Le réseau français de tubulopathies

Rosa Vargas-Poussou
Département de Génétique HEGP

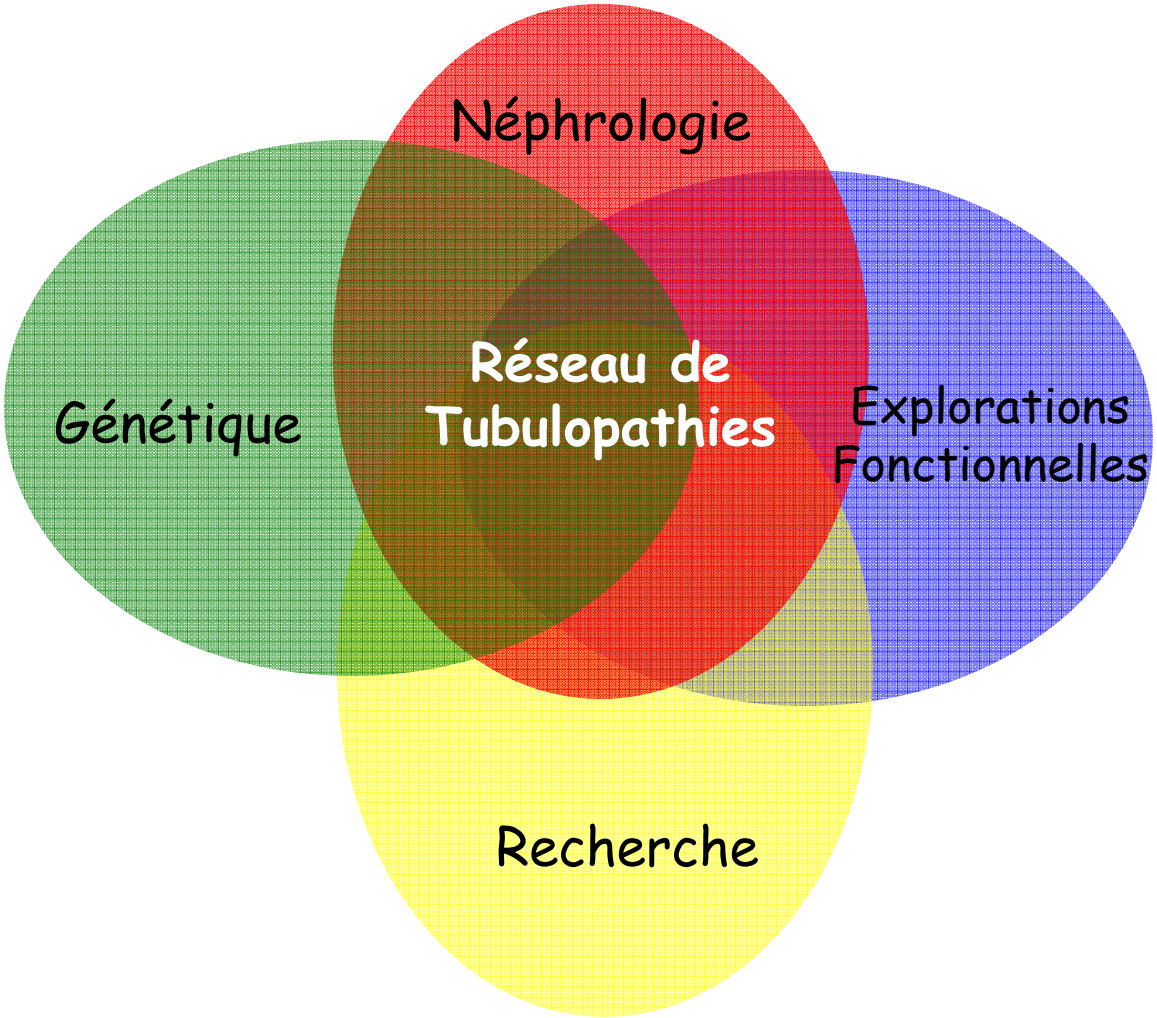
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

HEGP
Hôpital Européen Georges Pompidou

MARHEA
Maladies Rénales Héréditaires de l'Enfant et de l'Adulte

Création en 2001

Hôpital Européen Georges Pompidou – Hôpital Necker

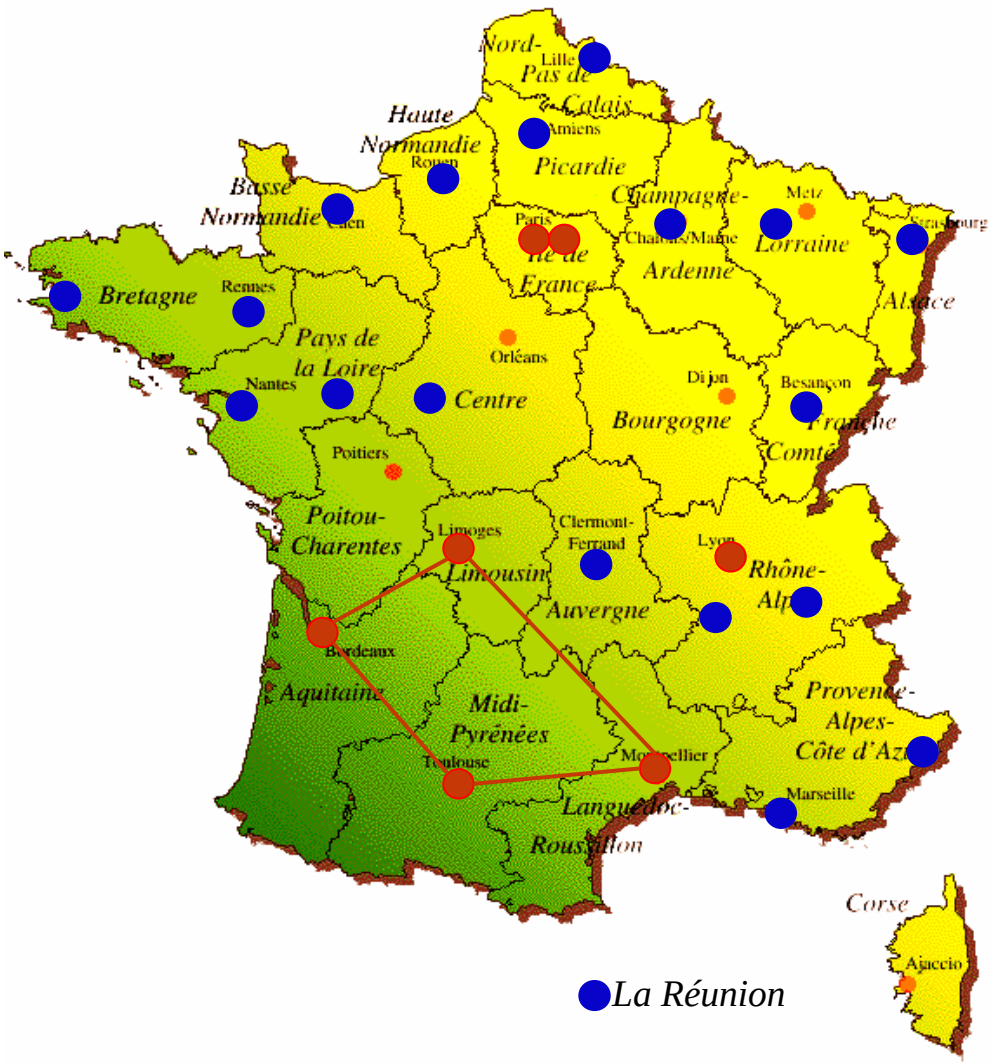


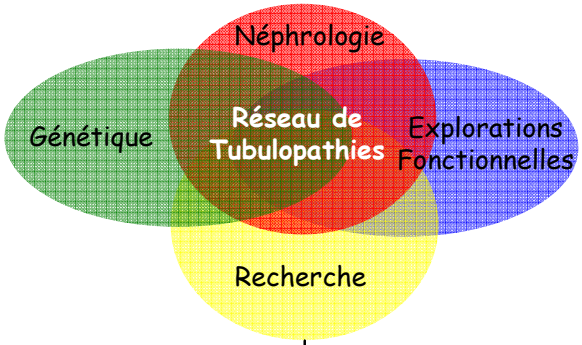
Objectifs du Réseau

- Offrir un service clinique
  - Expertise en maladies tubulaires rares par des réunions mensuelles entre médecins des services cliniques, de physiologie et de génétique
  - Analyse clinique pour mieux cibler les test génétiques
- Favoriser la recherche
  - Fondamentale
  - Clinique
- Améliorer la prise en charge

Plan National Maladies Rares 2005-2008

Centres de Référence et Centres de Compétences





Centres de Référence et Centres de Compétences

- Permettre le diagnostic des maladies rares
- Optimiser la prise en charge des patients et des familles
- Harmoniser
  - les pratiques médicales,
  - les connaissances
- Promouvoir et développer les programmes de recherche
- Etre l'interlocuteur :
  - des autorités administratives,
  - des professionnels de santé de proximité,
  - des associations de malades
- Développer une dynamique de coordination avec les autres centres (français ou internationaux)
- Participer à la surveillance épidémiologique des maladies rares

EUNEFRON
European Network for the Study of Orphan Nephropathies
www.eunefron.org

1 - UCL Brussels

2 - INSERM Paris

3 - AU Aarhus

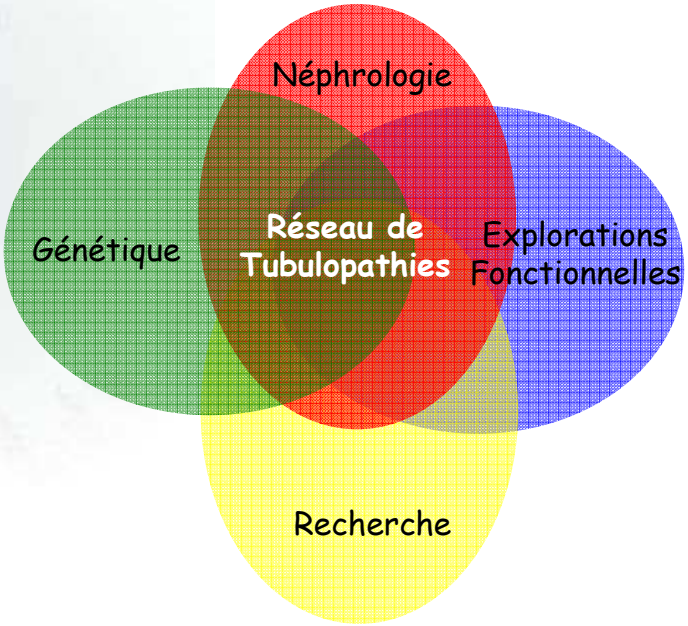
4 - RUNMC Nijmegen

5 - CHARITE Berlin

6 - UZH Zurich

7 - HSR Milan

8 - GOSH London

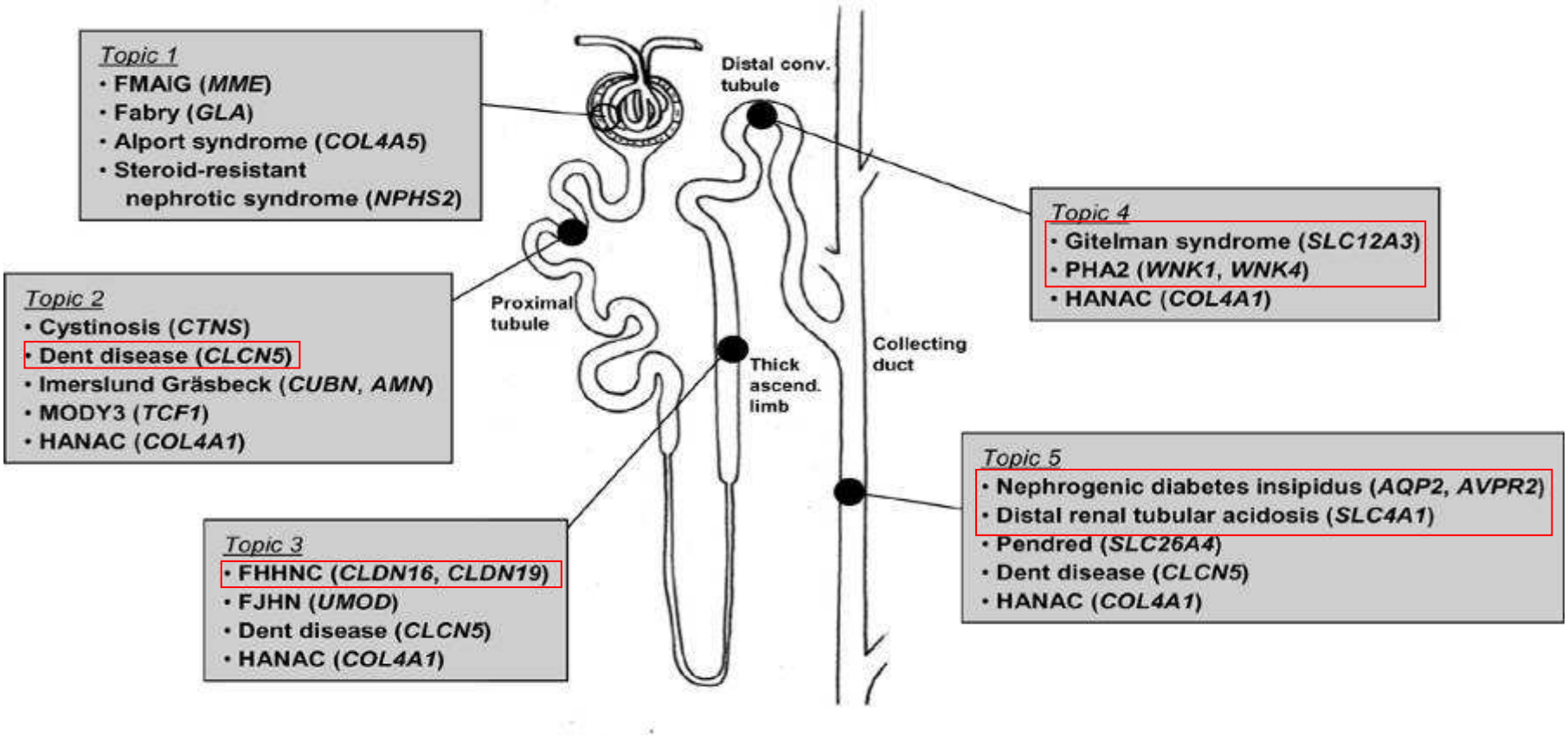


SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME

FP7-2007-2.4.4-1 : Mots clés

- ✓ Mobiliser une masse critique : études à l'échelle européenne
- ✓ Etudes de l'évolution et/ou la physiopathologie des maladies rares
- ✓ Développement de modèles adéquats
- ✓ Tests diagnostics, approches préventive et/ou thérapeutique
- ✓ Diminuer l'impact négatif de la maladie sur les patients et leurs familles
- Politiques de santé publique

EUNEFRON
European Network for the Study of Orphan Nephropathies
www.eunefron.org



16 maladies rénales héréditaires rares - 20 gènes – fonctions diverses (transport, enzymes, structure, transcription, …)

EUNEFRON
European Network for the Study of Orphan Nephropathies
www.eunefron.org

Registre et Réseau

- *Création d'un Registre Européen de Néphropathies Rares*
- *Création d'un Réseau Européen de Laboratoires de Génétique*

Registre Européen de Néphropathies Rares

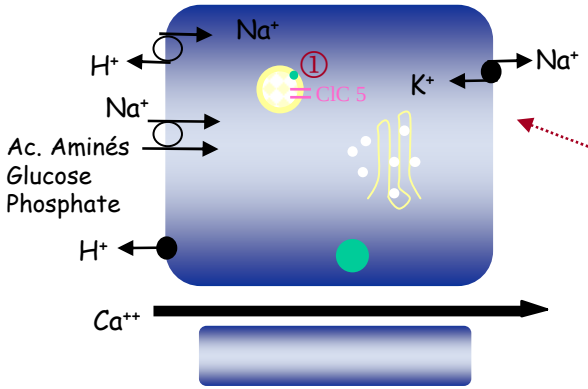
- Mieux connaître l'histoire naturelle et la physiopathologie des maladies
- Contribuer à la dissémination de l'information
- Promouvoir la recherche clinique et fondamentale
- Améliorer le suivi des patients à l'échelle européenne

Réseau Européen de Laboratoires de Génétique

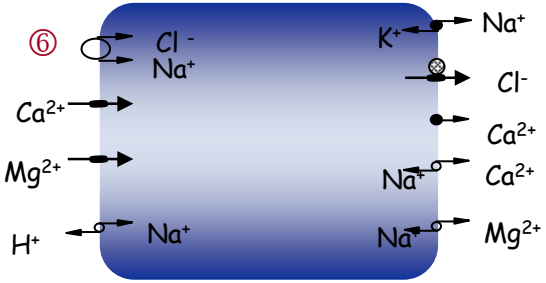
- Standardiser et améliorer les procédures pour le diagnostic génétique
- Faciliter l' accès aux études génétiques
- Identification de nouveaux gènes.

12 tubulopathies
23 gènes

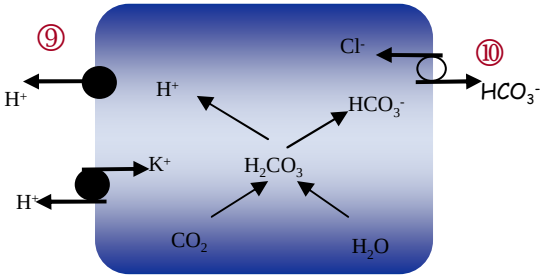
Tube proximal:
Syndrome de Dent
Diabètes Phosphatés
Rachitisme avec hypercalciurie

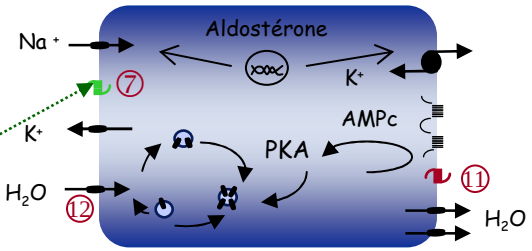


Tube contourné distal:
Syndrome de Gitelman
Syndrome de Gordon

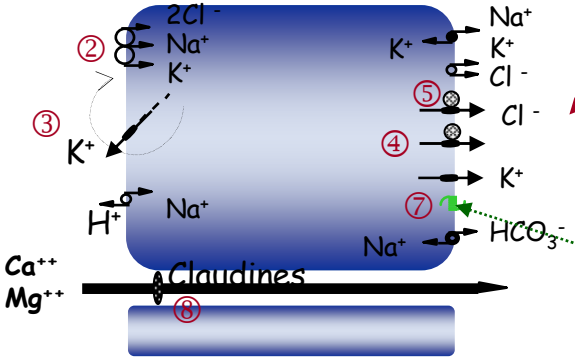


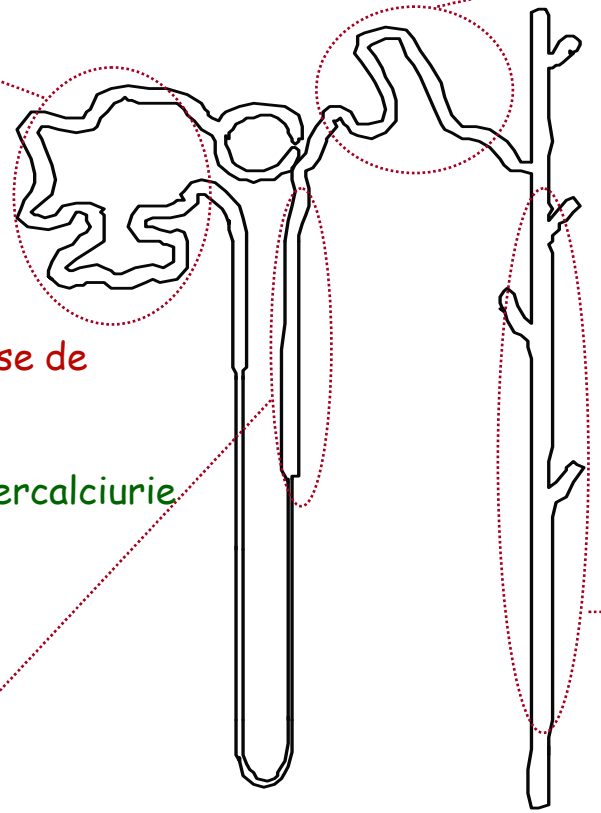
Tube Collecteur:
Acidoses Tubulaires distales
Diabète Insipide Néphrogénique
Syndrome de Liddle
Pseudohypoaldostéronisme type 1





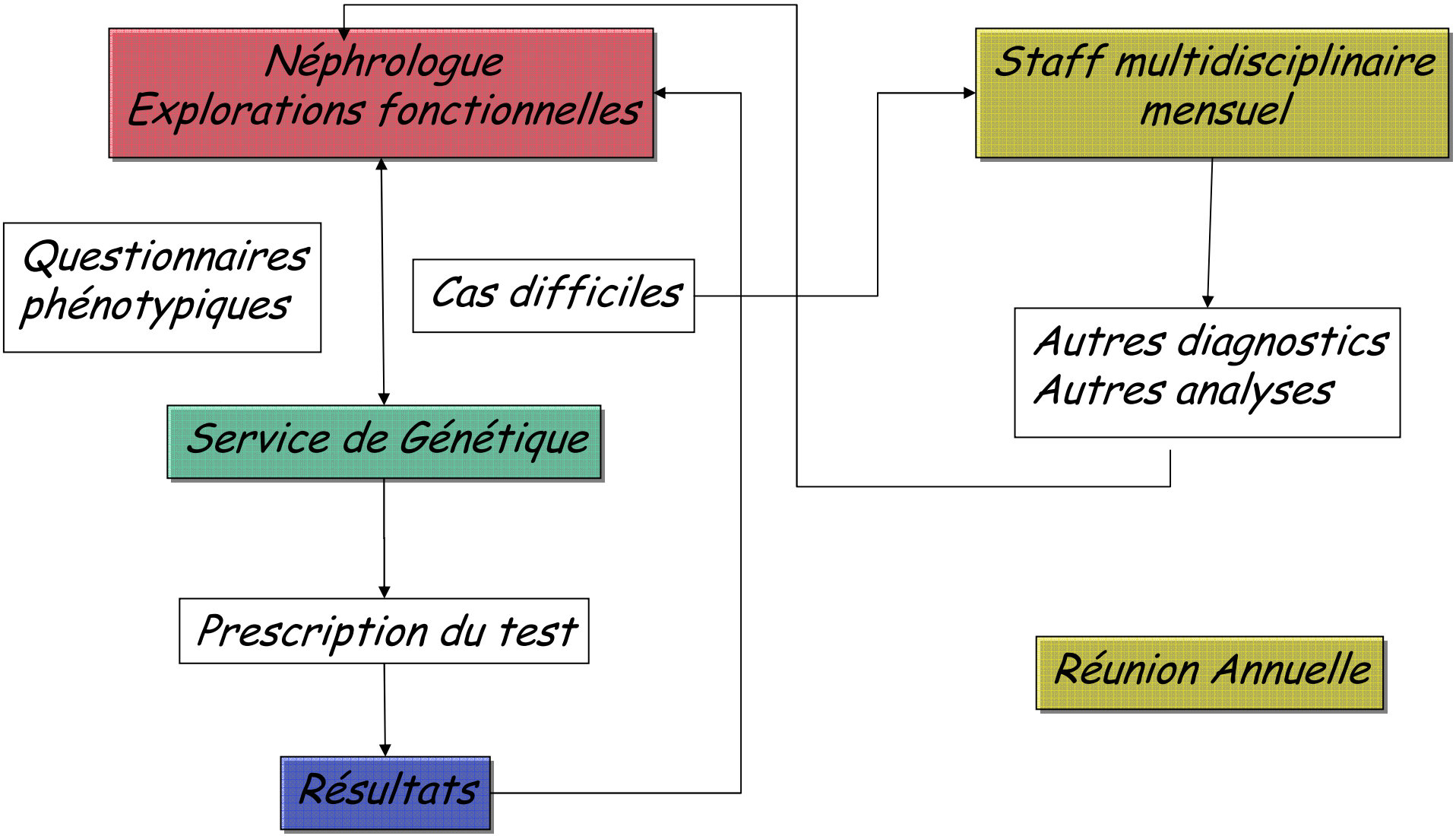
Branche large ascendante de l'anse de Henle:
Syndrome de Bartter
Syndrome Hypomagnésémie-Hypercalciurie





Récepteur Sensible au Calcium

Fonctionnement



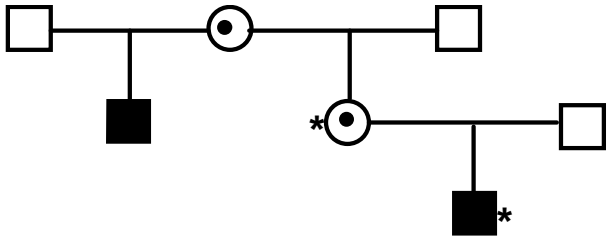
Pourquoi faire un diagnostic génétique d'une tubulopathie

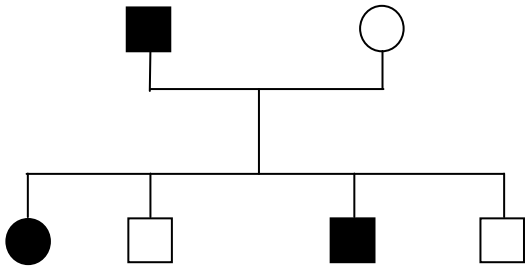
- ✓ Confirmation ou exclusion de la maladie dans les cas douteux
  - ✓ Exemple: Cas sporadique de Diabète Insipide
  - Réponse partielle au Minirin
    - Central - Néphrogénique ?
  - Recherche d'une autre maladie avec défaut de concentration des urines

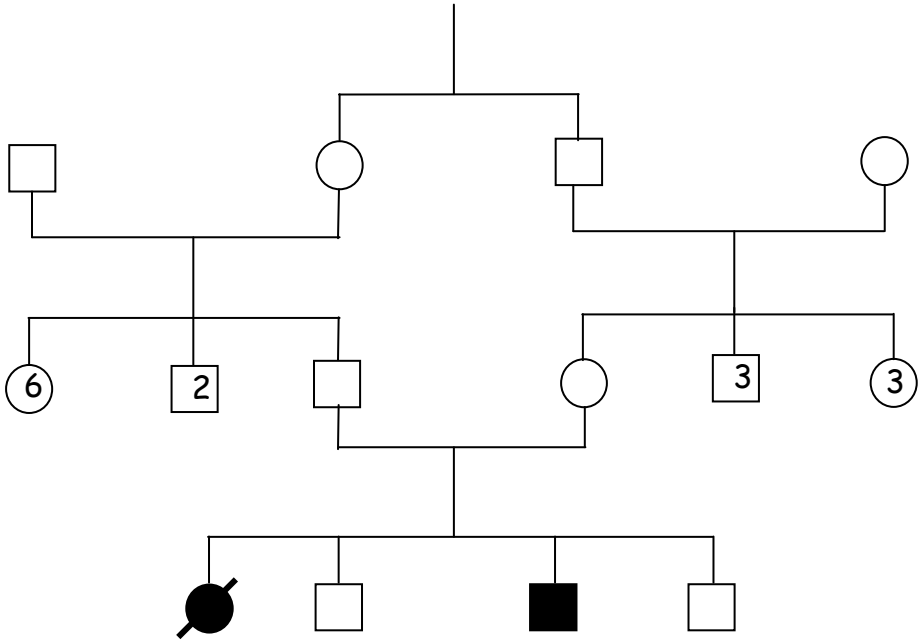
Pourquoi faire un diagnostic génétique d'une tubulopathie

- ✓ Confirmation de la maladie dans les cas douteux
- ✓ Confirmer la maladie et son mode de transmission pour les cas sporadiques
  - ✓ Maladies différentes avec phénotype similaire
    - ✓ Néphrocalcinose avec acidose
      - ✓ Acidose tubulaire distale
      - ✓ Syndrome d'Hypomagnésémie Hypercalciurie
  - ✓ Maladies avec plusieurs types de transmission
    - ✓ Diabète Insipide Néphrogénique
    - ✓ Acidoses tubulaires distales

Pathologies avec plusieurs types de transmission







Diabète Insipide Néphrogénique

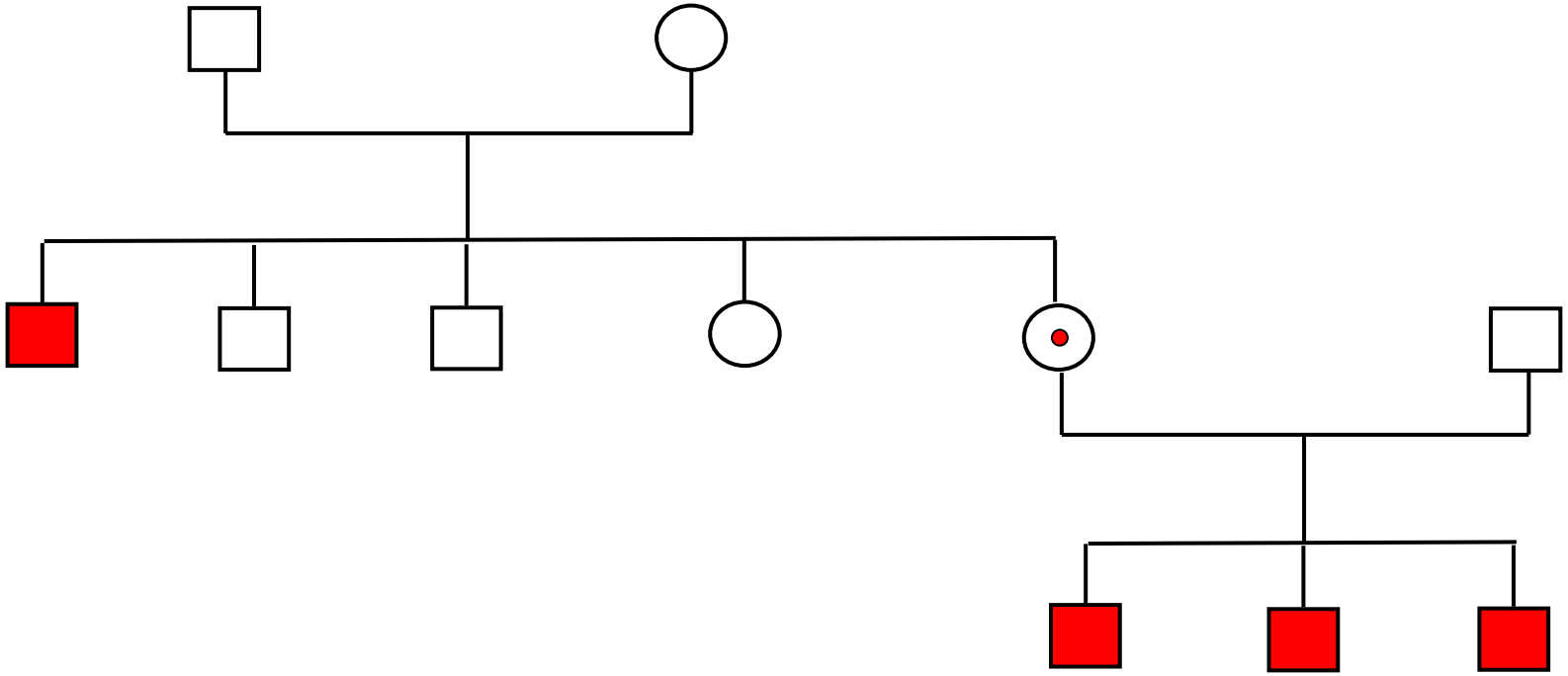
Pourquoi faire un diagnostic génétique d'une tubulopathie?

- ✓ Confirmation de la maladie dans les cas douteux
- ✓ Confirmer la maladie et son mode de transmission
- ✓ Conseil génétique
  - ✓ Probabilité d'hériter la maladie
    - ✓ Transmission autosomique récessive: 1/4
    - ✓ Transmission autosomique dominante: 1/2
    - ✓ Transmission récessive lié à l'X: 1/2 hommes; 1/2 femmes transmettrices
  - ✓ Histoire naturelle de la maladie

Pourquoi faire un diagnostic génétique d'une tubulopathie?

- ✓ Confirmation de la maladie dans les cas douteux
- ✓ Confirmer la maladie et son mode de transmission pour les cas sporadiques
- ✓ Conseil génétique
- ✓ Diagnostic précoce chez un apparenté (mutation connue) ou diagnostic prénatal
  - ✓ Diabète Insipide Néphrogénique
  - ✓ Syndrome de Bartter anténatal

DIN lié à l'X – Mutation du gène du récepteur V2 de la vasopressine

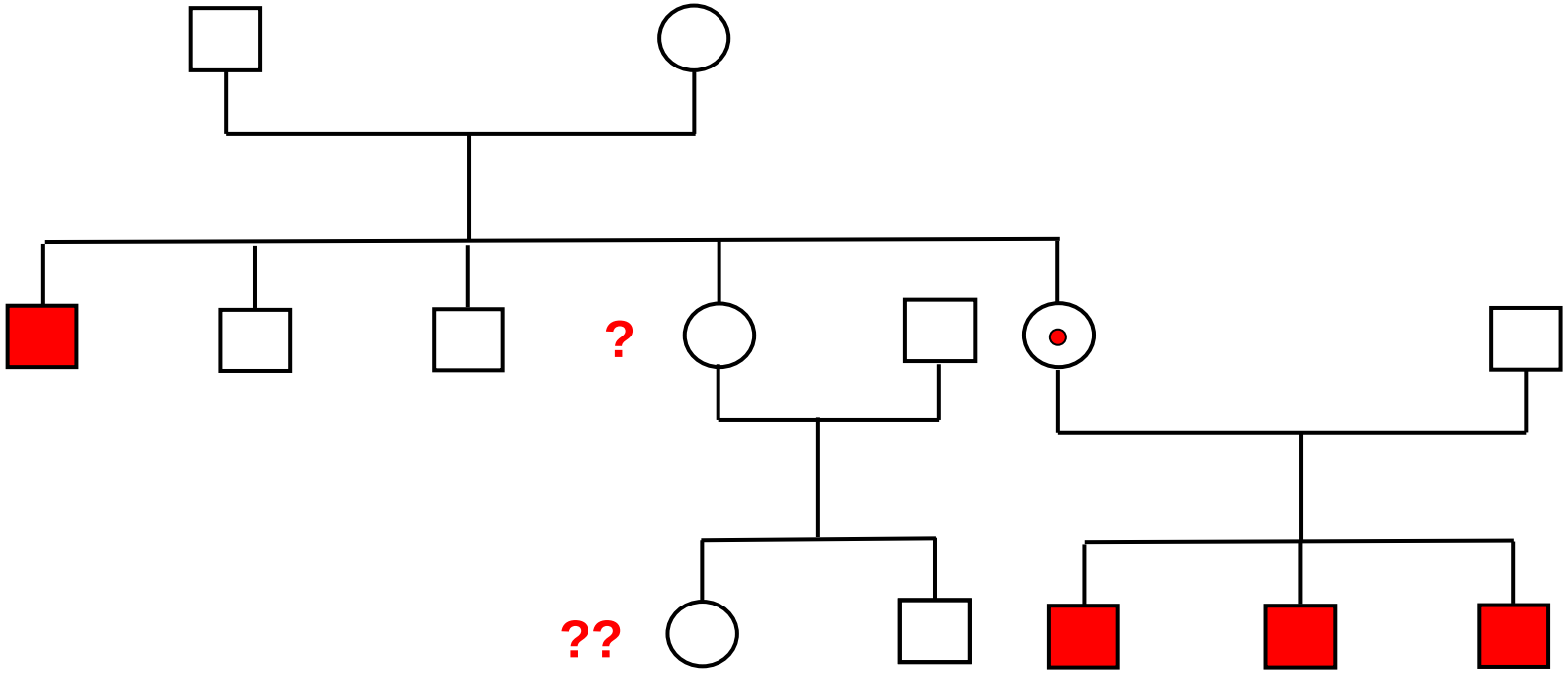


Diagnostic moléculaire 22 m 1m à la naissance

Pourquoi faire un diagnostic génétique d'une tubulopathie?

- ✓ Confirmation de la maladie dans les cas douteux
- ✓ Confirmer la maladie et son mode de transmission pour les cas sporadiques
- ✓ Conseil génétique
- ✓ Diagnostic précoce
- ✓ Identification de femmes transmettrices peu symptomatiques
  - ✓ Maladies liées au chromosome X : diabète insipide néphrogénique, syndrome de Dent

DIN lié à l'X

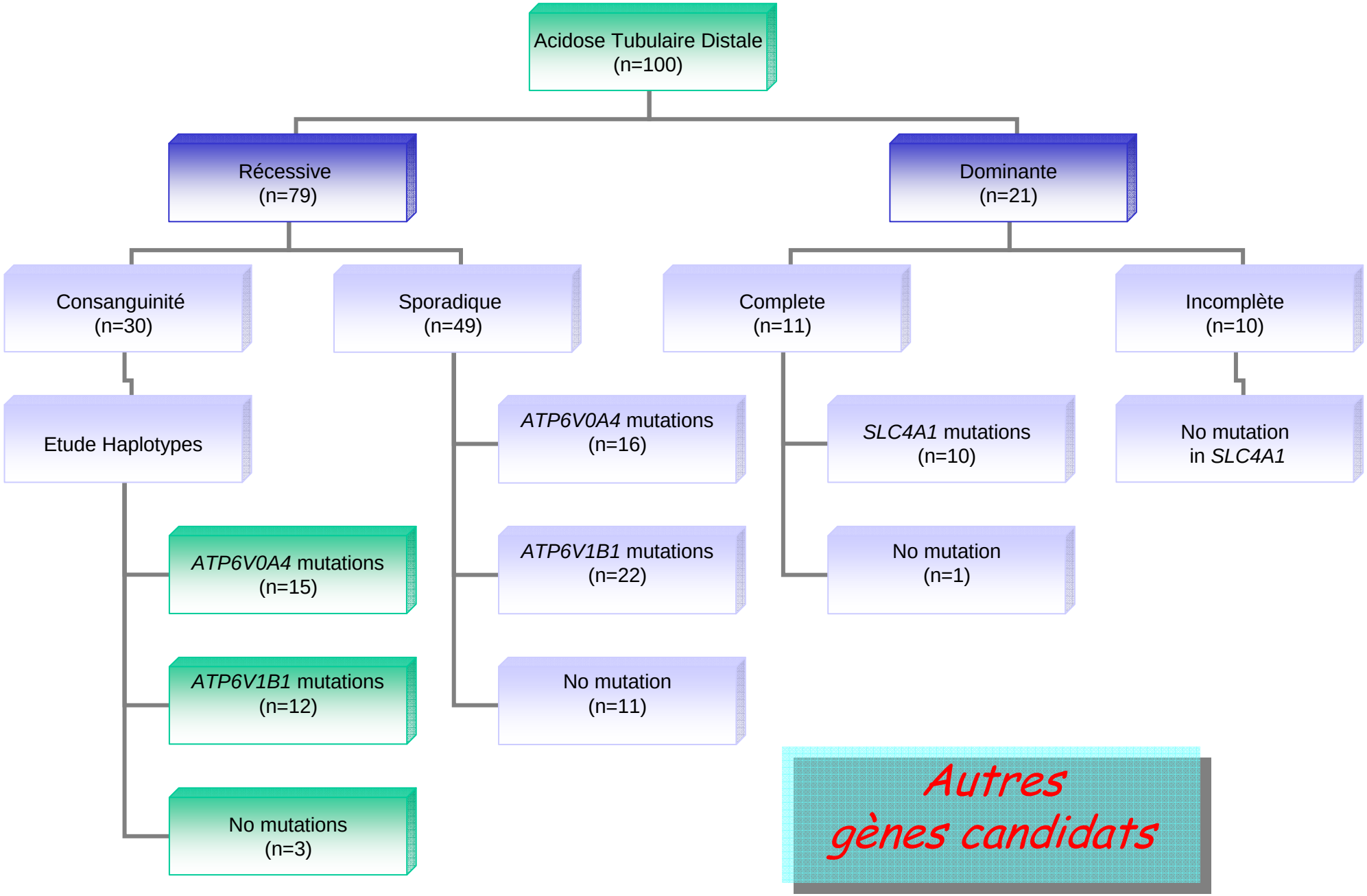


Pourquoi faire un diagnostic génétique d'une tubulopathie?

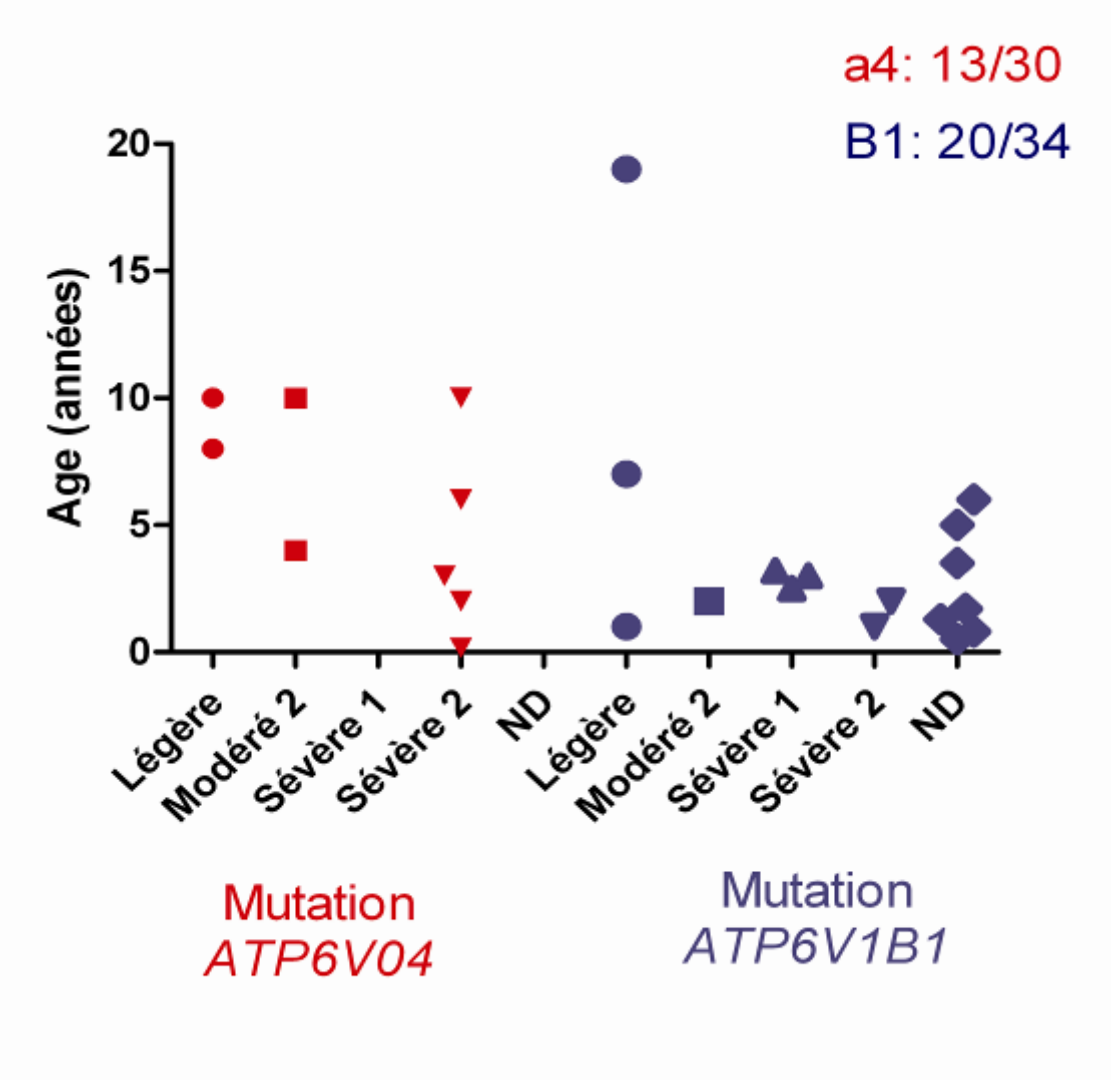
- ✓ Confirmation de la maladie dans les cas douteux
- ✓ Confirmer la maladie et son mode de transmission pour les cas sporadiques
- ✓ Conseil génétique
- ✓ Diagnostic précoce
- ✓ Identification de femmes hétérozygotes
- ✓ Adapter le traitement

Les résultats du Réseau

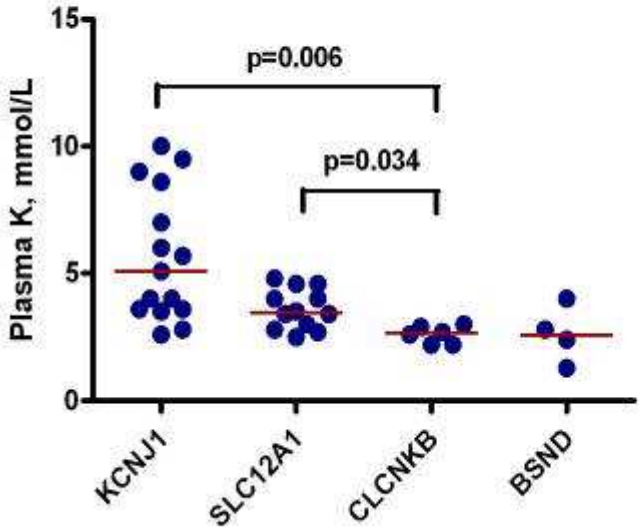
- ✓ Etude de l'histoire naturelle de la maladie
- ✓ Pour les maladies hétérogènes: études de corrélation entre les manifestations cliniques et le gène impliqué
- ✓ Recherche clinique
- ✓ Recherche fondamentale

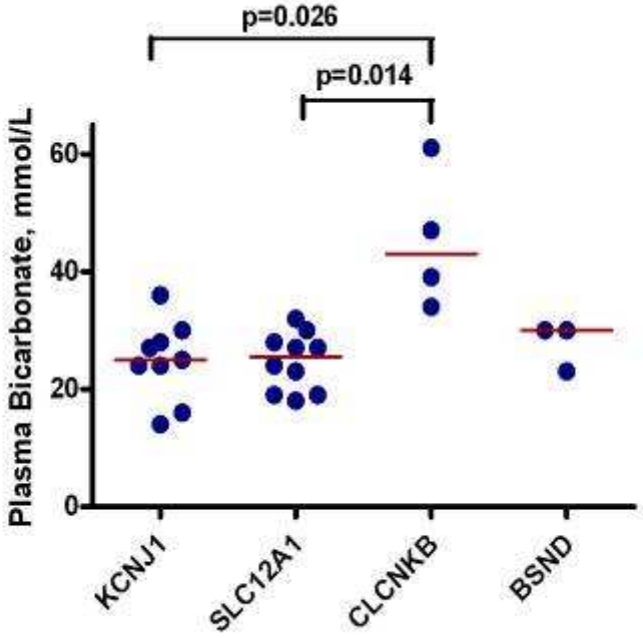

Acidose Tubulaire Distale
(n=100)
Récessive
(n=79)
Dominante
(n=21)
Consanguinité
(n=30)
Sporadique
(n=49)
Complete
(n=11)
Incomplète
(n=10)
Etude Haplotypes
ATP6V0A4 mutations
(n=16)
SLC4A1 mutations
(n=10)
No mutation
in SLC4A1
ATP6V0A4 mutations
(n=15)
ATP6V1B1 mutations
(n=22)
No mutation
(n=1)
ATP6V1B1 mutations
(n=12)
No mutation
(n=11)
No mutations
(n=3)
Autres
gènes candidats

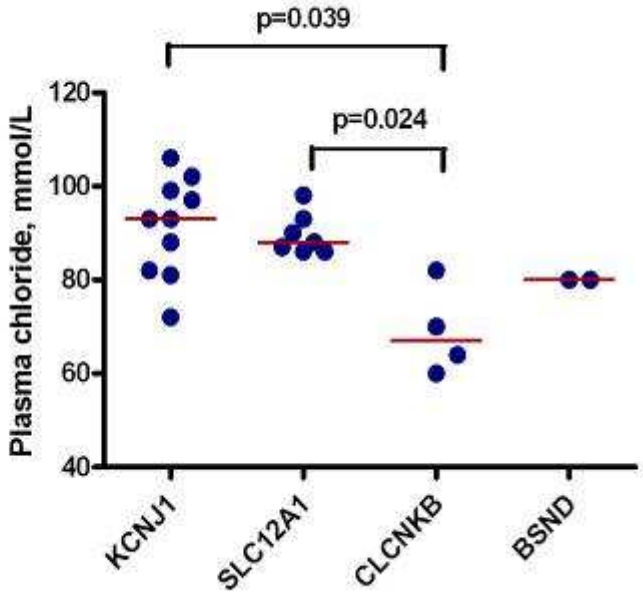
Acidose tubulaire et surdité



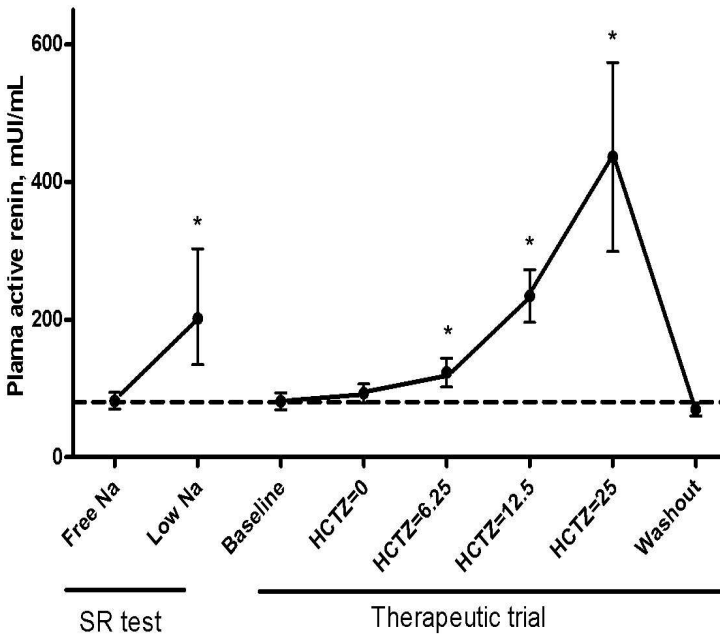
Syndrome de Bartter Anténatal

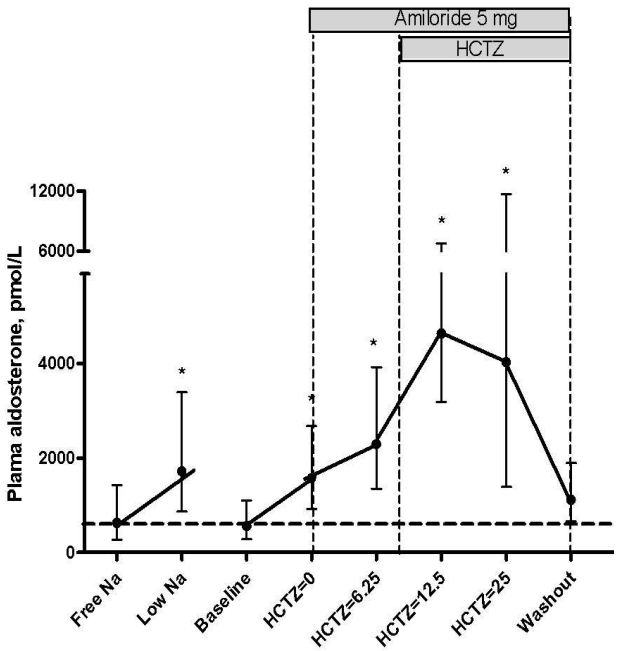


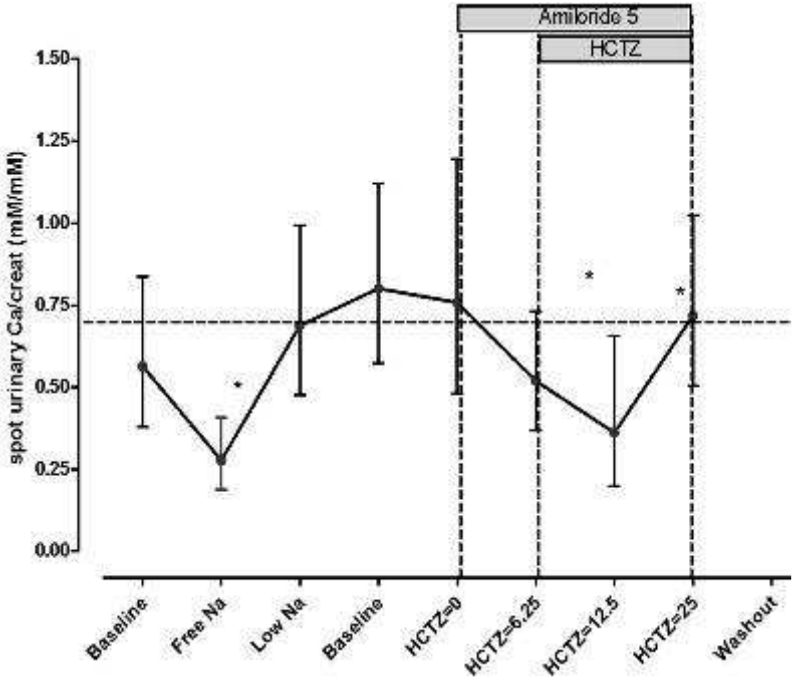




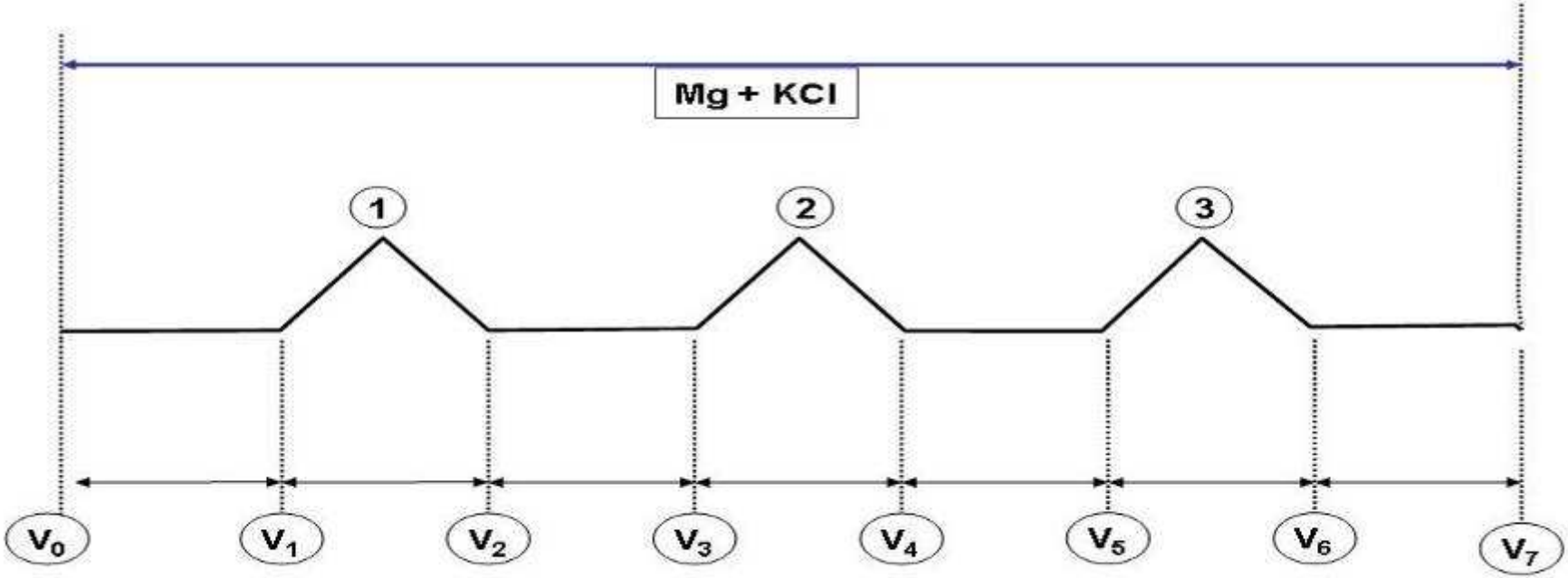
Etude de tolérance et d'efficacité des diurétiques thiazidiques sur l'hypercalciurie du syndrome de Dent génétiquement diagnostiqué - PHRC 2001







Evaluation de l'efficacité et la tolérance de l'indométacine et de 2 diurétiques chez des patients avec syndrome de Gitelman - PHRC 2008



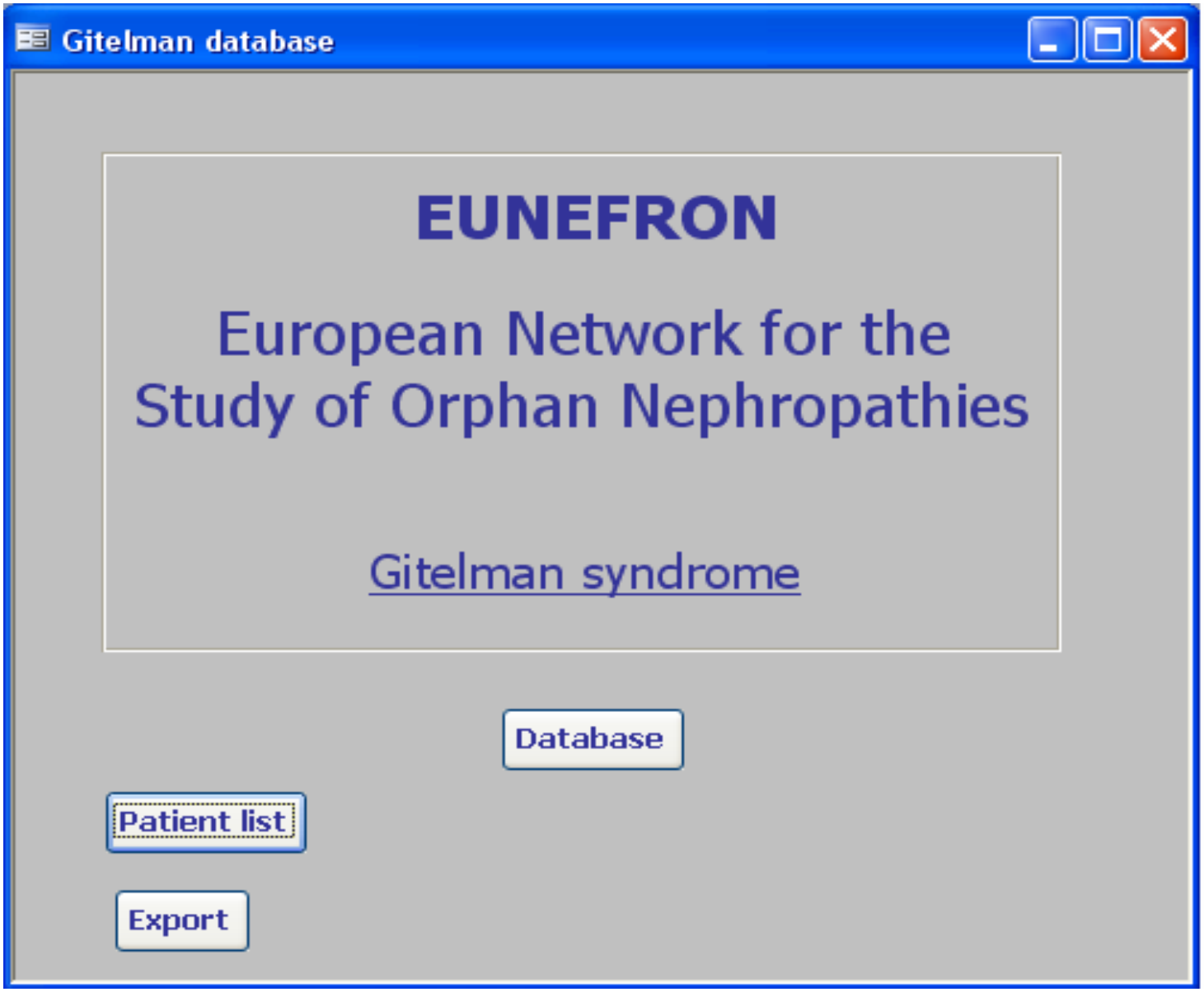
Groupe rando	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Indometacine 75 +omeprazole	1	1	2	2	3	3
Amiloride 20 mg	2	3	3	1	1	2
Eplérénone 150 mg	3	2	1	3	2	1

Interactions

- ✓ Centres de référence métabolisme phosphocalcique
- ✓ Autres groupes: Pr Bichet (Montreal), Pr Lunardi (Grenoble)
- ✓ Recherche fondamentale: Jacques Teulon

Bases de données - Projet en cours

- ✓ Regrouper les petites cohortes de chaque centre
- ✓ Faciliter le travail de corrélation entre la présentation clinique et les gènes impliqués
- ✓ Histoire naturelle de la maladie
- ✓ Symptômes et pathologies associées
- ✓ Amélioration de protocoles de prise en charge


Gitelman database
EUNEFRON
European Network for the
Study of Orphan Nephropathies
Gitelman syndrome
Database
Patient list
Export

Patient: T P
ID: 01-1

GIT History

Year of diagnosis: 2000
Age at diagnosis (years): 45

Symptoms:

Dehydration	Yes	Estimated Dehydration (% weight lost)	
Vomiting	Not Avalaible		
Failure to thrive	Yes	Hypouricemia	Not Avalaible
Polyuria	Yes	Hypomagnesemia	Yes
Hypotonia	Yes	Hyperaldosteronism	Yes
Convulsions	No	Hyper reninism	Yes
Tetany	Yes	Hypercalciuria	No
Arrhythmia	No	Metabolic Alkalosis	Yes
Hypokalemia	Yes	Chondrocalcinosis	Yes
Hyponatremia	Yes	Affected joint	KNEES
Hypochloremia	No	Nephrocalcinosis	No

Other symptoms
HYPOCALCAEMIA

Eunefron-Gitelman

Fichier Edition Insertion Enregistrements Fenêtre ?

Tapez une question

Plasma

Patient: T P
ID: 01-1

Plasma

Sodium (mmol/L)	139	PTH (ng/L)	50
Potassium (mmol/L)	2,2	25 OH Vit D (ng/ml)	0
Chloride (mmol/L)	98	1-25 (OH)2 Vit D (pg/ml)	0
Bicarbonate (mmol/L)	30		
pH	7,45		
Total calcium (mmol/L)	2,2	Ionised calcium (mmol/L)	1,28
Phosphate (mmol/L)	0		
Magnesium (mmol/L)	0,5		
Urea (mmol/L)	0	Uric acid (mmol/L)	997
Creatinine (µmol/L)	56		
Proteins (g/L)	82		
Supine plasma renin activity (ng/ml/h)	0	Upright plasma renin activity (ng/ml/h)	0
Supine plasma active renin concentration (ng/L)	85	Upright plasma renin concentration (ng/L)	0
Supine plasma aldosterone (ng/L)	345	Upright plasma aldosterone (ng/L)	0

Close

Mode Formulaire FILT NUM

24 hours Urines

Patient: #Nc #N(
ID: #Nom ?

24 Hours Urines

Volume (L)	3,754
Sodium (mmol)	278
Potassium (mmol)	79
Chloride (mmol)	997
Bicarbonate (mmol)	997
Calcium (mmol)	0,75
Phosphate (mmol)	24
Magnesium (mmol)	2,82
Urea (mmol)	997
Creatinine (mmol)	13,1
Proteins (g)	0
Albumine (mg)	997

Close

Gene

Patient: N B
ID: 01-2

Gene

Mutated Gene: SLC12A3

SNP:

Other mutation:

WT: No

	Allele type	WT	Missense mutation	Nonsense mutation	Small deletion	Small insertion	Large deletion	Protein	Nucleotide	Exon	Literature reference
	Allele 1		No	No	No	No	No				
*			No	No	No	No	No				

Enr : 1 sur 1

Close

Enr : 1 sur 1 (Filtré)

End of monitoring

Patient: N B
ID: 01-2

End of monitoring

End monitoring date 28 MAR 2009

Cause No news

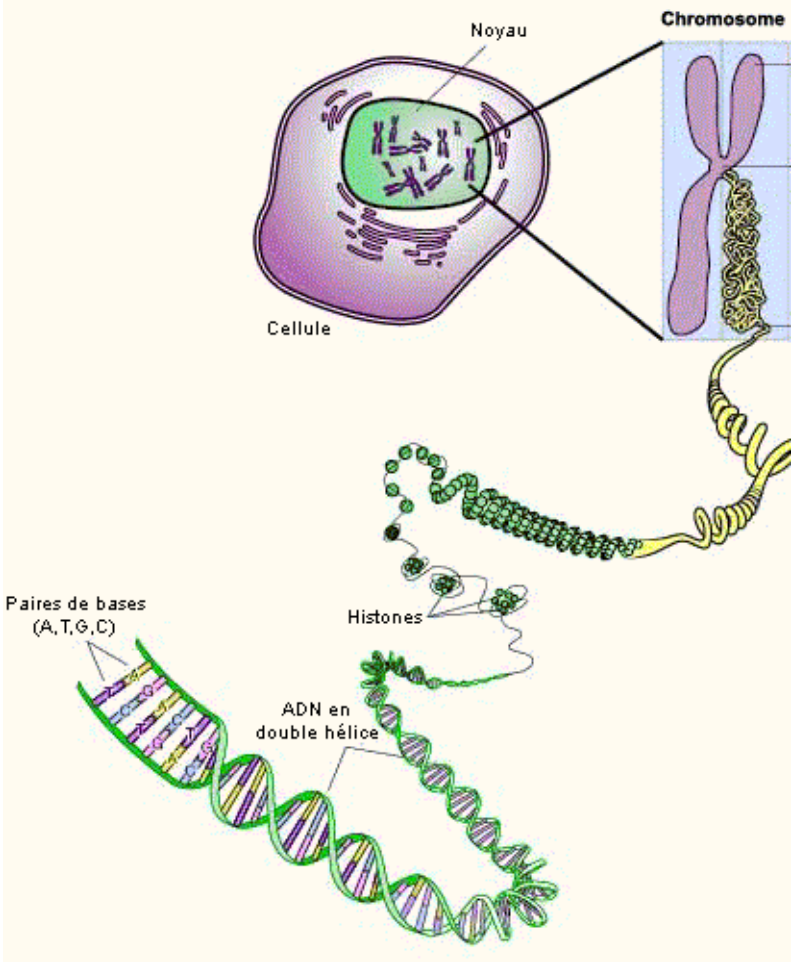
Precision

Date of death 9 FEB 2009

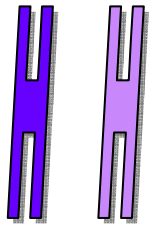
Death cause

Close

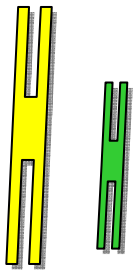
Matériel génétique



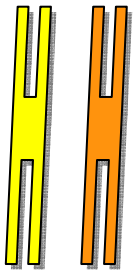
22 paires d'autosomes



Chromosomes sexuels

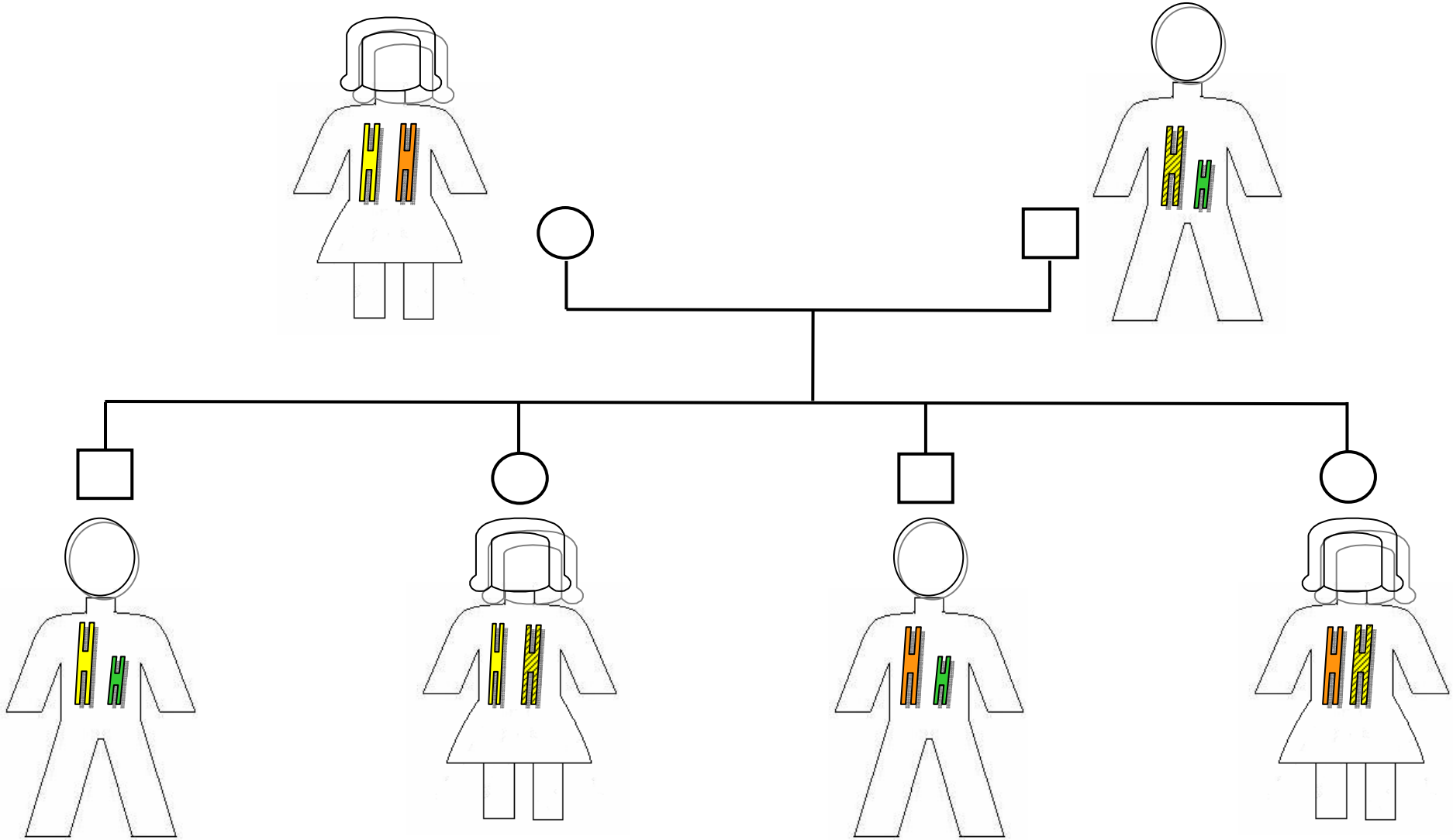


XY
Homme

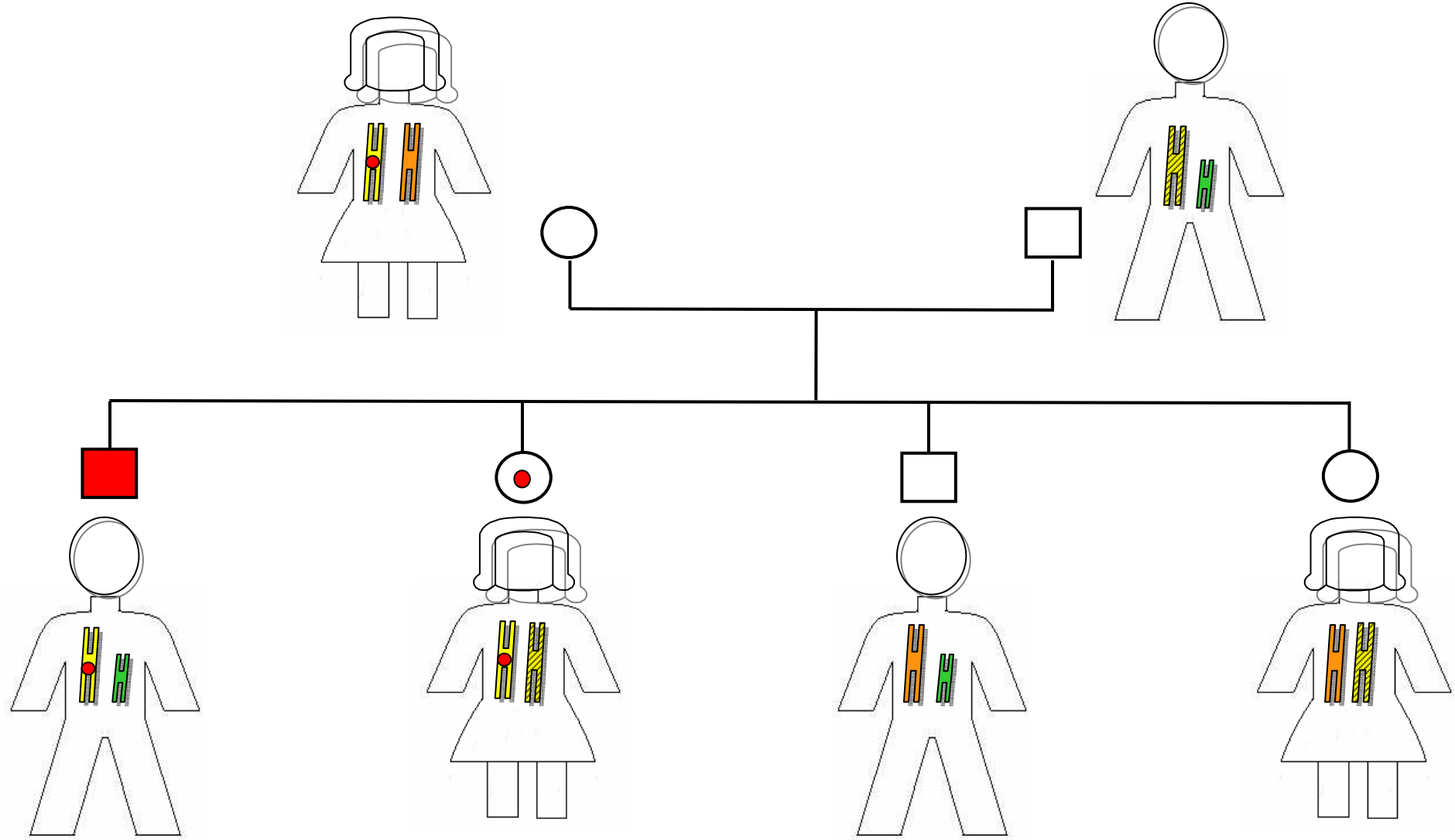


XX
Femme

Transmission



Transmission récessive lié à l'X

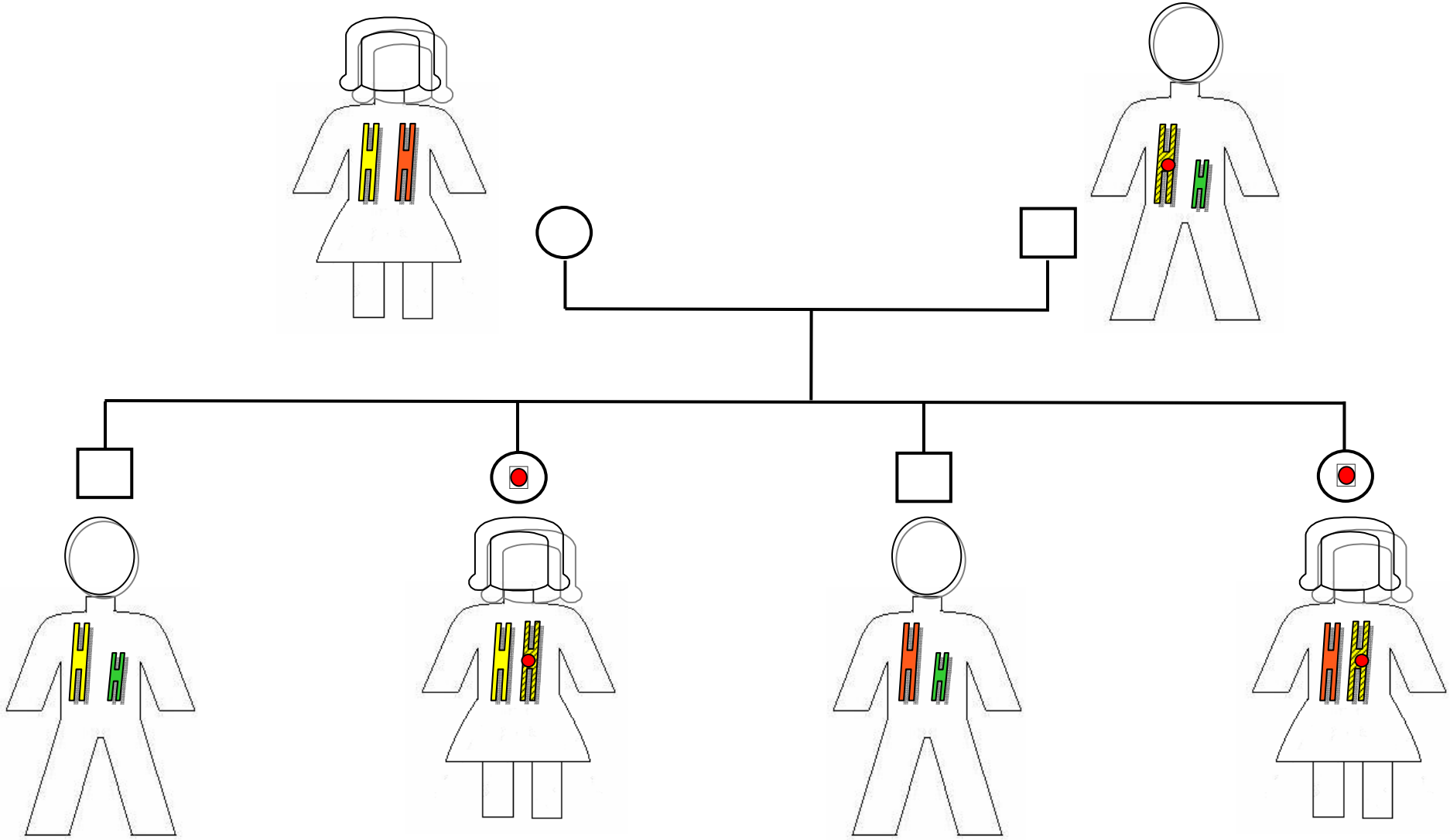


Sujet malade

Femme conductrice

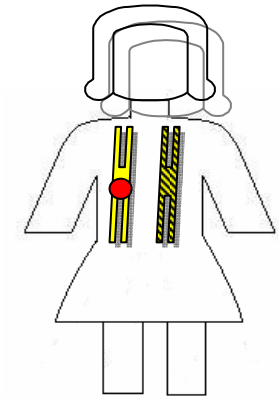
Sujets sains

Transmission récessive lié à l'X

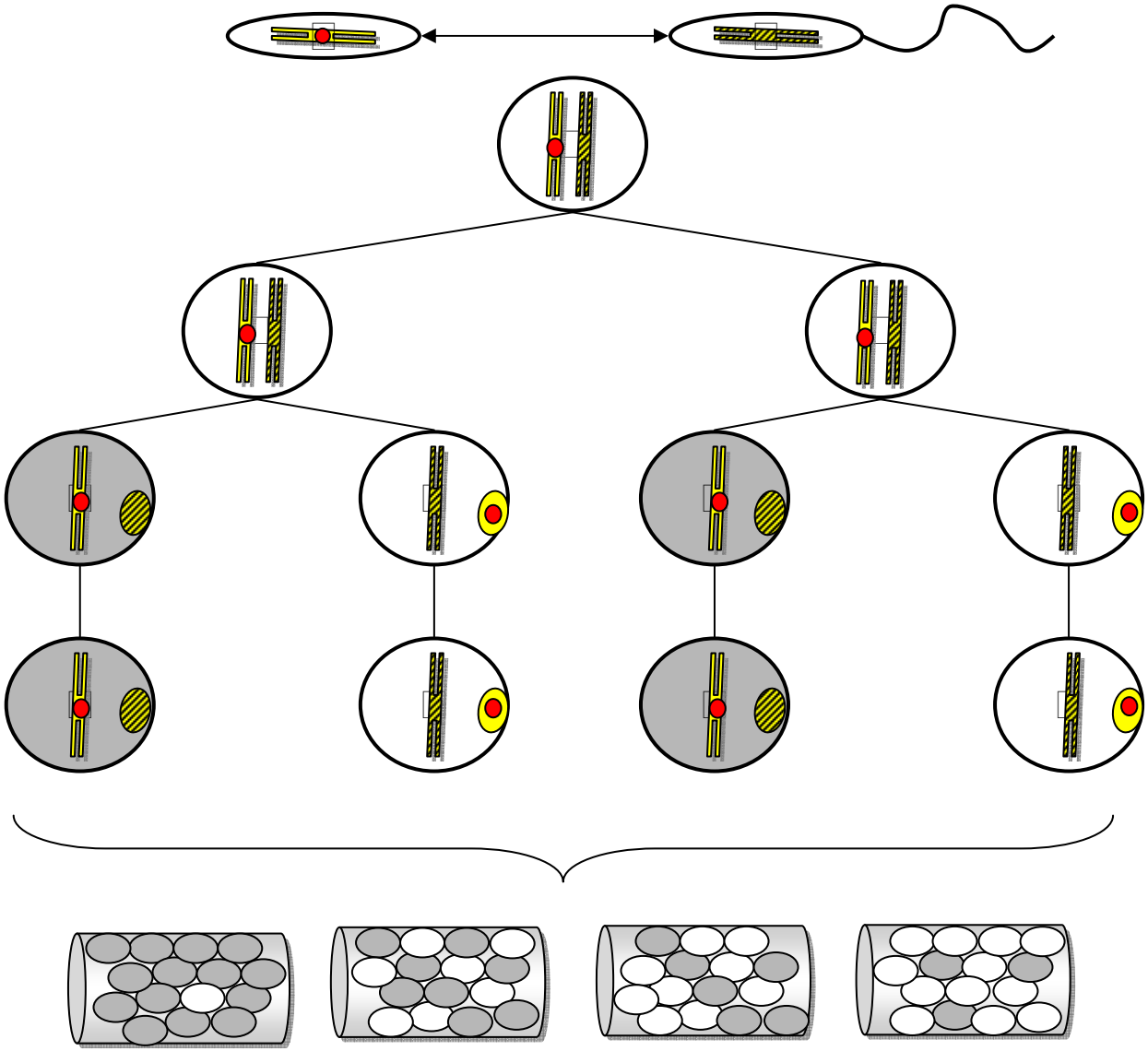


Hommes sains - Femmes conductrices

Variabilité clinique chez les femmes

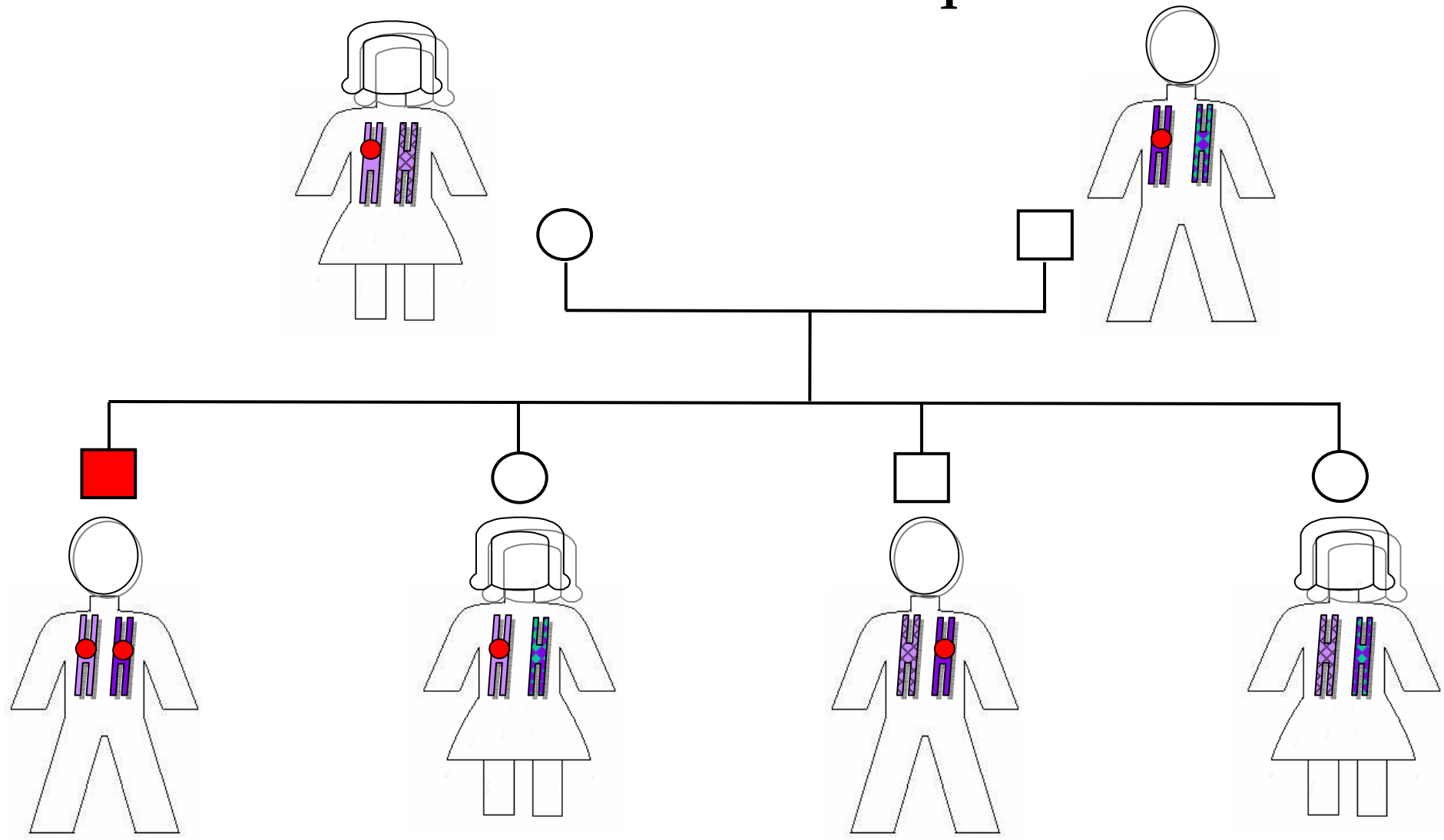


Inactivation précoce et au hasard d'un de 2 chromosomes X



Tube collecteur

Transmission autosomique récessive

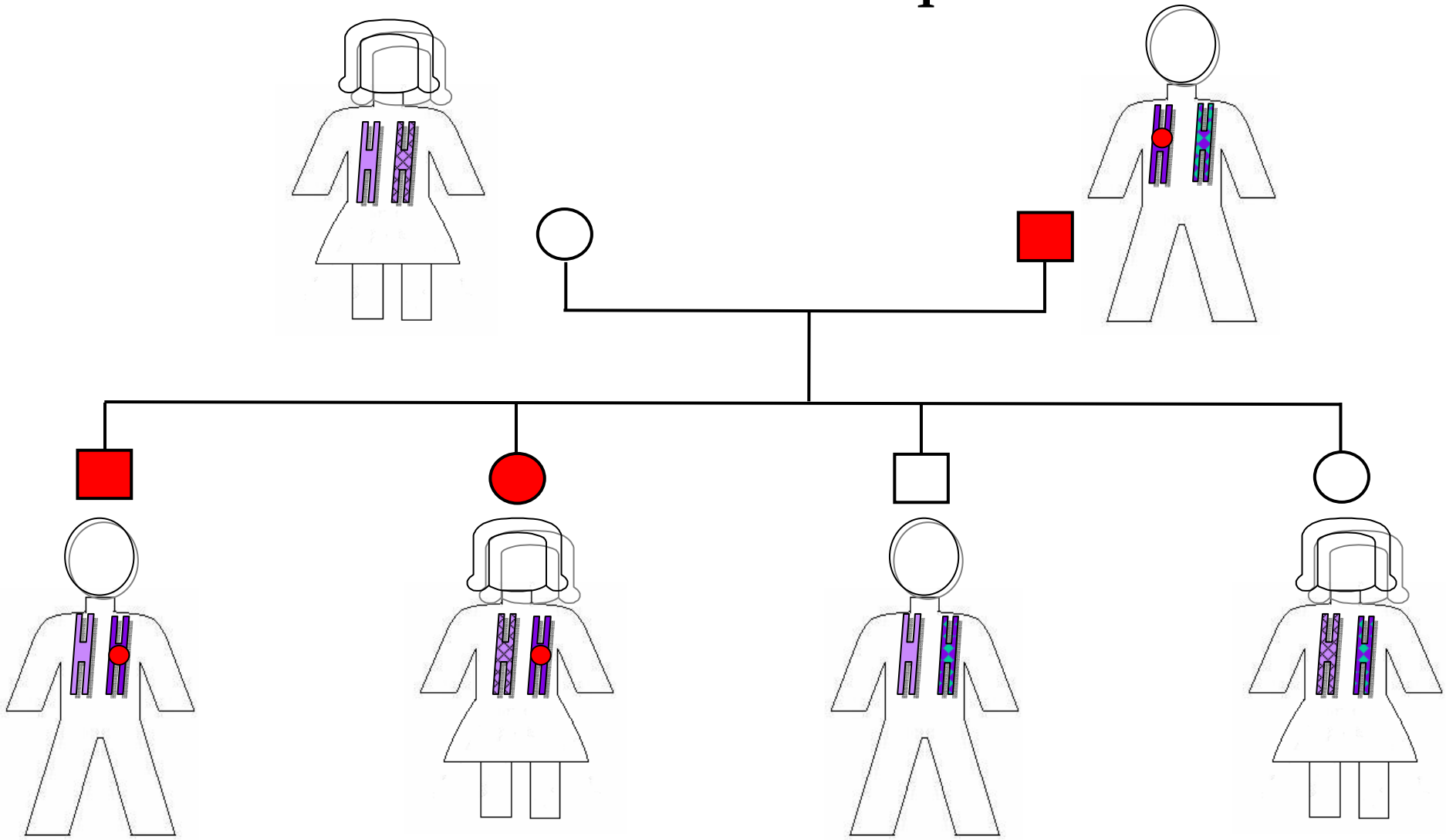


Sujet malade

Porteurs sains

Sujet sain

Transmission autosomique dominante

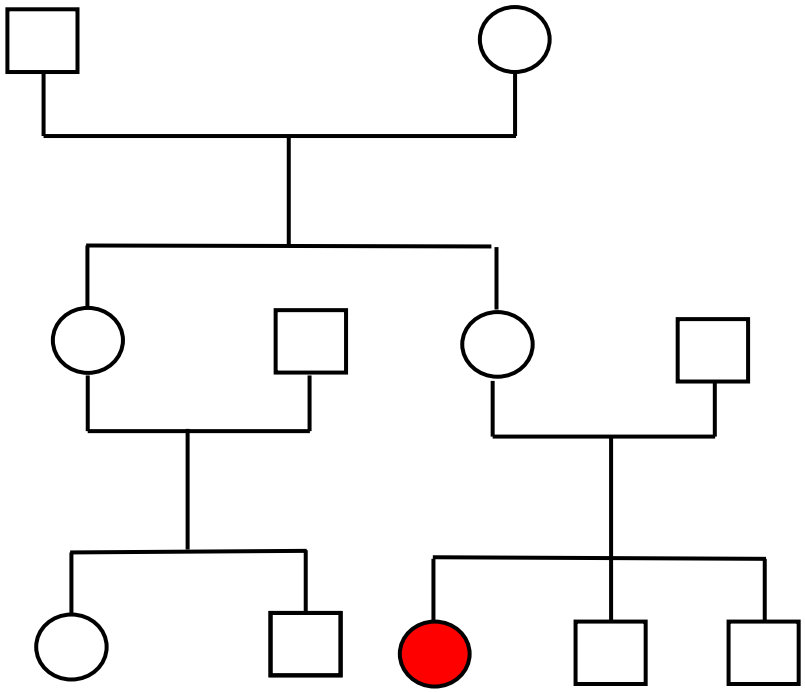


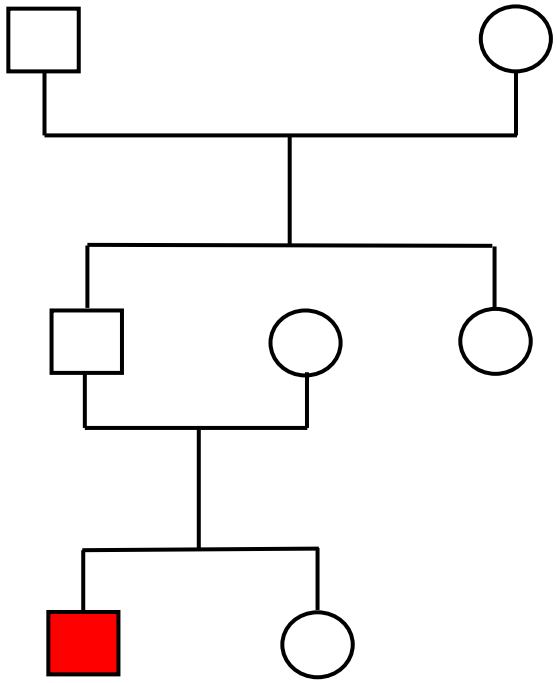
Sujets malades

Sujets sains

Maladie	Transmission	Gènes impliqués	Protéine	Cohorte/ % confirmation
Syndrome de Dent	Liée à l'X	*CLCN5*	ClC-5①	90/68
Syndrome de Bartter anténatal	AR	*SLC12A1(NKCC2), KCNJ1,CLCNKB*	NaK2Cl②, Kir 1.1③, ClC-kb④	50/70
Syndrome de Bartter anténatal avec surdité	AR	*BSND*	Sous unité Barttine⑤	6/100
Syndrome de Bartter classique	AR	*CLCNKB*	ClC-kb ④	90/40
Syndrome de Gitelman	AR	*SLC12A3*	Na-Cl⑥	420/78
Hypocalcémie autosomique dominante	AD	*CASR*	Récepteur sensible au Ca⑦	290/50
Hypercalcémie familial bénigne	AD			
Hypomagnésémie avec Hypercalciurie et néphrocalcinose	AR	*CLDN16 et CLDN19*	Claudines 16 et 19⑧	17/65
Acidose tubulaire distale	AR	*ATP6V0A4 et ATP6V1B1*	Sous unité a4 et B1 de la proton ATPase⑨	63/82
	AD	*SLC4A1*	Echangeur Cl/HCO3⑩	15/33
Diabète Insipide Néphrogénique	Liée à l'X	*AVPR2*	Récepteur V2 de la vasopressine○	60/95
	AR ou AD	*AQP2*	Aquaporine-2○	

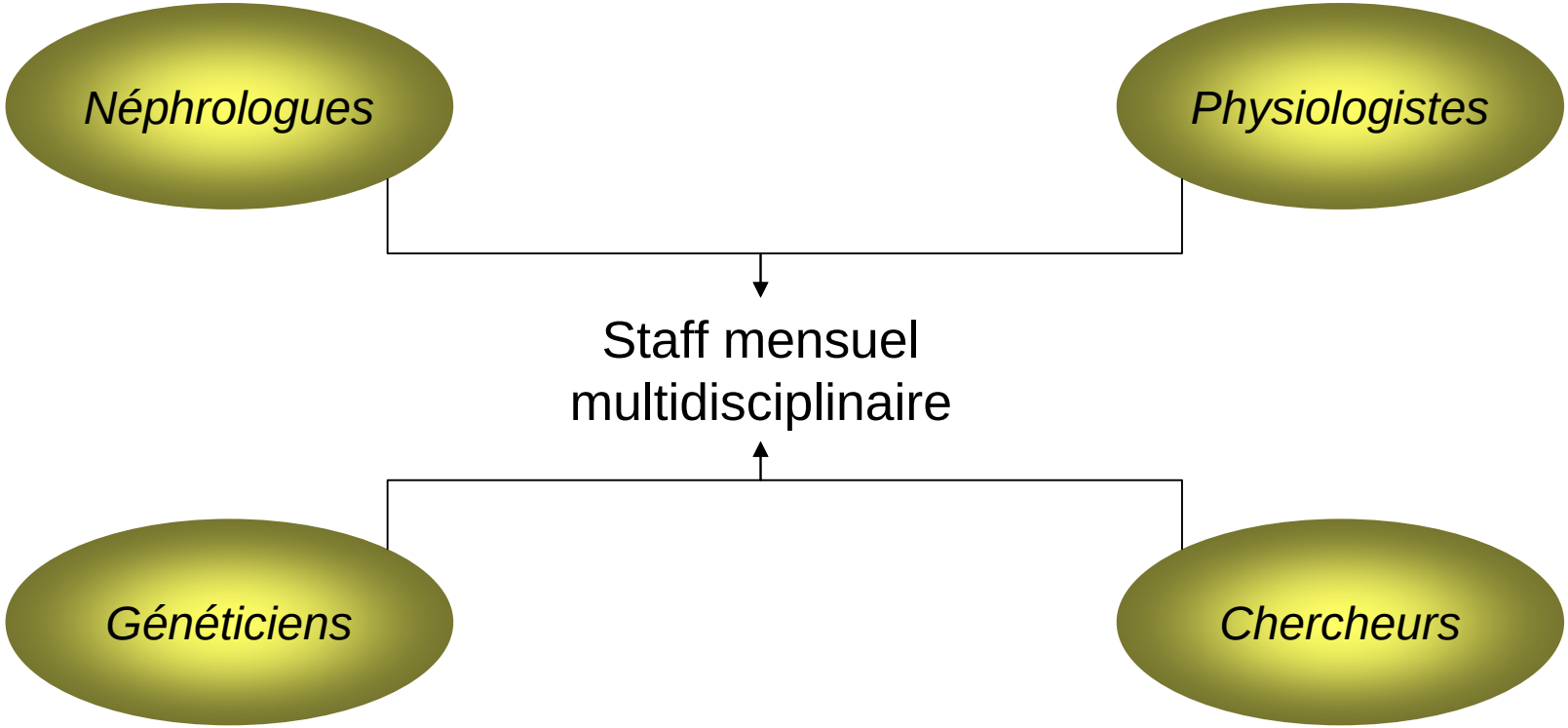
Cas sporadiques

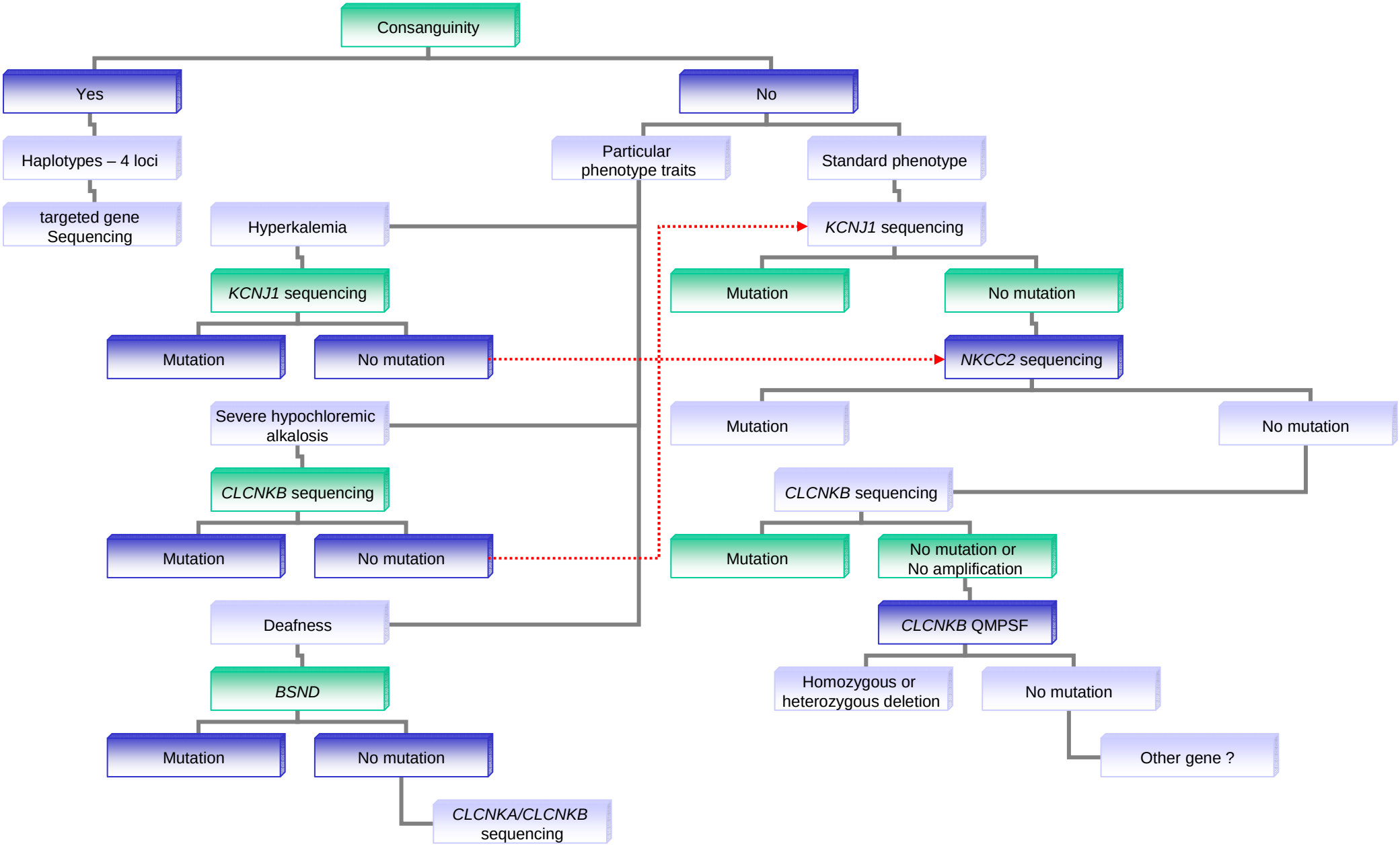




Lié à l' X ? Autosomique récessif? Autosomique dominant?

Réseau de Tubulopathies



Staffs de Néphro-génétique Marhea

Ante/neonatal Bartter syndrome