

Séance thématique :
« L'actualité du système rénine angiotensine »

COMMUNICATION

Dysgénésie tubulaire rénale et mutations des gènes du système rénine angiotensine

MOTS-CLÉS : TUBULES RÉNAUX. SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

Renal tubular dysgenesis and mutations in the renin-angiotensin system genes

KEY-WORDS (Index medicus): KIDNEY TUBULES. RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

Marie-Claire GUBLER *, Olivier GRIBOUVAL *, Corinne ANTIGNAC *, Annie MICHAUD **, Pierre CORVOL ***

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de l'article.

RÉSUMÉ

La dysgénésie tubulaire rénale est une néphropathie sévère souvent létale du fœtus. Elle est caractérisée par une absence de tubes proximaux différenciés et une anurie responsable d'un oligoamnios et de la séquence d'anomalies qui en découlent : dysmorphie faciale, déformation des membres, et surtout hypoplasie pulmonaire responsable de détresse respiratoire néonatale. Elle est liée à de mutations des gènes AGT, REN, ACE et AGTR1 du système rénine-angiotensine (SRA).

* INSERM U 1163, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

** CIRB, Collège de France, Paris.

*** Membre de l'Académie nationale de médecine — CIRB, Collège de France, Paris.

Tirés à part : Professeur Marie-Claire GUBLER, INSERM U 1163, Laboratoire des Maladies Rénales Hérititaires, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, 24 Bd du Montparnasse — 75014 Paris ; e-mail : marie-claire.gubler@inserm.fr

Article reçu le 24 janvier 2014, accepté le 17 février 2014

L'absence de SRA fonctionnel, conséquence de ces mutations est responsable d'hypotension fœtale et postnatale, d'hypoperfusion rénale et des lésions rénales qui en résultent.

L'expression des mutations dans des modèles cellulaires a permis de progresser dans la connaissance des relations structure-fonction des différentes protéines du SRA en mettant en particulier en évidence la rétention intracellulaire des protéines défectueuses, mal repliées, ou leur dégradation rapide, et en confirmant que seule l'ACE ancrée dans la membrane plasmique est fonctionnelle.

SUMMARY

Renal tubular dysgenesis is a severe disease characterized by the absence of differentiated proximal tubules, leading to fetal anuria and persistent oligohydramnios. The absence of amniotic fluid results in a series of malformations, including facial dysmorphia, limb deformation and also lung hypoplasia, leading to respiratory distress at birth.

The disease is linked to mutations in the AGT, REN, ACE and AGTR1 genes that compose the renin-angiotensin system (RAS).

The absence of functional RAS leads to fetal and neonatal hypotension, renal hypoperfusion, and tubular dysgenesis.

The use of cellular models expressing these mutations has advanced our understanding of the structure-function relationship of RAS proteins, notably by showing that defective misfolded proteins undergo either intracellular accumulation and retention, or rapid degradation. Moreover, these studies confirm that ACE has to be inserted in the plasma membrane to be active.

INTRODUCTION

En 1983, J. Allonson publie l'histoire de deux fœtus anuriques, décédés en anamnios. Les reins sont macroscopiquement normaux, mais il n'existe pas ou peu de tubes proximaux identifiables à l'examen histologique [1]. Elle choisit de désigner ce syndrome anatomo-clinique sous le terme de dysgénésie tubulaire rénale (DTR). Elle suggère en outre qu'il pourrait s'agir d'une entité génétiquement transmise car les deux fœtus appartenaient à la même fratrie. Depuis, plus de 70 cas sporadiques ou familiaux de DTR ont été publiés et une centaine d'observations supplémentaires nous ont été adressées [revue dans 2]. Leur analyse confirme le caractère génétique de la maladie et son mode de transmission récessif autosomique. En effet, dans plus d'un tiers des cas, les parents, asymptomatiques, sont consanguins, et au moins deux enfants, filles ou garçons, sont atteints dans la moitié des familles.

La DTR est une néphropathie sévère, presque toujours fatale, du fœtus. Son expression clinique est très homogène. L'oligoamnios est toujours le symptôme révélateur, souvent détecté vers la 20^e semaine de vie fœtale. Il persiste pendant toute la grossesse. Les échographies fœtales ne reconnaissent aucune cause rénale ou extra-

rénale à cet oligoamnios. Les reins sont de taille normale ou peu modifiée, ont une échogénéicité normale ou discrètement augmentée. Les voies urinaires sont normales.

L'évolution est toujours sévère, la mort pouvant survenir *in utero* (table 1). À ce jour, sur les 174 cas dont l'évolution est connue, 135 patients sont nés vivants mais présentant les anomalies liées à l'absence de liquide amniotique (séquence de Potter) : dysmorphie faciale, déformation des membres, et surtout hypoplasie pulmonaire responsable de détresse respiratoire néonatale. Il s'y associe, chez les patients ayant une DTR, un retard d'ossification des os du crâne et une hypotension profonde et résistante. La plupart des nouveau-nés décèdent rapidement, toujours anuriques et en insuffisance respiratoire. Onze enfants sont vivants avec un recul de 18 mois à 15 ans, trois d'entre eux sont dialysés depuis la naissance, sept ont récupéré une diurèse après plusieurs jours ou semaines de dialyse, mais sont maintenant en insuffisance rénale chronique ou terminale, un seul a une fonction rénale normale à l'âge de 10 ans, mais ses reins sont hyperéchogènes,

L'examen histologique est indispensable pour affirmer le diagnostic de DTR et l'analyse des lésions a mis sur la piste du système rénine angiotensine (SRA) [3].

La forme et l'organisation cortico-médullaire des reins sont normales. Dans le cortex, comme l'a décrit J. Allanson, le nombre de sections tubulaires est diminué, du fait de la réduction du nombre de tubes proximaux identifiables sur des critères morphologiques et immunohistochimiques (Figure 1a). Les sections des tubes distaux au niveau de la macula densa sont souvent de grande taille. Les glomérules sont bien différenciés, mais ont parfois un épaississement de leurs axes mésangiaux ou une rétraction discrète de leur floculus. En outre, dans la médullaire, les anses de Henlé sont rares et atrophiques, et les tubes collecteurs, collabés, n'expriment pas ou peu l'aquaporine 2. Surtout, des lésions vasculaires sont constamment associées aux lésions tubulaires. Elles sont caractérisées par un épaississement et une désorganisation de la paroi musculaire des artérioles préglomérulaires et des artères interlobulaires (Figure 1b).

L'étiologie de la DTR génétiquement transmise est longtemps restée mystérieuse. Cependant les lésions histologiques observées sont comparables à celles décrites dans les reins ischémiques, chez l'animal d'expérience [4] comme chez l'homme [5], en particulier chez le fœtus [6, 7], toutes situations s'accompagnant d'une stimulation de la synthèse de rénine. Nous avons donc analysé, avec des anticorps spécifiques préparées par l'équipe de P. Corvol [8], l'expression de la rénine dans les reins de fœtus et de nouveau-nés ayant une DTR.

Expression rénale de la rénine

Dans tous les cas, des anomalies majeures de l'expression de rénine ont été observées. Normalement, chez le fœtus humain, au cours du troisième trimestre de gestation, la rénine est détectée dans environ 10 % des appareils juxta-glomérulaires

Interruption médicale de grossesse	29 cas
Mort <i>in utero</i>	20 cas
Décès dans les 5 premiers jours de vie (Anurie, hypotension et détresse respiratoire)	104 cas
Décès après une survie de 10-90 jours (dialyse et ventilation mécanique)	10 cas
Survie en dialyse depuis la naissance	3 patients (12, 18 et 36 mois)
Reprise de diurèse après plusieurs jours/ semaines en DP	7 patients
CRD ; 18 mois, 2, 3, 6 et 15 ans	
ESRD : 3 et 4 ans	
Reprise spontanée de la diurèse	1 patient
Fonction rénale normale : 10 ans	

TABLEAU 1. — Évolution de la maladie chez 174 fœtus/nouveau-nés/enfants

Mutations du gène <i>AGT</i>	4 familles
Mutations perte de fonction	2
Mutations faux-sens	4
Mutations du gène <i>REN</i>	10 familles
Mutations perte de fonction	6
Mutations faux-sens	2
Duplication d'un acide aminé	1
Mutations du gène <i>ACE</i>	33 familles
Mutations dans l'exon 1	6
Mutations perte de fonction	29
Mutations faux-sens	6
Mutations du gène <i>AGTRI</i>	3 familles
Mutations perte de fonction	3
Mutations faux-sens	1

TABLEAU 2. — Résultat des recherches de mutations dans 50 familles [10-12].

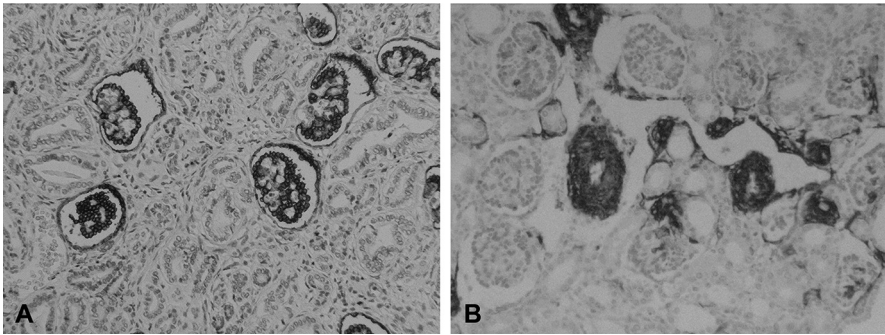


FIG. 1. — Dysgénésie tubulaire. (A) L'anticorps anti-CD10 se fixe normalement sur les podocytes et les cellules de la capsule de Bowman, mais contrairement au rein normal, aucune cellule tubulaire proximale n'est marquée. (B) L'anticorps SMA anti-actine lisse souligne l'épaississement considérable de la paroi musculaire des artérioles préglomérulaires et des artères interlobulaires.

(AJG) où une à quatre cellules sont rénine-positives. Chez la majorité des patients étudiés, l'expression de la rénine est considérablement augmentée : de nombreuses cellules rénine-positives sont présentes dans la totalité ou la majorité des AJG, mais également dans le mésangium et dans la paroi musculaire des artérioles afférentes, à distance des AJG (Figure 2a). À l'inverse, chez quelques patients, aucune expression de rénine n'est détectée (Figure 2b).

Ces anomalies, observées en l'absence de toute cause décelable d'hypoperfusion rénale (chez les patients surexprimant la rénine), suggéraient fortement qu'une anomalie constitutionnelle d'un ou de plusieurs composants du SRA étaient impliqués dans cette néphropathie héréditaire.

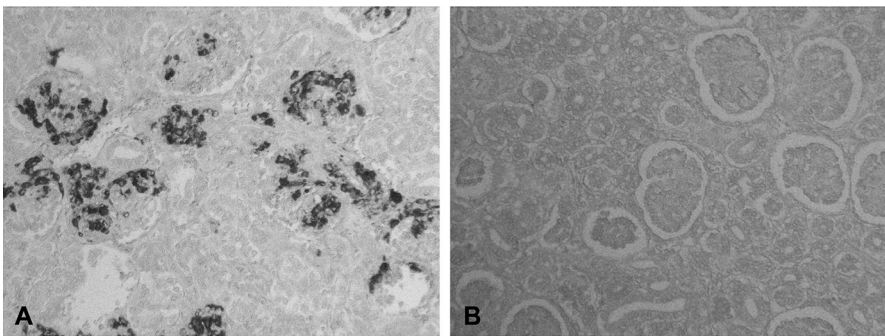


FIG. 2. — Dysgénésie tubulaire. Anticorps anti-rénine. (A) Chez un patient ayant une mutation du gène ACE, l'expression de rénine est très augmentée : de nombreuses cellules rénine-positives sont présentes dans tous les appareils juxta-glomérulaires, dans le mésangium et dans la paroi des artères afférentes à distance des glomérules. (B) Chez un patient ayant une mutation tronquante du gène REN, aucune expression de rénine n'est détectée.

Mutations des gènes du système rénine et dysgénésie tubulaire rénale.

Une première analyse moléculaire nous a permis de confirmer cette hypothèse en détectant des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites des gènes *REN* (4 familles), *AGT* (1 famille), *ACE* (2 familles) et *AGTRI* (1 famille) [9]. Depuis, des mutations de l'un ou l'autre de ces gènes ont été identifiées dans au total 50 familles ; elles sont présentes à l'état homozygote dans 28 familles (Table 2) [10-12].

Des mutations du gène *AGT* sont présentes dans quatre familles. De façon intéressante, les mutations faux-sens observées dans trois de ces familles n'affectent pas la partie N-terminale de la protéine contenant le peptide angiotensine 1 normalement clivé par la rénine, mais le domaine serpine dont l'intégrité est nécessaire à l'interaction rénine-angiotensinogène. Ces mutations s'accompagnent d'une production rénale massive de rénine probablement liée au défaut de production d'angiotensine II.

Dans 10 familles, les mutations touchent le gène *REN*. Elles sont tronquantes le plus souvent, et s'accompagnent alors d'une absence totale de production et d'expression rénale de rénine. Par contre, une accumulation massive de la protéine mutée est observée chez les patients porteurs de mutations non tronquantes [faux-sens (p.Asp104Asn) touchant l'acide aspartique très conservé du site actif de la rénine, faux-sens (p.Ser135Tyr) changeant la serine très conservée située en amont du domaine mobile recouvrant le site de liaison à l'angiotensinogène, duplication d'un acide aminé]. Comme l'a montré l'expression de ces mutations dans des lignées cellulaires capable ou non de cliver la prorénine en rénine, la protéine produite est inactive. En outre, et de façon inattendue, son trafic intracellulaire est altéré conduisant à sa rétention intracellulaire et à l'absence complète de sécrétion [13]. Le défaut de sécrétion a pu être confirmé par le taux extrêmement bas de rénine plasmatique mis en évidence chez un patient.

Il faut signaler que récemment des mutations hétérozygotes du gène *REN*, touchant le peptide signal, ont été détectées chez des patients présentant une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec hyperuricémie et anémie précoce [14].

Les mutations du gène *ACE* sont les plus fréquentes, observées dans 33 familles. Il s'agit le plus souvent de mutations situées dans l'exon 1 du gène codant pour le peptide signal de la protéine, interdisant sa translocation au réticulum endoplasmique, ou de mutations tronquantes dont la conséquence est soit l'absence de protéine, soit la production de protéines amputées du deuxième domaine catalytique, des séquences transmembranaires et/ou intracytoplasmiques. Ces mutations ont été exprimées dans des lignées stables CHO (Chinese Hamster Ovary) et HEK (Human Embryonic Kidney). Chez un patient décédé dans la période néonatale, il a ainsi été montré qu'en absence de domaine transmembranaire, une protéine active est synthétisée, mais elle n'est pas insérée dans la membrane plasmique et rapidement sécrétée [15]. De façon similaire, les souris exprimant une forme d'ECA enzymatiquement active mais amputée de sa partie COOH-terminale, ont un phénotype aussi sévère que les souris dont le gène *Ace* a été invalidé [16]. Ces données cliniques

et expérimentales démontrent que seule l'enzyme ancrée dans la membrane plasmique est capable de cliver l'angiotensine I et de produire l'angiotensine II.

Différentes mutations faux-sens du gène ACE ont également été identifiées. L'expression *in vitro* de la plupart d'entre elles a mis en évidence la rétention des protéines défectueuses dans le reticulum endoplasmique et l'absence de sécrétion [15].

Quel que soit le type de mutation et leur conséquence sur la protéine : absence de production, rétention dans le reticulum endoplasmique, synthèse d'une protéine soluble, la DTR qui en résulte s'accompagne d'une augmentation considérable de l'expression rénale (et plasmatique dans les cas étudiés) de rénine.

Des mutations du gène **AGTRI** ont été identifiées dans 3 familles, mutations tronquantes à l'état homozygote dans 2 familles, mutations hétérozygotes composites, affectant la fonction du récepteur, dans une famille. Elles sont également associées à une expression très augmentée de rénine.

Corrélations génotype-phénotype

La DTR est souvent létale *in utero* ou dans les premiers jours de la vie. Quelques cas de survie ont été observés, le plus souvent après une période initiale extrêmement difficile car nécessitant dialyse et assistance respiratoire dans une unité de soins intensifs. Les patients conservent presque toujours une insuffisance rénale chronique ou terminale. Aucune corrélation n'a été trouvée entre la survie et le gène muté. Par contre il est possible que le type de mutation ait une signification pronostique et que la présence d'au moins une mutation non tronquante permette la survie. Ainsi une mutation faux-sens du gène ACE située à proximité du domaine d'ancrage de la protéine a été étudiée *in vitro*. La protéine correspondante est active et se lie, faiblement, à la membrane cellulaire, avant d'être rapidement solubilisée. Cette capacité de liaison, même réduite peut expliquer le phénotype de l'enfant qui a présenté une oligoamnios et une anurie néonatale, mais a repris spontanément une diurèse et a une fonction rénale normale à 10 ans.

Conséquences biologiques des mutations

La DTR récessive autosomique est génétiquement hétérogène, liée à des mutations distribuées dans quatre des gènes du SRA. Cependant ces mutations de gènes différents ont une conséquence commune : elles affectent la production (mutations *AGT, REN, ACE*) ou l'efficacité (mutations *AGTRI*) de l'angiotensine II, le produit final de la cascade d'activation du SRA. Ceci suggère que la maladie n'est pas liée au défaut spécifique de l'un de ces gènes mais à l'hypotension, conséquence de l'inactivation du SRA, et à l'hypoperfusion rénale qui en résulte.

Cette hypothèse est confortée par l'observation de lésions de DTR secondaires, dans différentes circonstances conduisant à une ischémie du rein fœtal : cardiopathie, sténose de l'artère rénale, hépatopathie sévère, [6, 17-18]. Les mêmes lésions rénales sont également présentes au cours des pathologies vasculaires sévères du placenta,

chez le jumeau transfuseur dans le cadre du syndrome transfuseur-transfusé des grossesses gémellaires et chez les fœtus exposés aux bloqueurs du SRA [7, 17, 19-20]. Toutes ces causes doivent évidemment être éliminées avant d'envisager le diagnostic de DTR génétique.

Le phénotype observé chez les souris dont les différents gènes de SRA ont été invalidés est moins sévère que phénotype humain, peut-être parce que la néphrogénèse et la maturation du SRA se poursuivent après la naissance chez les rongeurs. Le développement embryo-fœtal des souris est normal. À la naissance, les reins sont morphologiquement normaux ou ne présentent qu'un retard de maturation glomérulaire. Les souris ne sont pas anuriques mais polyuriques et certaines vont mourir, dans la période néonatale, de déshydratation. Celles qui survivent sont hypotendues et sensibles à la déplétion sodique ; elles présentent un défaut de concentration et de dilution urinaire, une atrophie progressive de la papille et un épaississement également progressif de la média des artères intrarénales [21-26]. Ainsi chez la souris, le SRA n'est pas indispensable au développement et à la survie du fœtus, mais il est nécessaire pour maintenir la pression sanguine et la fonction rénale à l'âge adulte [26].

CONCLUSION

Les mutations des gènes du SRA sont responsables d'une maladie rénale sévère du fœtus humain. Un SRA efficace est donc indispensable au développement rénal et à la survie du fœtus, du nouveau-né. La sévérité du phénotype quel que soit le gène muté montre qu'il n'y a pas de redondance dans le SRA systémique et que les voies alternes de génération de l'angiotensine II, identifiées *in vitro*, sont inopérantes *in vivo*, au moins chez le fœtus humain. L'analyse des mutations responsables de DTR a permis de progresser dans la connaissance des relations structure-fonction des protéines du SRA.

Cliniquement, l'identification de ces mutations est importante car elle permet, dans les familles concernées, de proposer un conseil génétique, et si les parents le demandent, un diagnostic prénatal précoce et une interruption médicale de grossesse.

Plusieurs questions se posent maintenant : Quelle est la fréquence réelle de cette néphropathie responsable d'une anurie fœtale à reins échographiquement normaux ou peu modifiés ? Quelle est la situation hémodynamique des sujets asymptomatiques hétérozygotes pour ces mutations ? Des mutations différentes des mêmes gènes peuvent-elles être responsables de néphropathies moins sévères : insuffisance rénale néonatale transitoire, tubulopathie inclassée ?

RÉFÉRENCES

- [1] ALLANSON J.E., PANTZAR J.T., MACLEOD P.M. — Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histopathological changes. *Am. J. Med. Genet.* 1983, 16, 57-60.
- [2] GUBLER M.C. — Renal tubular dysgenesis. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, 29(1), 51-59.
- [3] LACOSTE M., CAI Y., GUICHARNAUD L., MOUNIER F., DUMEZ Y., BOUVIER R., et al. — Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: Role of the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 17(8), 2253-63.
- [4] SEYLE H. — Transformation of the kidney into an exclusively endocrine organ. *Nature.* 1948, 158, 131.
- [5] MARCUSSEN N. — Atubular glomeruli in renal artery stenosis. *Lab. Invest.*, 1991, 65(5), 558-65.
- [6] GENEST D.R., LAGE J.M. — Absence of normal-appearing proximal tubules in the fetal and neonatal kidney: prevalence and significance. *Hum. Pathol.* 1991, 22(2), 147-53.
- [7] MAHIEU-CAPUTO D., DOMMERGUES M., DELEZOIDE A.L., LACOSTE M., CAI Y., NARCY F., et al. — Twin to twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156(2), 629-36.
- [8] GALEN F.X., DEVAUX C., ATLAS S., GUYENNE T., MENARD J., CORVOL P., et al. — New monoclonal antibodies directed against human renin. Powerful tools for the investigation of the renin system. *J. Clin. Invest.*, 1984, 74, 723-35.
- [9] GRIBOUVAL O., GONZALES M., NEUHAUS T., AZIZA J., BIETH E., LAURENT N., et al. — Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat. Genet.*, 2005, 37(9), 964-8.
- [10] GRIBOUVAL O., MORINIÈRE V., PAWTOWSKI A., ARRONDEL C., SALLINEN S.L., SALORANTA C., et al. — Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Hum. Mutat.*, 2012, 33(2), 316-26.
- [11] KIM S.Y., KONG H.G., KIM E.K., CHOI J.H., CHOI Y., CHEONG H.I. — Survival over 2 years of autosomal renal tubular dysgenesis. *Clin. Kidney J.*, 2012, 5(1), 56-8.
- [12] JOHN U., BENZ K., HÜBLER A., PATZER L., ZENKER M., AMANN K. — Oligohydramnios associated with sonographically normal kidneys. *Urology.* 2012, 79(5), 1155-7.
- [13] MICHAUD A., BUR D., GRIBOUVAL O., ITURRIOZ X., CLEMESY M., GASC J.M., et al. — Loss-of-function point mutations associated with renal tubular dysgenesis provide insights about renin function and cellular trafficking. *Human Mol. Genet.*, 2011, 20(2), 301-11.
- [14] ZIVNÁ M., HOLKOVÁ H., MATIGNON M., HODANOVÁ K., VYLET'AL P., KALBÁCOVÁ M., et al. — Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic renal failure. *Am. J. Hum. Genet.*, 2009, 85(2), 204-13.
- [15] MICHAUD A., ACHARYA K.R., MASUYER G., QUENECH'DU N., GRIBOUVAL O., MORINIÈRE V., et al. — Absence of cell surface expression of human ACE leads to perinatal death. *Hum. Mol. Genet.*, 2014, 23(6), 1479-91.
- [16] ESTHER C.R., MARINO E.M., HOWARD T.E., MACHAUD A., CORVOL P., CAPECCHI M.R., et al. — The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 2375-85.
- [17] GUBLER M.C., ANTIGNAC C. — Renin-angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis. *Kidney Int.*, 2010, 77(5), 400-6.
- [18] BALE P.M., KAN A.E., DORNEY S.F.A. — Renal proximal tubular dysgenesis associated with severe neonatal hemosiderotic liver disease. *Pediatr. Pathol.*, 1994, 14(3), 479-89.

- [19] BULLO M., TSCHUMI S., BUCHER B.S., BIANCHETTI M.G., SIMONETTI G.D. — Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012, 60(2), 444-50.
- [20] PLAZANET C., PÉRAULT M.C., ARRONDEL C., GUBLER M.C. — Fetal renin-angiotensin system blockade syndrome. The renal lesions. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, 29(7), 1221-30.
- [21] TONIMOTO K., SUGIYAMA F., GOTO Y., ISHIDA J., TAKIMOTO E., YAGAMI K., FUKAMIZU A., MURAKAMI K. — Angiotensinogen-deficient mice with hypotension. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 31334-7.
- [22] KREGE J.H., JOHN S.W., LANGENCACH L.L., HODGIN J.B., HAGAMAN J.B., BACHMAN E.S., et al. — Male-female differences in fertilities and blood pressure in ACE-deficient mice. *Nature*. 1995, 375, 146-8.
- [23] NIMURA F., LABOSKY P.A., KAKUCHI J., OKUBO S., YOSHIDA H., OIKAWA T., et al. — Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2947-54.
- [24] ESTHER C.R. JR., HOWARD T.E., MARINO E.M., GODDARD J.M., CAPECHHI M.R., BERNSTEIN K.E. — Mice lacking angiotensin-converting enzyme have low blood pressure, renal pathology, and reduced male fertility. *Lab. Invest.*, 1996, 74, 953-65.
- [25] TAKAHASHI N., LOPEZ M.L., COWHIG J.E. JR., TAYLOR M.A., HATADA T., RIGGS E., LEE G., GOMEZ R.A., KIM H.S., SMITHIES O. — Ren1c homozygous null mice are hypotensive and polyuric, but heterozygotes are indistinguishable from wild-type. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, 125-32.
- [26] CORVOL P., MICHAUD A., GRIBOUVAL O., GUBLER M.C. — Can we live without a functional renin-angiotensin system? *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 2008, 35(4), 431-3.

DISCUSSION

M. Jacques MILLIEZ

Certaines femmes enceintes ingèrent par erreur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Trouve-t-on chez leur fœtus des lésions tubulaires rénales identiques à celle des dystrophies tubulaires congénitales ?

Les fœtus exposés aux bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II) ont un risque élevé de développer une anurie, un oligoamnios et une mort périnatale. Histologiquement une dysgénésie tubulaire rénale est observée, comme dans les formes liées à des mutations des gènes du système rénine-angiotensine.

Pryde PG, Seman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1993 ; 3:1575-8.

Plazanet C, Pérault MC, Arrondel C, Gubler MC. Fetal renin-angiotensin system blockade syndrome. The renal lesions. *Pediatr Nephrol*. 2014 ; 29(7):1221-30.

En conséquence, ces traitements sont absolument contre-indiqués au cours de la grossesse.

M. Christian NEZELOF

Pourquoi la dysgénésie tubulaire a-t-elle été découverte si tard ?

La dysgénésie tubulaire rénale a été décrite en 1983 par J. Allanson et de rares cas ont été rapportés dans les années suivantes. Nous n'avons eu que récemment accès aux reins fœtaux, et en 2005, nous avons pu montrer que cette maladie était liée à des mutations des gènes du système rénine-angiotensine.

Je ne sais pas pourquoi cette maladie, rare, a été découverte si tard. Peut-être parce que les reins sont macroscopiquement normaux et qu'à l'examen histologique, l'architecture rénale est conservée. Les anomalies du tube proximal passent inaperçues.

La dysgénésie rénale est-elle capable d'expliquer la mort intra-utérine ?

Dans la plupart des cas, les enfants décèdent dans les heures ou les jours suivant la naissance. Mais la mort intra-utérine survient dans 10 à 15 % des cas. Elle n'est pas liée à l'insuffisance rénale, puisque c'est le placenta qui assume la fonction excrétrice rénale. Plusieurs facteurs peuvent intervenir, en particulier l'anamnios et l'hypotension artérielle sévère constatée à la naissance.

L'état hétérozygote est-il symptomatique ?

Les sujets hétérozygotes pour la mutation sont asymptomatiques. Mais on ne sait pas si cet état est favorable (protection contre l'hypertension artérielle) ou défavorable (sensibilité augmentée à la déshydratation, à la perte de sel ?). Une enquête à long terme serait nécessaire pour le préciser.

M. Jean-Yves LE GALL

Vous avez donné comme explication physiopathologique de cette dysgénésie tubulaire l'hypoperfusion rénale. Savez-vous si le système rénine angiotensine a par ailleurs un effet sur l'organogenèse au cours du développement embryonnaire ?

L'hypoperfusion rénale nous paraît expliquer la dysgénésie tubulaire rénale, lésion que l'on observe également dans les reins ischémiques. Cette dysgénésie n'est pas directement liée à l'absence de système rénine-angiotensine fonctionnel mais à l'hypotension artérielle et à l'hypoperfusion qui en résultent. En effet dans le syndrome transfuseur-transfusé des grossesses gémellaires, le jumeau transfuseur, dont le système rénine-angiotensine est activé pour compenser la fuite sanguine et l'hypoperfusion rénale, développe des lésions typiques de dysgénésie tubulaire.

Le système rénine-angiotensine ne paraît pas avoir d'effet sur l'organogenèse au cours du développement de l'embryon. En effet, il n'a pas été décrit de malformations chez les enfants présentant une dysgénésie tubulaire rénale génétique. La seule anomalie régulièrement observée est le retard d'ossification de la voûte crânienne caractérisé par la présence de larges fontanelles. Cette anomalie est également la conséquence de l'hypoperfusion aggravée par la pression directe du muscle utérin sur la tête du fœtus, en l'absence de liquide amniotique.

Chez les souris invalidées pour les différents gènes du système rénine-angiotensine, aucune malformation extra-rénale n'a par ailleurs été observée.

