TUBULOPATHIES RENALES HEREDITAIRES

Pour les versions révisées :
- Date de 1ère mise en application : mai 2011
- Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM_085_2
- Date de révision : 14/12/2015

	Nom	**Hôpital**	**Date**
Rédacteur(s)	*Dr Rosa Vargas-Poussou* *Dr Maria-Christina Zennaro*	*GHPO- HEGP*	14/12/2015
Vérificateur(s)	Pr Xavier Jeunemaitre		15/01/2016
Filière	ORKID		
Approbateur(s)	**Pour le CA de l'ANPGM :**		
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	08/11/2016
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

SOMMAIRE

I. Introduction

II. Syndrome de Dent
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés
3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

III. Hypophosphatémies avec hypercalciurie ou ostéoporose
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés

IV. Syndromes de Bartter et de Gitelman
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés
3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés

V. Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés
3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

VI. Pathologies associés aux mutations du Récepteur sensible au calcium (Hypercalcémie/Hypocalciurie, Hyperparathyroïdie néonatal sévère et Hypocalcémie/Hypercalciurie)
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés

VII. Acidose Tubulaire Distale
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus
   b. Apparentés
3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

VIII. Diabète Insipide Néphrogénique
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
   a. Propositus

b. Apparentés

IX. Pseudohypoaldostéronisme de type 1 (PHA1)
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
a. Propositus
b. Apparentés
3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

X. Hypertension artérielle (syndromes de Gordon ou pseudohypoaldostéronisme de type 2 (PHA2) et syndrome de Liddle)
1. Rappel de la pathologie
2. Contexte clinique pour l'analyse génétique
a. Propositus
b. Apparentés
3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

XI. Nombre de patients analysés par an et cotation de l'analyse

XII. Références Bibliographiques

I. Introduction

Les tubulopathies rénales héréditaires regroupent un nombre important d'anomalies de réabsorption de solutés et d'eau dans les tubules rénaux avec de modes de transmission autosomique récessive, autosomique dominante ou récessive liée à l'X. Notre laboratoire s'intéresse tout particulièrement aux anomalies de la réabsorption de sel, calcium, magnésium, phosphore, eau et au maintien de l'équilibre acide-base qui correspondent à des mécanismes complexes touchant différents segments du tubule rénal. Ces pathologies sont hétérogènes du point de vue clinique et peuvent associer des défauts de réabsorption de plusieurs solutés; en conséquence, elles peuvent avoir des symptômes cliniques et/ou biologiques communes, expliqués par des mécanismes différentes, mais aussi des caractéristiques qui permettent de les différencier. Néanmoins dans certains cas, selon le moment de l'évolution de la maladie et les analyses effectués dans le passé, il est difficile d'établir un diagnostic clinique précis. C'est le cas des maladies diagnostiqués au stade de l'insuffisance rénale ou des maladies qui présentent des symptômes attribuables à des atteintes d'autres segments du néphron comme résultat des complications ou du moment de leur évaluation. Cette complexité va de pair avec une hétérogénéité génétique à laquelle se rajoute la présence des cas sporadiques. Avant l'ère du NGS, notre laboratoire faisait l'analyse moléculaire en utilisant le séquençage Sanger de 10 gènes responsables d'une perte rénale de Na, de 5 gènes responsables d'une augmentation de la réabsorption sodée, de 3 gènes responsables d'une hypomagnésémie rénale, de 3 gènes responsables des hypo ou hypercalcémie familiales, des 4 gènes responsables d'une acidose tubulaire, de 3 gènes responsables de fuites rénales de phosphate, des 2 gènes associées à des anomalies de la réabsorption d'eau et du gène responsable de la maladie de Dent-1. Pour cela nous utilisions les arbres décisionnels décrits plus loin dans ce document

Le développement d'un panel NGS tubulopathies dans le cadre du réseau Européen EURenOmics en partenariat avec la société MULTIPLICOM permet l'analyse de 37 gènes, incluant l'ensemble des gènes analysés auparavant dans notre laboratoire ainsi que l'inclusion de nouveaux gènes qui n'étaient pas analysés en France. Le tableau 1 montre la liste de gènes présents dans la version 1 de ce panel, leur pathologie associé et le mode de transmission.

Table 1

Gène	**Protéine**	**Pathologie**	**Mode de transmission**
AP2S1	Ap2s1	Hypercalcémie familial bénigne	Autosomique Dominant
AQP2	Aquaporin-2	Diabète Insipide Néphrogénique	A. Récessif ou Dominant
ATP6V1B1	Sous-unité B1 de l'H^+ ATPase	Acidose Tubulaire distale	Autosomique Récessif
ATP6V0A4	Sous-unité a4 de l'H^+ ATPase	Acidose Tubulaire distale	Autosomique Récessif
AVPR2	V2 receptor	Diabète Insipide Néphrogénique	Récessif lié à l'X
BSND	Barttine	Syndrome de Bartter type 4	Autosomique Récessif
CASR	CaSR	Hypocalcémie /Hypercalcémie familial bénigne	Autosomique Dominant
		Hyperparathyroïdie néonatal sévère	Autosomique Récessif
CLCNKB	ClC-Kb	Syndrome de Bartter type 3	Autosomique Récessif
CLCN5	ClC-5	Syndrome de Dent-1	Récessif lié à l'X
CLDN16	Claudine 16	Hypomagnésémie avec hypercalciurie et néphrocalcinose	Autosomique Récessif
CLDN19	Claudine 19	Hypomagnésémie avec hypercalciurie et néphrocalcinose avec atteinte oculaire	Autosomique Récessif
CUL3	Culline 3	Syndrome de Gordon	Autosomique Dominant
EGF	Facteur de croissance épidermique	Hypomagnésémie	
FXYD2	Sous-unité gamma de la Na/K ATPase	Hypomagnésémie	Autosomique Dominant
GNA11	G-alpha-11	Hypocalcémie /Hypercalcémie familial bénigne	Autosomique Dominant
HNF1B	HNF-1B	Hypomagnésémie	Autosomique Dominant
KCNA1	Kv1.1	Hypomagnésémie	Autosomique Dominant
KCNJ1	ROMK1	Syndrome de Bartter type 2	Autosomique Récessif
KCNJ10	Kir 4.1	Syndrome East/SeSame	Autosomique Récessif
KLHL3	Kelch-3	Syndrome de Gordon	Autosomique Dominant
NR3C2	Récepteur minéralocorticoïde	Pseudohypoaldosteronisme de type 1	Autosomique Dominant
OCRL	OCRL1	Syndrome de Dent-2	Récessif lié à l'X
REN	Rénine	Nephritis Interstitielle et Hyperuricémie	Autosomique Dominant
SCNN1A	Sous-unité α d'ENaC	Pseudohypoaldosteronisme de type 1	Autosomique Récessi
SCNN1B	Sous-unité β d'ENaC	Pseudohypoaldosteronisme de type 1	Autosomique Récessif
		Syndrome de Liddle	Autosomique Dominant
SCNN1G	Sous-unité γ d'ENaC	Pseudohypoaldosteronisme de type 1	Autosomique Récessif
		Syndrome de Liddle	Autosomique Dominante
SLC4A1	AE1	Acidosis Tubulaire distale	A. Dominant ou Récessif
SLC4A4	NBC1	Acidosis Tubulaire proximale	Autosomique Récessif
SLC9A3R1	NHERF1	Hypophosphatémie avec hypercalciurie	Autosomique Dominant
SLC12A1	NKCC2	Syndrome de Bartter type 1	Autosomique Récessif
SLC12A3	NCC	Syndrome de Gitelman	Autosomique Récessif
SLC34A1	NPT2a	Hypophosphatémie avec hypercalciurie	Autosomique Dominant
		Syndrome de Fanconi. Hypercalcémie et Néphrocalcinose	Autosomique Récessif
SLC34A3	NPT2c	Rachitisme hypophosphatémique	Autosomique Récessif
TRPM6	Trpm6	Hypomagnésémie avec hypocalcémie	Autosomique Récessif
UMOD	Uromoduline	Nephritis Interstitielle et Hyperuricémie	Autosomique Dominant
WNK1	Wnk1	Syndrome de Gordon	Autosomique Dominant
WNK4	Wnk4	Syndrome de Gordon	Autosomique Dominant

Nous avons défini 13 régions d'intérêt (ROI – Table 2) qui regroupent 35 gènes pouvant expliquer les pathologies sur lesquelles nous travaillons. Après l'analyse du dossier clinique, souvent suivie d'une discussion avec le médecin prescripteur et parfois au cours de notre staff mensuel, nous choisissons le(s) ROI(s) qui répondront au mieux au tableau clinique de chaque patient.

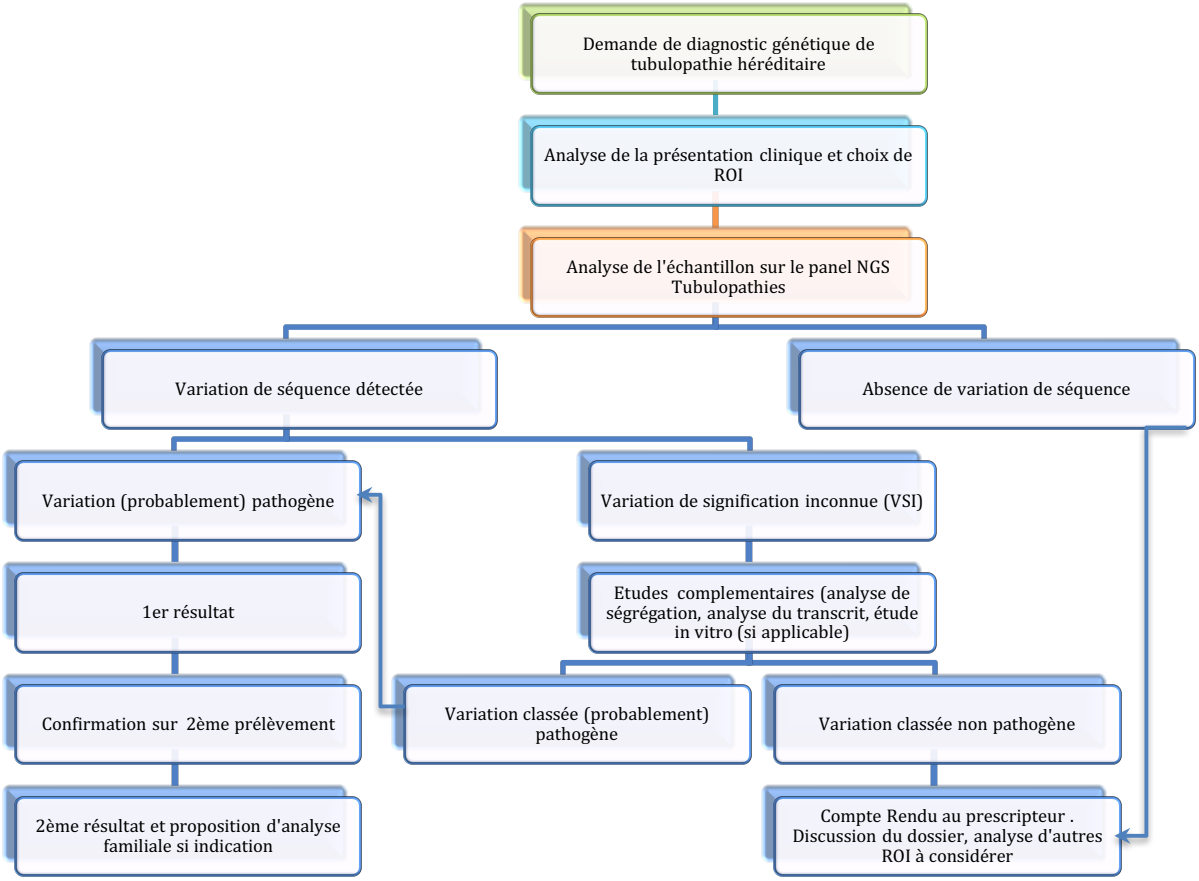
Table 2. Régions d'intérêt (ROI)

ROI	**Pathologies**	**GENES**			
DENT	Syndrome de Dent-1	*CLCN5*			
	Syndrome de Dent-2	*OCRL*			
DIP	Fuite rénale de phosphate	*SLC9A3R1*	*SLC34A1*	*SLC34A3*	
GIT/BAR	Syndromes de Gitelman et Bartter Classique	*SLC12A3*	*CLCNKB*	*CASR**	*KCNJ10***
BAN	Syndrome de Bartter anténatal	*SLC12A1*	*KCNJ1*	*CLCNKB*	*BSND*
HFB	Hypercalcémie familial bénigne	*CASR*	*AP2S1*	*GNA11*	
HAD	Hypocalcémie autosomique dominante	*CASR*	*GNA11*		
HYPOMG AR	Hypomagnésémie autosomique récessive	*TRPM6*	*EGF*	*CLDN16*	*CLDN19*
HYPOMG AD	Hypomagnésémie autosomique dominante	*FXYD2*	*HNF1B*	*KCNA1*	
DIN	Diabète Insipide Néphrogénique	*AQP2*	*AVPR2*		
ATR	Acidose tubulaire proximale	*SLC4A4*			
	Acidose tubulaire distale	*SLC4A1*	*ATP6V1B1*	*ATP6V0A4*	
HTA	S de Gordon	*WNK1*	*WNK4*	*CUL3*	*KLHL3*
	S de Liddle	*SCNN1B*	*SCNN1G*		
PHA1	Pseudohypoaldosteronisme de type 1	*NR3C2*	*SCNN1A*	*SCNN1B*	*SCNN1G*

*A analyser si hypocalcémie associée; ** A analyser si épilepsie et surdité associées

Pour les analyses effectuées avec le panel NGS l'arbre décisionnel général que nous suivons est montré ci-après. L'ordre d'analyse des gènes à l'intérieur de chaque ROI va suivre l'ordre proposé pour l'analyse par séquençage Sanger que nous utilisions auparavant et qui est décrit dans ce document avec la description de chaque pathologie ou groupe de pathologies.

Arbre décisionnel NGS



II. Syndrome de Dent

1. Rappel de la pathologie

La maladie de Dent est une tubulopathie proximale récessive liée à l'X, hétérogène du point de vue phénotypique. Le spectre clinique va d'une altération globale de la fonction des cellules tu tube proximal (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi) à l'association d'une protéinurie tubulaire, d'une hypercalciurie et/ou ses complications et une autre atteinte proximale (aminoacidurie, glycosurie, défaut de réabsorption des phosphates et/ou fuite des bicarbonates). Cette hétérogénéité explique les différents noms qu'a reçu cette entité : maladie de Dent, néphrolithiase récessive lié à l'X, rachitisme hypophosphatémique récessive lié à l'X et protéinurie tubulaire idiopathique des enfants japonais. Des mutations ponctuelles ou de grandes délétions à l'état hémizygote localisées tout au long du gène *CLCN5*, sont associées à la maladie de Dent-1(MIM #300009). Ce gène code pour un échangeur H+/Cl- exprimé dans les endosomes de cellules proximales. La maladie évolue chez les sujets de sexe masculin vers l'insuffisance rénale. Les femmes conductrices sont souvent asymptomatiques, mais certaines peuvent présenter un phénotype sévère. Cette maladie est également hétérogène du point de vue génétique. Des mutations du gène *OCRL*, responsable du syndrome de Lowe et également localisé sur le chromosome X, expliquent 5 à 15% des cas de maladie de Dent selon les séries (Dent-2, MIM #300555). Il n'existe pas de corrélation entre les types de mutation et le phénotype à l'intérieur de chacune de formes de ce syndrome. Chez les patients avec une maladie de Dent-2, il a été plus fréquemment décrit une acidose, et des anomalies oculaires et neurologiques mineures qui ont soulevé l'hypothèse que la maladie de Dent-2 est un syndrome de Lowe à minima.

2. Contexte clinique pour l'analyse génétique

a. Propositus

Le diagnostic est retenu devant la présence de trois critères :
2 critères majeurs : protéinurie tubulaire et hypercalciurie ou ses complications (lithiase ou néphrocalcinose) + un troisième critère parmi la liste suivante :

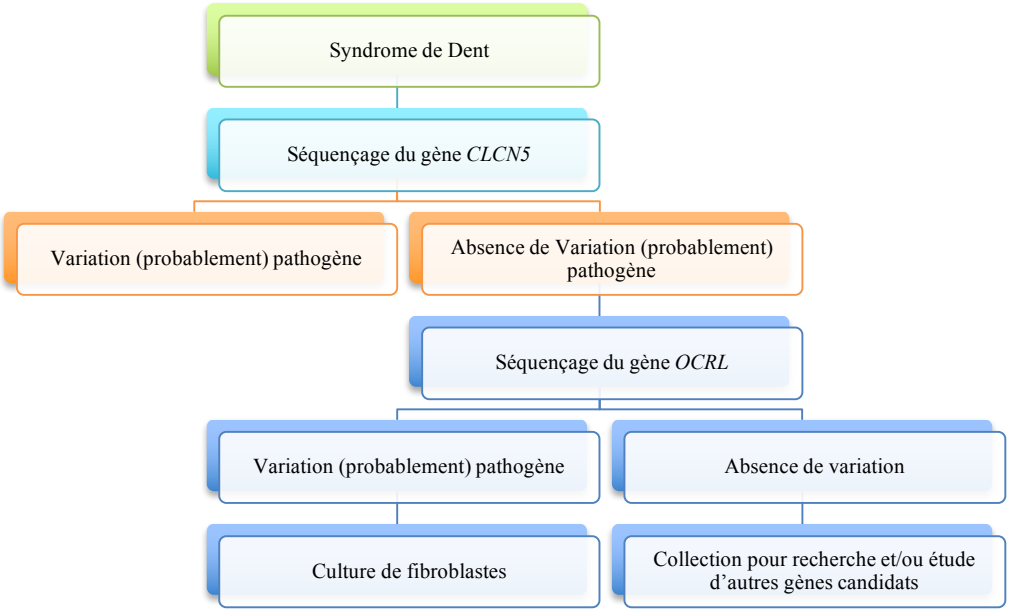
- histoire familiale de lithiase ou insuffisance rénale suivant une transmission récessive liée à l'X
- Insuffisance rénale
- Glycosurie d'origine rénale
- Diabète phosphate avec ou sans rachitisme
- Aminoacidurie
- Acidose tubulaire proximale

Chez l'enfant le diagnostic peut-être retenu en présence des 2 critères majeurs.

b. Apparentés

L'étude du gène *CLCN5* peut être réalisé chez les apparentés non atteints dans les cas suivants : étude de la mère du patient pour confirmer la transmission et savoir s'il s'agit d'une mutation *de novo*, étude de sœurs du patient pour déterminer si elles sont conductrices.

3. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique



III. Hypophosphatémies avec hypercalciurie ou Ostéoporose

a. Rappel de la pathologie

Des analyses génétiques effectuées chez des patients présentant des lithiases rénales ou des ostéoporoses associées à des hypophosphatémies d'origine rénale ont permis d'impliquer des mutations hétérozygotes de 2 gènes. Il s'agit du gène *SLC34A1* codant pour le cotransporteur sodium phosphore 2a et du gène *SLC34A3* codant pour le cotransporteur sodium phosphore 2c (MIM#612286).
NHERF1 est une protéine également impliquée dans le transport tubulaire du phosphate. Elle peut se lier à NPT2a pour en moduler sa fonction. Des mutations du gène codant pour NHERF1 (*SLC9A3R1*) ont été identifiées chez des patients présentant une diminution de la réabsorption rénale de phosphate (MIM#612287). Le phénotype des patients présentant des mutations hétérozygotes de NPT2a ou NHERF1 associe un taux de réabsorption rénal des phosphates bas, une hypophosphatémie, et un taux normal de PTH plasmatique

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. Propositus

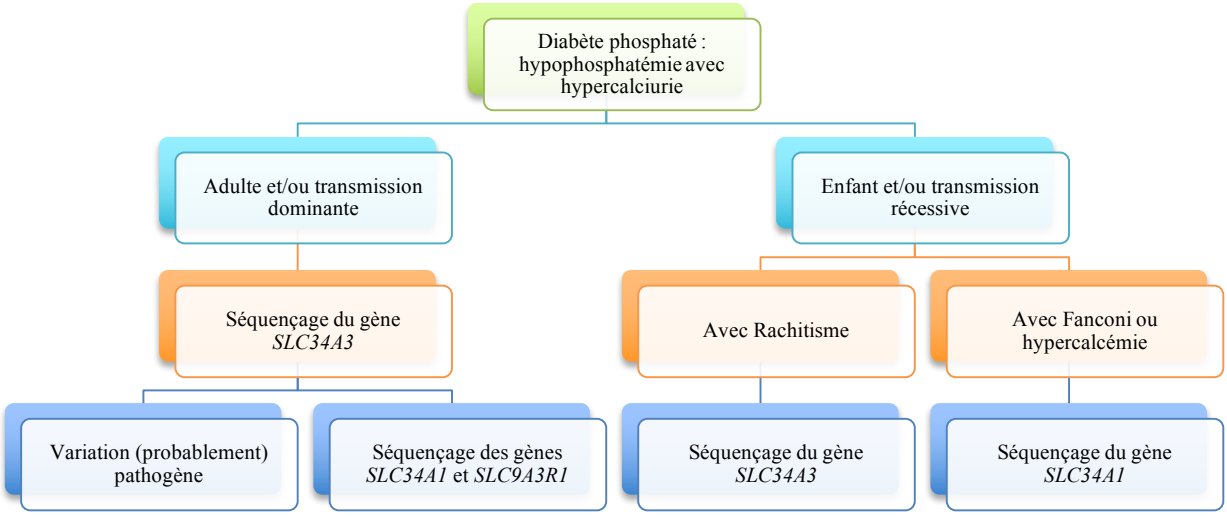
L'analyse génétique du propositus est réalisée après exploration fonctionnelle du métabolisme phosphocalcique objectivant :

- un taux de réabsorption rénal des phosphates bas (Tm < 70%)
- une phosphorémie basse
- une hypercalciurie ou ses complications
- une histoire familiale de lithiase ou ostéoporose à transmission dominante

Le gène le plus fréquemment implique dans cette pathologie est *SLC34A3* (dans 30% des cas) raison pour laquelle il est analysé en premier. Les mutations dans les deux autres gènes réprensenten moins de 5% des cas dans notre experience.

Il existe autres pathologies à transmission récessive expliquées par des anomalies moléculaires dans ce groupe de gènes. Ces anomalies sont plus souvent diagnostiquées chez l'enfant. Il s'agit du rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie dû à des mutations du gène *SLC34A3* (MIM#241530) et un syndrome de Fanconi ou une hypercalcémie avec néphrocalcinose et hypophosphatémie du a des mutations du gène *SLC34A1* (MIM#613388).

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique



IV. Syndromes de Bartter (SB) et de Gitelman (SG)

a. Rappel de la pathologie

Le syndrome de Bartter et les syndromes qui lui sont apparentés (syndrome de Gitelman et syndrome de Bartter anténatal) ont en commun une hypokaliémie d'origine rénale, une alcalose métabolique, une hyperréninémie avec hyperaldostéronisme secondaire à une fuite sodée et une pression artérielle normale. Dans ces syndromes, à transmission autosomique récessive, un défaut de réabsorption de chlorure de sodium dans le néphron distal a pu être établi (dans la branche large ascendante de l'anse d'Henle dans le SB et dans le tube distal dans le SG).
Pour les différentes formes de SB (anténatal avec ou sans surdité, classique et avec hypocalcémie), des altérations moléculaires dans les gènes codant pour au moins 6 protéines participant dans la réabsorption du chlorure de sodium dans la branche large ascendante de l'anse d'Henle ont été identifiées.
La forme de SB anténatale, caractérisée par une polyurie massive responsable d'un hydramnios se révélant au tour de la 24ème SA, d'une prématurité, d'une hypercalciurie avec néphrocalcinose et d'un tableau sévère de déshydratation avec retard staturo-pondéral en période néonatale, est due, dans la plupart des cas, à des mutations dans les gènes du cotransporteur Na-K-2Cl apical (*SLC12A1*) (SB de type I; MIM#601678) et du canal potassique kir 1.1 également apical (*KCNJ1*) (SB type II; MIM#241200). Plus rarement, cette forme néonatale peut-être due à des mutations du canal chlore basolatéral ClC-kb (*CLCNKB*) (SB de type III; MIM#607364). Le syndrome de Bartter anténatal avec surdité peut être dû à des mutations de la sous-unité β des canaux chlore basolatéraux (barttine, gène *BSND;* MIM#602522) ou peut se présenter comme une maladie digénique avec des altérations dans les gènes des deux canaux chlore basolatéraux (*CLCNKA* et *CLCNKB*; MIM#613090).
Dans les formes anténatales, les études de corrélation phénotype-génotype ont permis de dégager certaines caractéristiques qui peuvent aider à mieux cibler le gène impliqué. Ainsi, environ 2/3 des patients présentant des mutations du gène *KCNJ1* présentent une hyperkaliémie transitoire en période néonatale, les patients porteurs de mutations du gène *CLCNKB* présentent les alcaloses hypokaliémiques et hypochlorémiques les plus sévères et bien sûr les patients avec mutations du gène *BSND* ou le digénisme *CLCNKA/CLCNKB* présentent une surdité.

Les syndromes de Bartter classique et de Gitelman ont une présentation clinique plus tardive. Dans sa forme typique, le syndrome de Bartter classique, débute chez le nourrisson ou chez l'enfant d'âge scolaire et en plus des caractéristiques générales décrites ci-dessus, il associe un retard de croissance, une polyurie, une normo ou hypercalciurie et dans 30% des cas une hypomagnésémie. Cette variante est associée à des mutations du gène du canal chlore *CLCNKB* (SB de type III; MIM#607364). Néanmoins, du fait que le canal chlore ClC-kb soit également présent dans le tube contourné distal, les manifestations cliniques et biologiques peuvent être variables (par exemple absence de néphrocalcinose et calciurie basse) et le tableau clinique peut alors plus ressembler à un syndrome de Gitelman.
Nous avons également montré que, dans le cadre de l'hypocalcémie autosomique dominante due à des mutations activatrices du récepteur sensible au calcium (voir plus bas), il peut exister un syndrome de perte de sel semblable au SB classique Ce tableau est connu dans la littérature comme SB de type V.
Le syndrome de Gitelman est diagnostiqué chez l'enfant d'âge scolaire, chez l'adolescent ou chez l'adulte jeune. Dans la plupart des cas, le diagnostic est fortuit (bilan biologique pré anesthésique ou bilan au cours de maladie intercurrente). Les patients symptomatiques présentent des crampes, une asthénie et une faiblesse musculaire. Le bilan biologique met en évidence une hypokaliémie d'origine rénale avec fuite de NaCl, une hypomagnésémie, une hypocalciurie et un hyperréninisme secondaire. L'aldostérone est souvent élevée, mais peut-être normale en cas d'hypokaliémie profonde. Ce syndrome est dû à des mutations du gène codant pour le cotransporteur Na-Cl sensible aux diurétiques thiazidiques (*SLC12A3*; MIM#263800). Comme noté précédemment, un phénotype semblable ou fluctuant entre le phénotype de SB classique et le phénotype de SG peut-être dû à des mutations du gène *CLCNKB* (SB de type III).
Néanmoins, des superpositions phénotypiques de ces deux tableaux (Bartter classique/Gitelman) ont été décrites. En effet, des patients ayant un phénotype Bartter classique peuvent avoir des mutations dans le gène *SLC12A3* et des patients ayant un phénotype Gitelman peuvent avoir des mutations dans le gène *CLCNKB*.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. Propositus

Le diagnostic de syndrome de Bartter anténatal est retenu devant la présence des critères suivants :

- Hydramnios sans anomalies digestive ou cérébral à l'échographie anténatale
- Polyurie massive en période néonatale
- Syndrome de perte de sel en période néonatale
- Hyperréninisme et hyperaldostéronisme secondaires
- Alcalose métabolique
- Hypokaliémie d'origine rénale

Les critères suivants ne sont pas constants et/ou sont associés à un génotype particulier
- Néphrocalcinose et hypercalciurie : peuvent être absentes chez les patients avec mutations du gène *CLCNKB*
- Hyperkaliémie transitoire : associée à des mutations du gène du canal potassique Kir1.1
- Surdité : associée à des mutations du gène de la sous-unité Barttine

Le diagnostic de syndrome de Bartter classique est retenu devant la présence des critères suivants chez un nourrisson, un enfant et très rarement un adolescent ou un adulte jeune :

- Retard de croissance
- Syndrome de perte de sel
- Syndrome polyuro-polydipsique
- Hyperréninisme et hyperaldostéronisme secondaires
- Alcalose métabolique
- Hypokaliémie d'origine rénale

Les critères suivants ne sont pas constants
- Néphrocalcinose et hypercalciurie
- Hypomagnésémie

Le diagnostic de *syndrome de Gitelman* est retenu devant la présence des critères suivants chez un adolescent ou un adulte et plus rarement chez l'enfant :

- Découverte fortuite d'une hypokaliémie d'origine rénale
- Alcalose métabolique
- Syndrome de perte de sel
- Hyperréninisme et hyperaldostéronisme secondaires

Les critères suivants sont présents dans la plupart de cas mais leur absence n'exclue pas le diagnostic :
- Hypomagnésémie
- Hypocalciurie

ii. Apparentés

L'analyse du gène impliqué dans ces pathologies récessives peut-être effectué chez les parents pour confirmer que la(les) mutation(s) détectées sont situées dans des allèles différentes. La connaissance de la mutation familiale permet d'effectuer soit un diagnostic prénatal dans les formes sévères (Bartter anténatal) soit d'effectuer un diagnostic rapide devant l'apparition des symptômes chez un frère ou une sœur dans les formes moins sévères (Syndromes de Bartter classique et Syndrome de Gitelman).

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique

Notre stratégie actuelle pour le diagnostic moléculaire des syndromes Bartter classique/Gitelman est :

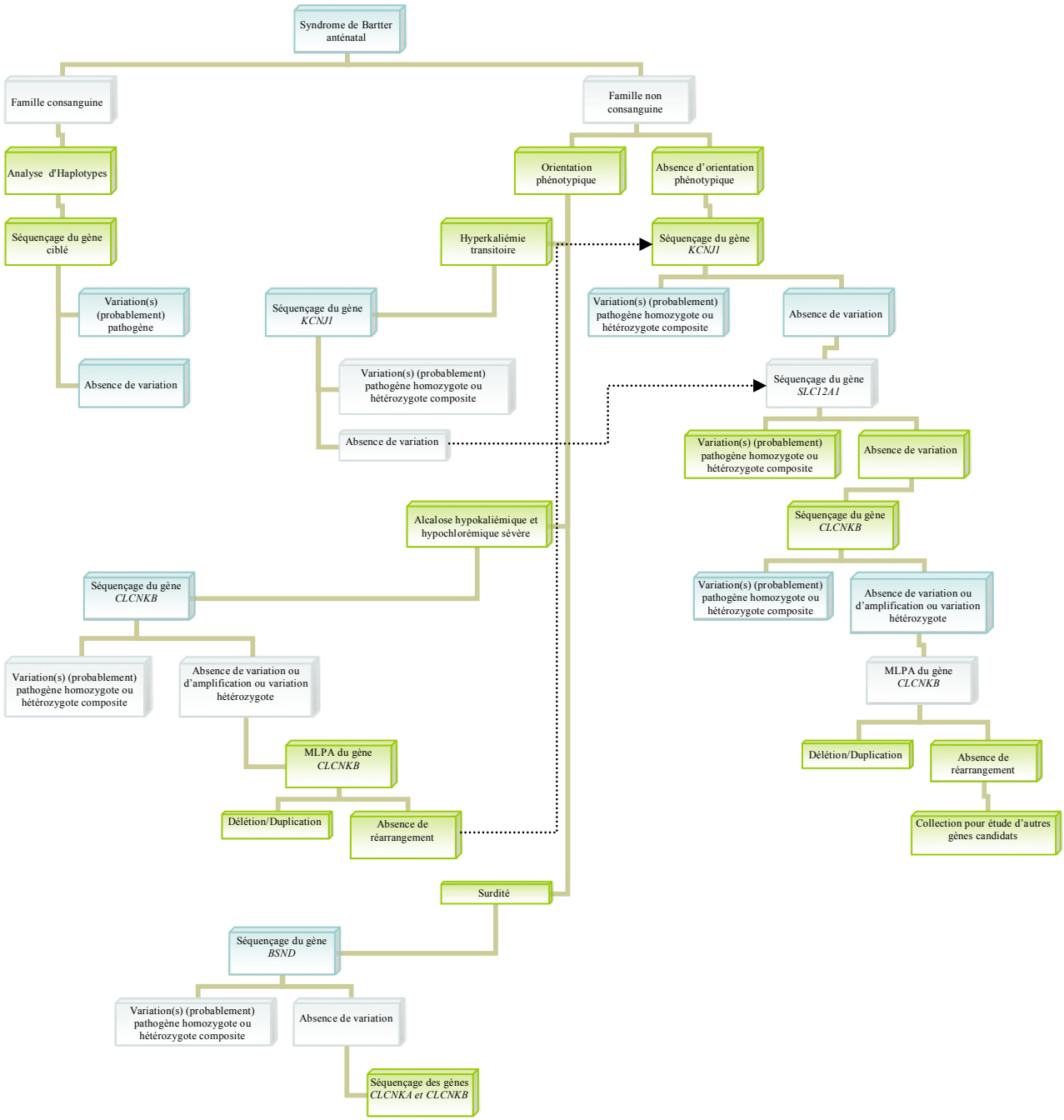
- pour les familles consanguines nous effectuons une recherche d'homozygotie après l'amplification de 3 ou 4 marqueurs polymorphes au locus de deux gènes
- pour les cas sporadiques, nous choisissons en fonction du phénotype (âge du diagnostic, calciurie, présence d'une polyurie ou du retard de croissance) le premier gène à étudier (*CLCNKB* ou *SLC12A3*). Si l'étude du premier gène est négative, nous analysons de façon systématique le deuxième gène.

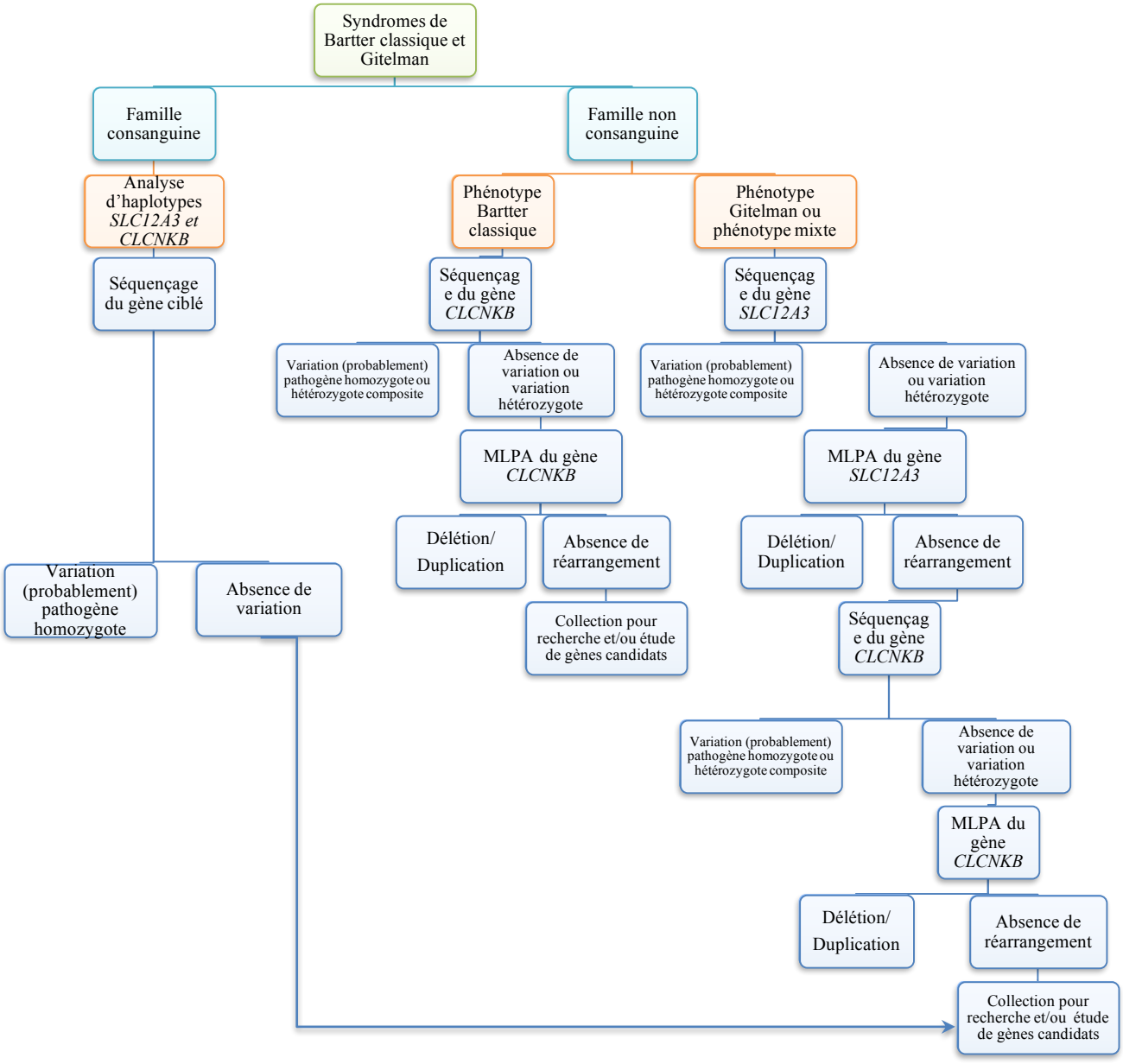
L'étude de ces gènes est effectuée par séquençage direct des exons codants et des jonctions intron-exon après amplification par PCR.
Pour le gène BSND : exons 1 à 4
Pour le gène *KCNJ1* : exons 4 et 5.
Pour le gène *SLC12A1* : exons 1 à 26
Pour le gène *CLCNKB* : exons 1 à 19
Pour le gène *SLC12A3*: exons 1 à 26

Le gène *CLCNKB* a quelques particularités d'analyse. Il est localisé à côté de son gène homologue *CLCNKA*. Le haut degré d'homologie ne permet l'amplification spécifique que de 6 exons sur les 19. Pour l'amplification spécifique des autres exons, la technique de « PCR nichée » est utilisée (amplification préalable d'un fragment spécifique plus grand par « long range PCR », qui est utilisé comme matrice pour l'amplification des exons nos spécifiques).

Pour ce gène nous effectuons également la QMPSF et la MLPA, techniques qui nous permettent de détecter des délétions hétérozygotes chez des patients pour lesquels une seule mutation avait été détectée par séquençage ou chez des patients avec une mutation homozygote sans antécédent de consanguinité qui sont en réalité hémizygotes et porteurs d'une délétion dans l'autre allèle.

TUBULOPATHIES RENALES HEREDITAIRES




Syndromes de Bartter classique et Gitelman
Famille consanguine
Famille non consanguine
Analyse d'haplotypes *SLC12A3 et CLCNKB*
Phénotype Bartter classique
Phénotype Gitelman ou phénotype mixte
Séquençage du gène ciblé
Séquençage du gène *CLCNKB*
Séquençage du gène *SLC12A3*
Variation (probablement) pathogène homozygote ou hétérozygote composite
Absence de variation ou variation hétérozygote
Variation (probablement) pathogène homozygote ou hétérozygote composite
Absence de variation ou variation hétérozygote
MLPA du gène *CLCNKB*
MLPA du gène *SLC12A3*
Délétion/ Duplication
Absence de réarrangement
Délétion/ Duplication
Absence de réarrangement
Collection pour recherche et/ou étude de gènes candidats
Variation (probablement) pathogène homozygote
Absence de variation
Séquençage du gène *CLCNKB*
Variation (probablement) pathogène homozygote ou hétérozygote composite
Absence de variation ou variation hétérozygote
MLPA du gène *CLCNKB*
Délétion/ Duplication
Absence de réarrangement
Collection pour recherche et/ou étude de gènes candidats

V. Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose

a. Rappel de la pathologie

L'hypomagnésémie rénale avec hypercalciurie et néphrocalcinose est une maladie rénale évoluant vers l'insuffisance rénale entre la deuxième et la quatrième décennie. Elle est due à un défaut de réabsorption du magnésium et du calcium dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé. Les manifestations cliniques sont : infections urinaires, les manifestations associées l'hypercalciurie et une polyurie. Du point de vue biologique : une hypomagnésémie, une hypercalciurie et une néphrocalcinose sont constantes. On observe également une hyperparathyroïdie qui n'est pas corrélée au degré d'insuffisance rénale. Cette pathologie se transmet sur le mode autosomique récessif et est causée par des mutations dans les gènes *CLDN16* localisé en 3q28-3q29 et *CLDN19* localisé en 1p34.2 (MIM#248250 et MIM#248190). Ils codent pour les protéines claudine-16 (connu initialement comme paracelline1) et claudine-19. Ces protéines sont localisées dans les jonctions serrées et régulent la réabsorption paracellulaire de cations. La claudine-19 est également exprimée dans la rétine et des anomalies oculaires constantes et sévères lui sont associées (strabisme, nystagmus, myopie, choriorétinite et colobome). Bien que l'expression de la claudine-16 dans l'œil n'ait pas été confirmée des anomalies oculaires moins sévères sont présentes dans 25% des cas.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. Propositus

Les critères diagnostics majeurs de cette pathologie sont :

- Une hypomagnésémie
- Une hypercalciurie et ses complications : néphrocalcinose et néphrolithiase
- Une insuffisance rénale

- Des altérations oculaires sévères sont associées aux mutations du gène *CLDN19*

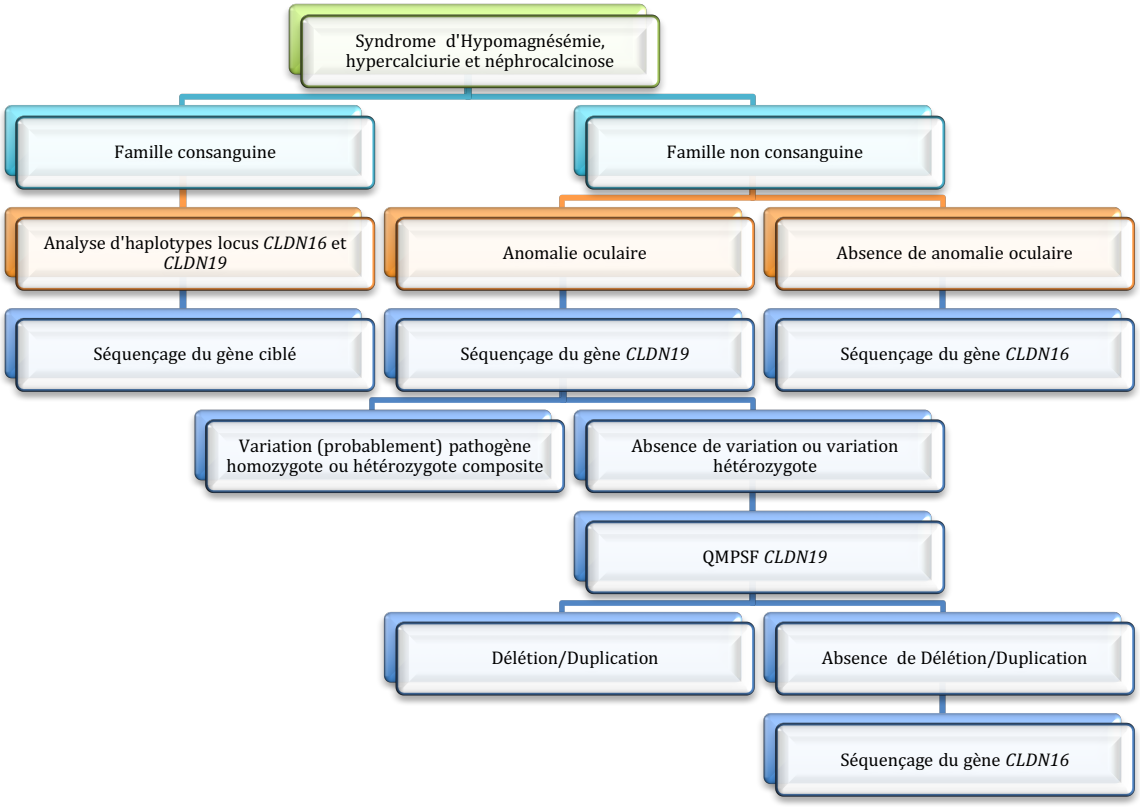
Les critères suivants ne sont pas constants et/ou sont associés à un génotype particulier

- Hyperparathyroïdie
- Défaut d'acidification des urines
- Polyurie
- Hypocitraturie
- Hyperuricémie

ii. Apparentés

L'analyse du gène impliqué peut être effectuée chez les parents pour confirmer que la(les) mutation(s) détectées sont situées dans des allèles différents. Par ailleurs, il peut-être aussi effectué avec un caractère diagnostic car les individus hétérozygotes sont prédisposés à la lithiase urinaire. La connaissance de la mutation familiale permet d'effectuer un diagnostic rapide devant l'apparition des symptômes chez un frère ou une sœur.

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique



VI. Pathologies associées aux mutations du Récepteur sensible au calcium (Hypercalcémie/Hypocalciurie, Hyperparathyroïdie néonatale sévère et Hypocalcémie/Hypercalciurie)

a. Rappel de la pathologie

L'hypercalcémie hypocalciurique familiale ou hypercalcémie familiale bénigne ou Hypercalcémie-Hypocalciurie familial (HHF) est en général asymptomatique. Elle se caractérise biologiquement par une hypercalcémie modérée associée à une hypocalciurie inappropriée et à des taux de parathormone (PTH) normaux voire légèrement augmentés mais toujours inadaptés à l'hypercalcémie. La transmission de la maladie est autosomique dominante avec une pénétrance proche de 100%. La HHF de type 1 est liée à des mutations perte-de-fonction dans le gène du récepteur sensible au calcium (*CASR*; MIM#145980), la type 2 a des mutations dans le gène de la sous-unité Gα11 (*GNA11*; MIM#145981) et la type 3 à des mutations du gène codant pour la protéine adaptatrice AP2σ2 (*AP2S1* MIM#600740)
Le diagnostic moléculaire est particulièrement important en raison de la similitude de présentation entre HHF et l'hyperparathyroïdie primaire. Dans le cas de l'HHF, l'hypercalcémie est bénigne et il n'y a pas de prise en charge spécifique. Dans l'autre cas, il s'agit d'une indication chirurgicale. On voit donc l'importance d'un test génétique fiable.
Des mutations inactivatrices à l'état homozygote ou hétérozygote composite du gène *CASR* sont responsables de l'hyperparathyroïdie néonatale sévère (MIM#239200). Les manifestations cliniques sont une détresse respiratoire, une hypotonie, des déformations thoraciques, une déminéralisation osseuse et des fractures.

L'**hypocalcémie autosomique dominante (HAD)** a une expression phénotypique très hétérogène (asthénie, calcifications, paresthésies, crises de tétanie, convulsions). Des mutations activatrices, faux-sens à l'état hétérozygote dans le gène codant pour le récepteur sensible au calcium sont responsables de l'HAD de type 1 (MIM#601198) et des mutations dans le gène de la sous-unité Gα11 (*GNA11*) de l'HAD de type 2 (MIM#615361). La mise en évidence de ces mutations a une implication clinique importante : si les patients sont peu symptomatiques, il ne faut pas normaliser leur calcémie car cela majore l'hypercalciurie avec risques de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. propositus

Pour l'hypercalcémie familiale bénigne les critères diagnostics sont
- Une hypercalcémie totale ou ionisé élevé
- Une PTH inadaptée à l'hypercalcémie (normale ou élevée)
- Une calciurie normale ou basse.

On peut parfois observer également des taux élevés de magnésium et de phosphates plasmatiques

Pour l'hypocalcémie autosomique dominante les critères diagnostics sont
- Une hypocalcémie totale ou ionisé basse
- Une PTH inadaptée à l'hypocalcémie (normale ou plus fréquemment basse)
- Une calciurie élevée.

Autres manifestations non constantes sont :
- Une hypomagnésémie
- Une hyperphosphatémie
- Lithiase/néphrocalcinose
- Polyurie

ii. Apparentés

L'analyse du gène impliqué peut-être effectuée chez les apparentés en premier degré présentant un tableau clinique similaire.

c. L'analyse génétique s'effectue par séquençage direct des exons codants 2 à 7 et des jonctions intron-exon.

Des arbres décisionnels pour les hypo et hyperparathyroïdies ont été établis par la filière OSCAR (pour Os-Calcium-/Cartilage-Rein)

VII. Acidose Tubulaire Distale

a. Rappel de la pathologie

Les ATRd complètes ou ATR de Type I sont dues à un défaut intrinsèque de sécrétion des protons ou de récupération de bicarbonates de la cellule intercalaire α du tube collecteur. Ces cellules participent au maintien de l'équilibre acido-basique grâce à la sécrétion d'ions H^+ et à la réabsorption de bicarbonates. Ces fonctions sont assurées par la pompe H^+/ATPase du coté apical et par l'échangeur $Cl^-/HCO3^-$ du côté basolatéral. L'ATRd primaire peut être héritée de façon autosomique récessive ou de façon autosomique dominante.
L'ATRd récessive est diagnostiquée volontiers chez l'enfant au cours des premiers mois de vie. Elle se présente avec un tableau de déshydratation, retard de croissance, vomissements, polyurie, acidose métabolique à trou anionique normal avec pH urinaire alcalin, hypokaliémie, hypercalciurie, hypocitraturie, néphrocalcinose et parfois rachitisme. Elle peut associer ou non une surdité neurosensorielle. **Le diagnostic et le traitement précoce de cette pathologie permettent une croissance normale et la prévention de la néphrocalcinose**. A l'heure actuelle deux gènes codant pour deux sous-unités de la proton ATPase apicale ont été impliqués dans les formes récessives : le gène de la sous-unité a4 (*ATP6V0A4*) dans les formes sans surdité ou avec surdité tardive et le gène de la sous-unité B1 (*ATP6V1B1*) dans les formes avec surdité précoce (MIM#602722 et MIM#267300, respectivement). L'ATRd dominante se manifeste volontiers chez le grand enfant ou l'adulte avec les complications de l'hypercalciurie : lithiase et ostéopénie. Elle est due à des mutations du gène du cotransporteur basolatéral Cl/HCO3.
Nous avons très récemment fait le bilan des mutations retrouvées dans cette pathologie. Leur répartition remet en cause le dogme de la rareté de la surdité associée au gène *ATP6V0A4*. En effet nous avons pu montrer qu'une surdité précoce est associée à des mutations de ces deux gènes et que l'âge d'apparition de la surdité n'est pas un bon critère pour le choix du gène à étudier.
Notre stratégie actuelle pour le choix du gène à étudier est la suivante :

- pour les familles consanguines nous effectuons une recherche d'homozygotie après amplification de 3 marqueurs polymorphes au locus de chaque gène
- pour les cas sporadiques, nous étudions d'emblée le gène *ATP6V0A4*, car il est responsable de près de 70 % des cas dans notre série. Si la recherche est négative nous étudions par la suite le gène *ATP6V1B1*.

Le test est effectué par séquençage direct des exons codants et des jonctions introns-exons. Exons 4 à 23 pour le gène *ATP6V0A4* et exons 1 à 14 pour le gène le gène *ATP6V1B1*.
L'ATRd dominante est diagnostiquée après la découverte d'une acidose métabolique hyperchlorémique avec pH urinaire alcalin, chez l'adulte jeune et plus rarement chez l'enfant qui présentent une néphrocalcinose, ou une néphrolithiase ou un retard staturo-pondéral. Elle associe également une hypokaliémie et une hypocitraturie. Ces formes autosomiques dominantes sont dues à des mutations du gène codant pour l'isoforme rénale de l'échangeur $Cl^-/HCO3^-$, *SLC4A1* (MIM#179800). Ce même gène est impliqué dans des formes d'ATRd à transmission récessive associant parfois des anomalies des globules rouges (ovalocytose et sphérocytose) décrites dans le sud-est asiatique (MIM#611590).
Le test est effectué par séquençage direct des exons codants 1 à 20 et de jonctions intron-exon de l'isoforme rénale de l'échangeur Cl/HCO3.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. Propositus

Les critères diagnostiques majeurs des acidoses tubulaires distales complètes sont :

- Une acidose métabolique hyperchlorémique
- Un pH urinaire inadapté
- Une hypercalciurie et ses complications : néphrocalcinose et néphrolithiase
- Une hypokaliémie
- Une hypocitraturie

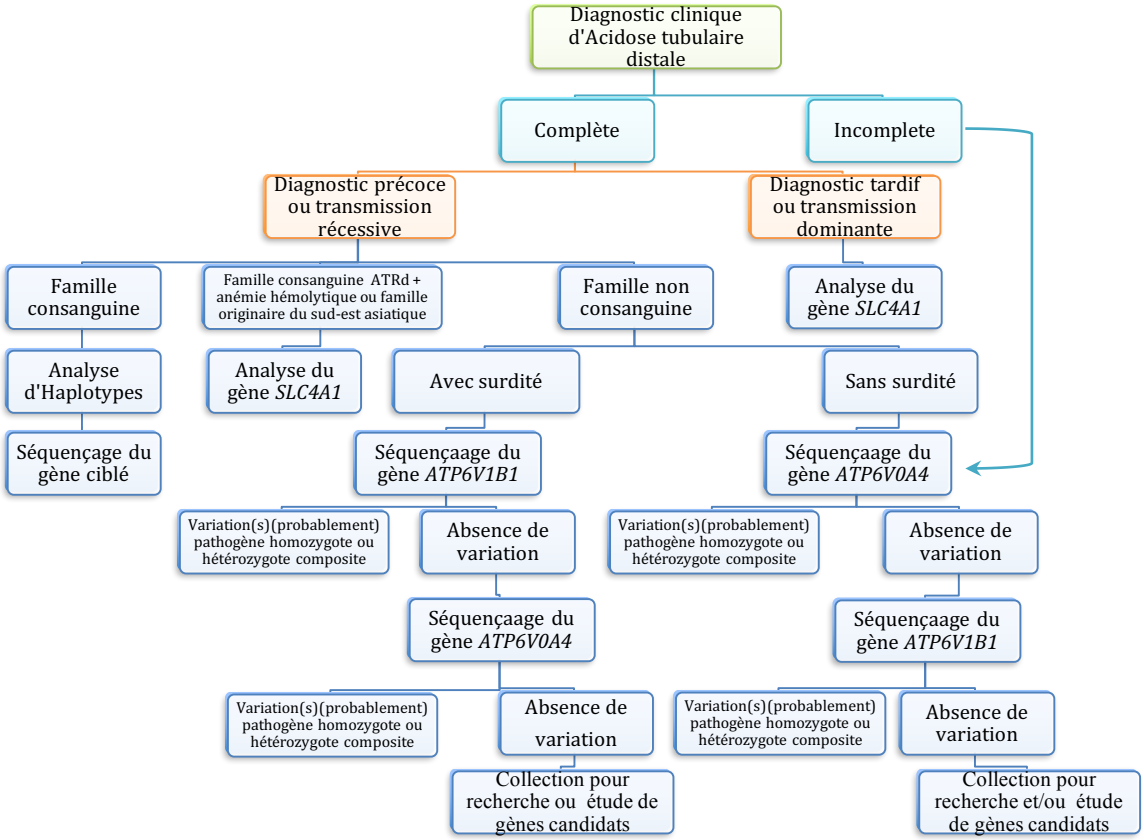
Les critères suivants ne sont pas constants

- Surdité
- Rachitisme
- Polyurie

ii. Apparentés

L'analyse du gène impliqué peut-être effectué chez les parents pour confirmer que la(les) mutation(s) détectées sont situées dans des allèles différents. La connaissance de la mutation familiale permet d'effectuer un diagnostic rapide devant l'apparition des symptômes chez un frère ou une sœur.

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique



VIII. Diabète Insipide Néphrogénique

a. Rappel de la pathologie

Le DIN primaire est caractérisé par une incapacité à concentrer les urines, due à l'insensibilité des cellules principales du tube collecteur à l'action de la vasopressine. Elle se manifeste pendant les premières années de vie par des vomissements, une fièvre inexpliquée, une polyurie et des tableaux biologiques de déshydratation hypernatrémique. La plupart des cas (90%) correspondent à la forme récessive liée à l'X (MIM#304800), due à des mutations du gène du récepteur V2 de la vasopressine (*AVPR2*) et les cas restants, formes autosomiques récessives ou dominantes (MIM#125800), à des mutations du gène du canal à eau apical, aquaporine-2 (*AQP2*).
Le gène *AVPR2* code pour le récepteur V2 (RV2) de la vasopressine ou hormone antidiurétique. La liaison de cette hormone à son récepteur va stimuler la réabsorption apicale d'eau dans les cellules principales du canal collecteur du tubule rénal. Les mutations de ce gène sont associées aux formes récessives liées à l'X du diabète insipide néphrogénique (DIN). Ces formes représentent 90% des cas de DIN. Plus de 180 mutations de tous types ont été décrites (délétions complètes du gène, mutations faux-sens, non-sens, d'épissage et petites délétions ou insertions) dans ce gène. Le test est demandé devant un tableau de DIN à transmission récessive lié à l'X et/ou devant des cas sporadiques, car un taux de mutations de novo de 25% a été décrit pour ce gène.
Le test se fait par séquençage direct des exons 1 à 3 et des introns 1 et 2 en utilisant 6 couples d'amorces.

Nous avons détecté des délétions complètes du gène *AVPR2*. La recherche des délétions hétérozygotes chez les mères et sœurs de patients atteints est effectuée par QMPSF

Le gène *AQP2* code pour un canal hydrique appelé aquaporine-2. Ce canal assure la réabsorption apicale d'eau dans les cellules principales du canal collecteur du tubule rénal, sous le contrôle de l'hormone antidiurétique. Les mutations de ce gène sont associées aux formes autosomiques récessives et autosomiques dominantes du diabète insipide néphrogénique (DIN). Ces formes représentent 10% des cas de DIN. Pour la forme autosomique dominante, des mutations à l'état hétérozygote sont localisées dans le domaine carboxy-terminal de la protéine. Pour la forme autosomique récessive des mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite sont localisées dans le reste de la protéine. Le test est demandé devant un tableau de DIN à transmission autosomique récessive ou dominante et/ou devant un résultat négatif du séquençage du gène *AVPR2* impliqué dans les formes récessives liées à l'X de DIN.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. Propositus

Les critères diagnostiques Du Diabète Insipide Néphrogénique sont :

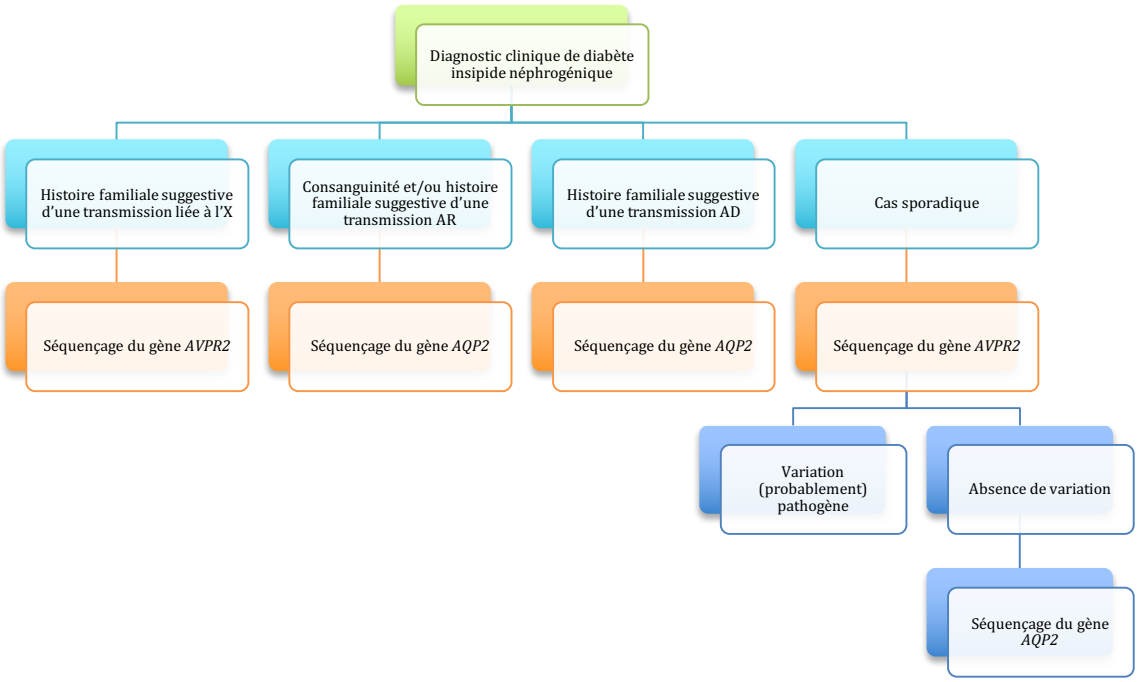
- Déshydratation hypernatrémique
- Osmolalité plasmatique élevée avec osmolalite urinaire basse
- Absence de concentration des urines après une déshydratation ou après l'administration de l'agoniste des RV2 de la vasopressine (dDAVP)

ii. Apparentés

Dans les formes récessives liées à l'X, l'étude du gène *AVPR2* peut être réalisée chez les apparentés non atteints dans les cas suivants : étude de la mère du patient pour confirmer la transmission et savoir s'il s'agit d'une mutation *de novo*, étude de sœurs du patient pour déterminer si elles sont conductrices. La connaissance de la mutation familiale permet d'effectuer un diagnostic rapide chez le nouveau-né à partir du sang du cordon pour effectuer une prise en charge rapide et éviter les complications mais également chez un frère ou une sœur devant l'apparition des symptômes.

Dans les formes autosomiques récessives, l'analyse du gène *AQP2* peut-être effectué chez les parents pour confirmer que la(les) mutation(s) détectées sont situées dans des allèles différents. La connaissance de la mutation familiale permet d'effectuer un diagnostic rapide devant l'apparition des symptômes chez un frère ou une sœur.

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique


Diagnostic clinique de diabète insipide néphrogénique
Histoire familiale suggestive d'une transmission liée à l'X
Consanguinité et/ou histoire familiale suggestive d'une transmission AR
Histoire familiale suggestive d'une transmission AD
Cas sporadique
Séquençage du gène AVPR2
Séquençage du gène AQP2
Séquençage du gène AQP2
Séquençage du gène AVPR2
Variation (probablement) pathogène
Absence de variation
Séquençage du gène AQP2

IX. Pseudohypoaldostéronisme de type I

a. Rappel de la pathologie

Le pseudohypoaldostéronisme type 1 (PHA1) est une maladie rare de résistance aux minéralocorticoïdes qui se manifeste chez le nouveau-né par un syndrome de perte de sel, une cassure de la courbe de croissance et une déshydratation, associés à une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une acidose métabolique malgré des taux très élevées de rénine et d'aldostérone plasmatiques. La prévalence estimée à partir du recrutement du centre de référence français pour la pathologie (MC. Zennaro, données non publiés ; http://asso.orpha.net/MARHEA/cgi-bin) est d'environ 1 cas sur 80 000 naissances, soit environ 10 cas nouveaux en France chaque année. Deux formes cliniques ont été décrites : i) une forme rénale qui s'améliore avec l'âge et pour laquelle la résistance aux minéralocorticoïdes est limitée aux reins (MIM#177735), et ii) une forme sévère généralisée qui persiste à l'âge adulte et pour laquelle la résistance aux minéralocorticoïdes est systémique et la perte de sel affecte plusieurs organes (MIM#264350). Le PHA1 rénal est dû à des mutations du gène codant le récepteur minéralocorticoïde (*NR3C2*) et il est transmis sur un mode autosomique dominant ou survient sporadiquement. La forme généralisée du PHA1 est autosomique récessive et elle est due à des mutations des gènes codant les sous-unités du canal sodium épithélial sensible à l'amiloride- (*SCNN1A, SCNN1B et SCNN1G*).

Le PHA1 rénal est une forme modérée de résistance aux minéralocorticoïdes limitée aux reins. Il s'agit de la forme la plus fréquente de la maladie. L'expression clinique du PHA1 rénal est variable : généralement, les patients présentent un syndrome de perte de sel au cours de la période néonatale, associé à une perte de poids, un retard de croissance, des vomissements et une déshydratation. Les symptômes du PHA1 s'améliorent généralement dans les deux premières années de vie et les enfants plus âgés sont en général asymptomatiques avec une croissance et un développement psychomoteur normaux. Les taux élevés d'aldostérone plasmatique et de rénine persistent à l'âge adulte, ainsi qu'une augmentation de l'appétit sodé, permettant de maintenir une balance sodée équilibrée, avec une pression artérielle normale. Le traitement consiste à remplacer les pertes hydroélectrolytiques, ainsi qu'à corriger l'hyperkaliémie et l'acidose dans la phase aiguë de la maladie. Compte tenu que l'HCS et l'HA dû à un déficit en aldostérone, constituent les principaux diagnostics différentiels, l'administration d'hydrocortisone et de fludrocortisone peut être initiée en attendant le diagnostic par des dosages hormonaux. 3-20 mEq/kg/j de sodium, donnés soit sous forme de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium, sont suffisants pour compenser la perte sodée et sont suivis d'une amélioration clinique et biologique rapide. Des résines échangeuses d'ions sont souvent administrées pour normaliser la kaliémie. Le pronostic est bon; la supplémentation en sodium est généralement suivie d'une rapide amélioration clinique et biologique. Comme le PHA1 rénal s'améliore avec l'âge, le traitement peut être interrompu autour de 18-24 mois chez la majorité des patients.

Le PHA 1 généralisé est une forme sévère caractérisé par une atteinte systémique et une perte de sel au niveau de nombreux organes (reins, côlon, glandes sudoripares et salivaires). En plus d'une déshydratation sévère, des vomissements et d'un retard de croissance survenant au cours des premières semaines de vie, le tableau clinique peut être compliqué par des arythmies cardiaques, un choc ou un arrêt cardiaque. Une hyperkaliémie profonde, des taux très élevés d'aldostérone et de rénine plasmatiques orientent le diagnostic, qui peut être confirmé ultérieurement par des taux élevés de sodium et chlore dans la sueur et la salive. En plus du phénotype rénal, ces patients souffrent d'affections respiratoires récurrentes pouvant rappeler la mucoviscidose, avec rhinorrhée, congestion, tachypnée, sifflements bronchiques, fièvre et infections pulmonaires récurrentes, dues à une réduction de la capacité à réabsorber des liquides de la surface des voies respiratoires. Par ailleurs, la forte concentration en sel dans la sueur peut induire des inflammations et dommages aux structures ecrines, provoquant des lésions cutanées similaires à la miliaire rouge. Le PHA1 généralisé est sévère : aucun cas de rémission n'a été rapporté et les épisodes récurrents de perte de sel peuvent mettre la vie en danger. Il n'existe pas de recommandations pour le traitement de cette maladie, qui se fait au cas par cas, par un apport de sel et de liquides: de fortes doses de sodium, entre 20 et 50 mEq/kg/j, associées à des résines échangeuses d'ions et des régimes diététiques permettant de réduire le taux de potassium. Une correction de l'hyperkaliémie et de l'acidose est également nécessaire durant la phase aiguë de la maladie. Comme pour la forme rénale, l'administration d'hydrocortisone et de fludrocortisone peut être initiée en attendant le diagnostic par des dosages hormonaux. L'administration de corticoïdes et d'indométhacine est bénéfique chez certains patients. L'atteinte des voies respiratoires et cutanées relèvent d'un traitement symptomatique. Un nombre limité de patients suivis jusqu'à l'âge adulte ont été décrits : ils nécessitent un traitement à vie avec sodium (8-20 g NaCl/j) et résines

échangeuses d'ions. L'état des malades s'améliore avec l'âge avec une diminution significative de la fréquence et de la sévérité des épisodes de perte de sel et des infections des voies respiratoires nécessitant une hospitalisation.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

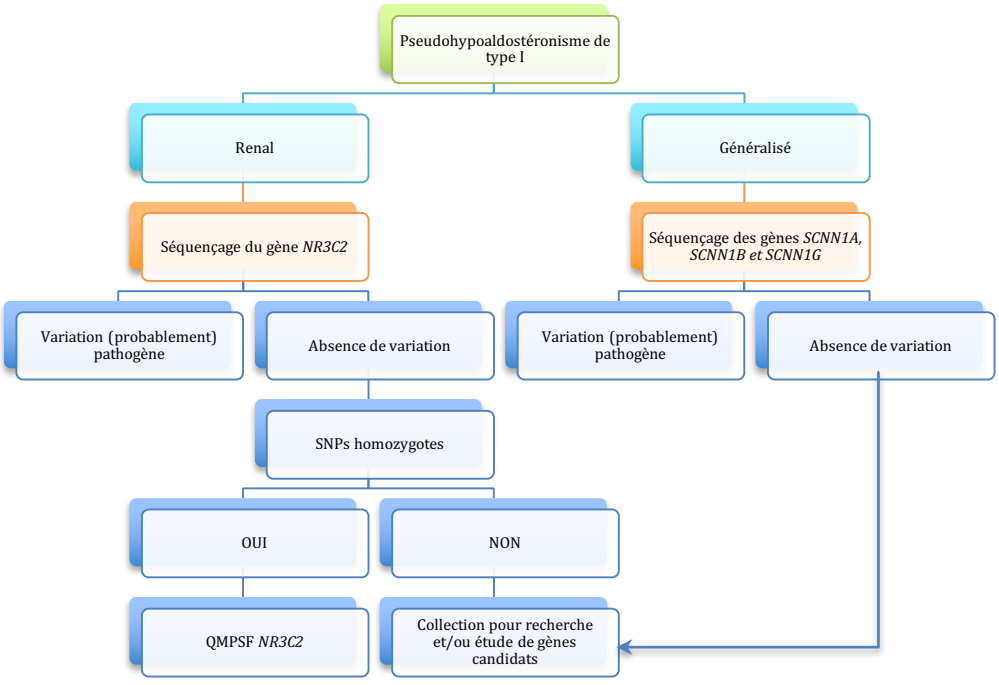
i. Propositus

Le diagnostic du PHA1 est fondé sur les manifestations cliniques et biologiques : hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, excrétion urinaire de sodium inappropriée, diminution de l'excrétion urinaire de potassium. Le diagnostic est confirmé par la présence de taux élevés d'aldostérone plasmatique et/ou urinaire et de rénine plasmatique. Le diagnostic différentiel inclut généralement le l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) associée à un déficit en 21-hydrolase ou en 3-béta-hydroxystéroïde-déshydrogénase, l'hypoaldostéronisme (HA) dû à un déficit en aldostérone, le syndrome de Bartter anténatal ou infantile (en particulier le syndrome de Bartter type 2 dû à des mutations du gène ROMK) et le PHA secondaire.

ii. Apparentés

Dans le PHA1 rénal, le dépistage de la variation identifiée chez les apparentés permet de suivre la transmission au sein de la famille, d'identifier des formes infracliniques et des porteurs asymptomatiques.
Le dépistage des variations géniques retrouvées dans le PHA1 généralisé peut être effectué chez les parents pour confirmer que la(les) mutation(s) détectées sont situées dans des allèles différents, et chez les apparentés pour identifier des porteurs hétérozygotes asymptomatiques.
L'analyse génétique en période néonatale à partir du sang du cordon ombilical permet un diagnostic et une prise en charge rapides des enfants atteints si la mutation responsable a été identifiée dans la famille.
Dans la forme généralisée, un diagnostic prénatal peut être réalisé dans les familles ayant déjà des enfants atteints ou lorsque les parents sont des porteurs hétérozygotes de mutations dans l'un des gènes *SCNN1A, SCNN1B* ou *SCNN1G* et issus d'une famille touchée par la maladie

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique



X. Hypertension artérielle

a. Rappel de la pathologie

Le pseudohypoaldostéronisme de type 2 (PHA2) ou syndrome de Gordon (MIM#145260) est une forme d'hypertension héréditaire rare caractérisée par une hyperkaliémie, une acidose métabolique hyperchlorémique, des taux d'aldostérone normaux ou élevés, une rénine basse et une fonction rénale normale. La prévalence est inconnue. Elle est le plus souvent de transmission autosomique dominante, mais il existe des cas avec mutations de novo. Une centaine de familles ont été rapportées dans la littérature.
Chez les sujets atteints, une grande variabilité phénotypique est observée, en partie dépendante du gène atteint. L'hyperkaliémie chronique est le plus souvent bien tolérée et les anomalies biochimiques précèdent l'augmentation de la pression artérielle. Une symptomatologie à type de fatigabilité musculaire ou de crampes a été décrite, de même qu'un retard staturo-pondéral. La rénine basse, l'hypoaldostéronisme relatif par rapport à l'hyperkaliémie, témoignent de l'expansion volémique. Il existe une sensibilité élective aux diurétiques thiazidiques, une caractéristique de la maladie qui est l'image en miroir du syndrome de Gitelman.
A ce jour, quatre gènes ont été impliqués dans la maladie. Les deux premiers, WNK1 et WNK4 codent pour une nouvelle famille de sérine-thréonine kinase (WNK) qui interagissent avec les transporteurs distaux du tubule rénal et participent à la régulation de transfert de Na^+, Cl^- et K^+. Ils sont responsables du PHA2C et PHA2B (MIM#614492 et MIM#614491). Il existe deux isoformes principales de WNK1 : une isoforme complète (L-WNK1) pourvu de son activité kinase et d'expression ubiquitaire ; une isoforme incomplète dépourvu d'activité kinase et d'expression spécifique rénale (KS-WNK1). Les mutations du gène WNK1 responsables de la pathologie sont de grandes délétions dans le premier intron qui conduisent à une augmentation de l'expression de L-WNK1 dans le tube contourné distal. Les mutations du gène WNK4 sont des mutations ponctuelles, survenant essentiellement sur un domaine acide très conservé " EPEEPEADQH " essentiel à la dégradation et au turn-over de la protéine. Plus récemment, des variations faux-sens du domaine acide de WNK1 ont aussi été observées.
Plus récemment, deux gènes supplémentaires responsables de la maladie ont été identifiés, codant pour des protéines d'un complexe protéique E3 ubiquitine ligase : il s'agit d'un membre de la famille kelch-like, KLHL3, et d'un membre de la famille des cullines, CUL3. Des mutations de ces gènes sont responsables du PHA2D et PHA2E (MIM#614495 et MIM#61449, respectivement). Les mutations du gène KLHL3 sont essentiellement situées dans les motifs kelch de la protéine, motifs impliqués dans l'interaction de cet adaptateur de substrat avec ces substrats, en l'occurrence WNK4 et WNK1 via leur motif acide. Inversement, toutes les mutations CUL3 responsables de la pathologie ont pour conséquence commune un épissage anormal de l'exon 9, conduisant à la perte de trame de 57 résidus dans le milieu de la protéine. Les conséquences fonctionnelles spécifiques de cette délétion de la culline 3 sur son interaction avec les substrats et adaptateurs de substrats restent à préciser.
Le diagnostic biologique sur les examens biochimiques qui révèlent une hyperkaliémie, une acidose hyperchlorémique, une activité réduite voire supprimée de la rénine plasmatique et des taux d'aldostérone normaux ou élevés. Le taux de filtration glomérulaire est normal. L'hypervolémie est fréquemment observée. L'hypercalciurie et une faible densité minérale osseuse sont souvent présentes.
La transmission est autosomique dominante. Le diagnostic moléculaire repose sur i) le séquençage des parties codantes des gènes WNK1 (exons 7 et 17) et WNK4 (exon 7 et 25) siège des mutations "gain de fonction" responsables de la maladie; ii) la recherche de délétion de l'intron 1 du gène WNK1; iii) le séquençage de l'ensemble du gène KLHL3; iv) le séquençage de l'exon 9 du gène CUL3 et des jonctions intron-exon correspondantes. Les formes sévères et précoces de l'enfance justifient d'une analyse du gène CUL3 en priorité; les formes tardives et modérées d'une analyse du gène KLHL3 en priorité. Le traitement repose sur l'administration de faibles doses de diurétiques thiazidiques qui se révèlent particulièrement efficaces dans la correction de l'hypertension, de l'hyperkaliémie et de l'hypercalciurie. Le PHA2 ne répond pas aux minéralocorticoïdes exogènes. Les patients doivent suivre un régime faible en sodium.

Le syndrome de Liddle (MIM#177200) est une maladie caractérisée par une hypertension artérielle sévère s'accompagnant d'une hypokaliémie avec alcalose métabolique. Le tableau hormonal est celui d'un hyporéninisme-hypoaldostéronisme. Il existe une expansion volémique non liée à une production excessive d'aldostérone ou d'autres minéralocorticoïdes comme le montrent les niveaux bas de rénine et d'aldostérone plasmatiques. La pathologie est liée

à des mutations avec « gain-de-fonction » situées sur le dernier exon des gènes codant pour les sous-unités β et γ du canal épithélial à sodium, amiloride sensible (ENaC), responsable de la réabsorption du sodium au niveau du tube collecteur rénal. Le canal ENaC est un hétérotrimère constitué de trois sous-unités, α, β et γ, dont la structure confère la faible conductance au Na +, et la sélectivité élevée pour Na + et l'amiloride. Il est situé dans la membrane apicale des cellules épithéliales du tubule rénal distal et y constitue l'étape limitante de la réabsorption du sodium. Grâce en particulier à l'aldostérone, l'expression d'ENaC est finement régulée en fonction de la teneur en NaCl du régime alimentaire, ce qui permet des changements appropriés dans la réabsorption du sodium. Les mutations des gènes des sous-unités β et γ (*SCNN1B* et *SCNN1G*) ont comme conséquence commune l'altération du motif consensus PY C-terminal, induisant une augmentation du courant de Na^+. Dans des conditions normales, une interaction spécifique entre ce motif et des protéines cytosoliques (Nedd4 isoformes 1 et 2, et d'autres protéines à domaines WW) conduit à ubiquitylation puis à la dégradation d'une partie des sous-unités nouvellement synthétisées. La suppression d'un motif PY C-terminal fonctionnel augmente le nombre de canaux de sodium dans la membrane apicale, ce qui favorise une réabsorption excessive de Na+ et une HTA volume-dépendante avec comme conséquence une inhibition de la sécrétion de rénine et d'aldostérone.
La maladie est diagnostiquée le plus souvent à un âge jeune (entre 10 et 30 ans). L'HTA y est associée à une hypokaliémie nette avec alcalose métabolique et des niveaux très faibles de rénine. Le niveau effondré d'aldostérone plasmatique ou urinaire est un très bon critère diagnostique différentiel vis à vis d'une simple HTA à rénine basse. Compte-tenu de sa transmission autosomique dominante, il est important de rechercher la même symptomatologie chez des sujets apparentés au 1er degré. Cette recherche peut être effectuée par la mesure de PA associée à un simple ionogramme et des dosages de rénine et d'aldostérone. Elle peut être effectuée aussi de façon plus fiable par le test génétique qui de plus établit le diagnostic de façon certaine.
L'hypertension artérielle et les troubles ioniques sont corrigés par l'amiloride ou le triamtérène (antagonistes du canal sodium épithélial) associé à une restriction sodée. En raison de ses propriétés inhibitrices très puissants sur ENaC, l'amiloride est très efficace dans le syndrome de Liddle à des doses comprises entre 10 et 20 mg / jour. De façon assez surprenante pour une telle maladie chronique, un changement de la pression artérielle et du profil biologique peut être observée rapidement dès les 2 premières semaines de traitement. L'inefficacité de la spironolactone est facilement compréhensible si l'on considère que rénine et aldostérone sont complètement supprimées.

b. Contexte clinique pour l'analyse génétique

i. propositus

Pour le PHA 2

- Une hypertension artérielle avec rénine basse
- Une hyperkaliémie avec acidose métabolique hyperchlorémique
- Une aldostérone normale ou élevée
- Fonction rénale normale

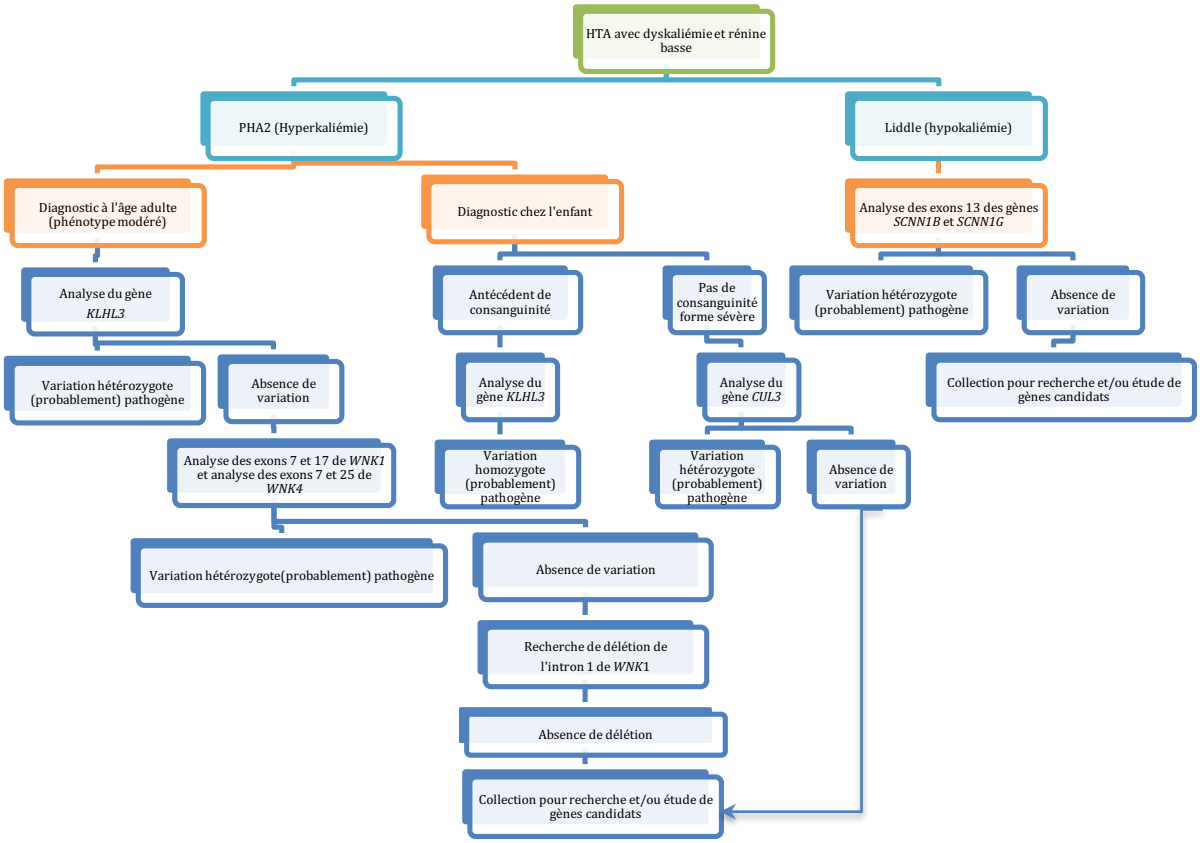
Pour le syndrome de Liddle

- Une hypertension artérielle avec rénine basse
- Une hypokaliémie avec alcalose métabolique
- Une aldostérone basse

ii. Apparentés

L'analyse du gène impliqué peut être effectuée chez les apparentés en premier degré présentant un tableau clinique similaire.

c. Arbres décisionnels pour l'analyse génétique



XI. Nombre de patients analysés par an et cotation de l'analyse

Le nombre de patients analysés en 2015 et les prévisions d'activité 2016 avec la cotation RIHN correspondante figurent sur le tableau ci-dessous.
L'ensemble des ROI du panel de gènes tubulopathies correspond à un forfait analytique NGS <20 kb, la cotation en RIHN (ère du NGS) est le forfait N351 (BHN 3270).

	Nombre de patients analysés/an		
	2015	Prévisions pour 2016	Cotation
Cas index testés par NGS	256	450	N351
Cas index testés par Sanger	150	10	N906 x nombre d'exons
Apparentés testés en Sanger	187	210	50% N906 50% N353

XII. Références Bibliographiques

Syndrome de Dent

1. Wrong O, Norden A, Feest T. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM*. 87:473-93, 1994.

2. Lloyd S, Pearce S, Fisher S, et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature*. 379:445-9, 1996.

3. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, Mogenet A, Baudouin V, Boudailliez B,
Charbit M, Deschesnes G, Ezzhair N, Loirat C, Macher MA, Niaudet P, Azizi M. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in dent disease: an
uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 52:1084-95, 2008.

4. Grand T, Mordasini D, L'Hoste S, Pennaforte T, Genete M, Biyeyeme MJ, **Vargas-Poussou R**, Blanchard A, Teulon J, Lourdel S. Novel CLCN5 mutations in patients with Dent's disease result in altered ion currents or impaired exchanger processing. *Kidney Int* 76:999-1005, 2009.

5. Hoopes RR, Jr., Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent Disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet.* 76:260-7, 2005.

6. Hichri H, Rendu J, Monnier N, Coutton C, Dorseuil O, **Vargas Poussou R**, Baujat G, Blanchard A, Nobili F, Ranchin B, Remesy M, Salomon R, Satre V, Lunardi J, From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Human Mutation.* 32:379-88, 2011.
Hypophosphatemies.

7. Mansour-Hendili L, Blanchard A, Le Pottier N, Roncelin I, Lourdel S, Treard C, González W, Vergara-Jaque A, Morin G, Colin E, Holder-Espinasse M, Bacchetta J, Baudouin V, Benoit S, Bérard E, Bourdat-Michel G, Bouchireb K, Burtey S, Cailliez M, Cardon G, Cartery C, Champion G, Chauveau D, Cochat P, Dahan K, De la Faille R, Debray FG, Dehoux L, Deschenes G, Desport E, Devuyst O, Dieguez S, Emma F, Fischbach M, Fouque D, Fourcade J, François H, Gilbert-Dussardier B, Hannedouche T, Houillier P, Izzedine H, Janner M, Karras A, Knebelmann B, Lavocat MP, Lemoine S, Leroy V, Loirat C, Macher MA, Martin-Coignard D, Morin D, Niaudet P, Nivet H, Nobili F, Novo R, Faivre L, Rigothier C, Roussey-Kesler G, Salomon R, Schleich A, Sellier-Leclerc AL, Soulami K, Tiple

A, Ulinski T, Vanhille P, Van Regemorter N, Jeunemaître X, Vargas-Poussou R. Mutation Update of the CLCN5 Gene Responsible for Dent Disease 1. Hum Mutat. 2015 36(8):743-52.

Hypophosphatémies avec hypercalciurie ou ostéoporose

1. Karim Z, Gérard B, Bakouh N, Alili R, Leroy C, Beck L, Silve C, Planelles G, Urena-Torres P, Grandchamp B, Friedlander G, Prié D. NHERF1 mutations and responsiveness of renal parathyroid hormone. *N Engl J Med*. Sep 359:1128-35, 2008.

2. Prié D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gérard B, Hulin P, Benqué-Blanchet F, Silve C, Grandchamp B, Friedlander G. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med*. 347:983-91, 2002.

3. Prié D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med*. 362:2399-409, 2010. Review.

4. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredo-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, Frappier D, Burkett K, Carpenter TO, Anderson D, Garabedian M, Sermet I, Fujiwara TM, Morgan K, Tenenhouse HS, Juppner . SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. Am J Hum Genet. 78:179-92, 2006.

5. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom TM. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet*. 78:193-201, 2006.

6. Magen D, Berger L, Coady MJ, Ilivitzki A, Militianu D, Tieder M, Selig S, Lapointe JY, Zelikovic I, Skorecki K. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1102-9.

7. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y, Simm PJ, Sharma A, Schlingmann KP, Janner M, Biggin A, Lazier J, Gessner M, Chrysis D, Tuchman S, Baluarte HJ, Levine MA, Tiosano D, Insogna K, Hanley DA, Carpenter TO, Ichikawa S, Hoppe B, Konrad M, Sävendahl L, Munns CF, Lee H, Jüppner H, Bergwitz C. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. J Am Soc Nephrol. 2014, 25(10):2366-75.

8. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, PronickaE, Ciara E, Akcay T, Bulus D, Cornelissen EA, Gawlik A, Sikora P, Patzer L, Galiano M, Boyadzhiev V, Dumic M, Vivante A, Kleta R, Dekel B, Levtchenko E, Bindels RJ, Rust S, Forster IC, Hernando N, Jones G, Wagner CA, Konrad M. Autosomal-Recessive Mutations in SLC34A1 Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia. J Am Soc Nephrol. 2015 Jun 5. pii:ASN.2014101025. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26047794.

Syndromes de Bartter et de Gitelman

1. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol*. 12:315-27, 1998.

2. Simon D, Karet F, Hamdan J, DiPetro A, Sanjad S, Lifton R Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nature Genet*. 13:183-188, 1996.

3. Vargas-Poussou R, Feldmann D, Vollmer M, Konrad M, Kelly L, van den Heuvel LP, et al. Novel molecular variants of the Na-K-2Cl cotransporter gene are responsible for antenatal Bartter syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:1332-40.

4. Simon D, Karet F, Rodriguez-Soriano J, Hamdan J, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad S, Lifton R Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations un the K^+ channel, ROMK. *Nature Genet.* 14:152156, 1996.

5. The International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter Syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Human Mol Genet.* 6:17-27, 1997.

6. Simon D, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendoca E, Stone R, Schurman S, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nature Genet.* 17,171-178, 1997.

7. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van den Heuvel LP, Jeck N, Vargas-Poussou R, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 11:1449-59, 2000.

8. Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet.* 29:310-4, 2001.

9. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, Waldegger P, Reinalter SC, Holder M, Seyberth HW, Waldegger S. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med*. 350:1314-9, 2004.

10. Brochard K, Boyer O, Blanchard A, Loirat C, Niaudet P, Macher MA, Deschenes G, Bensman A, Decramer S, Cochat P, Morin D, Broux F, Caillez M, Guyot C, Novo R, Jeunemaître X, Vargas-Poussou R. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 24:1455-64, 2009.

11. Simon, DB, Nelson-Williams, C, Bia, MJ, Ellison, D, Karet, FE, Molina, AM, Vaara, I, Iwata, F, Cushner, HM, Koolen, M, Gainza, FJ, Gitleman, HJ & Lifton, RP: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet,* 12**:**24-30, 1996.

12. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 30: 3-22, 2008.

13. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H , Grisart B, Bridoux F, Unwin R, Moulin B, Haymann JP, Vantyghem MC, Rigothier C, Dussol B, Godin M, Nivet H, Dubourg L, Tack I, Gimenez-Roqueplo AP, Houillier P, Blanchard A, Devuyst O and Jeunemaitre X. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 22:693-703, 2011.

14. Andrini O, Keck M, Briones R, Lourdel S, Vargas-Poussou R, Teulon J. ClC-K chloride channels: emerging pathophysiology of Bartter syndrome type 3. Am J Physiol Renal Physiol. 2015 Jun 15;308(12):F1324-34

<u>Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose</u>

1. Praga M, Vara J, Gonzalez-Parra E, Andrés A, Alamo C, Araque A, Ortiz A, Rodicio JL. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 47:1419-25,1995.

2. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg2+ resorption. *Science*. 285:103-6,1999.

3. Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet*. 79:949-57,2006.

4. Konrad M, Hou J, Weber S, Dötsch J, Kari JA, Seeman T, Kuwertz-Bröking E, Peco-Antic A, Tasic V, Dittrich K, Alshaya HO, von Vigier RO, Gallati S, Goodenough DA, Schaller A: CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. J Am Soc Nephrol 19: 171-181, 2008

5. Godron A, Harambat J, Boccio V, Mensire A, May A, Rigothier C, Couzi L, Barrou B, Godin M, Chauveau D, Faguer S, Vallet M, Cochat P, Eckart P, Guest G, Guigonis V, **Houillier P, Blanchard A, Jeunemaitre X and Vargas-Poussou R** . Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations. Clin J Am Soc Nephrol, sous presse.

6. Claverie-Martín F, **Vargas-Poussou R**, Müller D, García-Nieto V. Clinical utility gene card for: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis with/without severe ocular involvement. Eur J Hum Genet. 2015 Jun;23(6).

Pathologies associés aux mutations du Récepteur sensible au calcium

1. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, McLaine PN, Kifor O, Park J, Hebert SC, Seidman CE, Seidman JG. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca^{2+}-sensing receptor gene mutation. Nat Genet 8:303-7, 1994.

2. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG. Mutations in the human Ca^{2+}-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.* 75:1297-303,1993.

3. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev*. 81:239-297, 2001.

4. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin Ph, Houillier P, Jeunemaître X, Paillard M, Planelles G, Déchaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 13:2259-66, 2002.

Acidose Tubulaire Distale

1. Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 13:2160-70, 2002.

2. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest*. 100:1693-707,1997.

3. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, Rodriguez-Soriano J, Santos F, Cremers CW, Di Pietro A, Hoffbrand BI, Winiarski J, Bakkaloglu A, Ozen S, Dusunsel R, Goodyer P, Hulton SA, Wu DK, Skvorak AB, Morton CC, Cunningham MJ, Jha V, Lifton RP: Mutations in the gene encoding B1 subunit of H+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet.* 21:84-90, 1999.

4. Smith AN, Skaug J, Choate KA, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S, Hulton SA, Sanjad SA, Al-Sabban EA, Lifton RP, Scherer SW, Karet FE: Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet.* 26:71-75, 2000.

5. Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, Strompf L, Loirat C, Baudouin V, Macher MA, Déchaux M, Ulinski T, Nobili F, Eckart P, Novo R, Cailliez M, Salomon R, Nivet H, Cochat P, Tack I, Fargeot A, Bouissou F, Kesler GR, Lorotte S, Godefroid N, Layet V, Morin G, Jeunemaître X, Blanchard A. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in ATP6V0A4 gene: *J Am Soc Nephrol.* 17:1437-1443, 2006.

Diabète Insipide Néphrogénique

1. Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol*. 63:607-30, 2001.

2. Vargas-Poussou R, Forestier L, Dautzenberg MD, Niaudet P, Déchaux M, Antignac C. Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in twelve families with Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 8:1855-1862,1997.

3. Ala Y, Morin D, Mouillac B, Sabatier N**,** Vargas R**,** Cotte N, Déchaux M, Antignac C, Arthus M-F, Lonergan M, Turner MS, Balestre M-N, Alonso G, Hibert M, Barberis C, Hendy GN, Bichet M, Jard S. Functional studies of twelve mutant V2 vasopressin receptors related to Nephrogenic Diabetes Insipidus: molecular basis of a mild clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 9:1861-1872, 1998.

4. Mulders SM, Bichet DG, Rijss JP, Kamsteeg EJ, Arthus MF, Lonergan M, Fujiwara M, Morgan K, Leijendekker R, van der Sluijs P, van Os CH, Deen PM. An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest.* 102:57-66, 1998.

Pseudohypoaldostéronisme de type I

1. Pujo L, Fagart J, Gary F, Papadimitriou DT, Claës A, Jeunemaître X, Zennaro MC. Mineralocorticoid receptor mutations are the principal cause of renal type 1 pseudohypoaldosteronism. Hum Mutat. 28:33-40, 2007.

2. Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. Horm Res. 2009 72:1-9. Review. PubMed PMID: 19571553.

3. Zennaro MC, Hubert EL, Fernandes-Rosa FL. Aldosterone resistance: Structural and functional considerations and new perspectives. *Mol Cell Endocrinol*. 350:206-15, 2012.

4. Escoubet B, Couffignal C, Laisy JP, Mangin L, Chillon S, Laouenan C, Serfaty JM, Jeunemaitre X, Mentre F, Zennaro MC. Cardiovascular effects of aldosterone: insight from adult carriers of mineralocorticoid receptormutations. *Circulation. Cardiovascular genetics.* 2013;6:381-39

Hypertension artérielle

PHA2

1. Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M (1995) Gordon syndrome: A sodium-volume-dependent form of hypertension with a genetic basis. In "Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second Edition". Laragh JH and Brenner BM, Eds, Raven Press, Ltd, New York 1995 ; Chapter 125, pp2111-25

2. Achard JM, Disse-Nicodeme S, Fiquet-Kempf B, Jeunemaitre X. Phenotypic and genetic heterogeneity of familial hyperkalaemic hypertension (Gordon syndrome). Clin Exp Pharmacol Physiol 2001 ; 28:1048-52

3. Disse-Nicodeme S, Achard JM, Desitter I, et al. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudo-hypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. Am J Hum Genet 2000 ; 67:302-310.

4. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. Science 2001 ; 293:1107-1112.

5. Vidal-Petiot E, Elvira-Matelot E, Mutig K, et al. WNK1-related Familial Hyperkalemic Hypertension results from an increased expression of L-WNK1 specifically in the distal nephron. Proc Natl Acad Sci U S A 2013 ; 110:14366-71

6. Ohta A, Schumacher FR, Mehellou Y, et al. The CUL3-KLHL3 E3 ligase complex mutated in Gordon's hypertension syndrome interacts with and ubiquitylates WNK isoforms: disease-causing mutations in KLHL3 and WNK4 disrupt interaction. Biochem J 2013 ; 451: 111-122

7. Boyden LM, Choi M, Choate KA et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. Nature 2012; 482: 98-102.

8. Louis-Dit-Picard H, Barc J, Trujillano D, et al. KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. Nat Genet 2012 ; 44: 456-460, S451-453

9. Schumacher FR, Sorrell FJ, Alessi DR, Bullock AN, Kurz T. Structural and biochemical characterization of the KLHL3-WNK kinase interaction important in blood pressure regulation. Biochem J 2014; 460: 237-46

10. Uchida S. Regulation of blood pressure and renal electrolyte balance by Cullin-RING ligases. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014 ; 23: 487-93

11. Chaves-Canales M, Zhang C, Soukaseum C, et al. The WNK-SPAK-NCC cascade revisited: WNK1 stimulates the activity of the NaCl cotransporter via SPAK, an effect antagonized by WNK4 RR. Hypertension 2014; 64:1047-53

12. Piala AT, Moon TM, Akella R, et al. Chloride sensing by WNK1 involves inhibition of autophosphorylation. Sci Signal 2014 ; 7: ra41

Syndrome de Liddle

1. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. Kidney Int 1998 ; 53:18-24.

2. Rossier BC, Baker ME, Studer RA. Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited. Physiol Rev. 2015; 95:297-340

3. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al. (1994) Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. Cell 79:407-414.

4. Snyder PM, Price MP, McDonald FJ, et al. Mechanism by which Liddle's syndrome mutations increase activity of a human epithelial Na+ channel. Cell 1995 ; 83:969-978.

5. Baker E, Jeunemaitre X, Portal AJ, et al. Abnormalities of nasal potential difference measurement in Liddle's syndrome. J Clin Invest 1998 ; 102:10-14.

6. Schild L, Lu Y, Gautschi I, Schneeberger E, et al. Identification of a PY motif in the epithelial Na channel subunits as a target sequence for mutations causing channel activation found in Liddle syndrome. EMBO J 1996 ; 15:2381-2387.

7. Rotin D, Staub O, Haguenauer-Tsapis R. Ubiquitination and endocytosis of plasma membrane proteins: role of Nedd4/Rsp5p family of ubiquitin-protein ligases. J Membr Biol 2000 ; 176:1-17.