frères et sœurs nés au Japon d'un couple non apparenté en bonne santé pas d'antécédent	Séquençage du gène HNF1B  Génération d'un plasmide porteur		<u>Patient 1</u> : fille née à 39SA avec petit poids de naissance pour l'âge, diagnostic du diabète à 15 jours de vie sur une acidocétose diabétique, fonction rénale normale, petit rein droit avec 2



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			familial de diabète	de la mutation identifiée		<p>petits kystes et rein gauche normal</p> <p><u>Patient 2</u> : jeune frère, né à 39SA, tachypnée à la naissance, IRC à la naissance, au stade terminal à 2 ans de vie, rein gauche multikystique et rein droit hyperéchogène multikystique, pas de diabète</p> <p>Mutation S148W (C443G) dans l'exon 2 localisé dans le domaine pseudo-POU du gène HNF1B</p> <p>Issue d'un mosaïcisme germlinal maternel</p> <p>Mutation perte de fonction et probable effet dominant négatif de la mutation</p>
Edghill EL. et al, 2006 (10) Royaume-Uni	Tenter de déterminer le rôle des mutations de HNF1B dans la survenue du diabète néonatal et leur impact sur la croissance fœtale		<p>Patients avec diabète néonatal (diagnostic &lt; 6 mois) permanent ou transitoire</p> <p>Autres étiologies génétiques du diabète connues négatives</p>	<p>Séquençage du gène HNF1B dans une cohorte internationale de patients avec diabète néonatal</p> <p>Autre cohorte de patients avec mutation HNF1B (pas forcément diabétiques) : recueil du poids de naissance</p>		<p>27 patients</p> <p><u>1 patient (garçon) porteur d'une mutation (S148L) de HNF1B de novo</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- né à 40SA par césarienne (car siège)</li> <li>- poids de naissance : 1835g</li> <li>- hyperglycémie à J17 : ttt par insuline, arrêté après 6 jours</li> <li>- diabète diagnostiqué à 8 ans : reprise de l'insuline puis antidiabétique oral</li> <li>- insuffisance pancréatique exocrine (stéatorrhée) et atrophie pancréatique marquée avec qqs calcifications de la tête du pancréas (11 ans)</li> <li>- dyplasie rénale à la naissance, hypotrophie rénale à 6 ans, sans kyste</li> <li>- élévation isolée des <math>\gamma</math>-GT à 1 mois</li> </ul>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p><u>Enfants porteurs de mutation HNF1B</u> (21, seuls 2 avec un diabète) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- petit poids de naissance : médiane à 2.7kg (1.8 – 4.6), sans lien avec une prématurité</li> <li>- croissance intra-utérine réduite chez les enfants nés de mère non porteuses de la mutation, 69 % étaient petits pour l'âge gestationnel</li> </ul>
Ulinski T. et al, 2006 (11) France	Description d'une cohorte de patients avec anomalies morphologiques rénales détectées in utéro ou en post-natal	Etude de cohorte, descriptive multicentrique	80 enfants (27 filles) avec anomalies rénales structurelles détectées <i>in utero</i> par échographie anténatale ou en post-natal, soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dysplasie multikystique unilatérale</li> <li>- reins kystiques uni- ou bilatéral</li> <li>- hypo/dysplasie rénale uni- ou bilatérale sans kyste</li> <li>- rein unique</li> </ul>	- Echographie rénale avec analyse : kystes rénaux, hyperéchogénicité, hypoplasie et dilatations - après 3 mois de vie : dosage de la créatininémie et mesure du DFG (formule de schwartz) - mesure de la GAJ, ALAT ASAT - analyses moléculaires par PCR quantitative et séquençage		<p>80 patients (77 patients et 3 issus de leur fratrie)</p> <p>Age médian du diagnostic d'anomalie rénale (échographie) : 0.2 ans (0-14)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40% patients (32/80) : dysplasie multikystique unilatérale, dont 16 avaient une anomalie rénale controlatérale (kystes, hypo/dysplasie)</li> <li>- 25 patients/80 : maladie rénale kystique isolée, dont 17 avaient des kystes bilatéraux</li> <li>- 17/80 (21%) : hypoplasie rénale bilatérale et/ou dysplasie, dont 11 avaient les 2, 4 avaient une hypoplasie isolée et 2 une dysplasie isolée</li> <li>- 6/80 (7.5%) : rein unique</li> </ul> <p>Mutation de HNF1B : 25 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 des 32 patients (25%) avec dysplasie multikystique, 13 des 25 patients (52%) avec kystes rénaux isolés, 4 des 17 patients (21%) avec hypo/dysplasie rénale ; aucune mutation</li> </ul>

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>chez les patients avec rein unique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- principale anomalie : délétion complète du gène (16 patients)</li> <li>- génotypage des parents de 17 patients : mutation survenue de novo dans 9 cas (dont 7 délétions)</li> </ul> <p>Le phénotype « kystes rénaux corticaux bilatéraux » était associé de façon significative avec une anomalie HNF1B (<math>p &lt; 0.0001</math>) et les microkystes étaient plus fréquemment observés dans le cas d'anomalies HNF1B (<math>p &lt; 0.01</math>)</p> <p>L'hyperéchogénicité, quand elle est bilatérale, est associée aux anomalies HNF1B (<math>p &lt; 0.005</math>). De façon générale, les anomalies bilatérales quelle qu'elles soient étaient une caractéristique des patients avec anomalies HNF1B (<math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>Insuffisance rénale (DFG <math>&lt; 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>) : 40% des patients avec anomalie HNF1B (même proportion dans la population sans anomalie HNF1B),</p> <p>Pas de différence significative dans la fonction rénale ou la sévérité des anomalies morphologiques rénales entre les patients avec une délétion de HNF1B et ceux avec une mutation ponctuelle.</p>
Decramer S. et al, 2007	Etudier l'implication des anomalies de HNF1B dans	Etude descriptive de cohorte	62 nouveau-nés et fœtus avec diagnostic	- Echographie rénale : kystes		62 patients, 56 familles différentes - 12 patients avec polykystose rénale

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(12) France	une population de 62 nouveau-nés ou fœtus avec diagnostic anténatal de reins hyperéchogènes bilatéraux	monocentrique	anténatal de reins hyperéchogènes bilatéraux Quelles que soient les circonstances de découverte (dépistage d'une maladie familiale connue ou suivi de routine)	rénaux (corticaux ou médullaires, micro-ou macrokystes), hyperéchogénicité, hypoplasie, dilatation du bassinet, et autres anomalies structurelles  - patients avec anomalie de HNF1B et après 3 mois de vie : mesure de la créatininémie, DFG (formule de Schwartz), ASAT, ALAT, $\gamma$ -GT, GAJ, uricémie, bilan lipidique, enzymes pancréatiques, insulinémie, HbA1c)  -analyses moléculaires par PCR quantitative et séquençage		(PKR) autosomique récessive, 8 PKR autosomique dominante, 10 autres diagnostics, 4 tubulopathies, 28 sans diagnostic Parmi ces 28 : test moléculaire de HNF1B chez 25 patients - 16 patients et 2 issus de leur fratrie avaient des anomalies de HNF1B (= plus d'un quart de la cohorte) dont 15 avec délétion complète du gène - mutation <i>de novo</i> dans 7 cas/12  <u>Imageries rénales pré-natales</u> (pour HNF1B) : âge médian de détection des anomalies : $26 \pm 5.68$ semaines ; taille rénale normale excepté chez 2 enfants de la même fratrie (taille rénale augmentée (+3DS)) ; 11 patients/18 (61%) avaient des kystes rénaux => 2 types de phénotypes : reins hyperéchogènes bilatéraux de taille normale avec ou sans microkystes corticaux ET rein hyperéchogène unilatéral de taille normale avec hypertrophie rénale controlatérale et macrokystes  <u>Imageries post-natales</u> : tous les patients sauf 1 développent des kystes dans la 1 <sup>ère</sup> année de vie ; parmi les 7 patients sans kyste en anténatal, tous sauf 1 développent des kystes ; diminution de la croissance rénale.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Fonction rénale au dernier suivi : 7 patients ont une fonction rénale préservée, 8 une IRC modérée (DFG &lt; 70 et ≥ 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), 3 une IRC sévère (DFG &lt; 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</p> <p>=&gt; la délétion du gène HNF1B est la plus fréquente cause de diagnostic anténatal de reins hyperéchogènes</p>
Edghill EL. et al, 2008 (13) Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- développer un test MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) pour <i>HNF1B</i></li> <li>- tester des patients avec maladie rénale indéterminée avec séquençage direct du gène négatif</li> <li>- décrire le phénotype rénal et extra-rénal des patients porteurs de délétion <i>HNF1B</i></li> </ul>	Etude monocentrique descriptive	<p>Patients avec maladie rénale indéterminée (avec ou sans diabète)</p> <p>Avec séquençage direct du gène <i>HNF1B</i> négatif</p>	Mise au point d'une MLPA avec 9 sondes exon spécifiques de <i>HNF1B</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- nouvelle MLPA mise au point et validée avec 1 patient porteur d'une délétion complète du gène</li> <li>- 151 patients testés -&gt; 133 analysables</li> <li>- 15/133 (11%) : délétion hétérozygote complète du gène</li> <li>- 7 familles disponibles pour analyses : 3 délétions avec transmission verticale, 4 apparues de novo</li> <li>- taille de la région délétée minimale : 1.2Mb ; dans 1 famille, la taille de la délétion va de ≥ 1.2Mb à ≥ 2.3Mb</li> <li>- phénotype des patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>* manifestation rénale la plus fréquente : kystes rénaux (87%), unilatéraux chez 1 patient, gros rein unique kystique chez 1 patient, 3 patients avec des kystes glomérulaires à l'histologie, cas de dysplasie kystique anténatale</li> <li>* diabète présent dans 10/15 (66%), 3/10 avec antécédent familiale de diabète au 1<sup>er</sup> degré ; âge moyen au diagnostic de diabète de 17 ans (6-37)</li> </ul> </li> </ul>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						* 3 patients avec malformations utérines * aucune maladie hépatique clinique mais 5 patients avaient des anomalies biologiques hépatiques
Haldorsen IS. et al, 2008 (14) Norvège	Déterminer la fonction pancréatique exocrine et la structure du pancréas de patients porteurs de mutations HNF1B		2 familles avec identification d'une mutation HNF1B	Mesure de l'élastase fécale et dosage sanguin des vitamines liposolubles  Structure du pancréas : scanner et cholangiopancréatographie par résonance magnétique		<u>Famille 1</u> (mutation R137_K161del) - patient 1 : intolérance au glucose à 15 ans, IRC, protéinurie, petits reins avec kystes - patient 2 (mère) : diabète à 22 ans, contrôlé sous régime, transplantée rénale - patient 3 (grand-mère) : diabète à 52 ans sous ADO, IRC sévère, protéinurie, petits reins kystiques <u>Famille 2</u> (mutation F148L) - proband : IRC à la naissance, stabilisée, polyuro-polydyspie à 6 ans, avec glycémie à jeun, insulinémie, HbA1c et HGPO normales, microalbuminurie, troubles de la concentration des urines, petits reins hyperéchogènes et kystiques - père (porteur de la mutation) : diabète étiqueté de type 1 à 14 ans, sous insuline, IRC et protéinurie à 36 ans, petit rein droit et reins hyperéchogènes et kystiques, augmentation des enzymes hépatiques et de l'amylase  Les 5 patients avaient une diminution de l'élastase fécale, 3 avaient une carence

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						en vitamine D et 2 en vitamine E Les 5 patients avaient une agénésie du pancréas dorsal, la tête du pancréas était discrètement atrophiée chez tous les patients mais avec un signal normal au scanner, pas d'anomalie des canaux pancréatiques de la tête du pancréas mais canaux accessoires et dorsaux non visualisés en rapport avec l'agénésie du pancréas dorsal
Adalat S. et al, 2009 (15) Royaume-Uni	Description rétrospective du phénotype de patients pédiatriques avec mutation de <i>HNF1B</i> et anomalies malformatives rénales à partir d'un cas index présentant une hypomagnésémie et tétanie	Etude monocentrique descriptive rétrospective	Cas index : patient de 13 ans avec délétion du gène <i>HNF1B</i> et manifestations rénales présentant une hypomagnésémie  Cohorte : patients pédiatriques avec anomalies malformatives rénales (91 patients)	Comparaison du métabolisme du Mg dans la cohorte, entre les patients avec mutation <i>HNF1B</i> ( <i>mut+</i> ), au nombre de 21 patients et sans mutation ( <i>mut-</i> )	Magnésium sanguin et urinaire entre les 2 groupes, comparaison des autres atteintes phénotypiques associées à <i>HNF1B</i>	<u>Cas index</u> : - reins hyperéchogènes en anténatal et DMK à gauche - paresthésies et tétanie : hypocalcémie avec hypocalciurie et hypomagnésémie à 1.58 mg/dL, avec FEMg à 9.5% - délétion <i>HNF1B</i> - sœur et père avec hypoMg <u>Cohorte</u> : - délétion <i>HNF1B</i> dans 57% - hypoMg : 44% des <i>mut+</i> vs 2% des <i>mut-</i> - hypermagnésurie chez tous les patients avec hypoMg, avec FEMg médian à 6.5%, avec hypocalciurie Activation du gène <i>FXRD2</i> (dont la mutation entraîne hypomagnésémie hypocalciurie génétique) par <i>HNF1B</i>
Oram RA. et al, 2010 (16) Royaume-	Rôle des anomalies du gène <i>HNF1B</i> dans une cohorte de patientes		108 femmes porteuses d'anomalies	Description des anomalies utérines et		Une délétion complète du gène ou un variant pathogène hétérozygote était retrouvé chez 8% de la cohorte et 18%

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Uni	porteuses d'anomalies utérines congénitales		morphologiques utérines avec ou sans anomalies rénales structurelles	rénales associées, avec une imagerie abdominale Génotypage du gène <i>HNF1B</i> ± analyses biologiques (fonction rénale, hépatique, magnésémie, glycémie)		des patientes avec anomalies utérines et rénales Aucune mutation identifiée chez les patientes avec anomalies utérines isolées La malformation utérine la + fréquente était un utérus bicorne dans 33% des cas
Heidet L. et al, 2010 (17) France	Déterminer l'importance des mutations <i>HNF1B</i> dans une population de patients avec phénotype rénal variable	Etude rétrospective de cohorte	377 patients (271 enfants, 57 adultes et 49 fœtus) Reins hyperéchogènes, kystes rénaux uni- ou bilatéraux, agénésie rénale, hypoplasie rénale, dysplasie multikystique, néphropathie tubulo-interstitielle hyperuricémique			Taux de détection d'un variant pathogène de 19.9% dans la cohorte Délétion complète du gène dans 42 cas Phénotype prénatal associé à <i>HNF1B</i> le plus fréquent : reins hyperéchogènes bilatéraux (34 sur 56 cas décrits) 19 patients porteurs d'une mutation <i>HNF1B</i> n'avaient pas d'échographie prénatale disponible ; 10 étaient diagnostiqués à l'âge adulte ; phénotype rénal très variable en intra- et inter-familial Pas de corrélation génotype-phénotype
Emmanuelli V. et al, 2010 (18) France	Évaluer la pertinence de l'échographie anténatale pour le diagnostic étiologique et pronostique des reins hyperéchogènes	Etude descriptive rétrospective monocentrique	17 patients avec diagnostic prénatal de reins hyperéchogènes (échogénicité supérieure à celle du foie ou de la rate)	Analyse de l'échogénicité rénale, la taille rénale, la quantité de liquide amniotique		- 17 patients : 9 PKR autosomique récessives, 3 PKR autosomique dominantes, 2 syndromes de Bardet-Biedl, 3 cas de néphromégalie et d'hyperéchogénicité transitoires - âge gestationnel moyen au diagnostic : 27,5±5,6 SA (21—37) ; taille



<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
			Seuls les cas avec anomalie rénale bilatérale ont été inclus	recueil des éléments : histoire familiale, l'âge gestationnel au diagnostic, taille des reins, quantité de liquide amniotique et éventuel dosage de la $\beta 2$ microglobuline sérique foetale.  Evaluation postnatale : surveillance de la PA et de la fonction rénale, échographie rénale et conseil génétique éventuel		moyenne des reins de $5,2 \pm 2,8$ D.S. (1,5—10,5), (médiane à 4 D.S.) - caractère hyperéchogène du parenchyme rénal : homogène dans la majorité des cas, un aspect échographique inhabituel dans 2 cas avec hyperéchogénicité rénale prédominante au niveau des tiges calicielles. - Quantité de liquide amniotique : normale dans 9 cas, 8 présentaient un oligoamnios. => Aucun critère échographique anténatal spécifique pour orienter l'étiologie. - Issues de grossesses : 5 interruptions médicales de grossesse (IMG) et 12 naissances vivantes dont 1 décès néonatal au 10 <sup>ème</sup> jour de vie pour IRC sévère dans le groupe PKR.  => Des reins supérieurs à +4 D.S. étaient associés à un pronostic plus défavorable par rapport à des reins inférieurs ou égaux à +4 D.S. => L'association d'un oligoamnios et de reins de taille > à +4 D.S. était de mauvais pronostic

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Faguer S. et al, 2011 (19) France, Belgique	Décrire la présentation clinique, les anomalies moléculaires et l'évolution de 27 patients adultes avec néphropathie liée à HNF1B	Etude multicentrique rétrospective descriptive	Patients recrutés dans 4 centres (3 en France, 1 en Belgique) Critères d'inclusion : ≥ 16 ans, test génétique positif de HNF1B Dans 20 familles : 35 individus avec une maladie liée à HNF1B dont 27 adultes, 8 descendants âgés de moins de 16 ans	Génétique : qPCR multiplex de petits fragments puis séquençage direct des 9 exons du gène HNF1B  Clinique : Mesure de la PA BU, créatininémie avec mesure du DFG (formule MDRD), kaliémie, magnésémie Imageries rénales et voies génitales : échographie, scanner, IRM		27 adultes (14H, 13F) 55% : délétion complète du gène ; 45% de mutation ponctuelle Mutation <i>de novo</i> dans 50 % (43% de délétion complète, 57% de mutation ponctuelle) <u>Phénotype clinique</u> (âge médian de recueil de données de 35 ans) : - 4 patients asymptomatiques au dépistage (entre 21 et 46 ans) - 23 autres : le 1 <sup>er</sup> symptôme était rénal dans 61% des cas, le diabète de type 2 dans 9 %, malformations du tractus génital dans 18% et anomalies biologiques hépatiques dans 12% <u>Atteintes rénales</u> : 14 patients avec atteintes rénales au diagnostic : anomalies prénatales (6 cas), dans l'enfance (4 cas) et chez l'adulte (4 cas) 27 patients de la cohorte suivis 5.5 ans - pas d'hématurie, 20 patients sans protéinurie, 7 avec protéinurie faible (< 1g/L) ; 2 patients hypertendus - 15 patients (62%) : hypokaliémie ou hypomagnésémie (par perte rénale) ; prévalence identique entre patients avec délétion et ceux avec mutation ponctuelle ; 2 patients : tubulopathie proximale et distale - imagerie rénale disponible dans 89% :

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>4 principaux groupes :</p> <p>1) reins normaux (sans kyste) : 12%</p> <p>2) rein unique : 21%</p> <p>3) kystes rénaux : 62%, le plus souvent ≤ 5 kystes corticaux ou médullaires/ rein</p> <p>4) anomalies rénales et des voies urinaires (16%) : néphrocalcinose, lithiases, hydronéphrose, reflux</p> <p>- taille rénale : normale (61%), diminuée (30%), très augmentée (9%, 2 jumeaux homozygotes)</p> <p>- DFG médian à la fin du suivi à 38 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (0 à 100) ; 2 patients étaient MRC stade 1, 4 MRC 2, 9 MRC 3, 6 MRC 4 ; 4 patients progressent vers l'IRC terminale ; déclin médian annuel du DFG faible (-2.45 mL/min/an)</p> <p>- pronostic rénal indépendant de l'anomalie HNF1B (délétion ou mutation ponctuelle)</p> <p><u>Atteintes extra-rénales :</u></p> <p>- 13 patients diabétiques (48%)</p> <p>- hypoplasie pancréatique (33%)</p> <p>- anomalies enzymes hépatiques (40%)</p> <p>- malformations tractus génital (F et H) (45%)</p> <p>- retard mental léger à modéré (11%)</p>
Poitou C. et al, 2012 (20) France	Description des caractéristiques cliniques et néphrologiques des patients avec MODY3 et	Etude descriptive rétrospective monocentrique	Sur 7 ans, 50 patients inscrits sur liste avec possible diabète monogénique + 1	Recherche de mutation HNF1A et HNF1B		4 patients HNF1A et 8 HNF1B (39 autres patients n'avaient pas de mutation HNF1A ou HNF1B)

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
	RCAD (Renal Cyst and Diabetes syndrome) sur liste d'attente pour une transplantation, et description de l'évolution de la transplantation rénale (TR), pancréatique (TP) ou rein-pancréas simultanée (TRP) chez 6 patients avec MODY3 ou RCAD		<p>patient non diabétique avec néphropathie familiale et diabète familial</p> <p>6 cas de patients transplantés rénaux, ou pancréatiques ou réno-pancréatiques</p>			<p><u>Patients avec RCAD</u> (n = 8) : diagnostic à <math>48 \pm 14</math> ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diabète : 2 patients sans histoire familiale de diabète, âge moyen au diagnostic : <math>30 \pm 14</math> ans, IMC moyen au diagnostic : <math>21 \pm 3</math> (kg/m<sup>2</sup>) (plus bas significativement que les MODY3 et les autres patients screenés et négatifs <math>p &lt; 0.05</math>), 1 patient non diabétique mais avec IRC terminale et histoire familiale de kystes rénaux et diabète</li> <li>- atteinte rénale : 3 avaient une histoire familiale d'IRC, 3 avaient des kystes rénaux et 3 une dysplasie rénale, 4/8 patients sans kyste ni dysplasie (1 NTIC à la biopsie et 1 néphropathie diabétique prouvée), 3 patients développent une IRC terminale avec un délai moyen de <math>34 \pm 16</math> ans</li> <li>- manifestations extra-rénales : 4 patients avec augmentation des enzymes hépatiques, 2 cas de pancréatites inexplicées</li> </ul> <p><u>Patients avec MODY3</u> (n = 4) : âge médian de <math>49 \pm 7</math> ans</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diabète : les 4 patients, avec âge au diagnostic de <math>23 \pm 7</math> ans, tous avaient une histoire familiale de diabète, IMC moyen au diagnostic <math>27 \pm 7</math> (kg/m<sup>2</sup>), plus élevé significativement que les patients RCAD et diabétiques de type 1</li> <li>- atteinte rénale : tous les patients</li> </ul>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						avaient un diagnostic suspecté de néphropathie diabétique dont 1 prouvé histologiquement, pas de kyste, IRC terminale $27 \pm 3$ ans après le diagnostic de diabète, à un âge moyen de $48 \pm 3$ ans <u>Transplantation</u> : 6 patients/12 dont 3 TRP, 1 TR puis TP 4 mois après et 2 TR
Edghill EL et al, 2013 (21) Royaume-Uni	Déterminer la prévalence de la délétion du gène <i>HNF1B</i> dans une population de patients diabétiques sans maladie rénale	Etude monocentrique descriptive	Patients avec diabète diagnostiqué < 45 ans Pas de mutation MODY identifiée en séquençage Pas de maladie rénale identifiée Avec antécédents familiaux de diabète (92% des patients avaient au moins 1 apparenté diabétique) Patients obèses exclus	2 étapes : - amplification par PCR de 2 fragments polymorphiques de l'ADN (dans intron 4 et intron 8 de HNF1B) - pour patients homozygotes pour ces 2 marqueurs : MPLA avec sondes pour les 9 exons de HNF1B et autres gènes MODY (HNF1A, GCK, HNF4A)  Imageries rénales et mesure de la		461 patients (42% H) avec diagnostic du diabète entre 1 et 45 ans 124 patients étaient homozygotes pour les 2 marqueurs utilisés => MLPA : - 1 avait une délétion des exons 3 et 4 de HNF4A - 3 avaient une délétion hétérozygote des exons 1 à 9 de HNF1B, tous avaient un parent ou enfant avec un diabète diagnostiqué avant 25 ans ; les 3 enfants diabétiques d'un des patients (famille DUK89) avaient effectivement hérité de la délétion HNF1B, <u>Phénotype des 6 patients avec la délétion HNF1B</u> : - âge médian du diabète : 17 ans (10-25), 5 sous insuline au moment de l'étude - 2 sur 4 (famille DUK89) : 1 kyste rénal isolé ; patient DUK1523 : rein en fer à cheval - fonction rénale normale, sauf chez 1 patient (famille DUK89) avec une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				créatininémie pour les patients avec délétion		créatininémie légèrement élevée - patient DUK1109 : microalbuminurie
Madariaga L. et al, 2013 (22) France	Analyse des gènes <i>HNF1B</i> et <i>PAX2</i> dans une cohorte de fœtus avec diagnostic prénatal de CAKUT (Congenital abnormalities of kidney and Urinary Tract) sévère	Etude rétrospective monocentrique	103 fœtus de 91 familles non liées, Présentant des anomalies rénales sévères isolées en échographie anténatale	Fonction rénale fœtale et pronostic rénal évalués avec des données échographiques (volume de liquide amniotique, taille rénale, épaisseur du parenchyme, échogénéicité et différenciation) ± dosage de $\beta 2$ microglobuline fœtale sérique et/ou dans les urines  Autopsie en cas d'IMG  Analyses moléculaires des gènes <i>HNF1B</i> et <i>PAX2</i>		103 cas de fœtus avec anomalie CAKUT sévère isolée ayant conduit à une IMG (en moyenne à 21 SA) 95 cas : oligoamnios ou anamnios $\beta 2$ microglobuline fœtale sérique mesurée dans 8 cas et élevée significativement dans 7 cas néphromégalie (> +4DS) chez 13 fœtus (10 cas : macrokystes, 3 cas : gros reins hyperéchogènes) anomalies extra-rénales (non visibles en échographie) : anomalies génitales (17 filles, 4 garçons), hépatiques (4 cas), cardiaques (4), pancréatiques (14), 2 cas de dysplasie rétinienne. Histoire familiale de CAKUT recherchée dans 56 familles et positive dans 30 (1 <sup>er</sup> ou second degré) <u>Mutations HNF1B</u> : 91 fœtus issus de 90 familles testés → 12 cas issus de 11 familles (mutation héritée dans 6cas/9 et <i>de novo</i> dans 3/9) - Reins hyperéchogènes bilatéraux (5 cas), reins kystiques bilatéraux (2), rein kystique unilatéral avec hyperéchogénéicité controlatérale (1), dysplasie rénale multikystique (4) - taille rénale : inconnue (1), normale ou modérément augmentée (5) et très augmentée (6)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- malformation urologique associée (3)</li> <li>- volume de liquide amniotique : normal (2), oligo/anamnios (8)</li> <li>- <math>\beta</math>2 microglobuline fœtale sérique mesurée dans 3 cas et élevée chez tous</li> <li>- anomalies extra-rénales (6) : hypoplasie pancréatique (2), agénésie pancréatique partielle (1), et totale (2), anomalies génitales (2)</li> </ul> Mutations PAX2 : 4 fœtus
Body-Bechou D. et al, 2014 (23) France	Description du phénotype pancréatique et rénal chez 3 fœtus porteurs d'une anomalie de HNF1B	Case report	3 fœtus			<p><u>Cas 1</u> : F de 25 ans, 4<sup>ème</sup> grossesse, échographie à 22 SA : gros reins hyperéchogènes bilatéraux (+2DS) sans différenciation corticomédullaire, pieds bots bilatéraux ; pas d'anomalie du liquide amniotique, augmentation du taux de <math>\beta</math>2 microglobuline sérique fœtale ; IMG à 30 SA : autopsie confirme la dysplasie kystique rénale bilatérale + agénésie pancréatique ; découverte d'une mutation dans l'exon 4 de HNF1B (c.840delC-p.P280fs326X) survenue <i>de novo</i></p> <p><u>Cas 2</u> : F de 23 ans, 3<sup>ème</sup> grossesse, échographie à 22 SA : 2 gros reins (+2SD) hyperéchogènes, polykystiques sans différenciation corticomédullaire, oligohydramnios [père porteur d'une IRC avec syndrome de la jonction et kystes pancréatique] ; IMG à 22SA + 3j : autopsie confirme la dysplasie kystique rénale bilatérale + agénésie pancréatique ; découverte d'une</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						délétion des exons 5 à 9 du gène HNF1B héritée du père <u>Cas 3</u> : F de 31 ans, échographie à 22 SA : dysplasie rénale multikystique, liquide amniotique normal, avec une différenciation corticomédullaire et oligohydramnios sévère, augmentation du taux de $\beta 2$ microglobuline sérique fœtale ; IMG à 35 SA : autopsie confirme la dysplasie kystique rénale bilatérale + hypoplasie pancréatique ; découverte d'une mutation dans l'exon 4 de HNF1B (c.827G>A-p.R276Q), survenue <i>de novo</i>
Clissold RL et al, 2016 (24) Royaume-Uni	Comparaison du phénotype neurodéveloppemental de patients avec délétion 17q12 du gène HNF1B ou mutation dans le gène, relations génotype-phénotype	Etude comparative de 2 populations de patients avec anomalie du gène <i>HNF1B</i>	Patients avec mutation intragénique de HNF1B ou délétion 17q12 des avec anomalies rénales ou un diabète, et âgés de $\geq 4$ ans	-questionnaire « points forts-points faibles » (SDQ) -test de QA -test de QI		47% de patients avec mutation intragénique et 53% avec délétion de HNF1B plus de problèmes de comportement et dans les relations aux autres dans le groupe « délétion » 40% des patients avec délétion ont un diagnostic de TDAH, TSA ou difficultés d'apprentissage Délétion 17q12 associée à des traits autistiques (QA 43% vs 29% groupe « mutation ») Pas de différence sur le QI
Gondra L et al, 2016 (25) France	Description de 7 fœtus issus de 6 familles différentes, porteurs de mutations HNF1B et présentant un	Etude descriptive de cas multicentrique	7 fœtus issus de 6 familles différentes  Diagnostic de mutation HNF1B			Hydramnios entre 22 et 31 SA - 1 cas : mort fœtale in utero à 22 SA : dysplasie bilatérale avec microkystes tubulaires et glomérulaires à l'histologie rénale



<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
	polyhydramnios au 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.		Diagnostic de polyhydramnios  Mère non diabétiques			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 cas : amnioréduction à 32 SA, présence dans le liquide d'une augmentation des <math>\gamma</math>-GT, <math>\alpha</math>-foetoprotéine et quantité de protéines <math>\Leftrightarrow</math> atrésie œsophagienne ; IRM fœtale : une dysplasie multikystique du rein droit comprimant le tractus digestif, et rein gauche microkystique ; dysplasie rénale, hypoplasie corticale avec kystes glomérulaires, collapsus du flocculus et fibrose intense en histologie ; interruption de grossesse à 32 SA</li> <li>- 2 patients nés prématurément à 28 et 32 SA</li> <li>- phénotype rénal : 4 cas avec reins hyperéchogènes de taille normale ou modérément augmentée, 1 cas avec petits reins hyperéchogènes, 1 cas avec reins hyperéchogènes asymétriques avec microkystes corticaux unilatéraux, 1 cas avec néphromégalie unilatérale (+10.5 SD) avec dysplasie multikystique et rein controlatéral hyperéchogène de taille normale avec dilatation calicelle et microkystes corticaux</li> <li>- analyses sanguines et urinaires disponibles chez 2 patients : volume urinaire élevé avec perte de poids initiale, pertes urinaires de potassium et sodium nécessitant une rééquilibration hydro-électrolytique les 1ers jours de vie, 1 patient avait une hyponatrémie modérée et une hypokaliémie</li> </ul>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au dernier suivi : fonction rénale normale dans 4 cas et 1 patient avait une IRC légère</li> <li>- 1 patient avait une hypomagnésémie à 5 ans.</li> <li>- Toutes les mutations étaient de larges délétions de tout le gène HNF1B, apparues de novo dans 5 cas et héritée dans 1 cas</li> </ul>
Duval H. et al, 2016 (26) France, Monaco	Description des caractéristiques macro- et microscopiques de fœtus avec mutation HNF1B, de la fréquence, corrélations génotype/phénotype	Etude retrospective monocentrique descriptive	20 foetus avec mutations HNF1B	Histoire familiale de diabète et/ou de pathologie rénale, origine ethnique, consanguinité, données échographiques prénatales, âge gestationnel de l'IMG ou du décès, et les circonstances, sexe, caryotype, et $\beta$ 2Microglobulinémie fœtale		<p>20 autopsies de fœtus Âge gestationnel entre 16 et 40 SA (moyenne à 27). 1 cas mort-né, 19 IMG (pour oligohydramnios sévère et anomalies rénales et/ou augmentation de la <math>\beta</math>2 microglobuline fœtale sérique.</p> <p><u>Anomalies échographiques</u> (surtout au 2<sup>ème</sup> trimestre) : oligohydramnios (70%), kystes rénaux (83%), gros rein unilatéral (3 cas), gros rein bilatéral (9 cas), reins hyperéchogènes (44%), pas d'anomalie génitale ou pancréatique ou du tractus urinaire, pas d'autre anomalie détectée.</p> <p><u>Examen macroscopique</u> : pas de retard de croissance, anomalies suggestives d'un hydramnios (90%), agénésie rénale unilatérale (1 cas), hypoplasie rénale bilatérale (2 cas), gros reins unilatéral dans 2 cas et bilatéral dans 10 cas, aspect multikystique unilatéral dans 2 cas et bilatéral dans 12, kystes</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>corticaux chez tous ; anomalies du tractus urinaire (5 cas), du pancréas (15), gynécologiques (4 fœtus féminins)</p> <p><u>Examen microscopique</u> : reins glomérulokystiques avec kystes glomérulaires seuls (40%), dysplasie multikystique diffuse (35%), anomalies focales avec plages de rein préservé</p> <p><u>Anomalies HNF1B</u> : délétion complète dans 8 cas, partielle (exons 5-9) dans 1 cas, mutation ponctuelle dans 11 cas ; <i>de novo</i> dans 6 cas, pas de corrélation génotype/phénotype.</p>
Dubois-Laforgue D. et al, 2017 (27) France	Déterminer le rôle du gène <i>HNF1B</i> dans la déficience intellectuelle (DI), selon la présence d'une mutation dans le gène ou la délétion complète du gène	Etude comparative de 2 populations de patients avec anomalie du gène <i>HNF1B</i>	107 patients adultes avec diabète et porteurs d'anomalies dans le gène <i>HNF1B</i>	Evaluation de la DI et des troubles des apprentissages ± tests neurocognitifs (WAIS-III, Trail-making test, BEM 84, RCFT)		<p>DI chez 14% des patients + 9 patients avec troubles des apprentissages =&gt; Troubles cognitifs identifiés chez 22.4% des patients</p> <p>Fréquence de la DI plus importante dans ce groupe de patients vs dans la population générale ou chez les patients diabétiques d'un autre type, mais identique entre les 2 sous-groupes (mutation : 11%, délétion : 17%)</p>
Dubois-Laforgue D. et al, 2017 (28) France	Décrire le phénotype du diabète et des atteintes associées dans une cohorte adulte de patient avec mutation <i>HNF1B</i> , rapporter des données de suivi à long terme et tenter		201 patients inclus (154 familles) Patients adultes avec anomalie du gène <i>HNF1B</i> , découverte via une clinique compatible (diabète,	Données cliniques et biologiques à l'inclusion et aux données de suivi : - HTA,		<p>délétion <i>HNF1B</i> : 56%</p> <p>Diabète :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-chez 159 patients</li> <li>- Histoire familiale : 71%, évocatrice MODY dans 40%</li> <li>- Age de début &gt; 25 ans dans 57%</li> </ul>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	d'établir des corrélations génotype-phénotype		anomalies rénales ou autres atteintes compatibles avec maladie à HNF1B) ou via un cas familial	dyslipidémie, coronaropathie - DFGe (CKD-EPI) - rétinopathie, neuropathie		- symptômes dans 47%, 5% acidocétose - BMI < 25 dans 80% - HbA1c < 7% dans 32% et ≥ 13% dans 34% - neuropathie et/ou rétinopathie : 46/114 - ttt insulinique au dernier suivi : 79% Rein : - kystes rénaux : 73.5% - MRC 3-4 : 44% - ESRD : 21% Patients avec délétion ont une MRC moins sévère au diagnostic et au suivi qu'en cas de mutation ponctuelle
Clissold RL. et al, 2018 (29) Royaume-Uni	Déterminer le niveau d'atteinte pancréatique exocrine dans le cadre de mutations du gène HNF1B		Entre 01/2013 et 10/2015, 3 sites au RU Patients âgés de ≥ 4 ans avec présence de mutation dans le gène <i>HNF1B</i> (mutation ponctuelle ou délétion du gène) Atteinte rénale et/ou diabète Population contrôle « saine » âgée de 16 à 75 ans	Mesure de l'elastase fécale-1 chez les contrôles pour définir une concentration moyenne faible (2.5 percentile) Et mesure de l'elastase fécale-1 chez les patients en comparaison Recueil des symptômes cliniques notamment ceux		29 patients inclus vs 99 contrôles 2.5 <sup>ième</sup> percentile pour l'elastase fécale sur la population saine : 410µg/g de selles 62% des patients avaient une concentration en-dessous de cette valeur, dont 28% étaient au seuil d'insuff. pancréatique (soit 8 patients, dont 3 étaient symptomatiques) et 14% d'insuffisance sévère Hypoplasie pancréatique chez les patients avec elastase fécale faible

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				reliés à l'insuffisance pancréatique		
Erotokritou A. et al, 2018 (30) Allemagne	Cas d'un patient porteur d'une agénésie dorsale du pancréas (ADP) associée à une tumeur neuro-endocrine	Case report	1 cas de patient âgé de 71 ans avec ADP			H de 71 ans, originaire d'Afrique du nord, diabète apparu il y a 20 ans, insulinodépendant depuis 8 ans, HTA, symptômes abdominaux depuis 2 mois (météorisme, augmentation de volume abdominal); pas de tabagisme ni consommation d'alcool Biologie : anémie microcytaire, hyperuricémie, bilan hépatique et marqueurs tumoraux (ACE, CA19.9) normaux, lipasémie discrètement augmentée, élastase fécale normale Scanner : tumeur de la tête du pancréas, du processus inciné, 3 cm, bien délimitée, homogène ; absence de la queue et du corps pancréatiques Biopsie : caractéristiques d'une tumeur neuro-endocrine bien différenciée => résection : pT1, pN0
Laliève F. et al, 2019 (31) France	Description des résultats de tests neuropsychologiques appliqués à une population d'enfant porteurs d'une délétion ou d'un variant dans le gène <i>HNF1B</i> , associée à une atteinte rénale	Etude prospective de cohorte	Enfants présentant une atteinte rénale + diagnostic moléculaire d'anomalie génétique dans le gène <i>HNF1B</i> (délétion complète ou variant ponctuel)	Evaluation du niveau scolaire : Niveau scolaire normal défini par le fait d'être dans une classe correspondant à l'âge du patient $\pm 1$	Primaire : estimer la prévalence des troubles neuro-psychologiques dans cette population Secondaire :	223 patients éligibles → 180 inclus - Anomalies rénales : bilatérales dans 96% des cas, avec dysplasie rénale multikystique (16%), autres kystes (47%), reins hyperéchogènes (68%), hypoplasie rénale (14%) ; - 66% des patients avaient une délétion du gène <i>HNF1B</i> et 34% un variant ponctuel - 166 patients en âge scolaire, dont 16

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					comparer les résultats obtenus entre les patients avec délétion et les patients avec variant ponctuel	avec des besoins éducatifs particuliers (9.6%). - tous les patients en âge scolaire dans un environnement d'éducation générale étaient dans une classe correspondant à l'âge du patient - 12.7 et 3.6% des patients avec délétion de <i>HNF1B</i> et variant ponctuel de <i>HNF1B</i> avaient des besoins éducatifs particuliers respectivement - la proportion de patient avec besoins éducatifs particuliers n'était pas différente significativement entre les 2 groupes (p = 0.09)
Okorn C. et al, 2019 (32) Allemagne	Décrire l'évolution de la maladie liée à <i>HNF1B</i> , de l'atteinte rénale et les manifestations extra-rénales dans une population pédiatrique	Etude multicentrique de cohorte descriptive	62 enfants suivis dans 11 centres en Allemagne, République Tchèque et Pologne Critère d'inclusion : néphropathie liée à <i>HNF1B</i> (avec confirmation moléculaire)  Suivi médian : 4 ans	- Echographie rénale tous les ans - données à l'inclusion au suivi : âge, taille, début et niveau de l'atteinte rénale, hypomagnésémie, hyperglycémie, hyperuricémie, anomalies du bilan hépatique, insuffisance pancréatique exocrine, anomalies du		62 enfants - 53% délétion complète <i>HNF1B</i> - 40% de mutation de novo (dont 83% des cas : délétion complète) - 71% des parents porteurs de la mutation avaient des symptômes compatibles avec <i>HNF1B</i> - Pas de différence significative concernant la fonction rénale et le phénotype parmi les patients, selon leur type de mutation - Dysplasie rénale : 52% prénatale ; 54 patients (87%) à la fin du suivi avaient une dysplasie rénale bilatérale, 3 une dysplasie unilatérale, 4 une dysplasie unilatérale avec agénésie controlatérale et 1 sans dysplasie - kystes rénaux : kystes bilatéraux à la

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
				tractus génital		fin du suivi dans 74%, unilatéraux dans 16%, et pas de kyste dans 10% des cas ; pas d'augmentation significative au long du suivi dans le nombre des kystes chez la plupart des patients - à la fin du suivi : dysplasie kystique bilatérale dans 74% des cas - fonction rénale : IRCT dans 8% à la fin du suivi ; MRC I 58%, MRC II dans 24%, MRC III dans 3%, MRC IV dans 7% ; dans la cohorte, la baisse moyenne du DFG était de $-1.0$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ( $\pm 10.3$ ) ; pour le groupe avec augmentation du nombre de kyste, la baisse moyenne annuelle était de $-2.8$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> /an ( $\pm 13.2$ ) et de $-0.33$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> /an ( $\pm 9.5$ ) pour le groupe avec absence d'augmentation du nombre de kyste - autres atteintes : hypomagnésémie (24%), hyperuricémie (37%), augmentation des enzymes hépatiques (21%), hyperglycémie dans 8% des cas

5. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. 1997. Nat Genet. 17(4):384-385.
6. Bingham C, Ellard S, Allen L, Bulman M, Shepherd M, Frayling T, 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.
7. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beauvils S, Wilhelm JM, Boitard C, Noël LH, Velho G, Timsit J. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. 2004. Ann Intern Med. 6;140(7):510-517.
8. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, Hattersley AT. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. 2004. Diabetes Care. 27(5):1102-1107.

9. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, Shishido S, Hasegawa Y, Nakahata T. 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. 2004. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(6):2905-2908.
10. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, Hattersley AT. 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. 2006. *Diabet Med.* 23(12):1301-1306.
11. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, Guignonis V, Decramer S, Morin D, Clauin S, Deschênes G, Bouissou F, Bensman A, Bellanné-Chantelot C. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. 2006. *J Am Soc Nephrol.* 17(2):497-503.
12. Decramer S, Parant O, Beaufils S, Clauin S, Guillou C, Kessler 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.
13. Oram RA, Owens M, Stals KL, Harries LW, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. Hepatocyte nuclear factor-1beta gene deletions-a common cause of renal disease. 2008. *Nephrol Dial Transplant.* 23(2):627-635.
14. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, Jensen DK, Søvik O, Molven A, Njølstad PR. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. 2008. *Diabet Med.* 25(7):782-787.
15. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA, Hennekam RC, Ledermann SE, Rees L, van't Hoff W, Marks SD, Trompeter RS, Tullus K, Winyard PJ, Cansick J, Mushtaq I, Dhillon HK, Bingham C, Edghill EL, Shroff R, Stanescu H, Ryffel GU, Ellard S, Bockenhauer D. J. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009. 20(5):1123-1131.
16. Oram RA, Edghill EL, Blackman J, Taylor MJ, Kay T, Flanagan SE, Ismail-Pratt I, Creighton SM, Ellard S, Hattersley AT, Bingham C. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:364.e1-5.
17. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Morinière V, Bandin F, Knebelmann B, Lebre AS, Faguer S, Guignonis V, Antignac C, Salomon R. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1079-90.
18. Emmanuelli V, Lahoche-Manucci A, Holder-Espinasse M, Devisme L, Vaast P, Dieux-Coeslier A, Dehennault M, Petit S, Besson R, Houfflin-Debarge V. Prenatal diagnosis of hyperechogenic kidneys: A study of 17 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010; 39(8):637-46.
19. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beaufils S, Bessenay L, Lengelé JP, Dahan K, Ronco P, Devuyst O, Chauveau D. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. 2011. *Kidney Int.* 80(7):768-776.
20. Poitou C, Francois H, Bellanne-Chantelot C, Noel C, Jacquet A, Clauin S, Beaudreuil S, Damieri H, Hebibi H, Hammoudi Y, Benoit G, Charpentier B, Durrbach A. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics and outcome after kidney and pancreas transplantation in MODY3 and RCAD patients: a single center experience. 2012. *Transpl Int.* 25(5):564-572.
21. Edghill EL, Stals K, Oram RA, Shepherd MH, Hattersley AT, Ellard S. HNF1B deletions in patients with young-onset diabetes but no known renal disease. 2013. *Diabet Med.* 30(1):114-117.
22. Madariaga L, Morinière V, Jeanpierre C, Bouvier R, Loget P, Martinovic J, Dechelotte P, Leporrier N, Thauvin-Robinet C, Jensen UB, Gaillard D, Mathieu M, Turlin B, Attie-Bitach T, Salomon R, Gübler MC, Antignac C, Heidet L. Severe prenatal renal anomalies associated with mutations in HNF1B or PAX2 genes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(7):1179-87.
23. Body-Bechou D, Loget P, D'Herve D, Le Fiblec B, Grebille AG, Le Guern H, Labarthe C, Redpath M, Cabaret-Dufour AS, Sylvie O, Fievet A, Antignac C, Heidet L, Taque S, Patrice P. TCF2/HNF-1beta mutations: 3 cases of fetal severe pancreatic agenesis or hypoplasia and multicystic renal dysplasia. *Prenat Diagn.* 2014; 34(1):90-3.



24. Clissold RL, Charles Shaw-Smith, Peter Turnpenny, Benjamin Bunce, Detlef Bockenhauer, Larissa Kerecuk, Simon Waller, Pamela Bowman, Tamsin Ford, Sian Ellard, Andrew T. Hattersley and Coralie Bingham. Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder. *Kidney Int.* 2016 Jul;90(1):203-11.
25. Gondra L, Décramer S, Chalouhi GE, Muller F, Salomon R, Heidet L. Hyperechogenic kidneys and polyhydramnios associated with HNF1B gene mutation. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(10):1705-8.
26. Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Charles P, Jacqueline A, Larger E, Ciangura C, Saint-Martin C, Rastel C, Keren B, Timsit J ; Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète (SFD). Intellectual disability in patients with MODY due to hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects. *Diabetes Metab.* 2017 Feb;43(1):89-92.
27. Duval H, Michel-Calemard L, Gonzales M, Loget P, Beneteau C, Buenerd A, Joubert M, Denis-Musquer M, Clemenson A, Chesnais AL, Blesson S, De Pinieux I, Delezoide AL, Bonyhay G, Bellanné-Chantelot C, Heidet L, Dupré F, Collardeau-Frachon S. Fetal anomalies associated with HNF1B mutations: report of 20 autopsy cases. *Prenat Diagn.* 2016; 36(8):744-51.
28. Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, Coste J, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète. Diabetes, associated clinical spectrum, long-term prognosis, and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) molecular defects. 2017. *Diabetes Care.* 40(11):1436-1443.
29. Clissold RL, Fulford J, Hudson M, Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Hattersley AT, Bingham C. Exocrine pancreatic dysfunction is common in hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$ -associated renal disease and can be symptomatic. 2018. *Clin Kidney J.* 11(4):453-458.
30. Erotokritou A, Gerharz CD, Sagir A. Agenesis of dorsal pancreas associated with pancreatic neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. 2018. *J Med Case Rep.* 30;12(1):185.
31. Laliève F, Decramer S, Heidet L, Baudouin V, Lahoche A, Llanas B, Cochat P, Tenenbaum J, Lavocat MP, Eckart P, Broux F, Roussey G, Cloarec S, Vrillon I, Dunand O, Bessenay L, Tsimaratos M, Nobili F, Pietrement C, De Parscau L, Bonneville V, Rodier N, Saint-Martin C, Chassaing N, Michel-Calemard L, Moriniere V, Bellanné-Chantelot C, Bahans C, Guignonis V. School level of children carrying a HNF1B variant or a deletion. 2019. *Eur J Hum Genet.* doi: 10.1038/s41431-019-0490-6.
32. Okorn C, Goertz A, Vester U, Beck BB, Bergmann C, Habbig S, König J, Konrad M, Müller D, Oh J, Ortiz-Brüchle N, Patzer L, Schild R, Seeman T, Staude H, Thumfart J, Tönshoff B, Walden U, Weber L, Zaniew M, Zappel H, Hoyer PF, Weber S. HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood—with the exception of very early onset cases: results of the German Multicenter HNF1B Childhood Registry. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jun;34(6):1065-1075.

# Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

## Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données :  Sites internet :
Période de recherche	1997-2018
Langues retenues	Français Anglais
Nombre d'études recensées	45
Nombre d'études retenues	32

## Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

## Annexe 2. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

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

### Groupe de travail multidisciplinaire

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

### Gestion des intérêts déclarés

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

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

## Références bibliographiques

1. Chen Yi-zhi, Gao Qing, Zhao Xue-zhi, Chen Ying-zhang, Craig L Bennett, Xiong Xi-shan, Mei Chang-lin, Shi Yong-quan and Chen Xiang-mei. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chin Med J* 2010;123(22):3326-333.
2. Rittenhouse DW, Kennedy EP, Mascaro AA, Brumbaugh JL, Stein LH, Rosenberger LH, Sauter PK, Yeo CJ, Lavu H. The novel triad of dorsal agenesis of the pancreas with concurrent pancreatic ductal adenocarcinoma and nonalcoholic chronic calcific pancreatitis: a case series and review of the literature. 2011. *J Gastrointest Surg.* 15(9):1643-1649.
3. Chauveau D, Faguer S, Bandin F, Guignonis V, Chassaing N, Decramer S. HNF1B-related disease: Paradigm of a developmental disorder and unexpected recognition of a new renal disease. *Nephrol Ther.* 2013 Nov;9(6):393-7.
4. Bockenbauer Detlef and Jaureguiberry Graciana. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol* (2016) 31:707–714.
5. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. 1997. *Nat Genet.* 17(4):384-385.
6. Bingham C, Ellard S, Allen L, Bulman M, Shepherd M, Frayling T, 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.
7. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufils S, Wilhelm JM, Boitard C, Noël LH, Velho G, Timsit J. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. 2004. *Ann Intern Med.* 6;140(7):510-517.
8. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, Hattersley AT. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. 2004. *Diabetes Care.* 27(5):1102-1107.
9. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, Shishido S, Hasegawa Y, Nakahata T. 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. 2004. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(6):2905-2908.
10. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, Hattersley AT. 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. 2006. *Diabet Med.* 23(12):1301-1306.
11. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, Guignonis V, Decramer S, Morin D, Clauin S, Deschênes G, Bouissou F, Bensman A, Bellanné-Chantelot C. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. 2006. *J Am Soc Nephrol.* 17(2):497-503.
12. Decramer S, Parant O, Beaufils S, Clauin S, Guillou C, Kessler 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.
13. Oram RA, Owens M, Stals KL, Harries LW, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. Hepatocyte nuclear factor-1beta gene deletions-a common cause of renal disease. 2008. *Nephrol Dial Transplant.* 23(2):627-635.
14. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, Jensen DK, Søvik O, Molven A, Njølstad PR. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. 2008. *Diabet Med.* 25(7):782-787.
15. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA, Hennekam RC, Ledermann SE, Rees L, van't Hoff W, Marks SD, Trompeter RS, Tullus K, Winyard PJ, Cansick J, Mushtaq I, Dhillon HK, Bingham C, Edghill EL, Shroff R, Stanescu H, Ryffel GU, Ellard S, Bockenbauer D. J. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009. 20(5):1123-1131.
16. Oram RA, Edghill EL, Blackman J, Taylor MJ, Kay T, Flanagan SE, Ismail-Pratt I, Creighton SM, Ellard S, Hattersley AT, Bingham C. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:364.e1-5.
17. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Morinière V, Bandin F, Knebelmann B, Lebre AS, Faguer S, Guignonis V, Antignac C, Salomon R. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1079-90.
18. Emmanuelli V, Lahoche-Manucci A, Holder-Espinasse M, Devisme L, Vaast P, Dieux-Coeslier A, Dehennault M, Petit S, Besson R, Houfflin-Debarge V. Prenatal diagnosis of hyperechogenic kidneys: A study of 17 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010; 39(8):637-46.
19. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beaufils S, Bessenay L, Lengelé JP, Dahan K, Ronco P, Devuyst O, Chauveau D. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. 2011. *Kidney Int.* 80(7):768-776.
20. Poitou C, Francois H, Bellanne-Chantelot C, Noel C, Jacquet A, Clauin S, Beaudreuil S, Damieri H, Hebib

- H, Hammoudi Y, Benoit G, Charpentier B, Durrbach A. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics and outcome after kidney and pancreas transplantation in MODY3 and RCAD patients: a single center experience. 2012. *Transpl Int.* 25(5):564-572.
21. Edghill EL, Stals K, Oram RA, Shepherd MH, Hattersley AT, Ellard S. HNF1B deletions in patients with young-onset diabetes but no known renal disease. 2013. *Diabet Med.* 30(1):114-117.
22. Madariaga L, Morinière V, Jeanpierre C, Bouvier R, Loget P, Martinovic J, Dechelotte P, Leporrier N, Thauvin-Robinet C, Jensen UB, Gaillard D, Mathieu M, Turlin B, Attie-Bitach T, Salomon R, Gübler MC, Antignac C, Heidet L. Severe prenatal renal anomalies associated with mutations in HNF1B or PAX2 genes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(7):1179-87.
23. Body-Bechou D, Loget P, D'Herve D, Le Fiblec B, Grebille AG, Le Guern H, Labarthe C, Redpath M, Cabaret-Dufour AS, Sylvie O, Fievet A, Antignac C, Heidet L, Taque S, Patrice P. TCF2/HNF-1beta mutations: 3 cases of fetal severe pancreatic agenesis or hypoplasia and multicystic renal dysplasia. *Prenat Diagn.* 2014; 34(1):90-3.
24. Clissold RL, Charles Shaw-Smith, Peter Turnpenny, Benjamin Bunce, Detlef Bockenhauer, Larissa Kerecuk, Simon Waller, Pamela Bowman, Tamsin Ford, Sian Ellard, Andrew T. Hattersley and Coralie Bingham. Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder. *Kidney Int.* 2016 Jul;90(1):203-11.
25. Gondra L, Décamer S, Chalouhi GE, Muller F, Salomon R, Heidet L. Hyperechogenic kidneys and polyhydramnios associated with HNF1B gene mutation. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(10):1705-8.
26. Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Charles P, Jacqueline A, Larger E, Ciangura C, Saint-Martin C, Rastel C, Keren B, Timsit J ; Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète (SFD). Intellectual disability in patients with MODY due to hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects. *Diabetes Metab.* 2017 Feb;43(1):89-92.
27. Duval H, Michel-Calemard L, Gonzales M, Loget P, Beneteau C, Buenerd A, Joubert M, Denis-Musquer M, Clemenson A, Chesnais AL, Blesson S, De Pinieux I, Delezoide AL, Bonyhay G, Bellanné-Chantelot C, Heidet L, Dupré F, Collardeau-Frachon S. Fetal anomalies associated with HNF1B mutations: report of 20 autopsy cases. *Prenat Diagn.* 2016; 36(8):744-51.
28. Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, Coste J, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Monogenic Diabetes Study Group of the Société Francophone du Diabète. Diabetes, associated clinical spectrum, long-term prognosis, and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) molecular defects. 2017. *Diabetes Care.* 40(11):1436-1443.
29. Clissold RL, Fulford J, Hudson M, Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Hattersley AT, Bingham C. Exocrine pancreatic dysfunction is common in hepatocyte nuclear factor 1β-associated renal disease and can be symptomatic. 2018. *Clin Kidney J.* 11(4):453-458.
30. Erotokritou A, Gerharz CD, Sagir A. Agenesis of dorsal pancreas associated with pancreatic neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. 2018. *J Med Case Rep.* 30;12(1):185.
31. Laliève F, Decramer S, Heidet L, Baudouin V, Lahoche A, Llanas B, Cochat P, Tenenbaum J, Lavocat MP, Eckart P, Broux F, Roussey G, Cloarec S, Vrillon I, Dunand O, Bessenay L, Tsimaratos M, Nobili F, Pietrement C, De Parscau L, Bonneville V, Rodier N, Saint-Martin C, Chassaing N, Michel-Calemard L, Morinière V, Bellanné-Chantelot C, Bahans C, Guignonis V. School level of children carrying a HNF1B variant or a deletion. 2019. *Eur J Hum Genet.* doi: 10.1038/s41431-019-0490-6.
32. Okorn C, Goertz A, Vester U, Beck BB, Bergmann C, Habbig S, König J, Konrad M, Müller D, Oh J, Ortiz-Brüchle N, Patzer L, Schild R, Seeman T, Staude H, Thumfart J, Tönshoff B, Walden U, Weber L, Zaniew M, Zappel H, Hoyer PF, Weber S. HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood—with the exception of very early onset cases: results of the German Multicenter HNF1B Childhood Registry. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jun;34(6):1065-1075.