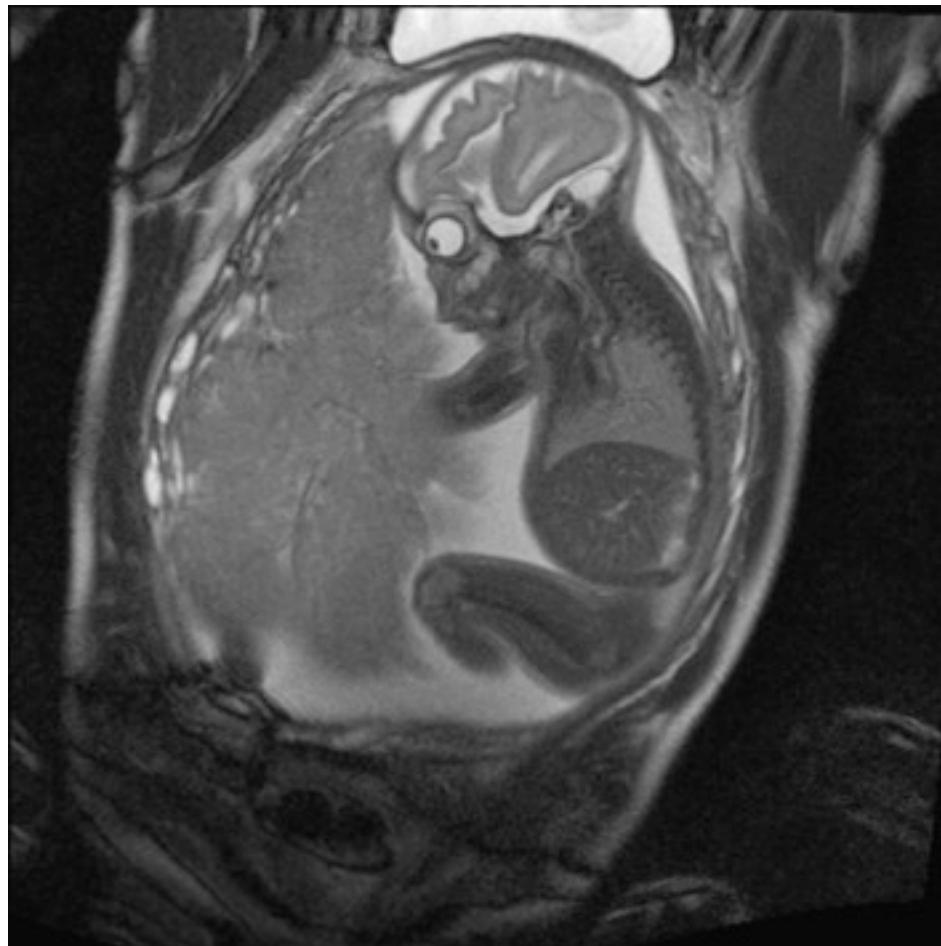


# Prise en charge des pathologies rénales de découvertes anténatale



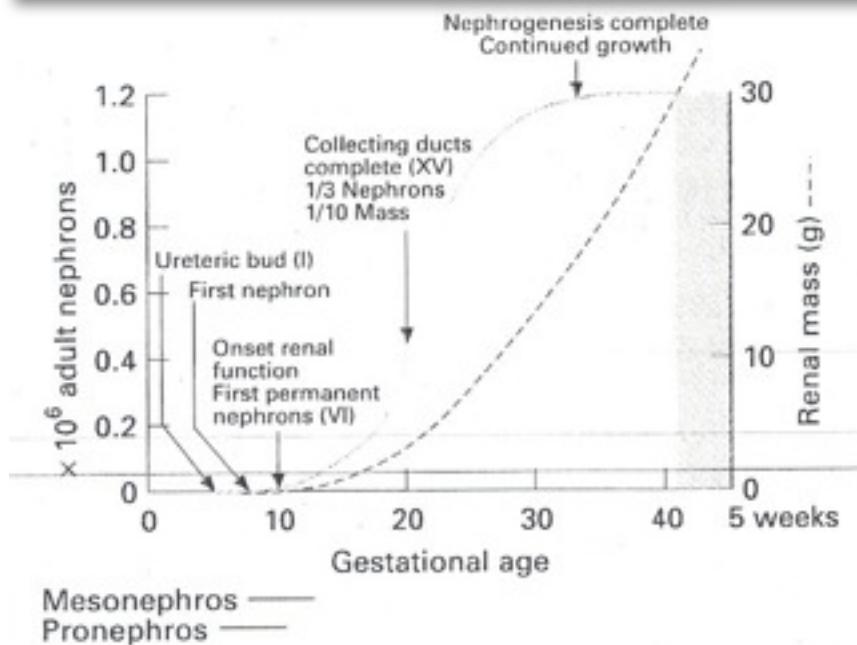
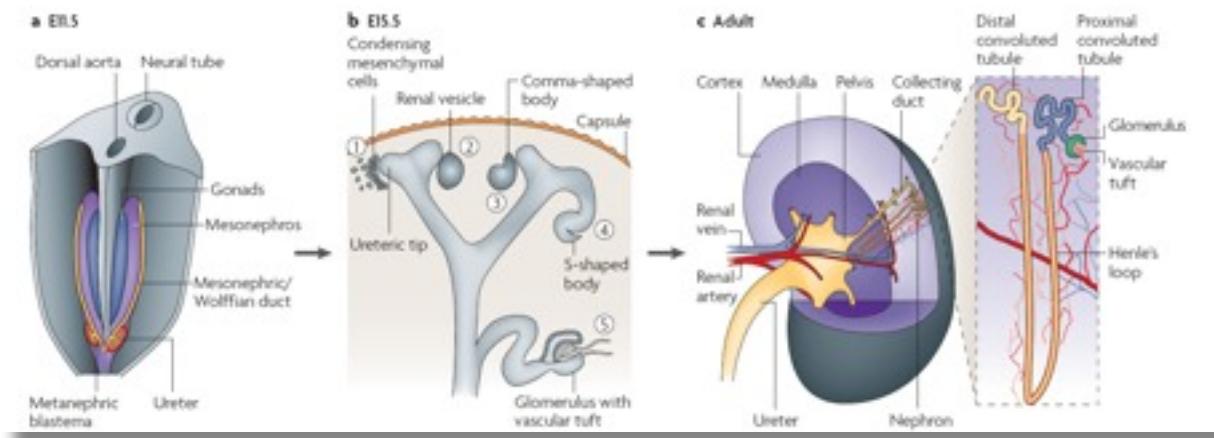
# Plan

- Développement rénal
- Anomalies du développement rénal
- Pathologies rénales de diagnostic anténatal
- Fonction rénale et prise en charge

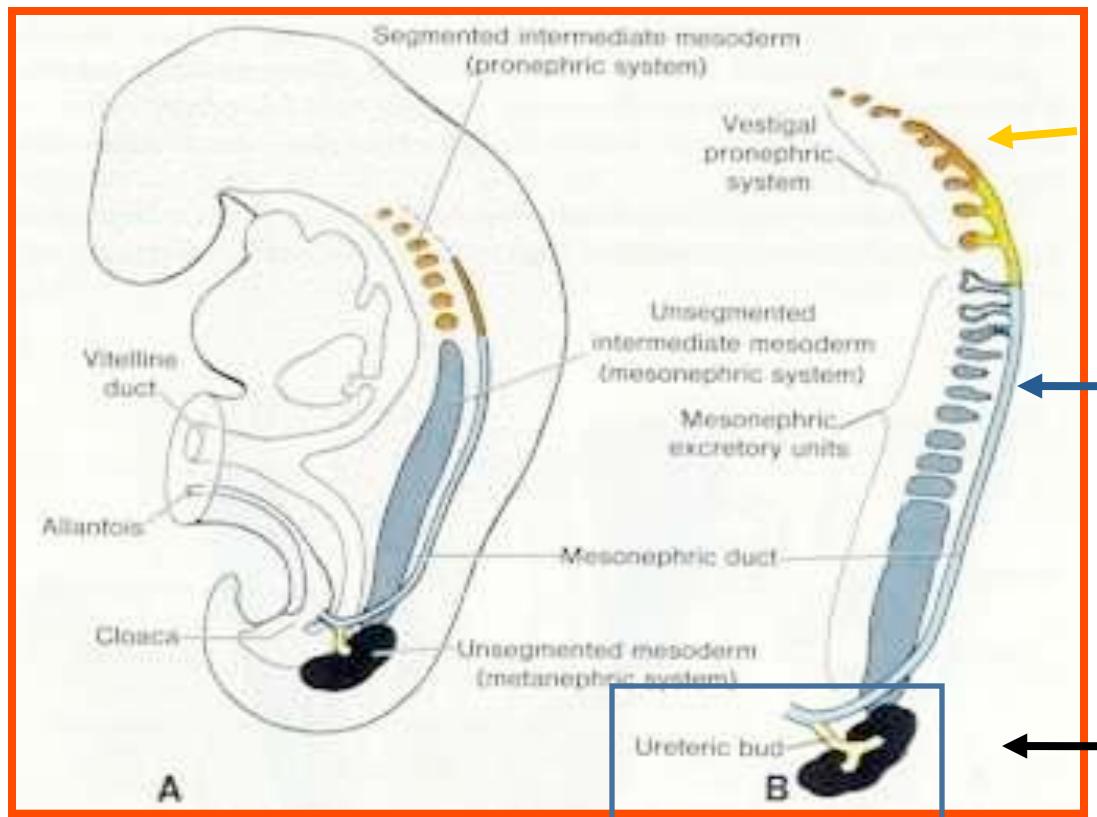
# Nephrogenèse

- Les anomalies du développement rénal détermine la majorité des pathologies rénales adultes, incluant HTA.
- La connaissance de l'embryogenèse rénale permet de comprendre et de prendre en charge les principales anomalies urinaires.

# Les Etapes de la néphrogenèse



# 3 stades du développement rénal



**Pronephros (3-4<sup>ème</sup> sem)**  
Vertébrés primitifs

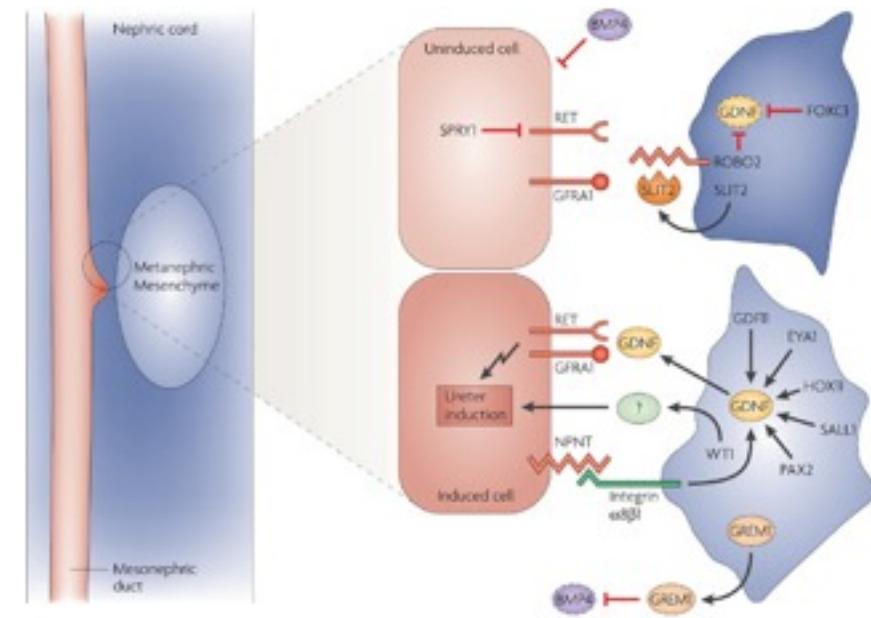
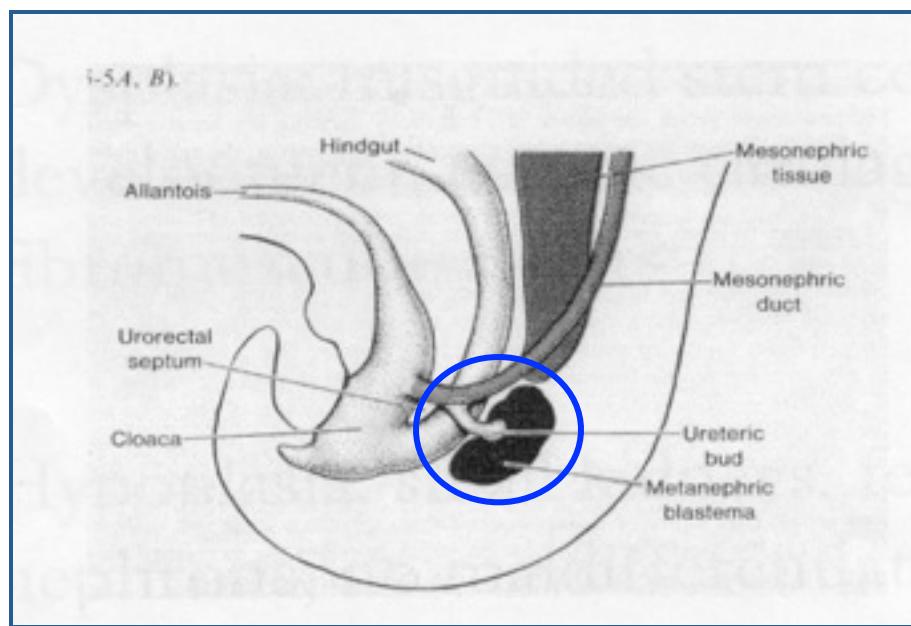
**Mesonephros (4-12<sup>ème</sup> sem)**  
Amphibiens, poissons

**Metanephros (6-14<sup>ème</sup> sem)**  
Reptiles, mammifères

Adapted from Medical Embryology, 4th ed, 1984

# Développement rénal

- Le rein humain se développe à partir du métanéphros
  - Le néphron résulte de interaction entre le blastème métanéphrogène (BM) et le bourgeon urétéral (BU)



# Néphrogenèse

- Induction de la formation du rein né de l'interaction entre le Bourgeon urétéréal (« mesonéphric duct »=canal de Wolff) et le blastème métanéphrogène
- Lors de l'interaction de ces deux tissus, une cascade d'événement moléculaires suit et participe à la formation du néphron

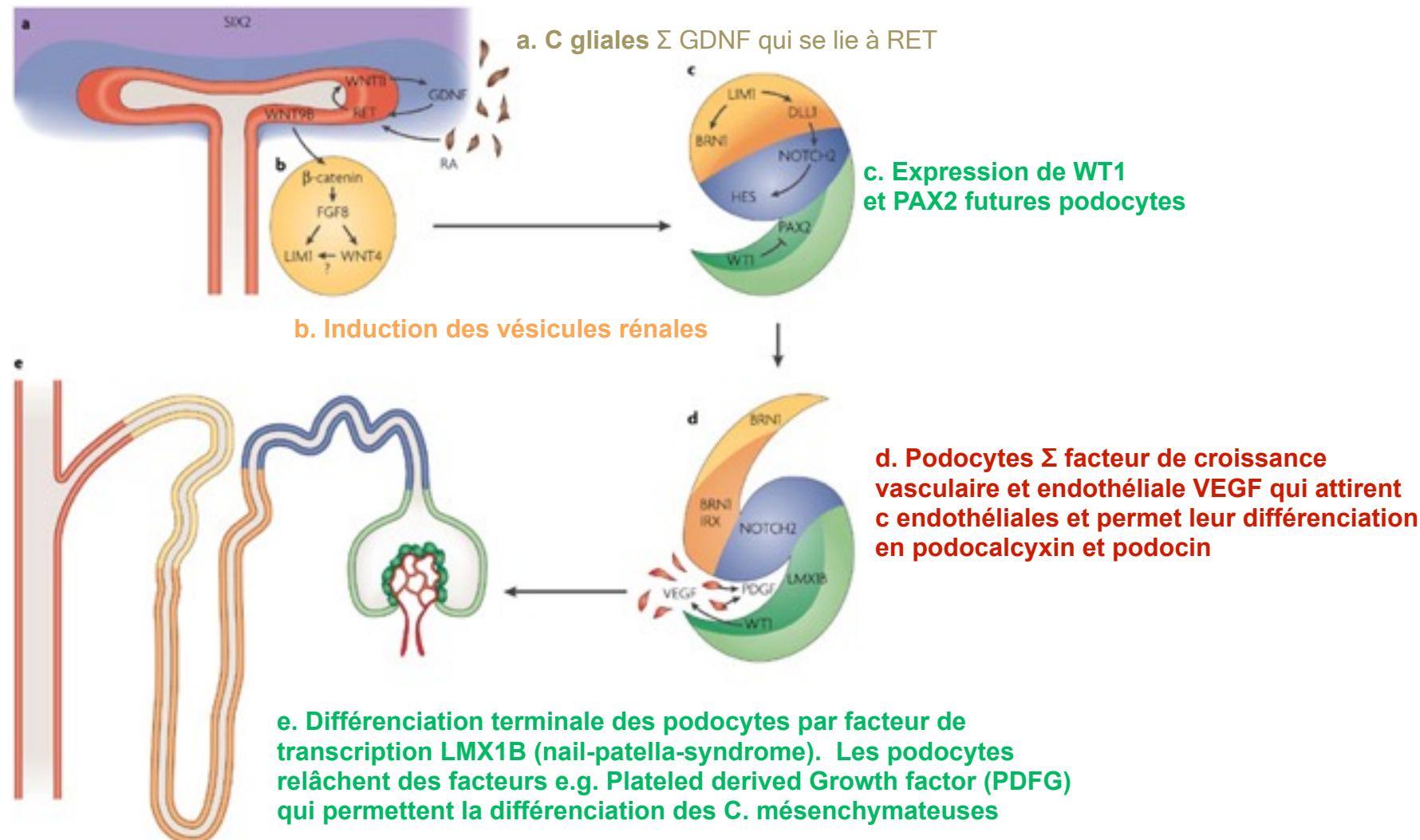
# Développement anormal

- Un défaut dans le bourgeon urétéral peut conduire a une agénésie rénale, atrésie urétérale, dysplasie multi kystique
- Chez le garçon, défaut dans le mesonephros peut entraîner une absence de testicule et/ agénésie rénale.

# Néphrogenèse

- De nombreux gènes sont impliqués dans la différenciation tissulaire:
  - *pax-2*-8, angiotensine-1et-2 R(AT<sub>1</sub>,AT<sub>2</sub>);
  - WT<sub>1</sub>
  - c-RET, fibroblast growth factor-2 (FGF-2)
  - GDNF

# Etapes moléculaires de la formation du néphron

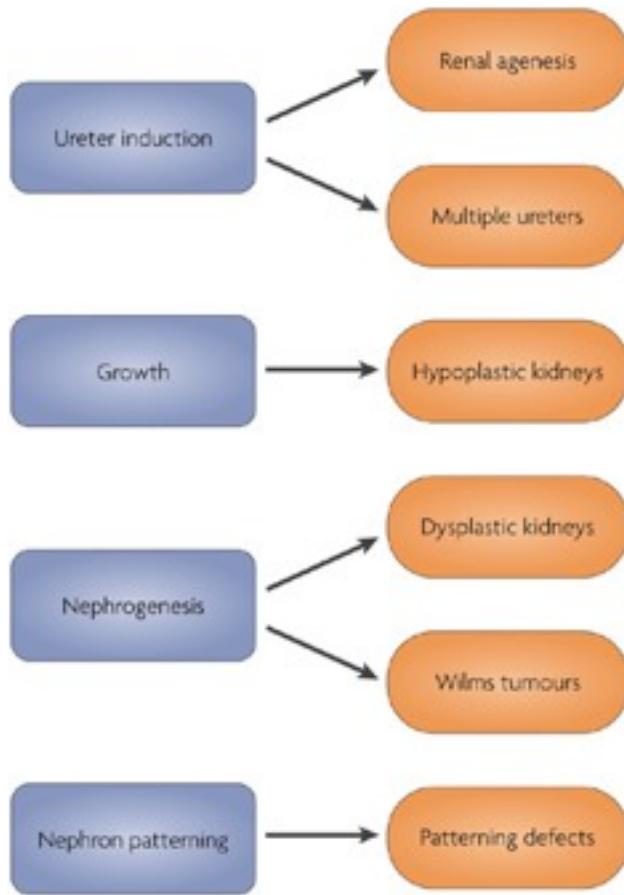


# Signal moléculaire

- La complexité de la néphrogenèse explique l'incidence élevée d'anomalies du développement rénal

# Développement rénal

- Ces anomalies à phénotype variable font partie des maladies congénitales des reins et de l'abre urinaire (**Congenital anomalies of the kidney and urinary tract**), CAKUT.
- Les progrès de l'embryogenèse rénale permet de mieux comprendre et de classer les principales anomalies urinaires



<b>Agénésie rénale</b> Unilatérale (1/5000 )/Bilatéral (1/30000) <b>Branchio-otorenal syndrome BOR</b>	GDNF-RET signal (pas mis en évidence c/o pts avec MR)* EYA, SIX1,SIX4,SIX5
<b>Uretères multiples</b> Reflux vésico-urétéral	ROBO2 (augmente expression de GDNF)
<b>Oligomeganéohronie</b> (Branching defect) Renal-coloboma syndrome	Pax2 (active GDNF-RET d'où hypoplasie rénale)
<b>Néphronophtises, STB, Joubert</b> <b>Kystes et diabète</b>	NPH1, NPH4, NPH5, TCF2 (HNF1- $\beta$ )
Frasier, Denys-Drash, idiopathic SN Tumeur de Wilms (1/10000)	WT1 WT1 (18% des tumeurs de Wilms')
<b>Dysgénésie tubulaire</b> Syndrome néphrotique Nail-patella-syndrome	REN,AGT,ACE,AGTR1 NPHS1,NPHS2 LMX1B

Nature Reviews | Genetics

\* Rein humain pas susceptible lors d'une diminution de l'expression chez les hétérozygotes et létal chez les homozygotes



## Diagnostic échographie anténatale

# Anomalies du développement

- Les anomalies du développement rénal compte pour 30-50% des insuffisances rénale terminale de l'enfant et détermine la plus grande partie des pathologies rénales adultes

## 2006 Annual Report

	N <sup>†</sup>	% Male	% White	% Black	% Other
Total	6405	64	61	19	20
Primary Diagnosis					
Obstructive uropathy	1385	86	61	21	17
Aplasia/hypoplasia/dysplasia	1125	62	62	17	21
Focal segmental glomerulosclerosis	557	57	40	39	21
Reflux nephropathy	536	53	74	6	20
Polycystic kidney disease	257	55	74	11	15
Prune Belly	185	97	62	23	15
Renal infarct	155	53	66	13	21
Hemolytic uremic syndrome	134	58	81	7	11
Familial nephritis	99	86	61	12	27
Cystinosis	97	48	92	3	5
SLE nephritis	96	25	27	41	32
Pyelo/interstitial nephritis	87	39	64	20	16
Medullary cystic disease	82	50	84	9	7
Chronic glomerulonephritis	76	50	43	29	28
Congenital nephrotic syndrome	68	46	46	12	43
Membranoproliferative glomerulonephritis - Type I	67	61	48	19	33
Berger's (IgA) nephritis	64	63	64	16	20
Idiopathic crescentic glomerulonephritis	46	48	52	24	24
Henoch-Schonlein nephritis	40	65	78	3	20
Membranous nephropathy	33	48	30	39	30
Membranoproliferative glomerulonephritis - Type II	29	72	79	3	17
Wilms tumor	28	54	57	21	21
Other systemic immunologic disease	25	32	40	32	28
Wegener's granulomatosis	17	76	94	0	6
Sickle cell nephropathy	13	62	0	82	8
Diabetic glomerulonephritis	11	50	36	45	18
Oxalosis	6	67	83	0	17
Drash syndrome	6	100	67	0	33
Other	913	58	63	16	21
Unknown	168	52	47	20	32

<sup>†</sup>All patients in the registry

# Anomalie du développement

- Malformation congénitales (CAKUT) regroupe les maladies kystiques, dysplasie et les anomalies de l'arbres urinaires
- Elles concernent 20% (1/5)des anomalies mises en évidences à la 20 <sup>ème</sup> semaines de gestation

# Anomalies du développement

- Les anomalies rénales détectées en anténatal compte pour 30% de toutes les anomalies décelées à l'échographie anténatal

# CAKUT

- Anomalies génétiques
  - Agénésie/hypoplasie
  - Polykystoses rénales (ADPKD, ARPKD), STB
- Anomalie d'interaction entre bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène
  - Anomalies de l'arbre urinaire
    - Reflux, sténose, mégauretère
  - Reins multikystiques (MCKD)

# Agénésies rénales

- Absence du développement du Bourgeon urétéral
- 1/3-4000 naissance
- Si l' agénésie unilatérale
  - Pronostic bon ... si pas d'anomalie sur le rein unique
  - Surveillance mensuelle
  - Caryotype ?

# Agénésie bilatérale: Séquence Potter

- Létal (40 % de MIU), par hypoplasie pulmonaire
- Dysmorphie faciale
  - faciès plat,
  - hypertélorisme,
  - sillons sous- orbitaires,
  - racine du nez large et aplatie,
  - rétrognathisme
  - grands pavillons aplatis
- Hypotrophie
- Déformations des membres



# Prevalence of Mutations in Renal Developmental Genes in Children with Renal Hypodysplasia: Results of the ESCAPE Study

Table 2. Mutation analysis results

Patient	Gender/Age	Gene	Nucleotide Exchange (Transmitted from F or M, De Novo, or pnt)	Amino-Acid Exchange/Functional Effect	Renal Phenotype	Extrarenal Phenotype	Manifestations in Family
HEB	m/10 yr	TCF2	A>C1280-2 (dr ncoI)	Splice-site intron 4	Bilateral cystic dysplasia	Hypertension	No
IZM3	f/14 yr	TCF2	C>A1012 (M)	C273Y (DNA binding domain)	Bilateral hypoplasia	No	Affected mother RHD; carrier sister normal kidneys, maternal family diabetes
CDA9	m/23 yr	TCF2	C>C1200 (F)	H336D (activation domain)	Bilateral cystic dysplasia, ectopy, horseshoe fusion, VUR	No	Carrier father and brother normal kidneys
PRA6	m/15 yr	TCF2	C>C1200 (pnt)	H336D (activation domain)	Bilateral hypoplasia, VUR	No	Data not available
POB4	m/12 yr	TCF2	Gene deletion (dr ncoI)	Loss-of-function	Bilateral cystic dysplasia	No	No
PAD4	m/13 yr	TCF2	Gene deletion (pnt)	Loss-of-function	MCDK (l), noncystic dysplasia (r)	No	No
GEN12	f/17 yr	TCF2	Gene deletion (pnt)	Loss-of-function	Glomerulocystic dysplasia, bilateral hypoplasia	Hypertension	Maternal family diabetes
GEN17	m/17 yr	TCF2	Gene deletion (pnt)	Loss-of-function	Cystic dysplasia (l) agenesis (r)	Diabetes (onset age 13 yr)	Affected mother CRF as a result of cystic dysplasia; maternal grandfather diabetes
CDA3 <sup>b</sup>	f/15 yr	PAX2	619insG (F)	Frameshift	Bilateral dysplasia, single cyst	Hypoplastic optic disc (l), coloboma (r)	Affected father RHD, no ocular phenotype
CDA4 <sup>b</sup>	f/17 yr	PAX2	619insG (F)	Frameshift	Bilateral hypoplasia	Optic disc dysplasia, hearing impairment	Affected father RHD, no ocular phenotype
PRA9	m/14 yr	PAX2	619insG (pnt)	Frameshift	Bilateral hypoplasia	Coloboma, optic disc dysplasia	No
PAR16	f/10 yr	PAX2	619insG (dr ncoI)	Frameshift	MCDK, PUJ obstruction	Coloboma, hearing impairment	No
VIL8	f/11 yr	PAX2	A>G154-2 (F)	Splice-site intron 3	MCDK	Optic disc dysplasia	Father ESRD, coloboma
PRA1	m/14 yr	PAX2	635-640delCCCCC (pnt)	31-33delBP	Bilateral hypoplasia, VUR	Hearing impairment, no ocular phenotype	Data not available
PRA7	f/16 yr	PAX2	C>A961 (pnt)	R140X	Hypoplasia (l), noncystic dysplasia (r)	No ocular phenotype	Data not available
BEL9	f/18 yr	EYAI	1179insGGG (M)	294insG (Sxl-binding region)	Bilateral hypodysplasia oligomeganeophoria	Sensorineural hearing defect, esmal ear anomalies, cervical fistulas	Mother BO syndrome, grandfather hearing defect
BS3	m/15 yr	EYAI	Partial gene deletion (pnt)	Loss-of-function	Bilateral noncystic dysplasia	Prenauricular pits, esmal ear anomalies, cervical fistulas, lacinial duct stenosis	Father BO syndrome
CDA3 <sup>b</sup>	f/15 yr	SIX1	C>T679 (M)	D227Y	See above	See above	Mother carrier, no phenotype
CDA4 <sup>b</sup>	f/17 yr	SIX1	C>T679 (M)	D227Y	See above	See above	Mother carrier, no phenotype
CDA18	f/17 yr	SALL1	3414-3415delAT (pnt)	T1138insS2X	Bilateral hypoplasia	None	Data not available

<sup>a</sup>BO, branchio-oto; F, father; M, mother; pnt, parents not tested; PUJ, pyeloureteral junction; VUR, vesicoureteric reflux.

<sup>b</sup>GDA3 and GDA4 are siblings of the same family.

446 enfants IR stade II-IV  
Dans 33 centres de  
néphro-pédiatrie  
175 avec « petits  
reins » < P3 après  
exclusion des étiologies  
obstructives 99 familles  
ont été analysées: parmi  
18 patients TCF2(8),  
Pax2(7)

# Hypoplasie/dysplasie

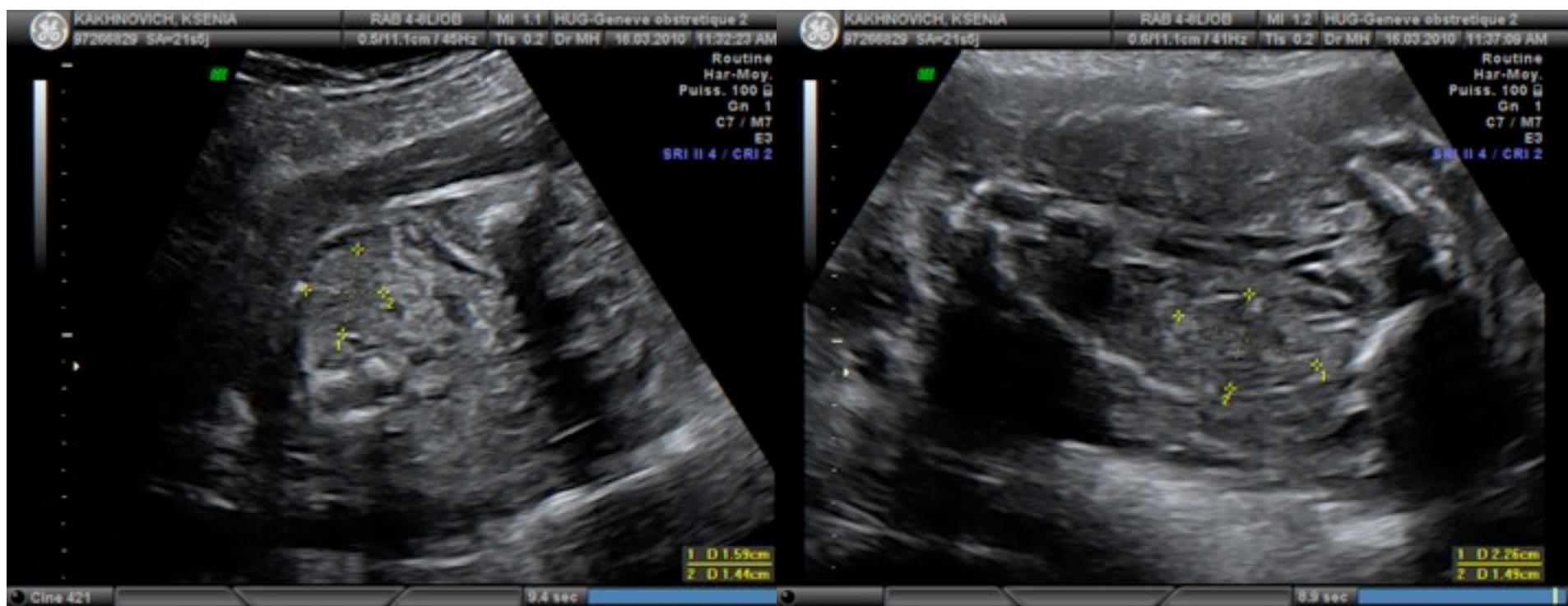


# Hypoplasie/dysplasie: PAX2

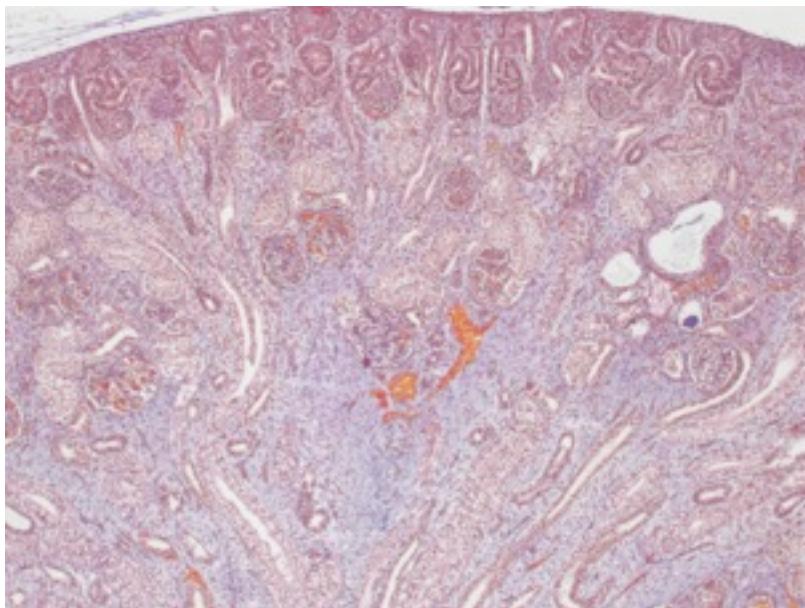
- **Renal-coloboma syndrome (PAX2)**
  - colobome du nerf optique et dysplasie papillaire
  - AD
  - Oligoméganéphronie

# PAX2 à propos d'un cas

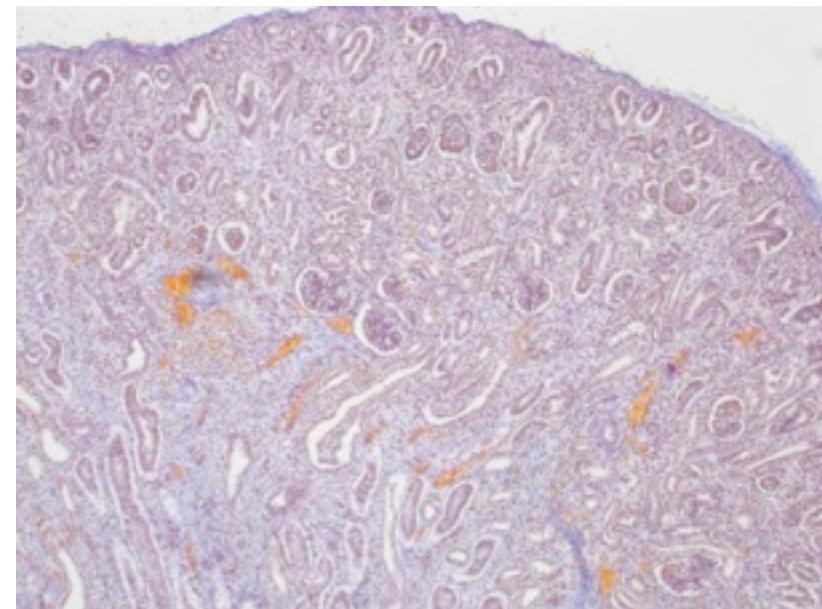
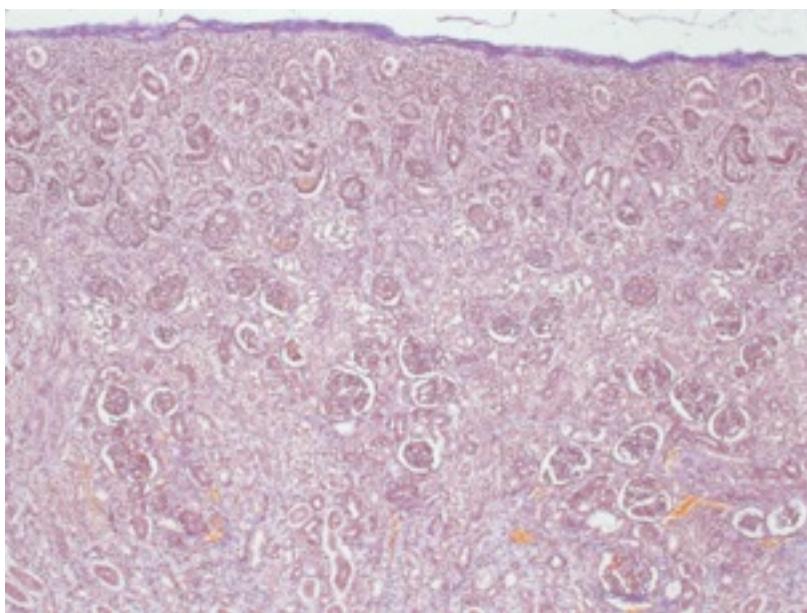
- ➡ Foetus de sexe féminin
- ➡ ITG à 22 1/7 SA pour malformation rénale
- ➡ Petit rein à l'échographie sans différenciation cortico-médullaire
- ➡ Oligohydroamnios



oligoamnios



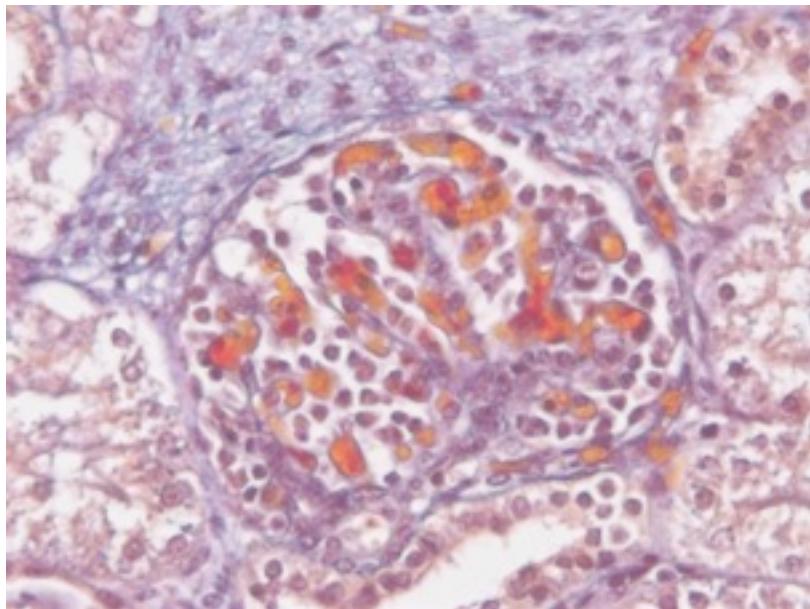
P.L. 14 SA



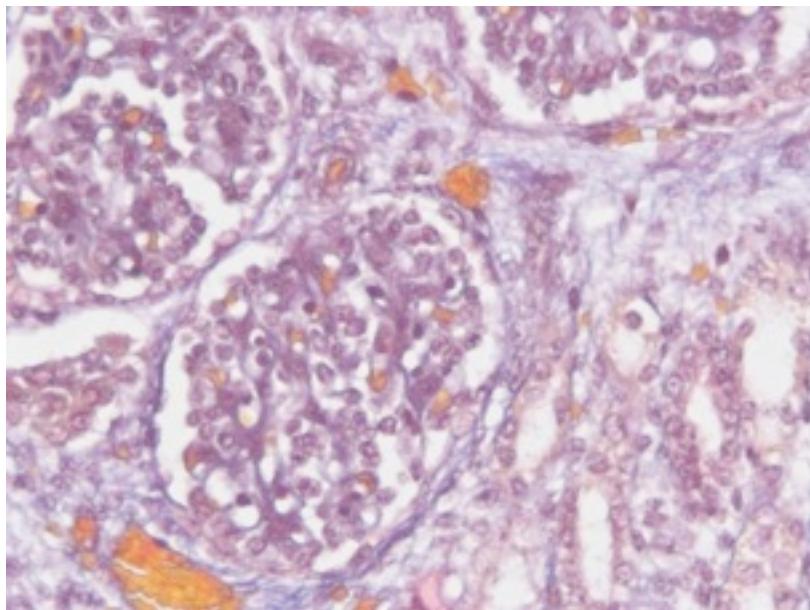
S.A. 22

Grossissement 50x  
SFOG

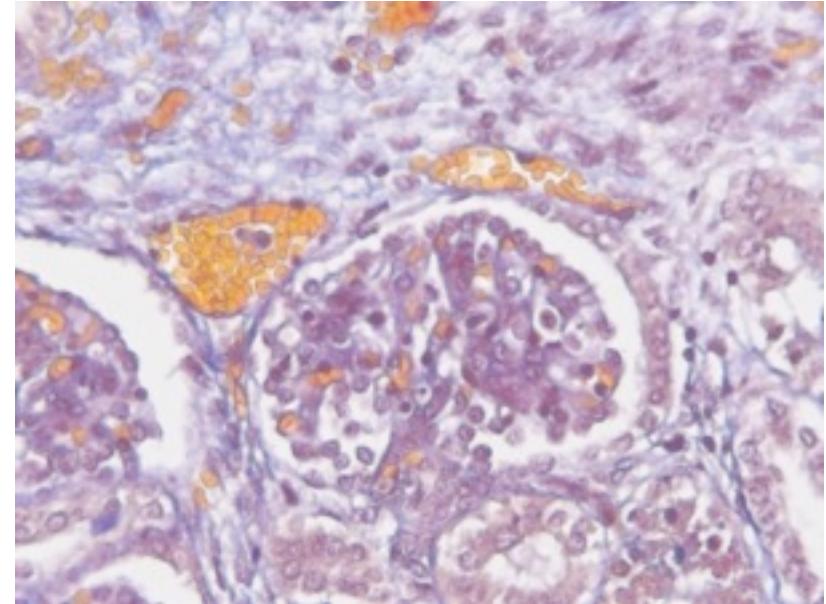
K.K.  
22SA



P.L. 14 SA



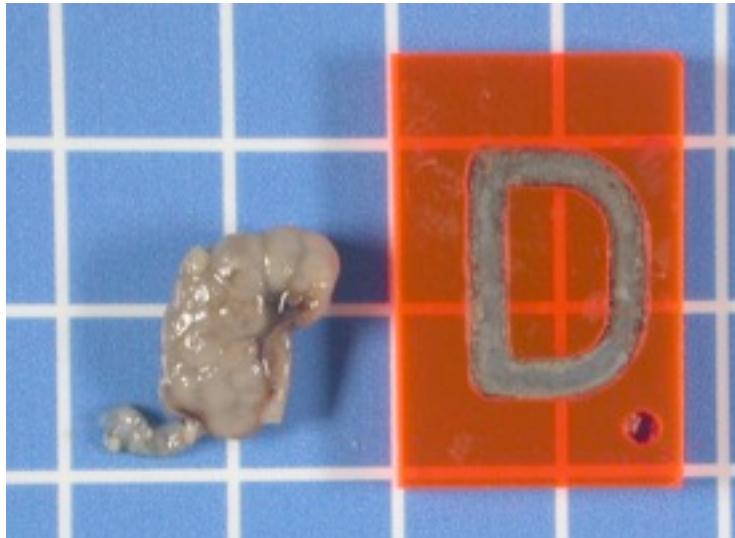
S.A. 22 SA



K.K. 22  
SA

Grossissement 230x  
SFOG

# Hypoplasie rénale: PAX2?



L'hypoplasie rénale bilatérale constatée lors de dissection (*voir photos*) est confirmée lors de l'examen histopathologique. Toutes les structures du parenchyme rénal sont clairement hypoplasiques. Pas de lésion dysplasique. L'image est similaire des deux côtés.

**Echelle : 1 carré = 1 cm<sup>2</sup>**

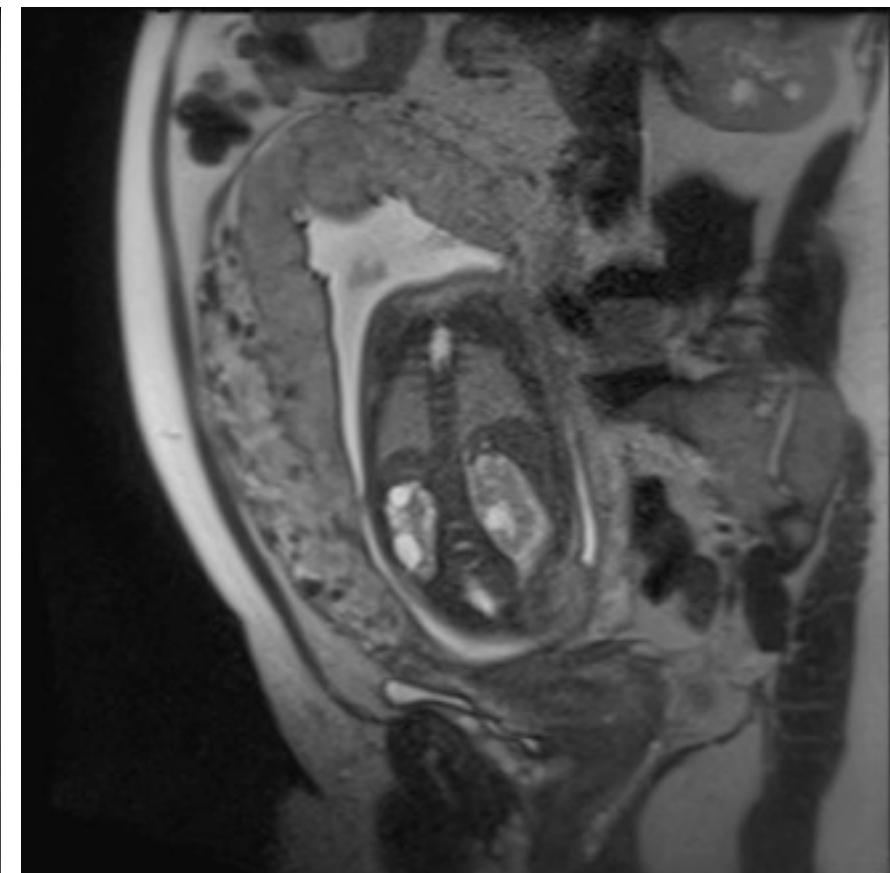
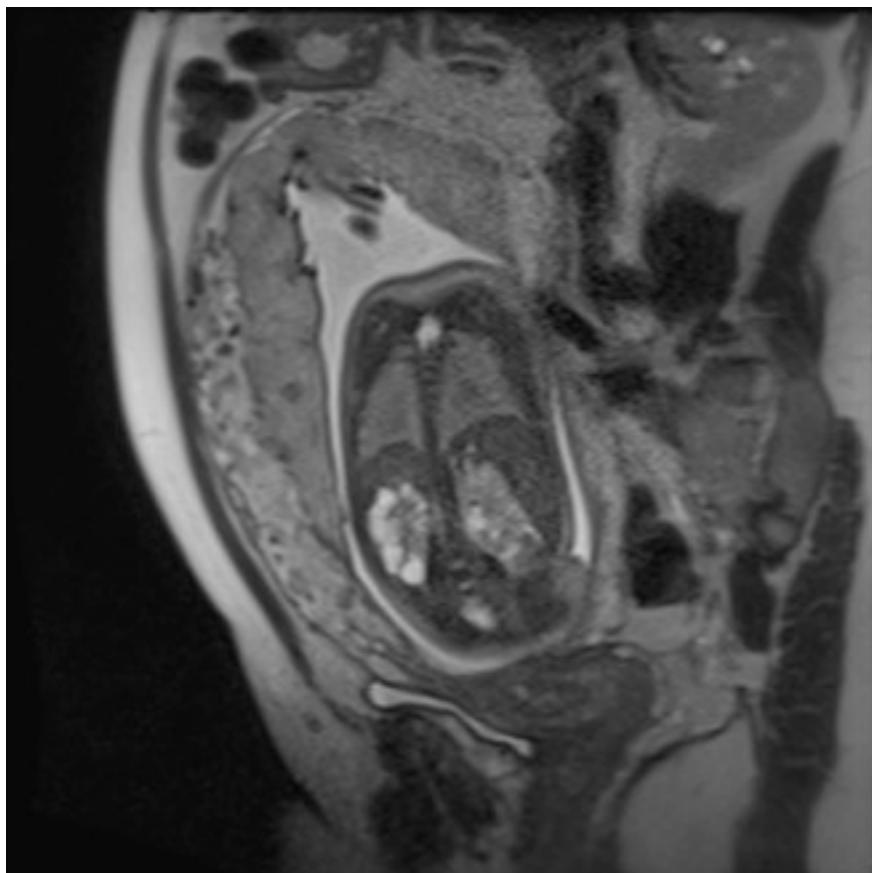
# Hypo/dyplasie rénale :TCF2

- **Syndrome kystes et diabète (TCF2)**
  - dysplasie avec des kystes typiquement localisé dans la zone corticale
  - Diabète de type MODY5 apparaît chez le jeune adulte
  - De novo

# TCF2 (HNF1 $\beta$ )



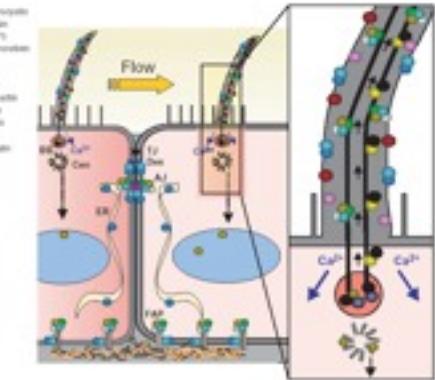
# IRM 32 semaines



# Hypoplasie rénale:T-1 Wilm's Tumor gène

- Malformations des reins et gonades
- Denys-Drash syndrome ♂
- Fraser ♀
- Tumeur de Wilm's
- Hypoplasie rénale
- Reins en fer à cheval

# Ciliopathies



- **Génétiques**

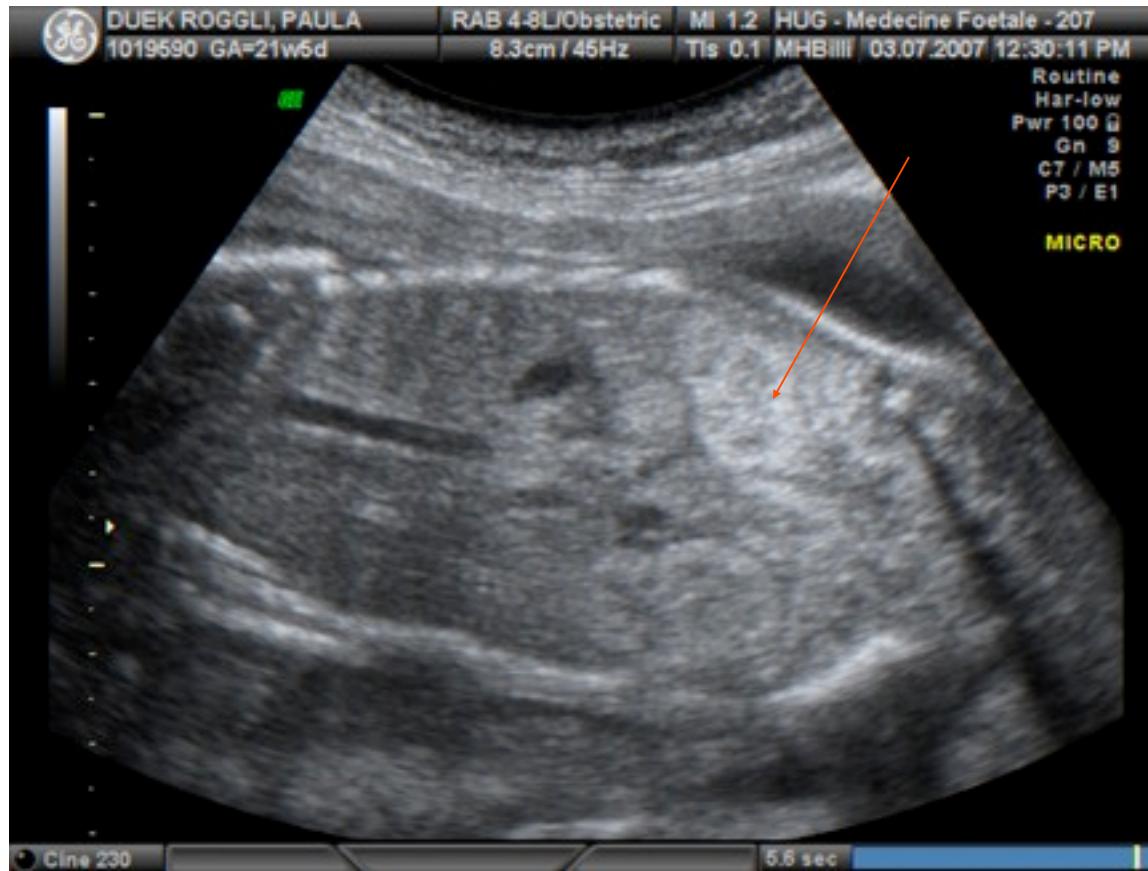
- **A transmission autosomique récessive**

- Polykystose autosomique récessive (ARPKD)
    - Néphronophtise (JN)

- **A transmission autosomique dominante**

- Polykystose autosomique dominante (ARPKD)
    - Scérose tubéreuse de Bourneville (TS)

# Rein hyperechogène à 16 semaines



# Hyperéchogénicité rénale

- Hyperéchogénicité rénale peut être présente dès le premier trimestre
  - Taille des reins
  - Quantité de liquide amniotique
  - Pas d'autres malformations associées
  - Pas d'anamnèse familiale !Importance de l'anamnèse familiale
    - ❖ Si pas US fait à ce jour dans la famille
  - DD?
  - Prognostic/ discussion avec les parents

# Hyperéchogénicité rénale

- Difficulté de la consultation prénatale car pronostic variable
  - Oligoamnios → hypoplasie pulmonaire
  - Etude de la fonction rénale
    - $\beta$ 2 microglobuline?
    - Cystatine C?
  - IRM fœtale (32 semaines)
    - DD
    - Volume pulmonaire

# ARPKD

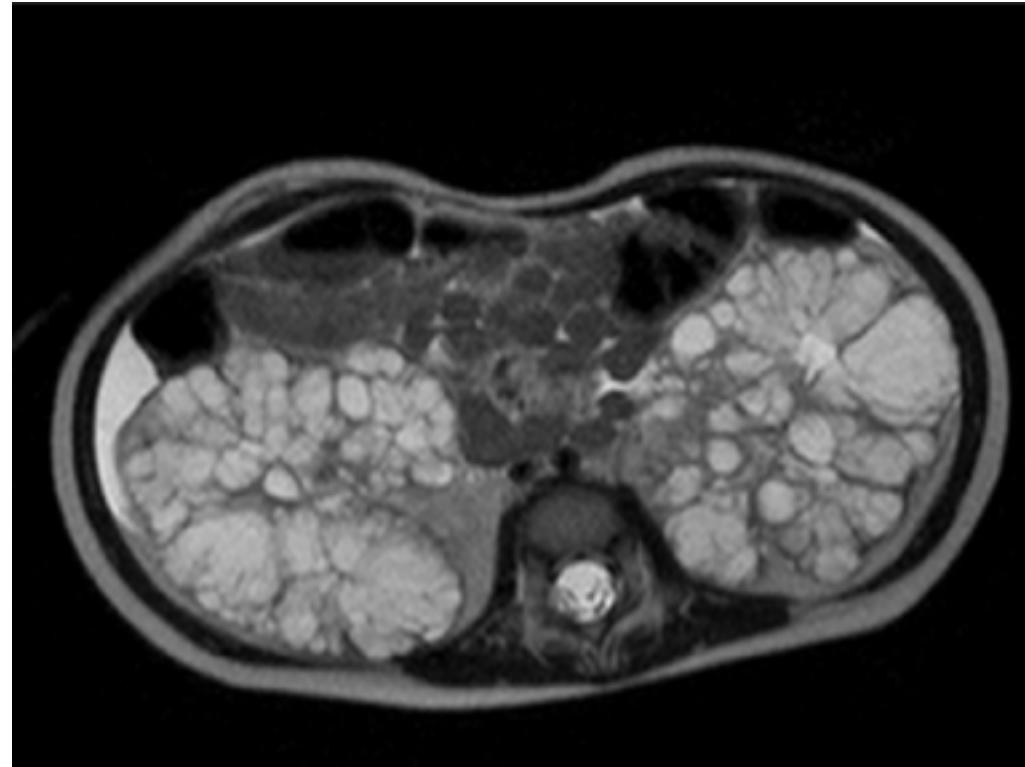
- 1/ 40 000 naissances
- Mutation du gène PKHD1 ( X<sub>6</sub> )
- Dilatations kystiques dans la portion des tubes collecteurs
- Us prénatal
  - gros reins hyperéchogènes dès la 14-17
  - Kystes visibles au troisième trimestre
  - Associé à une fibrose hépatique congénitale

# ARPKD



1 an le rein mesure 12cm

# ARPKD:IRM



# Kystes génétiques

- **Polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD)**
  - 1/ 400-1000
  - 2(3) loci identifiés
    - $\text{PKD}_1$  ( $\chi_{16}$ ) code pour la polycystine-1 (PC1)
    - $\text{PKD}_2$  ( $\chi_4$ ) code pour la poycystine-2 (PC2)
    - « PKD3 » ? pas de mutation sur  $\chi_{16}$  ou  $\chi_4$
  - Habituellement > 30 ans mais grande variabilité dans l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale ( $\text{PKD1} > \text{PKD2}$ )
  - Manifestations extra-rénale
    - Kystes dans la rate, pancreas, foie
    - Cave ! Anevrismes

# ADPKD chez l'enfant

- **ADPKD chez l'enfant**
  - Importance de l'anamnèse familiale!
  - US prénatal ; reins hyperéchogènes
    - DD ARPKD
    - DD Sclérose tubéreuse de Bourneville
  - Famille « PKD<sub>1</sub> »
    - 64% enfants < 10 ans peuvent présenter des kystes
    - 90% présentent des kystes à l'âge de 19 ans

# Echographie post-natale



Resolution

General

82dB S1/+1/2/4

Gain= 4dB  $\Delta$ =2

Store in progress

A 3 mois: apparition  
de 3 lésions kystiques

-----1-----

Dist = 0.85cm

-----2-----

Dist = 0.85cm

-----3-----

Dist = 0.67cm

# ADPKD: A propos d'un cas

- A 10 jours :
  - Parenchyme discrètement hyperéchogène
  - Rares microkystes au niveau du cortex rénal
- A 3 mois:
  - Apparition de 3 lésions kystiques (max 0.7cm)

# ADPKD: A propos d'un cas

- Screening familial
  - Papa kystes rénaux
  - Un des deux frères de présente des kystes
  - Donc 2 enfants /3

# Kystes génétiques

## – DD : Sclérose tubéreuse de Bourneville

- 1/10000
- Hamartomes dans différents tissus
- **Kystes rénaux 18-53% des cas**
- Deux gènes impliqués: TSC1, TSC2
- Gènes suppresseur des tumeurs
- Linkage  $\chi_{9-16}$  mutations,  $\chi_{16}$  contigu  $\chi_{16}$  PKD<sub>1</sub>

# CAKUT non-génétiques

## – Liées a des anomalies du développement

- Rein multikystiques dysplasiques (MCKD)
- Dysplasie kystique
- Uropathies: Anomalies de l'arbre urinaire
- Reflux, sténose, mégauretère

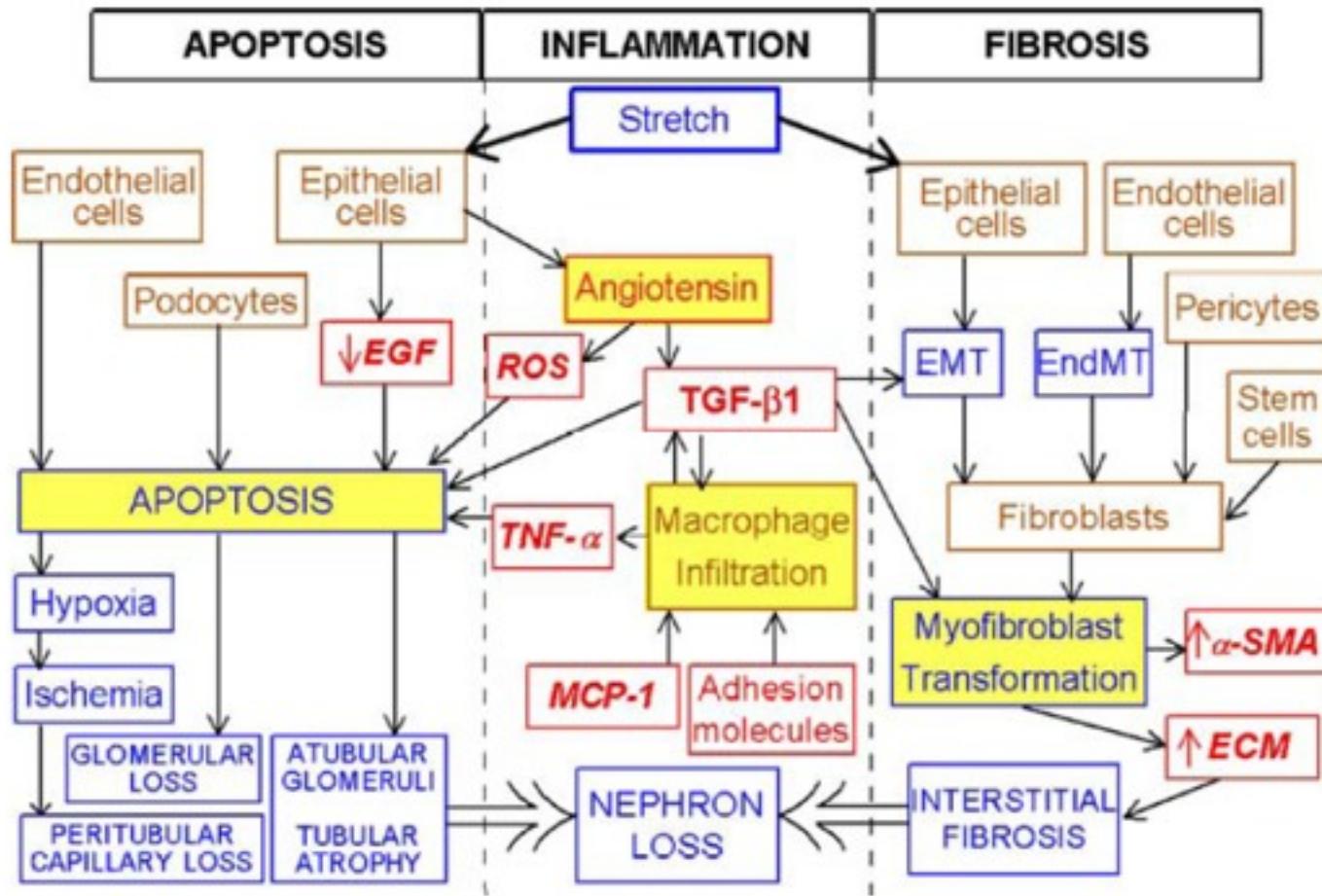
## – Autres

- Kyste isolé
- Kyste multiloculaire
- Kyste acquis (insuffisance rénale chronique)

# Obstruction urinaire (OU)

- La présence d'une OU intra-utérine interfère avec le processus de développement → dysplasie rénale
- Une obstruction prolongée entraîne une modification de la programmation cellulaire (apoptose)

# Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy



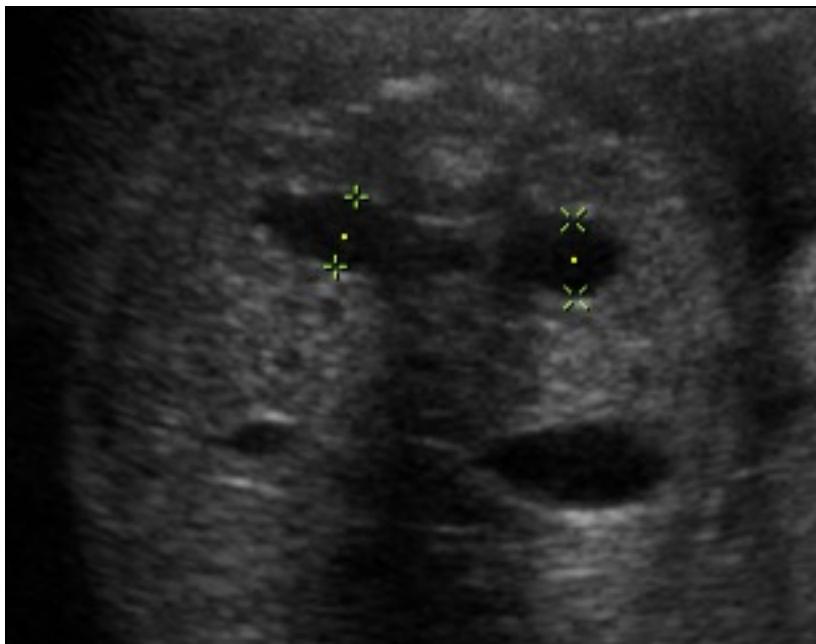
# Uropathies malformatives

- Dilatations pyélocalicielles(DPC)
  - Reflux vésico-urétéral
  - Sténose de la jonction
    - Pyélo-urétérale
    - Urétéro-vésicale (mégauretère)
- Urétrocèle
- Valve de l'urètre postérieur
- Exstrophie vésicale

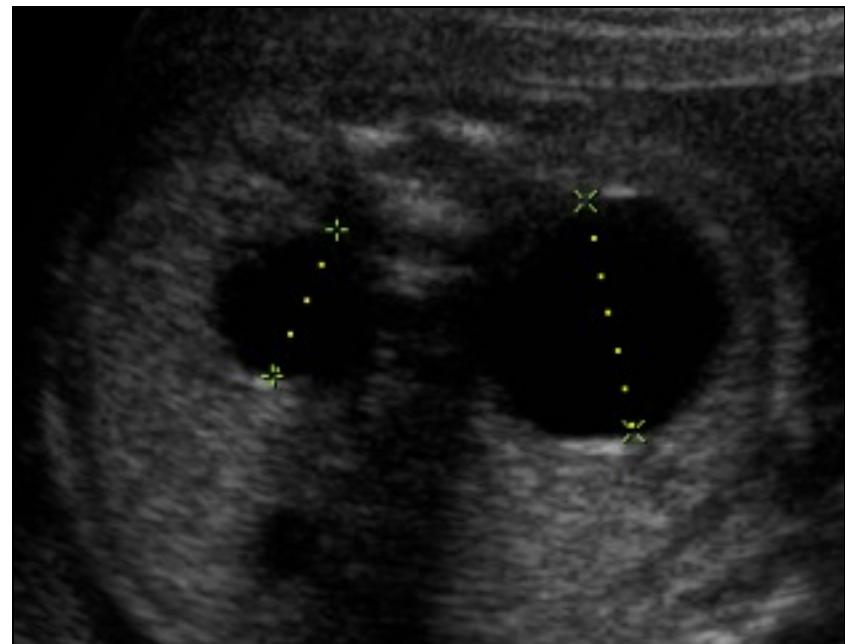
# Dilatations pyélocalicielles (DPC)

- 75 % des anomalies urinaires découvertes **in utero**
- Augmentations du diamètre Antero-Postérieur (AP) sur le plan axial  $\geq 7\text{mm}$

# Dilatations pyéliques 26 SA



⊕ D1 0.651cm  
⊗ D2 0.694cm



⊕ D1 1.35cm  
⊗ D2 1.98cm

# DPC



# Reflux vésico-urétéral



# Pise en charge: reflux



- Quels sont les enfants à risque
  - Reflux de haut grade (stade III-IV): **cicatrices rénales**

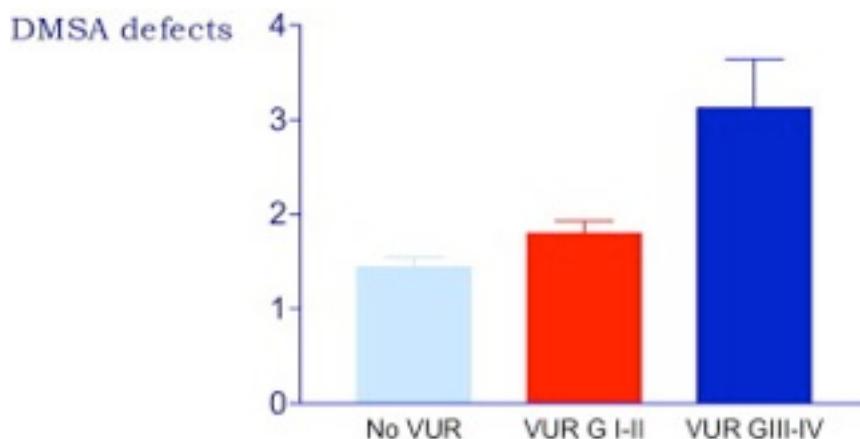


TABLE 1. Defects on DMSA scan 6 months after PNA and renal growth

No. Defects	Coefficient*	p Value	95% CI
1	Reference†	—	—
2	-0.32	0.41	-1.09– 0.45
3	-0.81	0.41	-2.75– 1.14
4	-1.59	0.000	-2.10– -1.09
5	-1.73	0.006	-2.94– -0.51

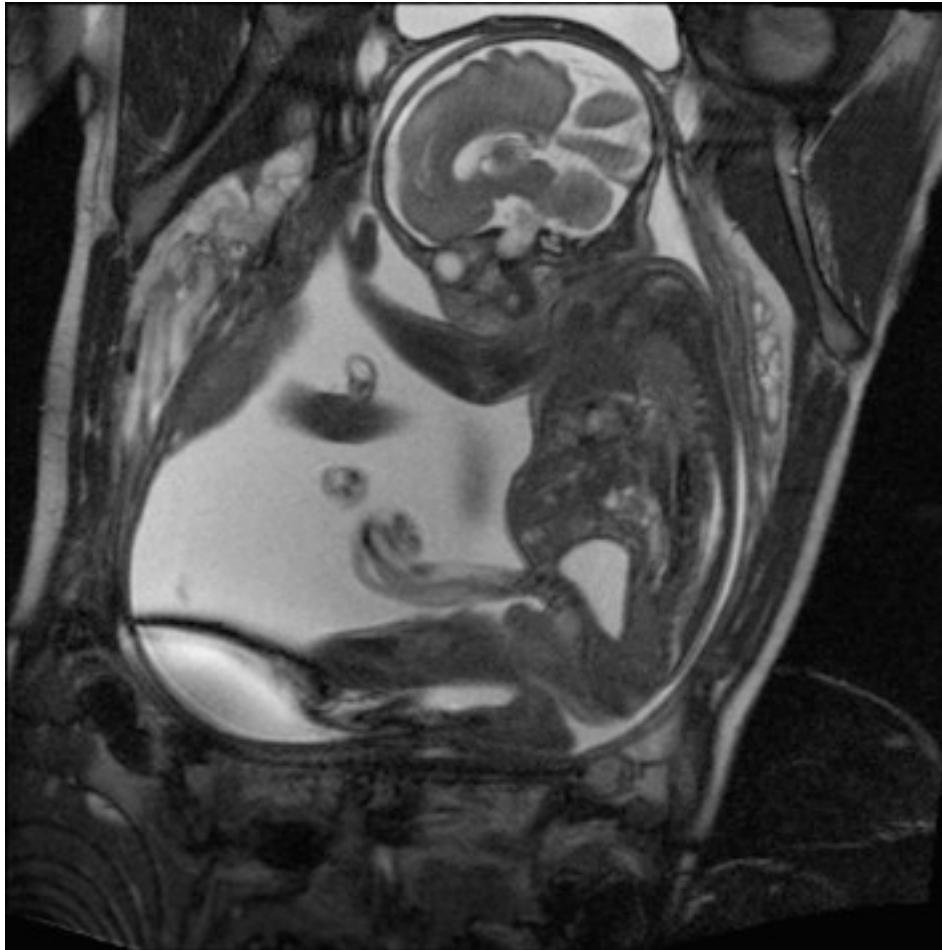
\* Δ Z-score.

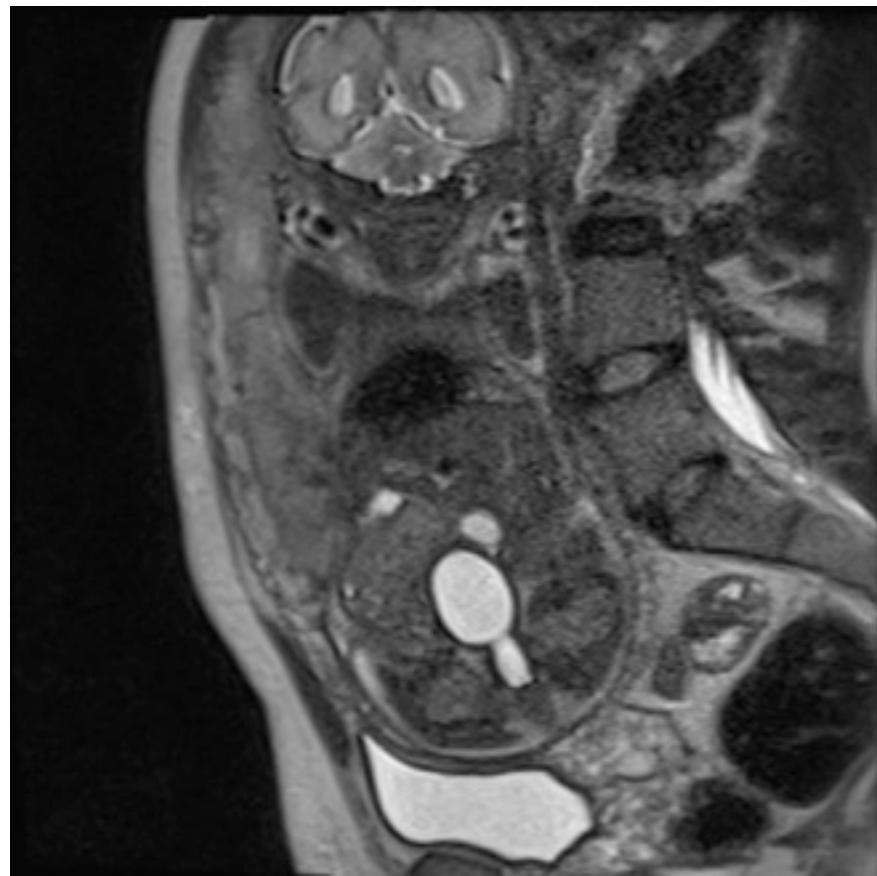
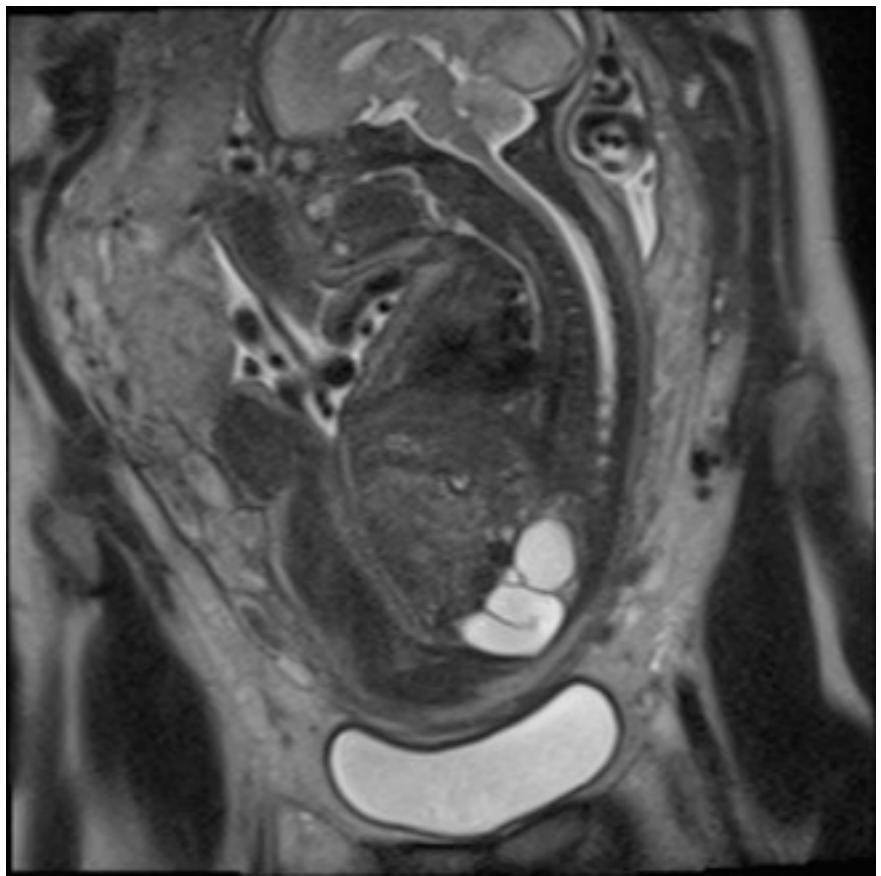
† Patients with 1 scar comprise the reference category.

# DPC obstructives

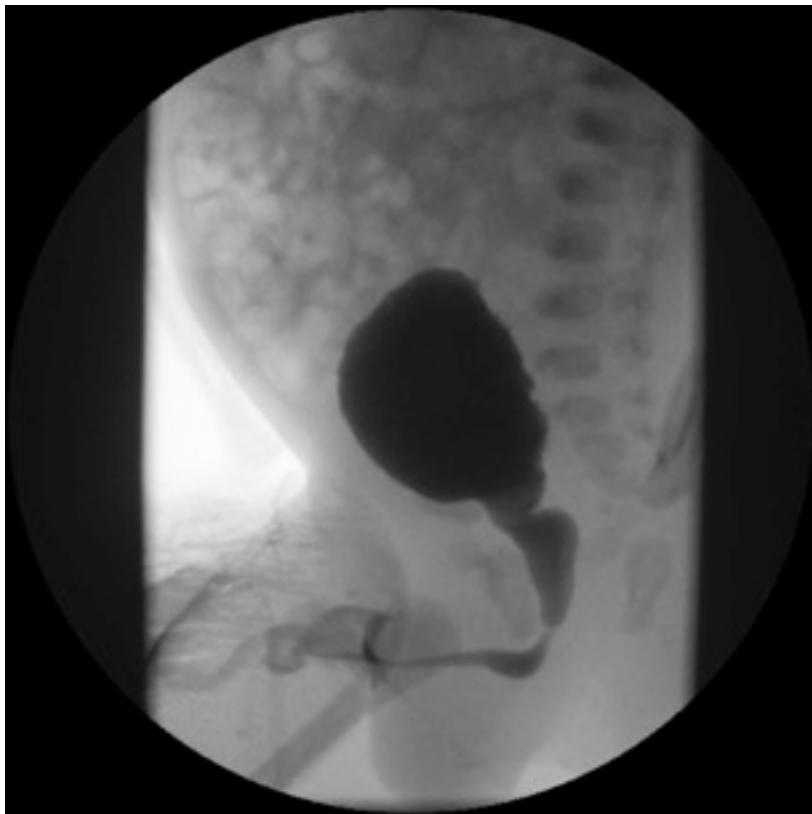
- **Unilatéral:**
  - Sténose jonction PU et ou UV
- **Bilatéral:** valves urétrales? Urétérocèle ?
- Visualisation de la vessie; extrophie vésicale, vessie de lutte

# Valves post de l'urètre





# Valves urétrales postérieure



# Urétrocèle



# Dysplasie rénale multikystique (MCKD)

- 1/4300 des atteintes kystique chez l'enfant
- Secondaire à une mauvaise interaction entre le BU et le BM lors du développement rénal
- Diagnostic prénatale dès 15<sup>ème</sup> semaines de gestation à l'échographie prénatale
- Souvent associé à une anomalie du rein controlatérale (SJU ou RVU)

# Dysplasie rénale multikystique



# Dysplasie rénale multikystique (MCKD)

- Exceptionnellement Bilatérale (15 %)
- Anomalies associées :
  - Habituellement rares (cœur)
  - Mais MCKD rencontrée dans de nombreux syndromes :
    - Meckel-Gruber, Zellweger, Roberts, Ivemark
    - Fryns, Smith-Lemli-Opitz
    - Saldino-Noonan, Majewski, Apert
    - Branchio-Oto-Rénal
  - Anomalies chromosomiques

# MCKD

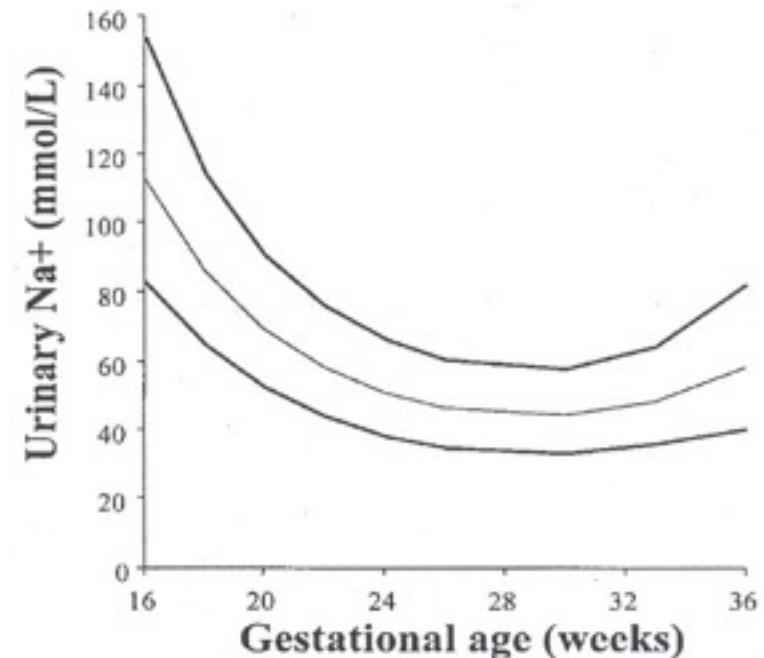
- Complications:
  - HTA
  - Infection
  - Risque de malignité: (0.03-0.1%)
- Attitude:
  - Pas de néphrectomie prophylactique
    - Involution (25%)
    - Rétrécissement (60%)

# Fonction rénale in utéro

- Urine est produite dès la 10<sup>ème</sup> semaine.
- A la 20<sup>ème</sup> s., la production d'urine est de 2-5ml/h, pour atteindre 25-40 ml/h à terme
- Période post-natale: 1-3ml/h
- Urine fœtale principal constituant (60%) du volume total de liquide amniotique à terme
- **Oligoamnios**= problème rénal, compression fœtale (syndrome de Potter)

# Fonction rénale fœtale normale

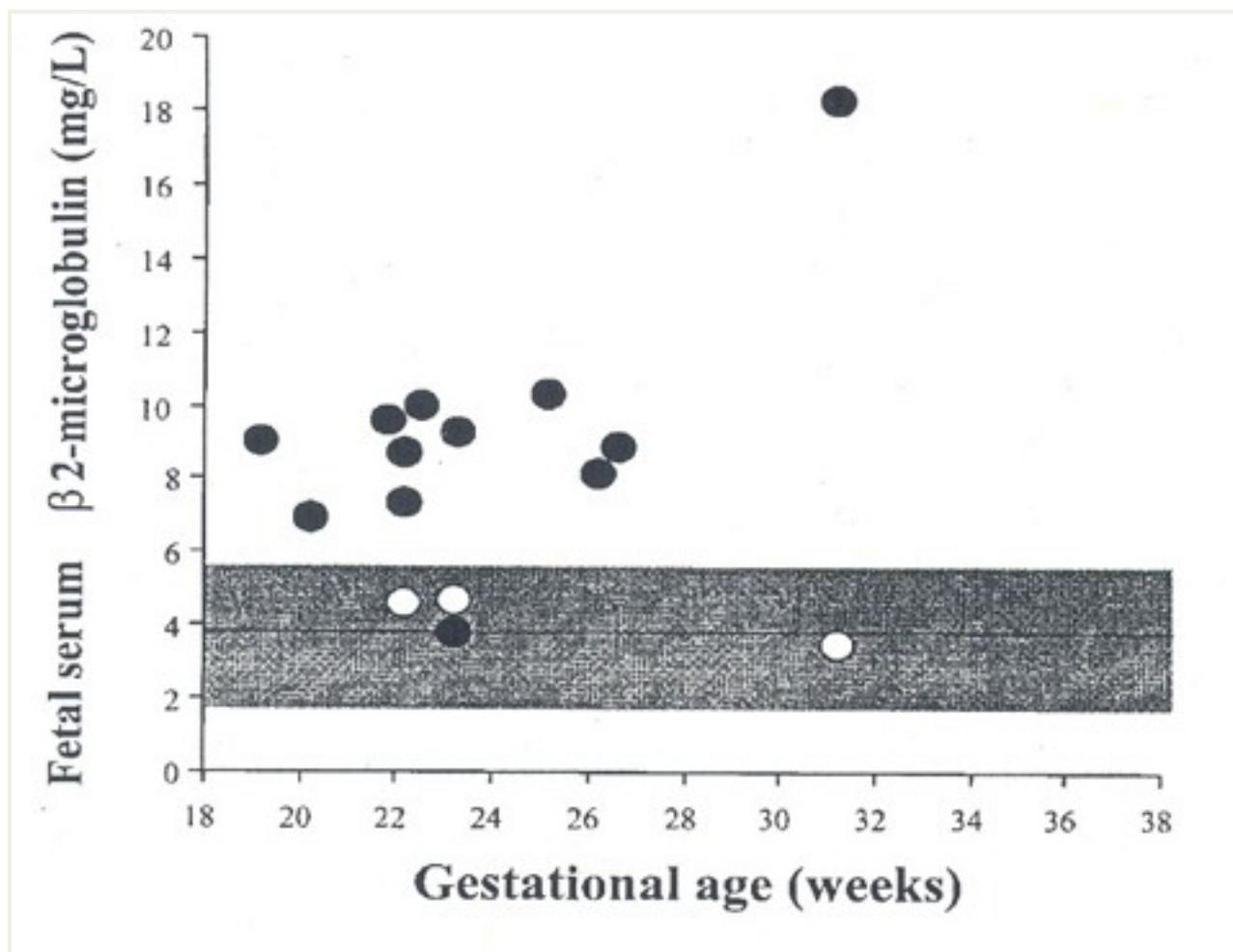
- L'urine fœtale est progressivement plus hypotonique avec l'âge gestationnel
- comparée au nourrisson, le tubule proximal du fœtus réabsorbe le sodium en moins grande quantité



# Fonction rénale fœtale normale

- GFR du fœtus est difficile à évaluer car les index rénaux conventionnels ne sont pas fiables.
- Urée, créatinine, a. urique traversent le placenta et sont le reflet des concentrations maternelles.
- Différentes études **serum  $\beta$ 2-microglobulin**(PM: 11800) chez 200 fœtus ont montré cette valeur était la même tout au long de l'âge gestationnel permet une mesure directe de la fonction rénale (GFR)

# $\beta$ 2-microglobulin



# Fonction rénale néonatale dans la maladie obstructive

- L'analyse de l'urine fœtale va permettre d'évaluer l'importance de l'atteinte tubulaire, mais ne permet pas l'évaluation de la fonction rénale.
- $\beta$ 2-microglobulin, est la protéine la mieux étudiée, son augmentation dans l'urine semble être corrélée avec un moins bon pronostic

# « Marqueurs urinaire » (L.A.)

Dosage urinaire de certaines protéines:

$\alpha$ -1microglobuline ( $\alpha$ 1-M) et  $\beta$ 2-microglobulin( $\beta$ 2-M)

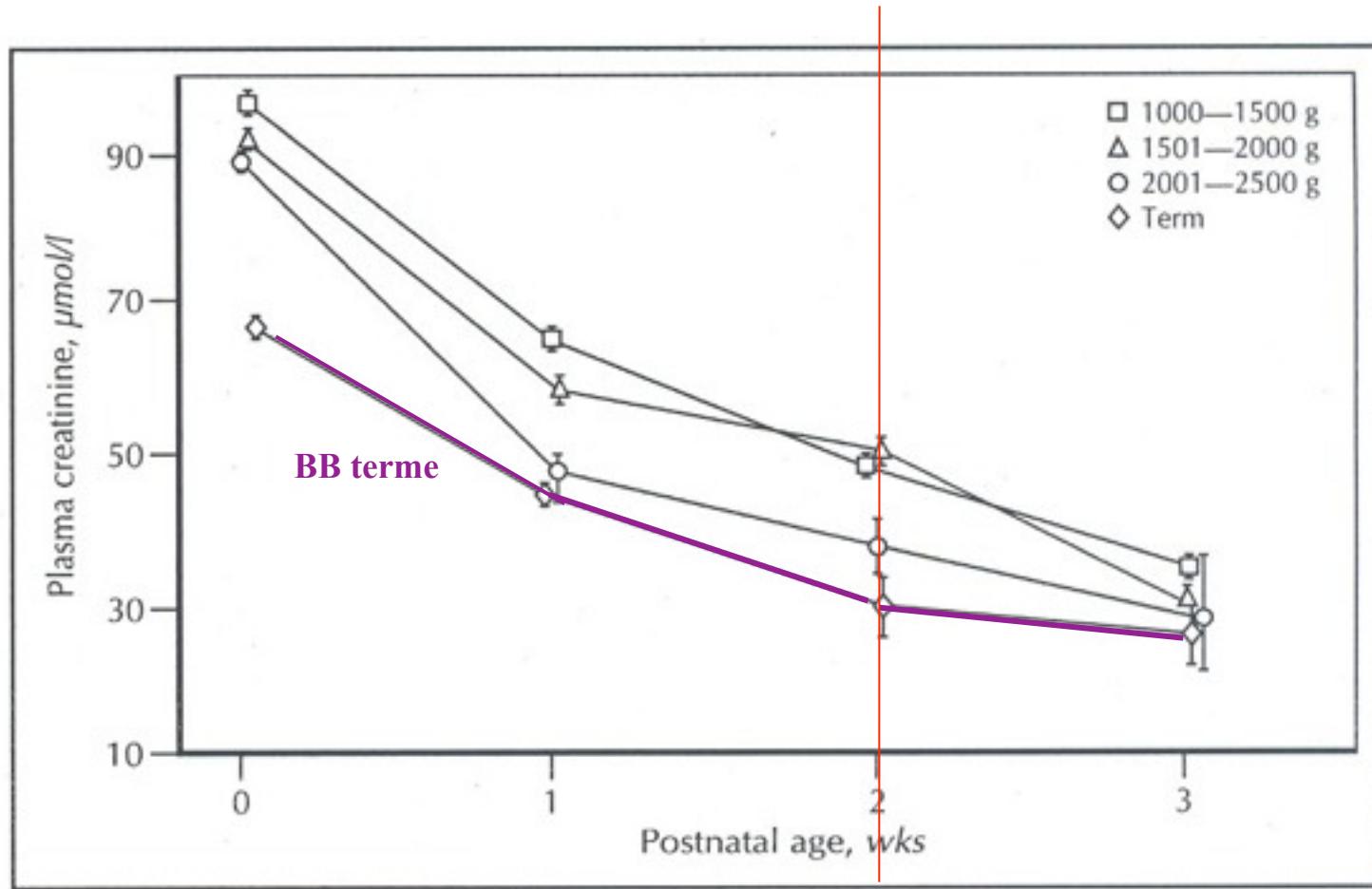
Marqueurs	Références
Augmentation U[Na+] 100mEq <20semaines	Nicolini et al Muller et al
Augmentation U $\beta$ 2-microglobulin 13mg/l (léthal) 2mg/l (insuffisance rénale)	Nicolini et al Muller et al
Augmentation sg $\beta$ 2-microglobulin >4.9 mg/L	Berry et al Tassis et al

# Evaluation de la fonction rénale en anténatale

- **Liquide amniotique**: interprétation difficile:
  - quantité du liquide amniotique est le reflet de la fonction rénale **> 18<sup>ème</sup> semaines**
  - ! sans valeur au premier trimestre
- **Cystatine C** ? « fœtale » ne traverse pas le placenta contrairement à la créatinine mais son dosage nécessite ponction de sg fœtal (1% de † in utero)

# Evaluation de la fonction rénale à la naissance

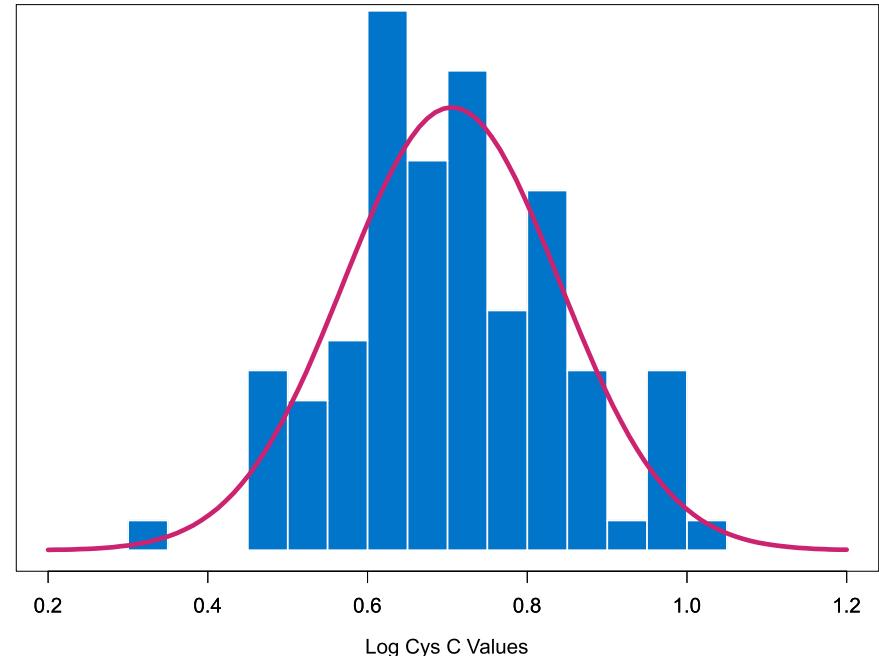
La créatinine passe le placenta donc ne traduit pas la fonction rénale



# Cystatine C

Cystatin C ? possible mesure de la fonction rénale de la période néonatale

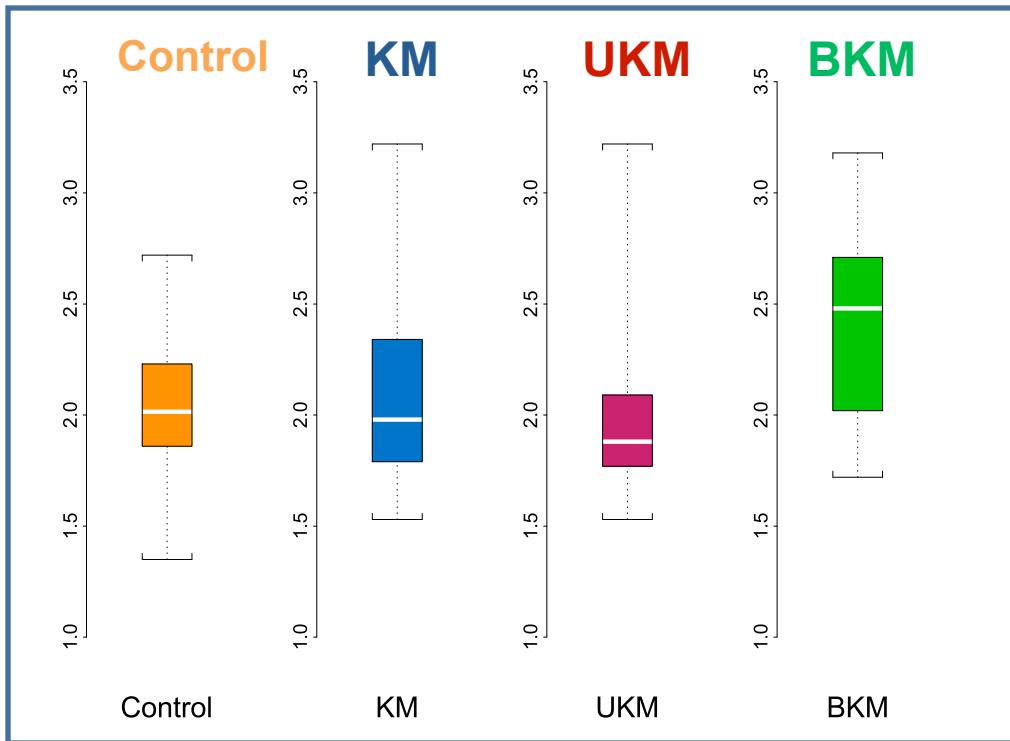
- Ne passe pas le placenta
- Production constante par les cellules de l'organisme
- Librement filtrée, ni réabsorbée, ni secrétée par les tubules rénaux
- Indépendante du sexe, masse musculaire, alimentation ( $\neq$  creat)



Interval de référence de Cystatin C [1.55-2.66mg/l] M 2.04 mg/l  $\pm 0.28$ SD

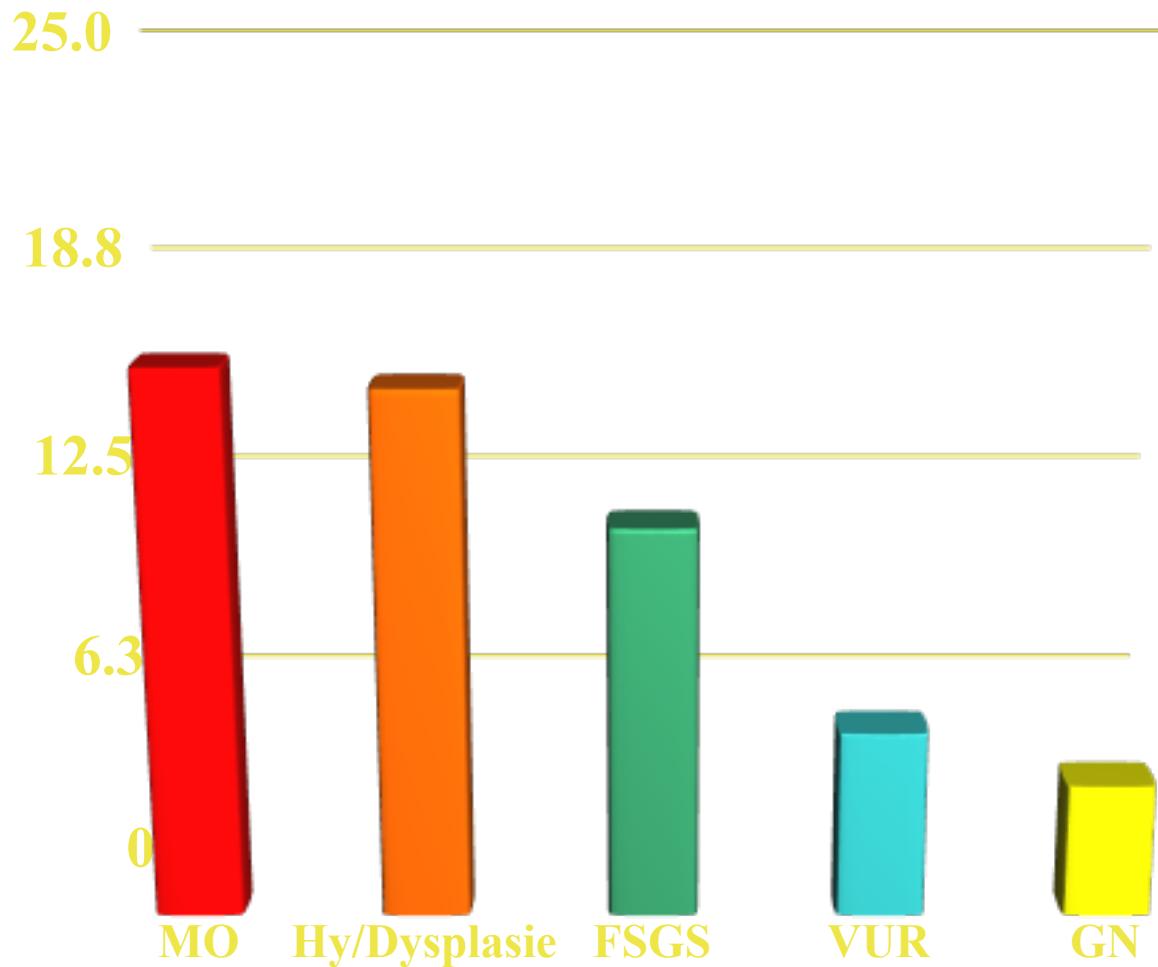
# Cys C chez NN avec CAKUT versus control

Analyse univariée de Cys C :  $p=0.007$  (test de Kruskal-Wallis)



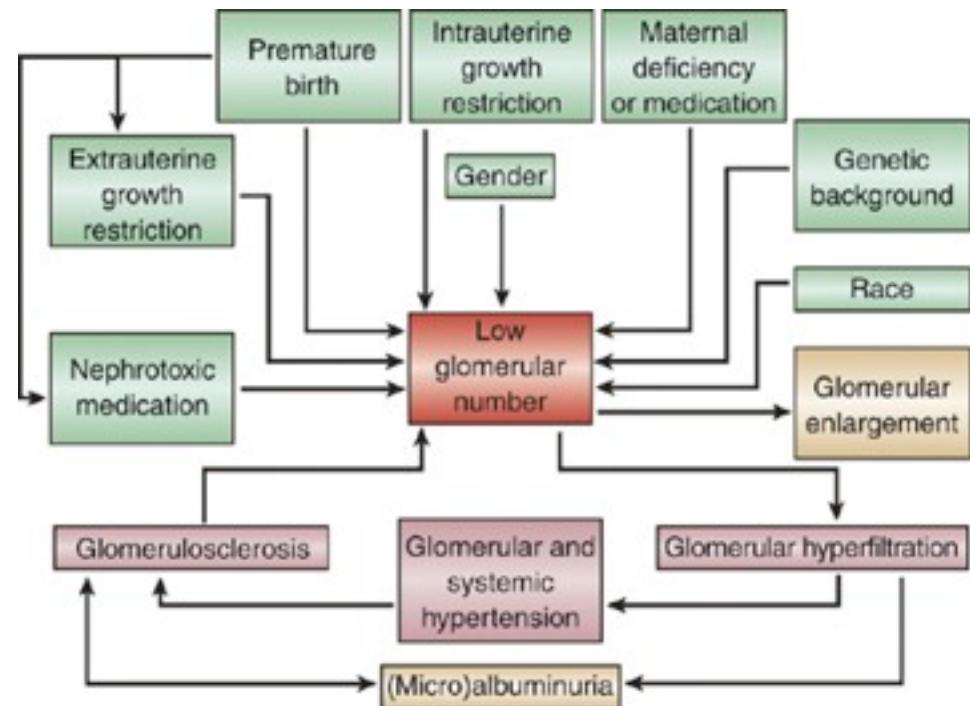
Valeurs moyenne Cys C :  
2.12mg/l $\pm$ 0.44 for KM  
1.96mg/l  $\pm$ 0.38 for UKM  
2.4mg/l $\pm$ 0.37 for BKM

# Etiologies IRC chez L'Enfant



# Nephrogenése

- La néphrogénèse débute dès la 4<sup>ème</sup> semaine et se termine à la 36<sup>ème</sup> semaine de gestation.
- **Oligonephronie (CAKUT, prématuroté)**
- **Oligoméphronie:**  
Surcharge néphronique avec risque augmenté d'HTA à l'âge adulte



# Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract

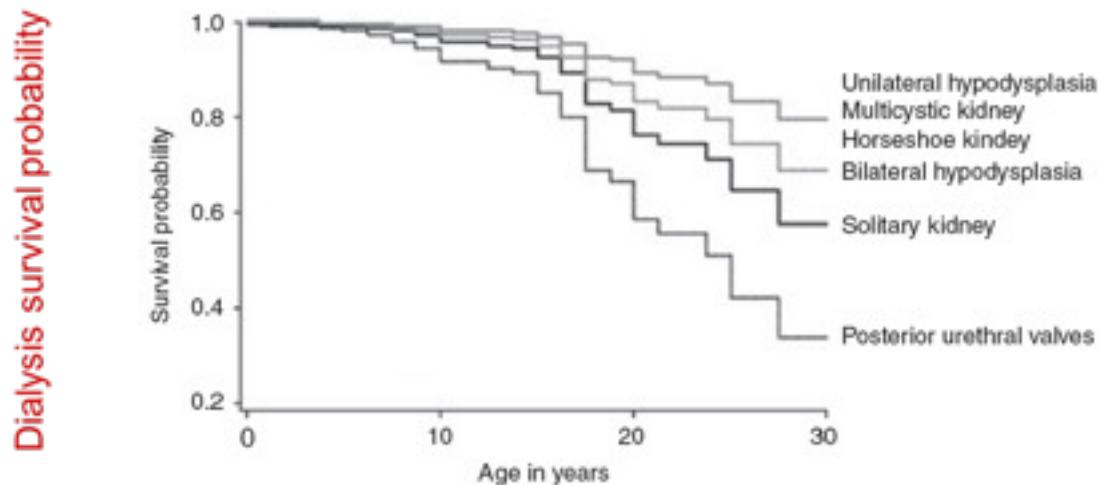
Table 1 | Patient characteristics by CAKUT category

Category (n)	Gender		Neonatal diagnosis	Neonatal creatinine	Age at diagnosis post-natal	Creatinine at diagnosis	Proteinuria > 1 g/day at diagnosis	Hypertension at diagnosis	ACEi within 1 year of diagnosis	Dialysis at follow-up
	Female	Male	Count (%)	Mean mg per 100 ml (s.d.)	Mean years (s.d.)	Mean mg per 100 ml (s.d.)			Count (%)	Count (years $\pm$ s.d.)
SK (71)	19	52	29 (41)	0.68 (0.95)	15 (15.4)	0.68 (0.70)	5 (7)	2 (2.8)	0 (0)	21 (21 $\pm$ 13.6)
URHD (93)	27	66	45 (48)	0.48 (0.61)	2.3 (3.5)	0.43 (0.25)	6 (6.4)	0 (0)	24 (26)	4 (15 $\pm$ 2)
BRHD (19)	4	15	14 (74)	1.46 (1.29)	1.09 (0.59)	0.76 (0.27)	9 (47)	2 (10.5)	4 (21)	5 (8.4 $\pm$ 2.8)
PUV (68)	0	68	39 (57)	1.51 (2.13)	3.51 (2.9)	0.70 (0.91)	18 (26.4)	1 (1.4)	26 (38)	26 (12 $\pm$ 6)
MCDK (40)	21	19	36 (90)	0.46 (0.34)	4.76 (8.6)	0.42 (0.10)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	2 (20 $\pm$ 11)
HSK (21)	8	13	11 (52)	0.28 (0.09)	5.4 (7.9)	0.31 (0.10)	3 (14.2)	0 (0)	5 (24)	0

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor; BRHD: bilateral renal hypodysplasia; HSK: horseshoe kidney; MCDK: multicystic dysplastic kidney; PUV: posterior urethral valves; SK: solitary kidney; URHD: unilateral renal hypodysplasia.

312 pts parmi eux 56% de diagnostic anténatal

# Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract



**Figure 1 | Survival probabilities by CAKUT category, adjusted for the concomitant presence of vesicoureteral reflux, time-varying values of serum creatinine (mg per 100 ml) and proteinuria ( $\geq 1$  g/day vs less), and referral period (before 1990 vs 1990 and thereafter).**

à 30 ans, 58 pts ont débuté la dialyse, avec un risque significativement plus élevé chez pts avec agénésie rénale, hypo-dysplasie, valves post de l'urètre.

# Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy

Data from the ItalKid Project

224 pts avec clearance < 75ml/min/1.73m<sup>2</sup>(schwartz) avant l'âge de 20 ans

**Table 1** Baseline characteristics of the patients (BP blood pressure, SDS standard deviation score, *uPr/uCr* urinary protein/creatinine ratio)

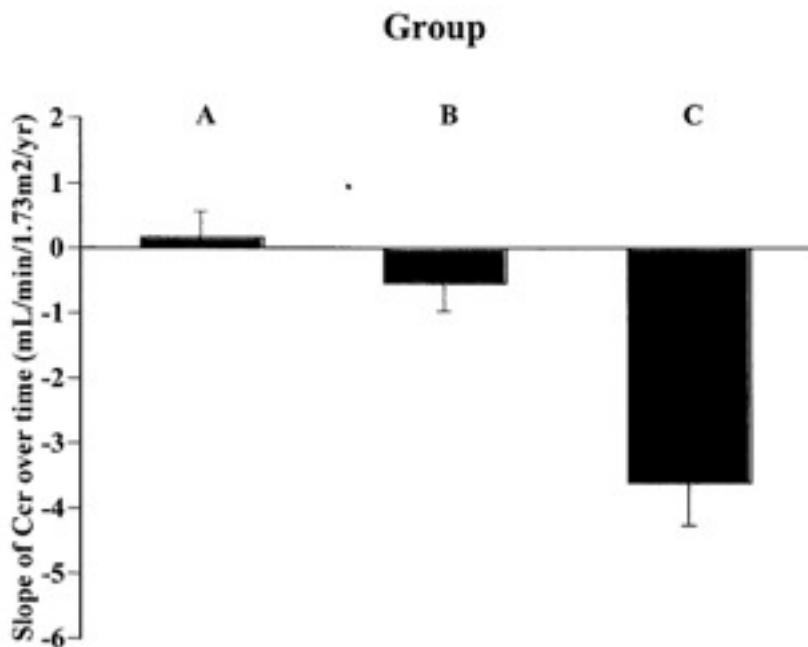
	Overall	Baseline proteinuria		
		Group <sup>a</sup>	B	C
		A		
No. of patients	225	83	71	71
M/F	185/40	71/12	61/10	53/18
Follow-up (years)	3.5±1.1	3.5±1.1	3.6±1.2	3.5±1.1
Clinical parameters				
Age (years)	7.8±4.2	7.5±3.9	8.3±4.6	7.5±4.3
Systolic BP (SDS)	0.22±1.08	0.22±1.02	0.24±1.17	0.21±1.07
Diastolic BP (SDS)	0.36±1.17	0.21±1.07	0.39±1.20	0.48±1.23
Mean BP (SDS)	0.32±1.04	0.23±0.94	0.34±1.09	0.39±1.10
Patients on hypotensive treatment (%)	50 (22.2)	20 (24.1)	13 (18.3)	17 (23.9)
Laboratory parameters				
Creatinine clearance (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	50.8±16.3	57.7±13.7	51.1±16.2	42.5±15.7*
<i>uPr</i> (mg/dl)/ <i>uCr</i> (mg/dl) median	0.38	0.08	0.43	1.79
range	0.02–7.21	0.02–0.19	0.21–0.89	0.91–7.21

\* *P*<0.0001 vs. groups A and B

<sup>a</sup> Group A normal *uPr/uCr* ratio (<0.2), group B low *uPr/uCr* ratio (0.2–0.9), group C mild *uPr/uCr* ratio (>0.9)

# Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy

Data from the ItalKid Project



**Fig. 1** Mean (SE) rate of decline in creatinine clearance (slope of  $C_{Cr}$  over time) by baseline urinary protein excretion. Group A: normal urine protein/creatinine ratio ( $<0.2$ ); group B: low urine protein/creatinine ratio ( $0.2–0.9$ ); group C: mild urine protein/creatinine ratio ( $>0.9$ )

# Conclusion:

# Conclusion:

- Progrès du diagnostic prénatal

# Conclusion:

- Progrès du diagnostic prénatal
  - L'échographie prénatale, Echo-3D, IRM?
  - Toujours pas de critères pour évaluer la fonction rénale!

# Conclusion:

- Progrès du diagnostic prénatal
  - L'échographie prénatale, Echo-3D, IRM?
  - Toujours pas de critères pour évaluer la fonction rénale!
- Progrès génétiques
  - Diagnostic préimplantatoire pour gène connu

# Conclusion:

- Progrès du diagnostic prénatal
  - L'échographie prénatale, Echo-3D, IRM?
  - Toujours pas de critères pour évaluer la fonction rénale!
- Progrès génétiques
  - Diagnostic préimplantatoire pour gène connu
- Progrès physiopathologie:

# Conclusion:

- Progrès du diagnostic prénatal
  - L'échographie prénatale, Echo-3D, IRM?
  - Toujours pas de critères pour évaluer la fonction rénale!
- Progrès génétiques
  - Diagnostic préimplantatoire pour gène connu
- Progrès physiopathologie:
  - rôle de l'oligonéphronie dans les pathologies rénales adulte
  - Prévention? Prise en charge dès l'enfance?

# Conclusion:

- Progrès du diagnostic prénatal
  - L'échographie prénatale, Echo-3D, IRM?
  - Toujours pas de critères pour évaluer la fonction rénale!
- Progrès génétiques
  - Diagnostic préimplantatoire pour gène connu
- Progrès physiopathologie:
  - rôle de l'oligonéphronie dans les pathologies rénales adulte
  - Prévention? Prise en charge dès l'enfance?
- « Progrès » de législation éthique
  - Critères ? Aide à la décision pour les soignants et amélioration du conseil génétique



# Ethique et insuffisance rénale

- Mortalité IRA chez enfant à la naissance  
30-60%
- Poursuite des soins palliatifs?
  - L'enfant peut vivre plusieurs mois
  - Inconfort nutritionnel
  - Qualité de vie médiocre

# Ethique et insuffisance rénale

- Should we, simply because we can?
- Critères:
  - Existences de malformations associées
  - Absence de diurèse
  - Contexte familiale
    - La « combativité parentale »

# Ethique et insuffisance rénale

- « lourdeur de la prise en charge » ne peut être acceptée que si'il y a un projet pour l'enfant.
- Enfants txp < âge de 2 ans la survie du greffon varie entre 50 et 90%
- Tx de survie à 5 ans est voisin de 90%