

# Syndromes néphrotiques et glomérulopathies du fœtus et du nouveau-né



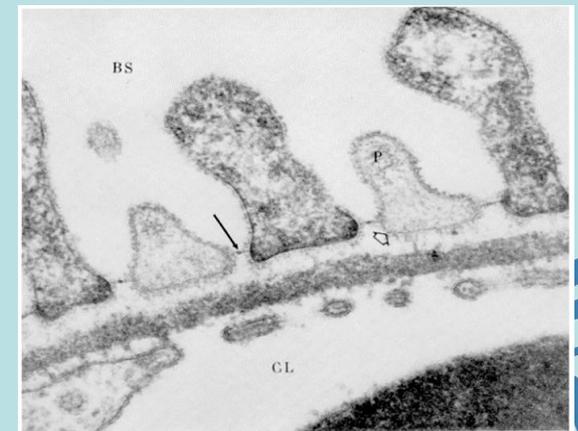
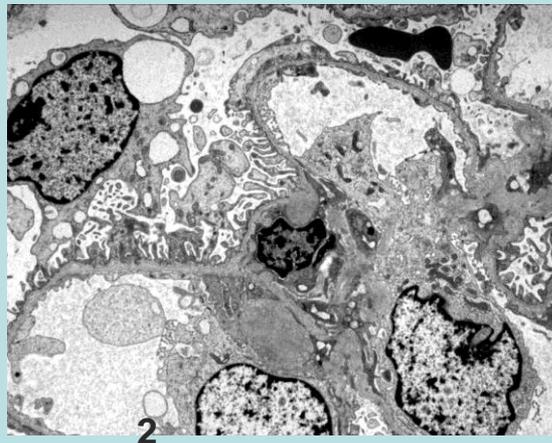
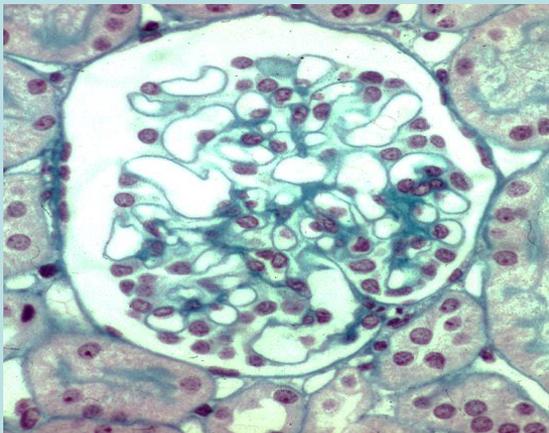
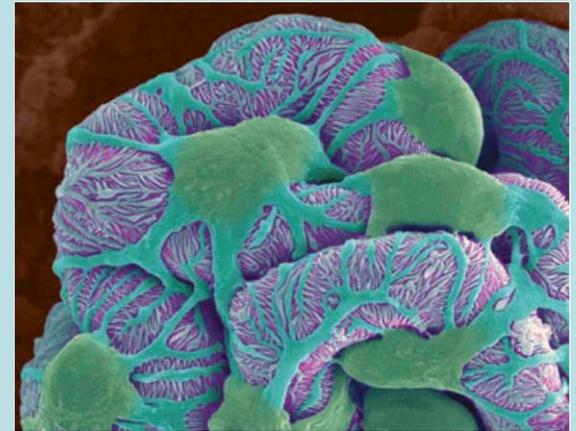
**Journée de la soffoet du 3 octobre 2024**

Pr H Sartelet  
Université de Lorraine  
Département de Biopathologie CHRU-ICL  
Service de foetopathologie  
h.sartelet@chru-nancy.fr



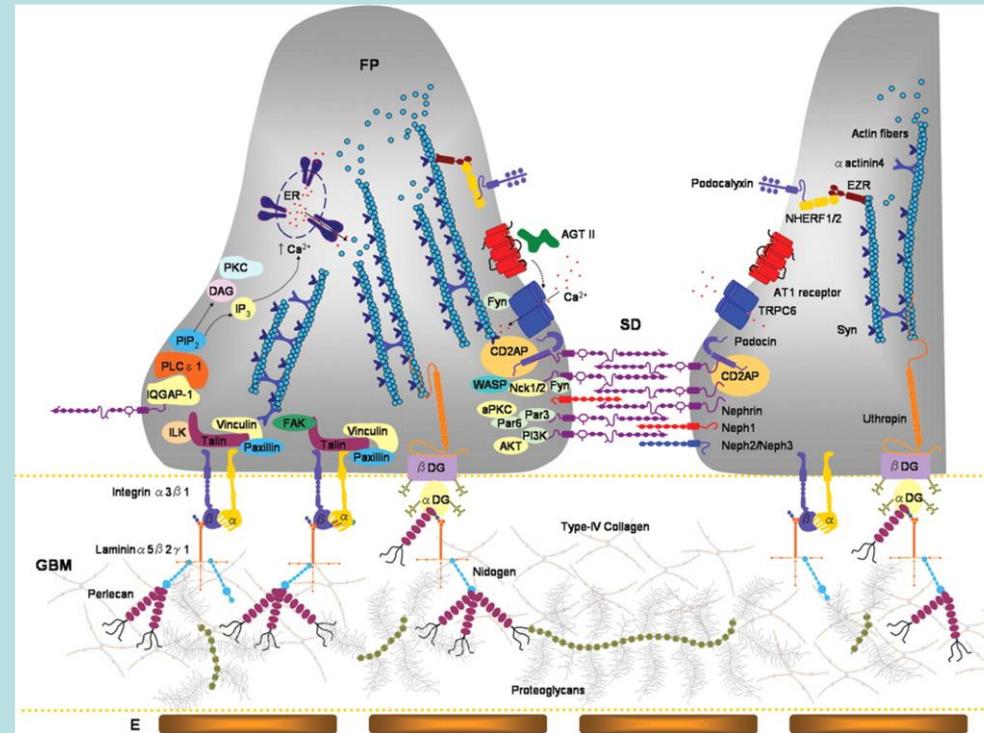
# LE PODOCYTE: UNE CELLULE ÉPITHÉLIALE ORIGINALE ET TRÈS SPÉCIALISÉE

- ◆ Morphologie: Pieuvre accrochée à la MBG
- ◆ Cellule polarisée qui participe à la synthèse et repose sur la MBG
- ◆ MBG particulière par son épaisseur et sa composition
- ◆ MBG Longtemps considérée comme la barrière de filtration glomérulaire.



# LE PODOCYTE, UNE CELLULE ÉPITHÉLIALE ORIGINALE ET TRÈS SPÉCIALISÉE

- ◆ En fait, les identifications récentes de gènes impliqués dans les protéinuries/syndromes néphrotiques héréditaires ont montré le rôle fondamental des protéines podocytaires dans le maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire.
- ◆ diaphragme de fente



# ANOMALIES HÉRÉDITAIRES DU PODOCYTE ET PROTÉINURIES/SYNDROMES NÉPHROTIQUES

## SN autosomiques récessifs:

### - Non syndromiques

**SN congénital finlandais : *NPHS1* > Néphrine**

SN cortico-résistant : *NPHS 2* > Podocine

Sclérose mésangiale diffuse : *PLCE-1/NPHS3*

SN CR : *PTPRO* > GLEPP1

*CD2AP*

*MYOIE* > non muscle myosine classe 1

### - Syndromiques

**Syndrome de Pierson: *LAMB2***

Syndrome de Schimke : *SMARCAL*

SN et surdité : *CD151* > tétraspanine

Epilepsie myoclonique/Pu: *SCARB2*

**Syndrome de Galloway-Mowat: *WDR 75*.....**

SN et atteinte pulmonaire *ITGA3*

## SN autosomiques dominants:

### - Non syndromiques

FSGS1 : *ACTN4* > alpha-actinine 4

FSGS2 : *TRPC6*

FSGS3 : *INF2*

FSGS : *CD2AP*

*Arhgap24*

Other loci.....

### - Syndromiques

Syndrome d'Epstein/Fechtner : *MYH9*

**Syndromes de Denys-Drash et de Frasier : *WT1***

Nail-patella syndrome : *LMX1B*

## Cytopathies mitochondriales

tRNA<sup>LEU</sup> mutation > Syndrome MELAS

Mutations de gène impliqués dans la biosynthèse  
de COQ10



# NPHS1

## ◆ Locus

 19q13.1

## ◆ Hérité

 **Autosomal récessif** > 70 mutations identifiées en Finlande et dans le monde

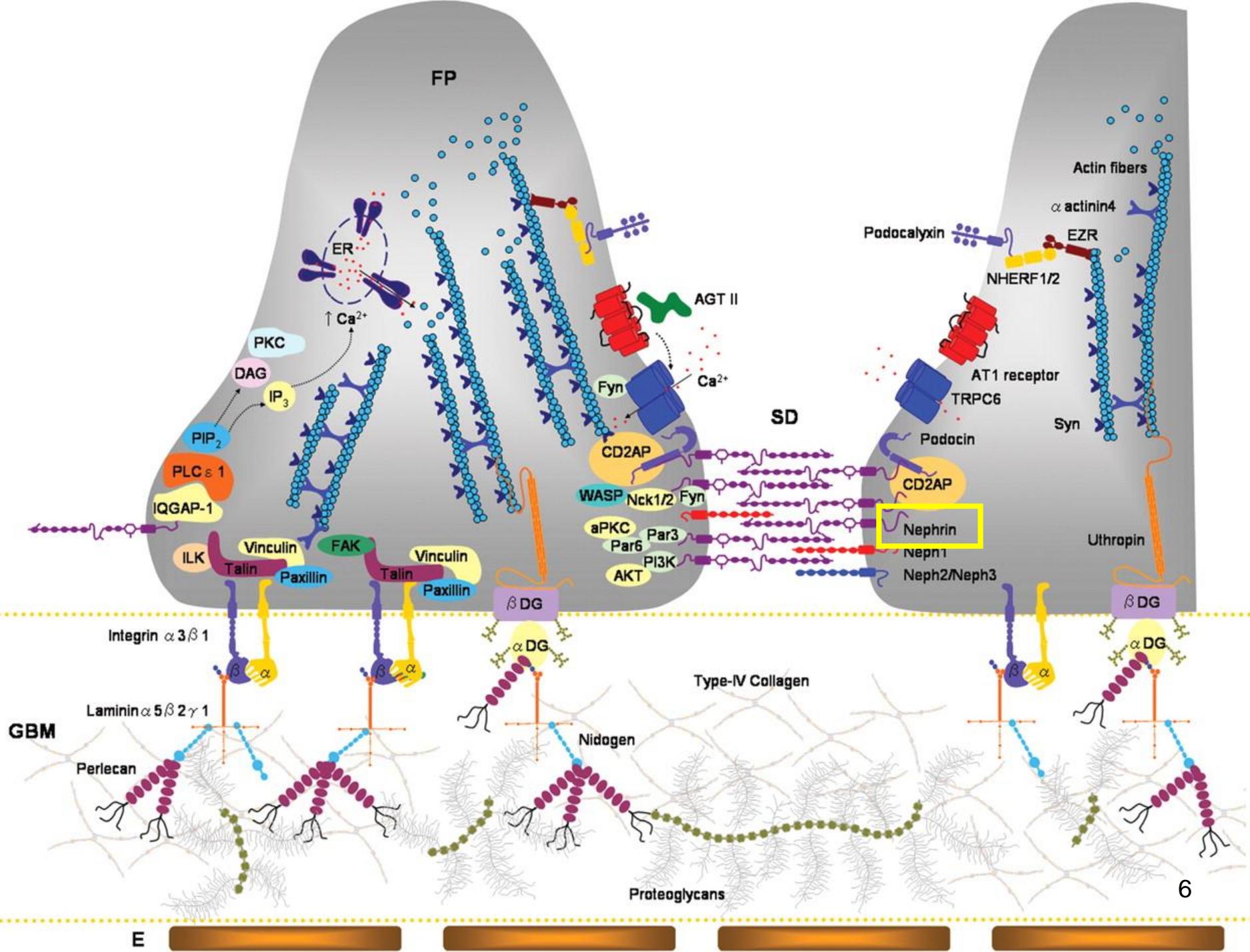
## ◆ Protéine

 Néphrine

## ◆ Présentation clinique

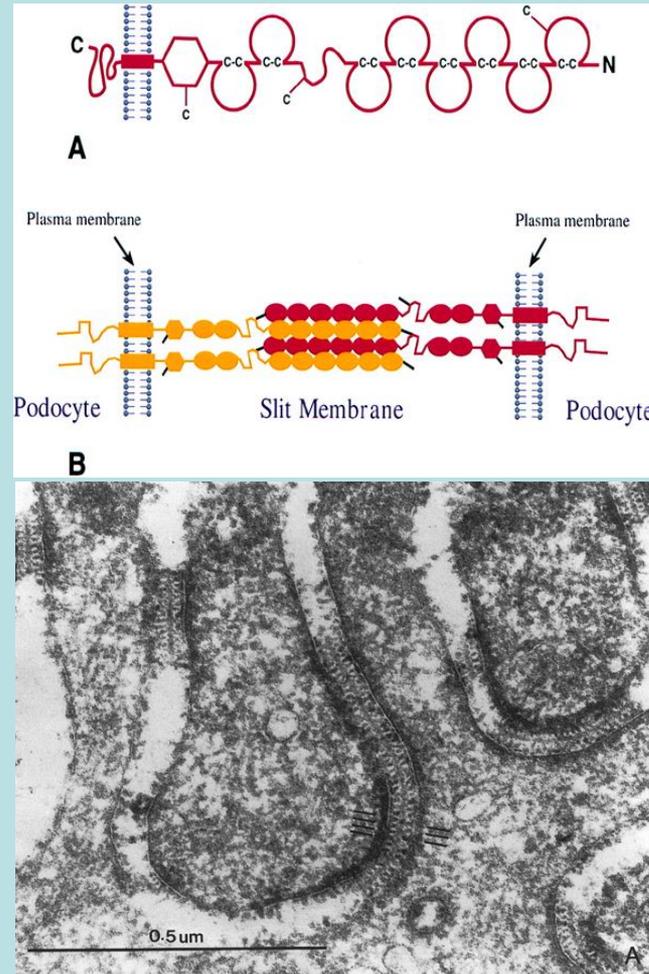
 SN, SNR précoce, SNR enfance





# NPHS1 NÉPHRINE

- ◆ Protéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines
- ◆ Néphrine, podocine et CD2AP sont les éléments structuraux principaux du diaphragme de fente
- ◆ Néphrine homodimérise et forme des hétérodimères avec son homologue NEPH1



# Syndrome néphrotique congénital de type finlandais

## *NPHS1*

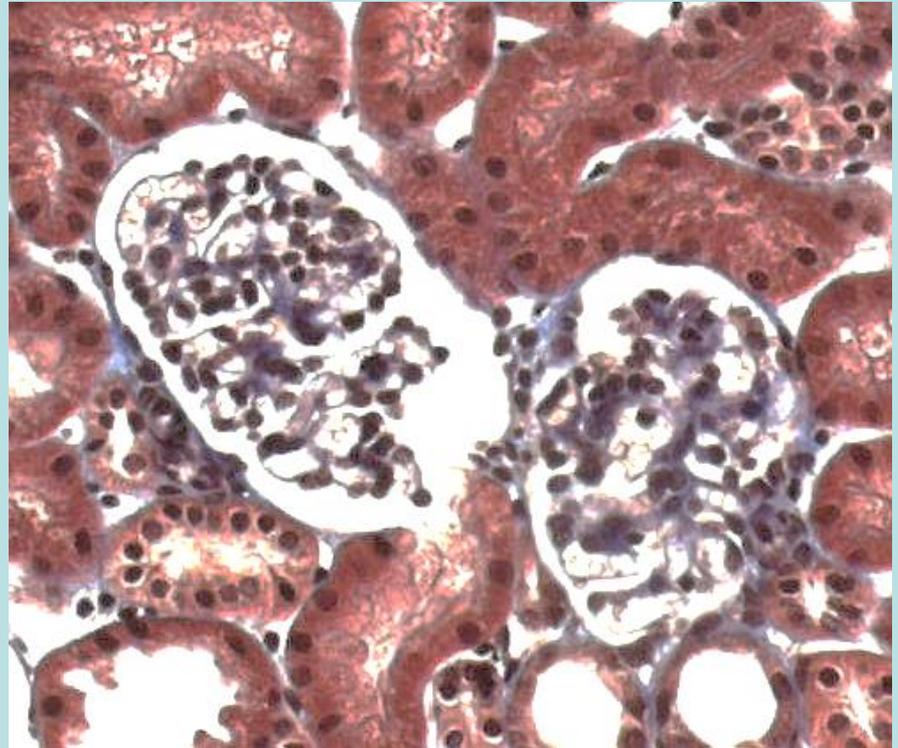
- 🍷 Incidence en Finlande: 1/8200 naissances vivantes
- 🍷 Incidence élevée parmi les Mennonites, (Ordre mennonite ancien, Pennsylvanie): 1/500 naissance vivantes (porteur: 8%)
- 🍷 Les enfants atteints ont une protéinurie massive et des œdèmes qui débutent in utero (anasarque foeto-placentaire).
- 🍷 Ils sont prématurés
- 🍷 Les signes typiques associent hypoalbuminémie, distension abdominale et œdèmes, avec un retard de croissance et une susceptibilité augmentée aux complications thromboemboliques et aux infections graves.
- 🍷 Gros placenta
- 🍷 Atteinte rénale



# Syndrome néphrotique finlandais

## *NPHS1*: Glomérules

- ❶ Lésions glomérulaires minimales au début: optiquement normal
- ❷ Hypercellularité mésangiale : plus de trois cellules mésangiales par axe

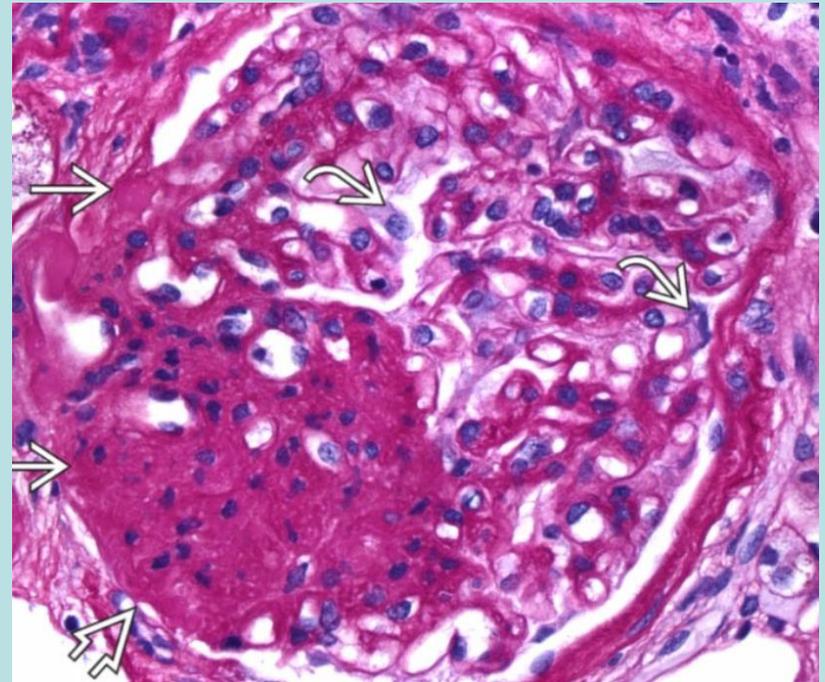


# Syndrome néphrotique finlandais

## *NPHS1*: Glomérules

### Hyalinose segmentaire et focale:

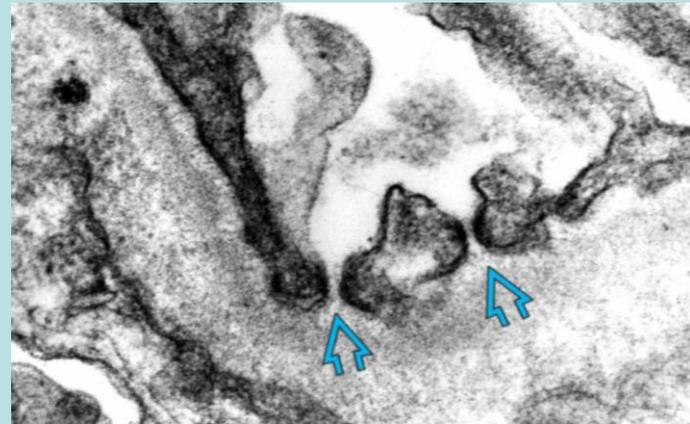
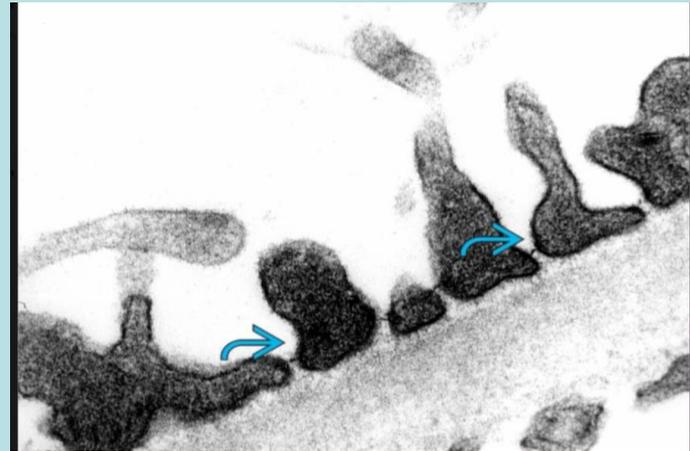
-  Atteintes segmentaires (elle ne touchent pas la totalité du glomérule) et focales (elles ne touchent pas tous les glomérules).
-  Une altération des podocytes,
-  Des lésions de sclérose
-  Des dépôts hyalins.
-  Triangulaire



# Syndrome néphrotique finlandais

## *NPHS1*

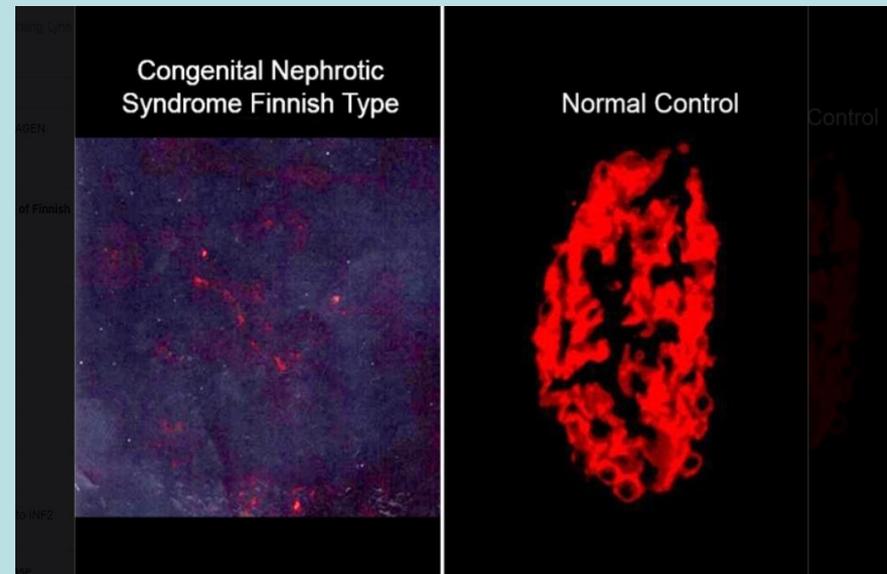
- ◆ MET
- ◆ l'absence de diaphragme de fente entre les pieds des podocytes.



# Syndrome néphrotique finlandais

## *NPHS1*

- ◆ Absence de néphrine en IF
- ◆ Les glomérules ne présentent aucune positivité avec un anticorps contre la néphrine chez un patient atteint du syndrome néphrotique congénital de type finlandais



# Syndrome néphrotique finlandais

## *NPHS1*

### Tubules

-  Dilatation microkystique des tubules proximaux et distaux



# Syndrome néphrotique finlandais

## *NPHS1*

### Tubules

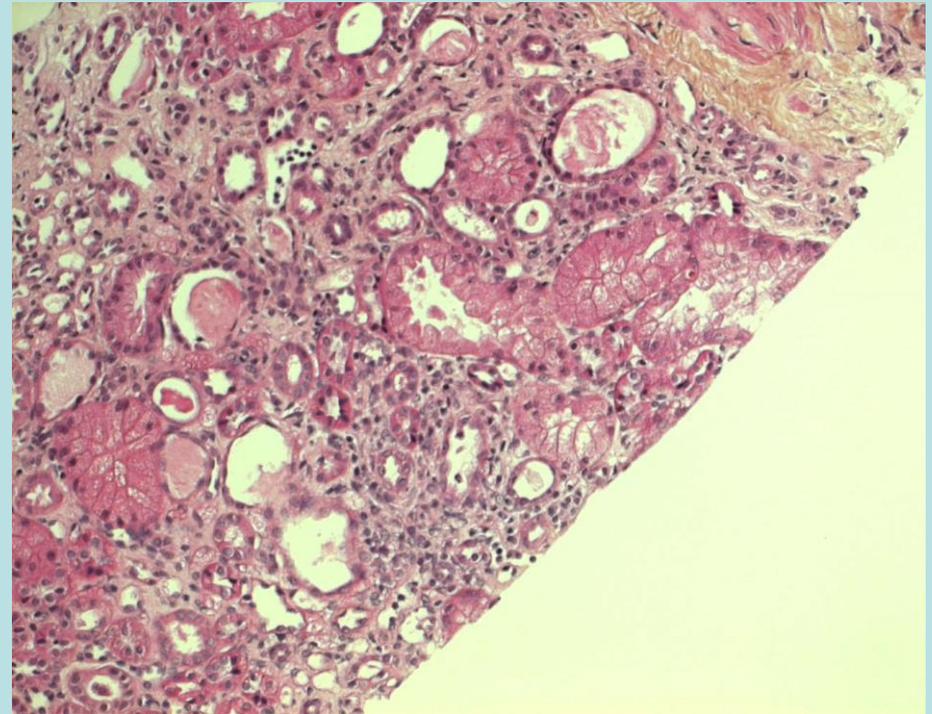
-  Gouttelettes de réabsorption dans les gouttelettes de réabsorption
-  Dilatation microkystique des tubules proximaux et distaux
-  Atrophie tubulaire en cas de maladie progressive-

### Interstitium

-  Fibrose interstitielle en cas de maladie chronique
-  Inflammation interstitielle chronique, variable

### Vaisseaux

-  Épaississement de la paroi artérielle



# WT1

## ◆ Locus

📍 11p13

## ◆ Hérité

📍 Autosomal dominant

## ◆ Protéine

📍 Wilms' tumor suppressor protein 1

📍 Encode un facteur de transcription

📍 Après la naissance, expression protéique de WT1 restreinte aux podocytes

📍 Contribution à la maintenance de la différenciation cellulaire

## ◆ Présentation clinique

📍 DDS/Frasier, WAGR, HSF/SMD isolée



# Syndrome Denys-Drash

## WT1

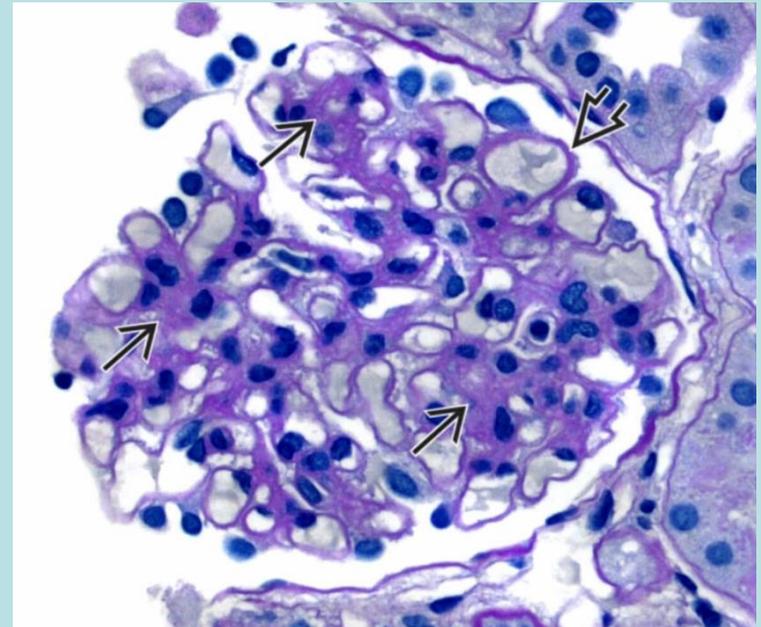
- ◆ la plupart sont situés dans les exons 8 et 9
- ◆ Syndrome néphrotique qui survient dans l'enfance et progresse vers l'insuffisance rénale chronique terminale souvent avant 4 ans
- ◆ Anomalies morphologiques congénitales des reins et des voies urinaires (reins doubles ou en fer à cheval)
- ◆ Développement génital (ex. hypospadias, cryptorchidie) chez un sujet de caryotype 46, XY , anomalies du développement testiculaire allant d'un phénotype masculin peu développé à un phénotype complètement féminin
- ◆ **Néphroblastome uni ou bilatéral**



# Syndrome de Denys-Drash

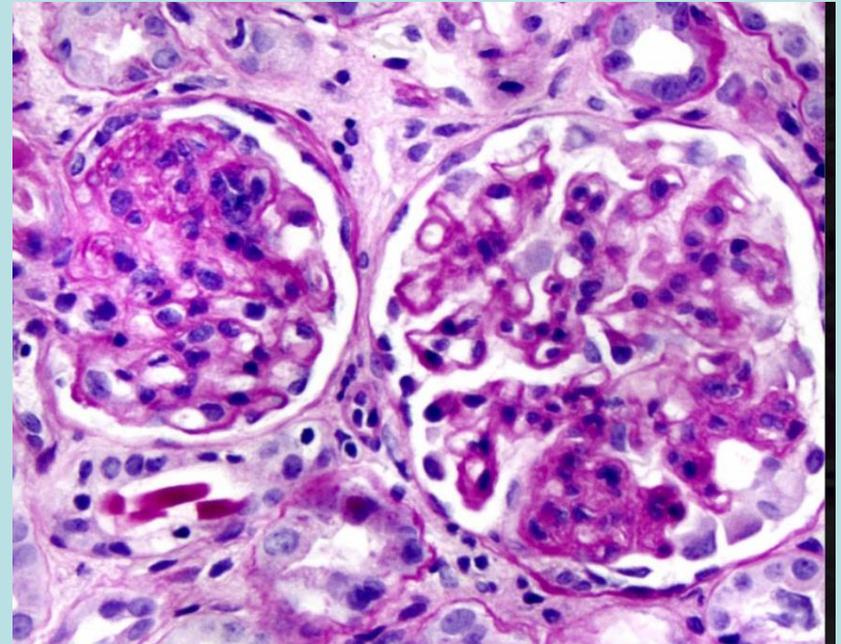
## *WT1: glomérules*

- ◆ Légère expansion mésangiale
- ◆ Le glomérule légère augmentation de la matrice mésangiale et un épaissement segmentaire des GBM.



# Syndrome de Denys-Drash *WT1*

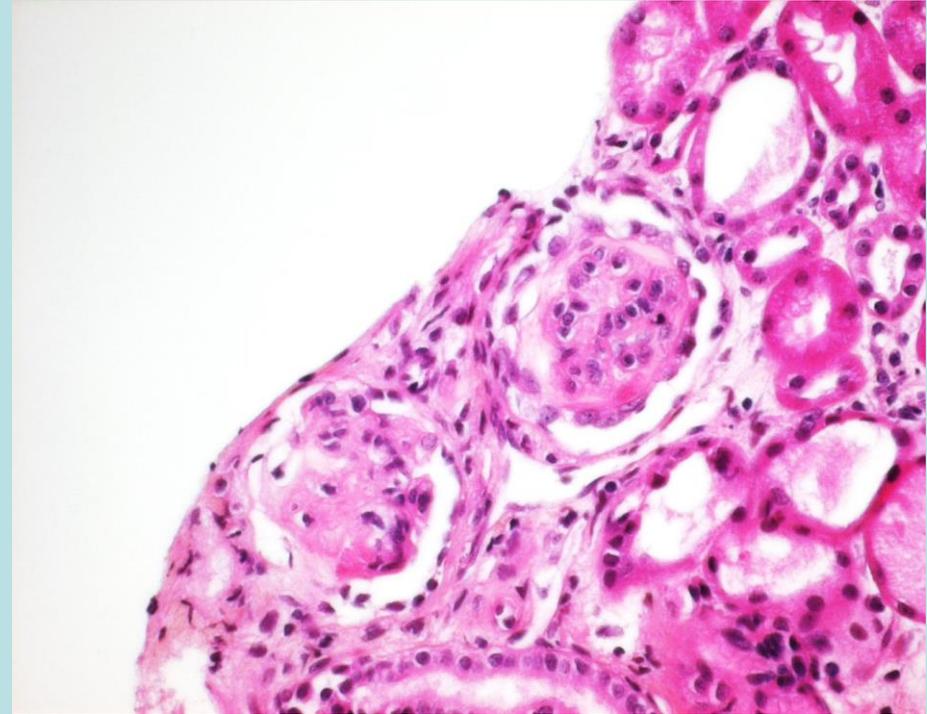
- ◆ une hypercellularité  
mésangiale
- ◆ une hyalinose segmentaire  
et focale



# Syndrome de Denys-Drash

## *WT1: glomérules*

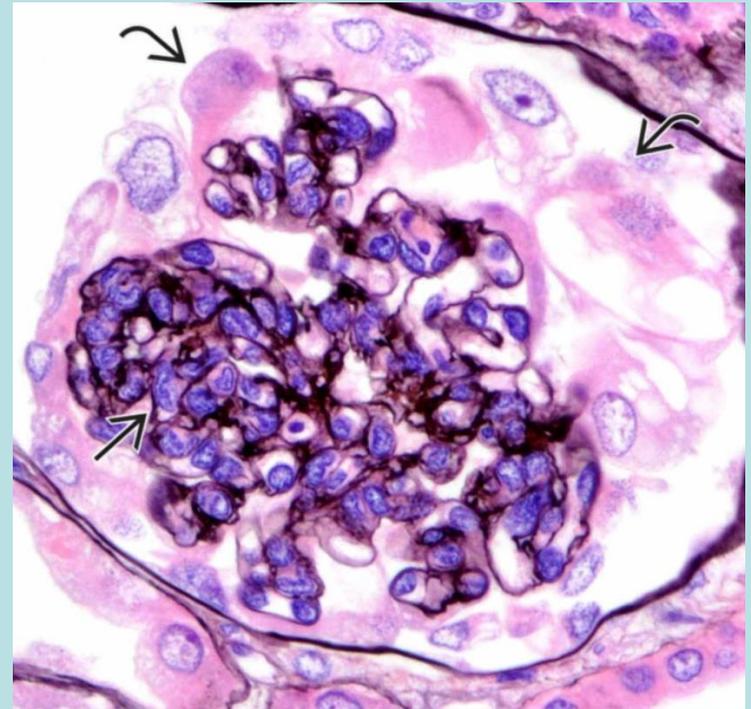
- ◆ **Sclérose mésangiale diffuse**
- ◆ **Le glomérule sclérosé présente une matrice mésangiale et des cellules mésangiales abondantes.**
- ◆ **Il n'y a pas d'adhérences capsulaires, ce qui le distingue de la HSF**
- ◆ **Les podocytes sont proéminents.**



# Syndrome de Denys-Drash

## *WT1:glomérules*

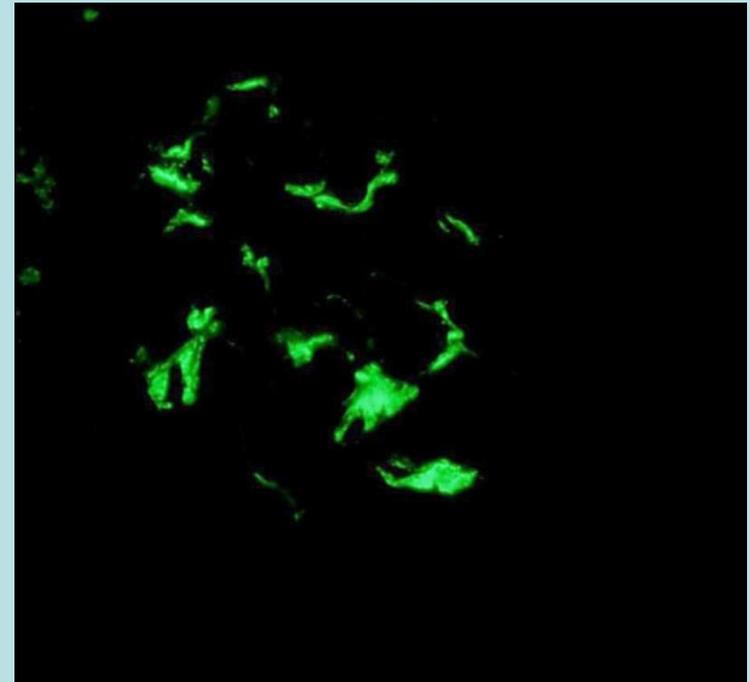
- ♦ Augmentation de la matrice mésangiale avec de nombreuses cellules mésangiales.
- ♦ Hyperplasie des podocytes



# Syndrome de Denys-Drash

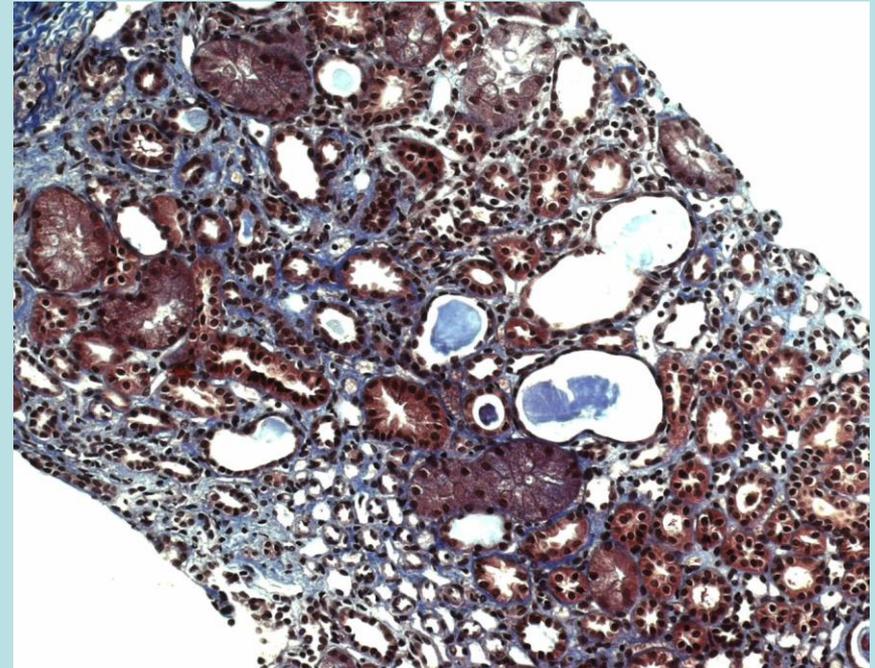
## *WT1: glomérules*

- ◆ Dépôts mésangiaux d'IgG



# Syndrome de Denys-Drash *WT1*

- ◆ **Atteinte tubulointerstitielle avancée**
- ◆ **En plus de la glomérulosclérose, on observe une fibrose interstitielle étendue avec une légère inflammation non spécifique.**
- ◆ **Atrophie tubulaire.**



# **Syndrome de Frasier**

## **WT1**

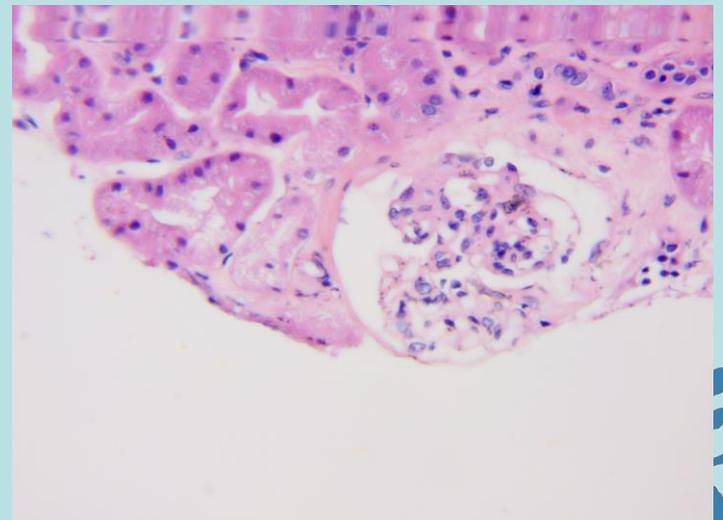
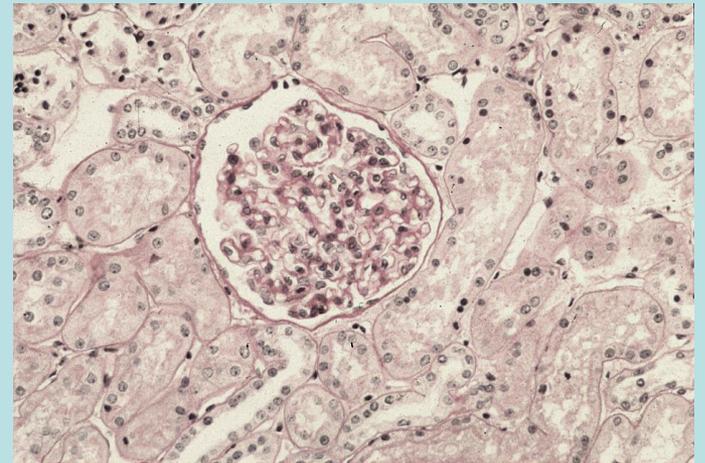
- ◆ **Variants pathogènes spécifiques concernant les nucléotides 4-5 de l'intron 9 *WT1***
- ◆ **Les sujets ont un caryotype 46,XY, des organes génitaux externes féminins et une dysgénésie gonadique complète.**
- ◆ **Ils ont un risque élevé de survenue de gonadoblastome. mais pas de tumeur de Wilms**
- ◆ **Protéinurie à début dans l'enfance (2-6 ans)**
- ◆ **IRT avec l'adolescence ou jeune adulte**



# Syndrome de Frasier

## WT1

- ◆ LGM
- ◆ HSF
- ◆ rarement,
  - sclérose mésangiale diffuse
  - Hypercellularité mésangiale



# SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

- ◆ Originellement décrit en 1968
- ◆ > 100 cas rapportés depuis la description originale
- ◆ Syndrome néphrotique cortico-résistant
- ◆ Anomalie neurologique sévère



# SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

- ◆ Grande hétérogénéité génétique
- ◆ Il est associé à 10 gènes différents, dont *WDR73*, *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB*, *WDR4*, *NUP107*, *NUP133*, *GON7* et *YRDC*.
- ◆ Ces gènes sont situés dans les autosomes, à l'exception du gène *LAGE3* avec hérédité liée à l'X

Rosti et al., 2017 ; Braun et coll., 2018 ; Fujita et coll., 2018 ; Arrondel et coll., 2019 ; Domingo-Gallego et al., 2019



# SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

- ◆ une microcéphalie
- ◆ hypertélorisme
- ◆ une oreille géante (oreillette externe large et molle), Oreilles "floppy"
- ◆ un motif palmaire désordonné
- ◆ des doigts coniques, l'arachnodactylie,

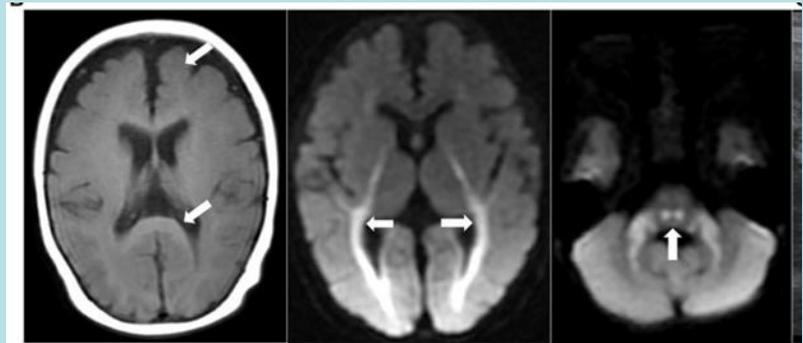


Chen J, Front Mol Neurosci. 2023 Feb 16;16:1116949.



# SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

- ◆ **une dilatation ventriculaire**
- ◆ **une migration neuronale anormale (spectre allant d'une lissencéphalie classique à une pachygyrie),**
- ◆ **une atrophie cérébelleuse et corticale**
- ◆ **un amincissement du corps calleux.**



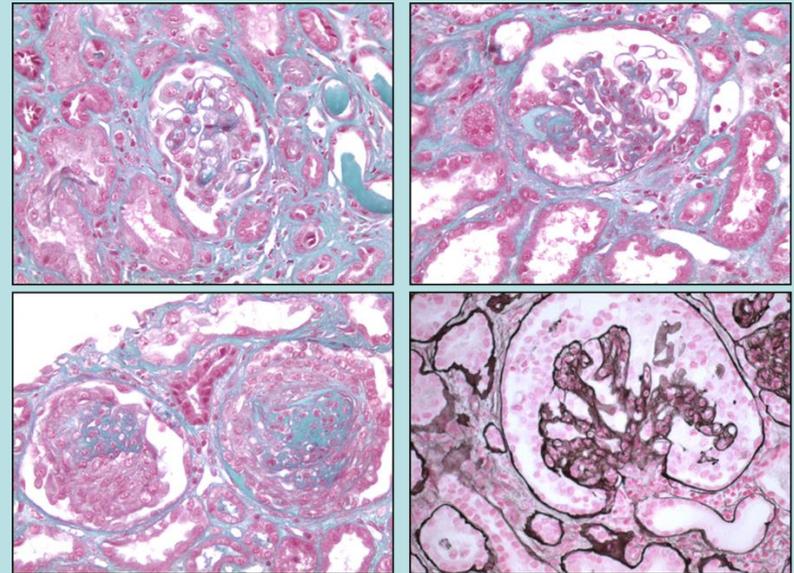
# SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

- ◆ Protéinurie habituellement découverte durant la 1ère année de vie
- ◆ Cas parfois avec présentation congénitale
- ◆ SN se manifestant vers la 3e année de vie
- ◆ IRT entre 36-72 mois de vie (rare cas avec fonction rénale préservée à cet âge)



# SYNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

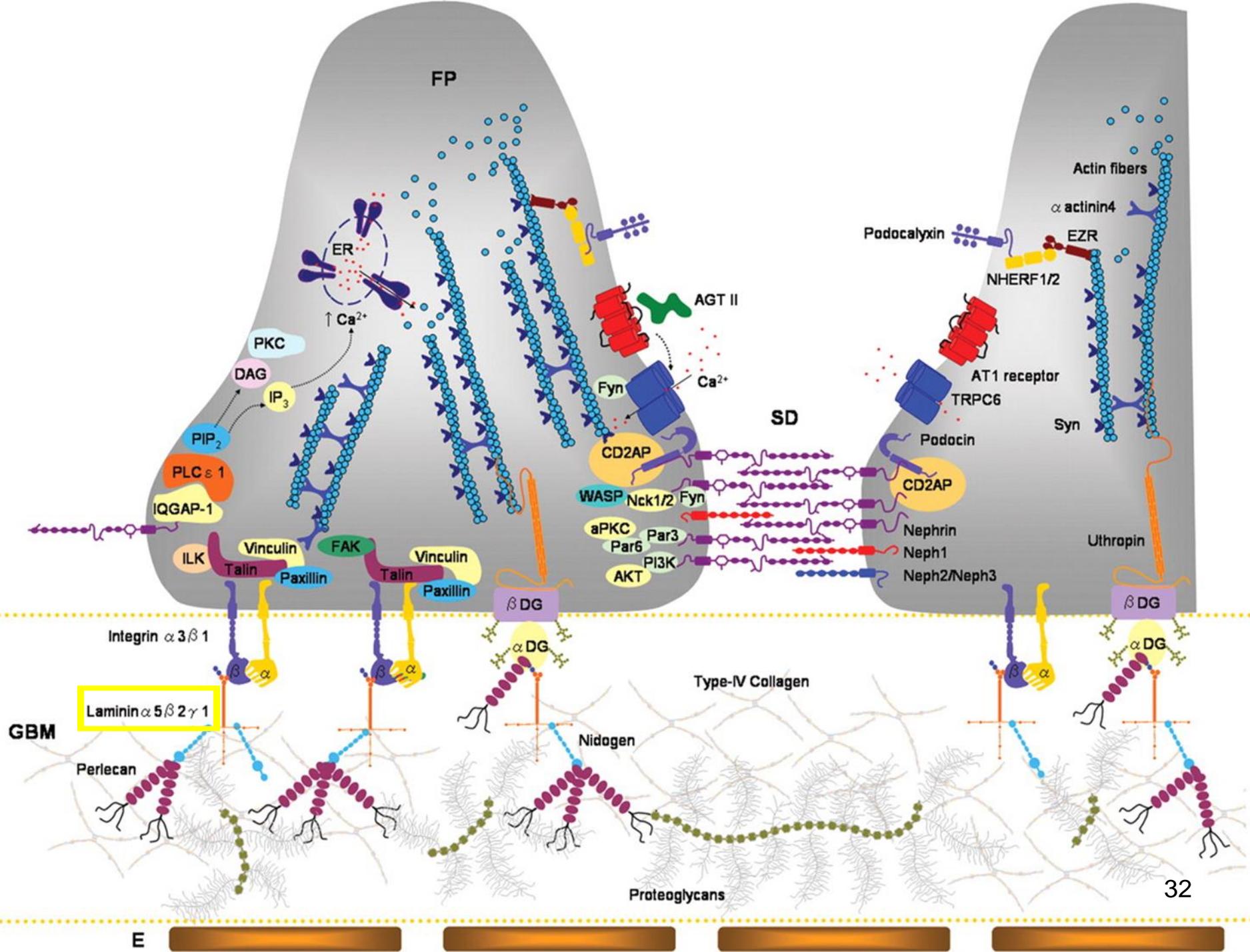
- ◆ **Maladie à changement minimal**  
Observée dans les premiers échantillons de biopsie, mais évolue vers une FSGS ou une DMS.
- ◆ **Glomérulosclérose segmentaire focale (FSGS)** Effondrement segmentaire de l'anse capillaire avec adhésion capsulaire
- ◆ **Sclérose mésangiale diffuse**  
Effondrement de l'anse capillaire avec hyperplasie des cellules épithéliales
- ◆ **Augmentation de la matrice mésangiale ± hypercellularité**
- ◆ **Collapsing**



# LAMB2

- Locus
  - 🧬 3p21
- Héritéité
  - 🧬 Autosomal récessif
- Protéine
  - 🧬 Laminin- $\beta$ 2 est largement exprimée dans la membrane basale glomérulaire, rétine, capsule du cristallin et synapses neuromusculaires
- Présentation clinique
  - 🧬 Pierson syndrome

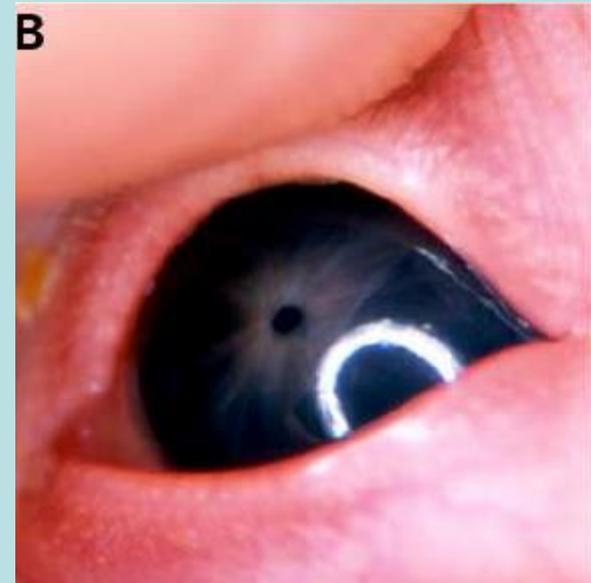




# Syndrome de Pierson

## *LAMB2*

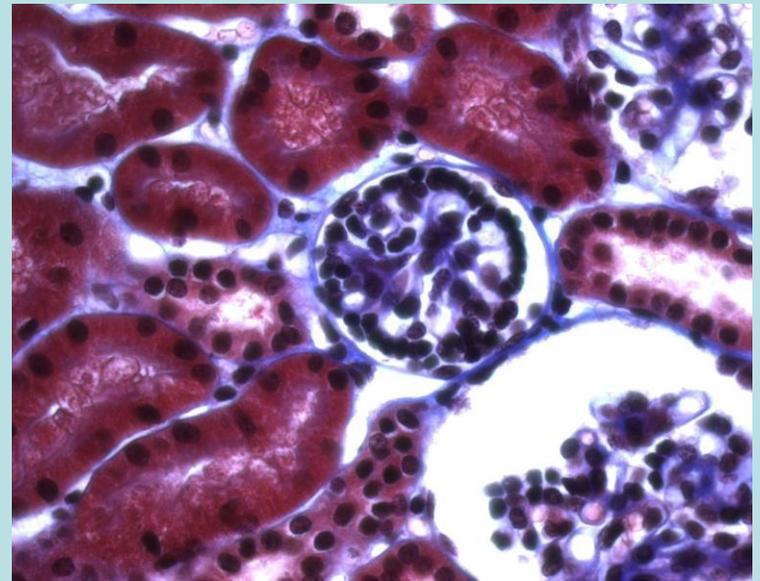
- Syndrome de Pierson
  - 🦋 SN “in utero” ou < 3 mois de vie
  - 🦋 Microcorie (pupilles petites et non réactives) – Cataractes, glaucome, décollements de rétine et cécité
  - 🦋 Retard psychomoteur/hypotonie



# Syndrome de Pierson

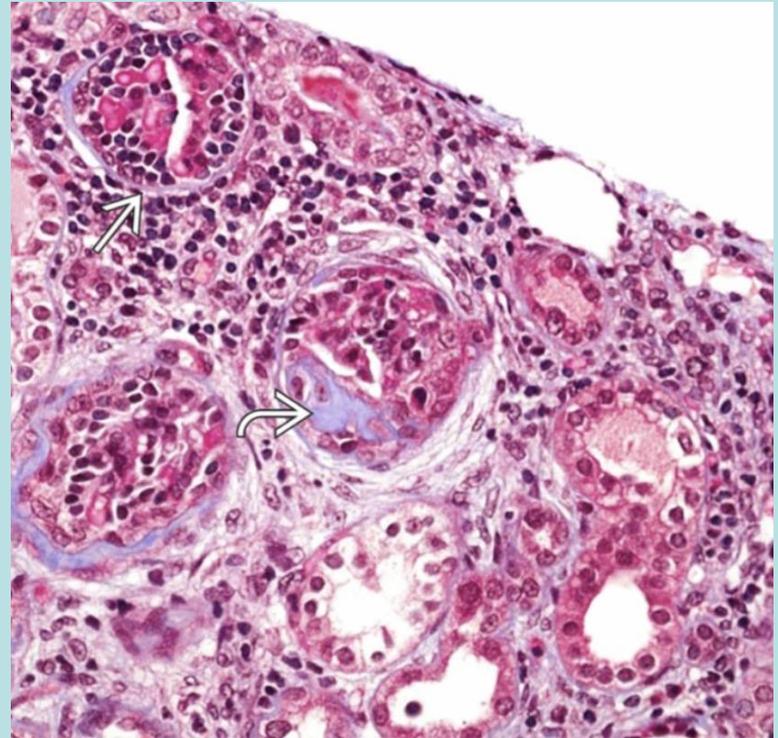
## *LAMB2*

- ◆ Glomérules d'apparence fœtale
- ◆ Des podocytes proéminents formant une couronne au-dessus des boucles capillaires



# Syndrôme de Pierson *LAMB2*

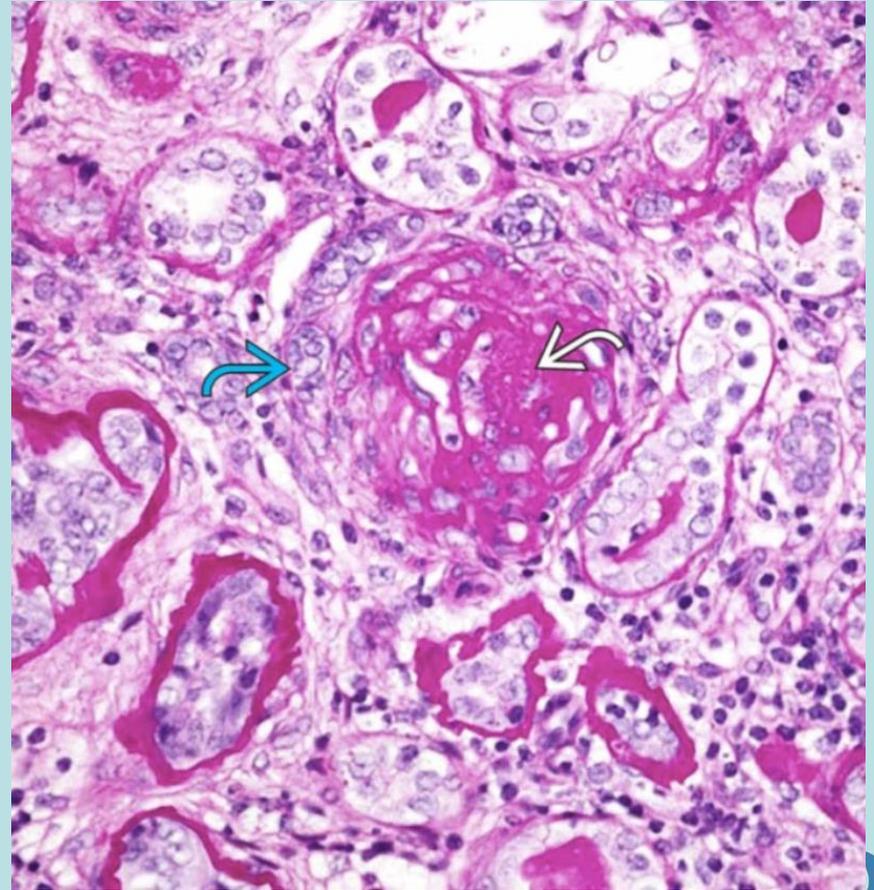
- ◆ HSF
- ◆ Collapsing.



# Syndrome de Pierson

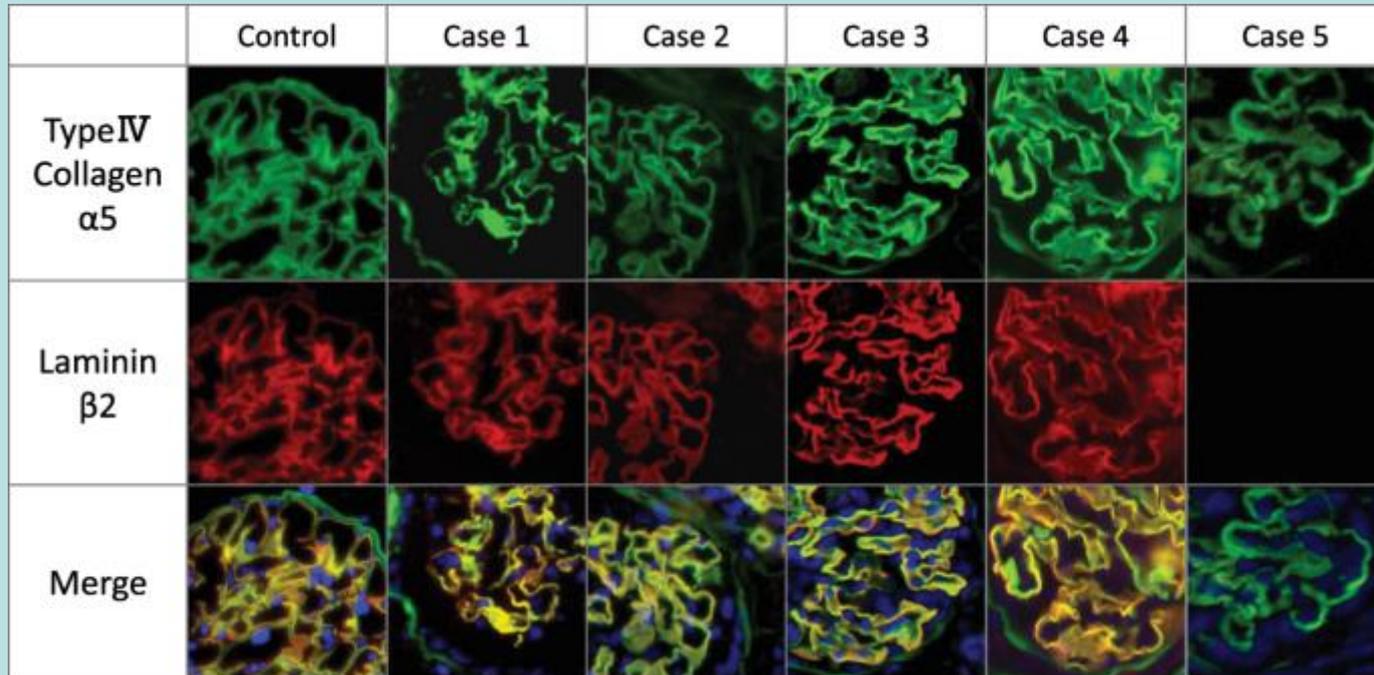
## *LAMB2*

- ◆ une sclérose mésangiale globale et des cellules épithéliales viscérales proliférantes ressemblant à un croissant.



# Syndrome de Pierson

## *LAMB2*



Journal of Human Genetics volume 65, pages355–362 (2020)



# Take home message

- ◆ **Nombreuses formes de syndrome néphrotiques congénitaux**
- ◆ **Anomalies génétiques multiples**
- ◆ **Mieux comprendre le diaphragme de fente**
- ◆ **Lésions glomérulaires: podocytopathie**
- ◆ **LGM, HSF, SMD, collapsing**
- ◆ **Analyses génétiques**



# REMERCIEMENTS

Marie Claire Gubler  
Inserm U983,  
Hôpital Necker - Enfants Malades,  
Université Paris Descartes, Paris

Damien Bélisle  
néphrologue au CHUS  
Sherbrooke Canada

Geneviève Benoit  
néphrologue au CHU Sainte Justine  
Montréal Canada

