

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT ET MÉCANISMES DES MALFORMATIONS DU REIN ET DE L'APPAREIL URINAIRE

par

A. WOOLF*

Les malformations du rein et de l'appareil urinaire représentent à elles seules la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique dans l'enfance [1]. Il est commode de les scinder en deux catégories : 1) les malformations associées à une obstruction mécanique de l'appareil urinaire, où les lésions rénales sont imputées à l'obstacle à l'écoulement de l'urine fœtale ; 2) les malformations associées à un appareil urinaire indemne d'obstacle, où le mécanisme des lésions rénales est indépendant de l'obstruction. L'objectif de cette revue n'est pas de détailler l'anatomie et les mécanismes essentiels du développement normal du rein et de l'appareil urinaire, puisque ces informations sont développées dans des revues récentes [2, 3]. Ce qui suit résume ces événements. Le métanéphros est le précurseur direct du rein adulte ; il est constitué du mésenchyme rénal qui formera les néphrons – c'est-à-dire les cellules épithéliales des glomérules, des tubules proximaux et des anses de Henlé – les cellules interstitielles et probablement le contingent endothélial [4], ainsi que le bourgeon urétéral qui se ramifiera pour former les tubes collecteurs et l'urothélium.

Parallèlement à ces processus, le bas appareil urinaire se développe. La vessie de l'embryon se forme par séparation à partir du cloaque, formant l'endoderme entouré de mésenchyme ; le premier se différencie en urothélium pseudostratifié alors que le second aboutit au muscle lisse du détrusor et à une couche de tissu interstitiel, la lamina propria. Il est admis que les compartiments mésenchymateux et épithéliaux contribuant aux reins ou à la vessie de l'embryon subissent des interactions et des inductions médiées par des molécules solubles dont les facteurs de

* Nephro-Urology Unit, Institute of Child Health, University College London, London, WC1N 1EH, UK.

croissance et peut-être des molécules matricielles [5-7]. L'expression des gènes dans ces organes primordiaux dépend de facteurs de transcription qui induisent ou répriment la génération d'ARN messager des gènes cibles. En plus de la prolifération cellulaire, indispensable à la croissance, il est bien établi qu'une fraction des cellules précurseurs du rein et de la vessie est programmée pour disparaître par apoptose pendant le développement normal. La mort programmée est indispensable pour éviter un excès de cellules et ciseler les structures tubulaires aboutissant aux néphrons [8, 9].

Le développement du rein et de l'appareil urinaire combine une série d'événements complexes susceptibles d'erreurs [10]. Les principales variétés de malformation sont : 1. l'agénésie rénale, où la formation du rein et de l'uretère n'est pas ébauchée [11] ; 2. la dysplasie rénale, où le rein se forme mais est constitué de tissu mal différencié ; dans ce groupe, la dysplasie multikystique du rein (DMKR) est caractérisée par la présence de volumineux kystes [3] ; 3. l'hypoplasie rénale, où le rein se différencie mais compte un nombre réduit de néphrons [12] ; 4. les duplications du rein et de l'uretère [13] ; 5. le reflux vésico-urétéral, où l'urine régurgite à contre-courant de la vessie vers le haut appareil urinaire – par obstacle à l'écoulement vésical, le plus souvent dû à des valves de l'urètre postérieur [14], ou par dysfonctionnement « primitif » [15]. Certaines de ces anomalies sont très fréquentes : par exemple le reflux vésico-urétéral ou la duplication urétérale concernent une naissance sur 100. Les autres malformations qui retentissent souvent plus gravement sur la fonction rénale sont plus rares : par exemple l'agénésie rénale unilatérale concerne une naissance sur 500 ou 1 sur 1 000, la DMKR unilatérale survient une fois sur 5 000, de même que les valves de l'urètre postérieur ; l'agénésie bilatérale et les dysplasies bilatérales graves sont probablement plus rares.

Dans cette revue nous revenons sur les progrès récents de la compréhension de ces affections. Globalement, trois causes sont évoquées qui ne s'excluent pas mutuellement : 1) une néphropathie obstructive congénitale ; 2) des mutations de gènes impliqués au cours du développement du rein ou de l'appareil urinaire ; 3) des modifications plus diffuses du milieu embryonnaire, à l'occasion d'anomalies des apports alimentaires maternels ou de l'exposition à des substances tératogènes. L'exploration de ces causes s'appuie sur l'analyse des données disponibles chez l'homme ou dans les modèles expérimentaux ; néanmoins les limites de ceux-ci pour la compréhension des maladies humaines doivent être gardées à l'esprit. Par exemple chez la souris et le rat, la néphrogenèse se prolonge après la naissance alors que chez l'homme elle est complètement achevée en période anténatale. Qui plus est, la manipulation chirurgicale de l'appareil urinaire à mi-chemin de la grossesse est impossible dans les modèles murins, qui ne constituent pas de bons modèles de néphropathie obstructive congénitale [16].

OBSTRUCTIONS URINAIRES CHEZ LE FŒTUS

Nul doute qu'une telle anomalie rende compte d'un grand nombre des dysplasies rénales humaines. D'une part, les maladies humaines en apportent les preuves indirectes : parmi les enfants parvenant à l'insuffisance rénale terminale,

les valves de l'urètre postérieur qui ne s'observent que chez les garçons représentent le diagnostic le plus fréquent, toujours associé à une néphropathie congénitale bilatérale [14] ; d'autres variétés plus rares d'obstruction vésicale fœtale comme l'agénésie urétrale sont associées à la même néphropathie caractérisée par des kystes sous-capsulaires développés à partir des précurseurs dilatés des néphrons ou des glomérules fœtaux et un arrêt de la néphrogenèse [10]. On peut postuler que dans ces situations l'obstacle à l'écoulement urinaire est survenu plus tard au cours de la grossesse, postérieurement au développement de plusieurs couches de néphrons. D'autre part, la DMKR est presque toujours associée à une atrésie urétérale : les uretères ne sont pas perméables, alors qu'en cas de duplicité rénale les pôles supérieurs peuvent être dysplasiques si coexiste une obstruction du bas appareil urinaire causée par une urétérocèle ou un abouchement ectopique de l'uretère ; dans les deux cas la fonction excrétrice des reins peut être très faible ou inexistante et on peut évoquer la conséquence ultime d'une obstruction urinaire très précoce au cours de la grossesse, ayant débuté peu après que le métanéphros a commencé à produire de l'urine à partir de la huitième semaine de gestation [17].

Quelles données expérimentales prouvent que l'obstruction urinaire fœtale peut aboutir à des malformations rénales ? Les meilleurs exemples sont tirés d'études chez la brebis : dans cette espèce la néphrogenèse est achevée avant la naissance, comme chez l'homme, et la taille des animaux permet une intervention sur l'uretère ou la vessie dans le premier tiers et jusqu'à la moitié de la grossesse sans provoquer une mort fœtale. Ces expériences montrent qu'une obstruction prononcée de l'écoulement urinaire urétéral ou vésical, prolongée au moins deux mois s'accompagne des lésions rénales caractéristiques de la dysplasie : un arrêt de la néphrogenèse, la formation de kystes, et une accumulation de tissu conjonctif autour des tubules primitifs [18]. Une obstruction sévère plus brève, limitée à une dizaine de jours, suffit à générer une désorganisation marquée de la zone de néphrogenèse et la formation de kystes sous-corticaux [19] ; dans ce contexte, la plupart des kystes sont associés à des glomérules apoptotiques. Ces expériences ovines ont également prouvé que des molécules potentiellement délétères sont surexprimées dans les reins fœtaux soumis à l'obstruction : c'est le cas du TGF β (*transforming growth factor β*) [20]. Cette même molécule est surexprimée dans les reins humains dysplasiques et a été directement impliquée dans la transition épithélium/mésenchyme dans des cultures d'épithélium dysplasique [21] ; le résultat est une perte d'épithélium tubulaire contribuant à la morphogénèse anormale.

Les formes les plus graves d'obstruction urinaire fœtale résultent habituellement de l'obstruction à l'écoulement vésical. Elles peuvent être modélisées chez le fœtus ovin par l'obstruction chirurgicale de l'urètre et de l'ouraques : en plus des anomalies rénales, on observe une croissance excessive de la vessie incluant une hypertrophie et une hyperplasie du détrusor qui s'accompagne d'une apoptose accrue dans la lamina propria [22]. En dépit de son développement excessif, la vessie en obstruction est hypocontractile avec une innervation réduite [23]. Chez les patients ayant des valves de l'urètre postérieur, la dysfonction vésicale post-natale est corrélée à la progression vers une insuffisance rénale sévère [24], soulignant l'importance de la compréhension de la pathologie vésicale. On ignore aujourd'hui comment l'obstruction physique de l'appareil urinaire altère le développement rénal et vésical, mais l'événement

primordial est probablement l'augmentation de la pression hydrostatique dans l'appareil urinaire qui est « perçu » par les cellules rénales en développement ; ultérieurement, ce signal aboutirait à des transductions aberrantes et complexes de la biologie cellulaire.

MUTATIONS ET MALFORMATIONS

Des concentrations familiales assez fréquentes de malformations non syndromiques du rein ou de l'appareil urinaire ont été bien repérées, suggérant une contribution génétique. À titre d'exemple, une duplication du tractus urinaire, un syndrome de jonction pyélo-urétérale ou un reflux vésico-urétéral primitif peuvent être associés à une transmission dominante, avec une expressivité variable [13, 25, 26]. Des souris génétiquement modifiées peuvent exprimer plusieurs de ces phénotypes : dans ces modèles expérimentaux, les mutations peuvent toucher un facteur de croissance la *bone morphogenetic protein 4* [27], le récepteur 2 (AT2) de l'angiotensine II, un récepteur de facteur de croissance [28], un facteur de transcription FOXC1 [29], ou la molécule d'adhésion L1 [30]. Malgré ces modèles murins, les bases génétiques de la maladie humaine restent incertaines. Nishimura et coll. ont apporté des arguments liant une série d'anomalies de l'appareil urinaire et un polymorphisme fréquent du gène AT2 dans des populations en Allemagne et aux États-Unis [28]. D'autres travaux ont contredit ces données dans les populations japonaise [31] ou irlandaise [32]. Dans certaines familles avec reflux vésico-urétéral primitif, l'implication d'un locus du chromosome 1 a été apportée ; cependant les mutations ne sont pas identifiées et d'autres familles ne sont pas liées à ce locus [33].

Des progrès plus significatifs ont été effectués dans l'élucidation des mécanismes génétiques de plusieurs syndromes rares combinant des malformations du rein ou de l'appareil urinaire et d'autres organes [2, 34]. Un vif intérêt émane des exemples suivants : 1. le syndrome rein-colobome où des mutations hétérozygotes du facteur de transcription PAX2 s'accompagne d'une hypoplasie rénale et d'un colobome du nerf optique [35, 36]. Le gène s'exprime dans le mésenchyme rénal induit et dans les tubes collecteurs fœtaux [37], et agit en partie comme un facteur de survie [38]. 2. Dans le syndrome de Kallmann, affection liée à l'X, les mutations d'une molécule d'adhésion exprimée dans le cerveau et les ramifications du bourgeon urétéral [39, 40] sont associées à une agénésie du bulbe olfactif et à une agénésie [41] ou à une dysplasie rénale [42]. 3. Le syndrome orofaciodigital de type 1 est associé à des kystes glomérulaires [43] et à des malformations des doigts, de la bouche et du système nerveux central. Il est dû à des mutations d'un gène codant pour deux protéines putatives [44] : l'immunolocalisation de la première la confine aux cellules mésenchymateuses où elle est associée au centrosome [45], une structure impliquée dans la mobilité cellulaire et la formation du cil primaire, une structure impliquée dans la formation des kystes rénaux [46]. 4. Un syndrome associant kystes rénaux et diabète, où des mutations hétérozygotes du gène codant pour *hepatocyte nuclear factor-1 β* sont associées à une hyperglycémie et à diverses malformations rénales, reins dysplasiques, kystes glomérulaires ou rein fonctionnel unique [47-49] ; le gène humain code pour un facteur de transcription exprimé dans différents organes

qui se développent par interactions entre épithélium et mésenchyme ; son expression dans le métanéphros est particulièrement évidente dans la partie médullaire des tubes collecteurs [50].

MODIFICATIONS DU MILIEU FŒTAL RESPONSABLES DE MALFORMATIONS

Des observations anecdotiques mentionnent l'association de malformations du rein et de l'appareil urinaire avec l'usage de substances potentiellement tératogènes, dont la cocaïne, l'éthanol et plusieurs médicaments (Woolf et Winyard, 2003) : ces dernières sont-elles en cause, ou s'agit-il d'associations fortuites ? Les données les plus solides concernent l'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle [51-53]. La voie de signalisation de l'angiotensine médiée par les récepteurs AT1 et AT2 joue certainement un rôle capital dans le développement normal de l'appareil urinaire [54]. Le lien potentiel entre l'alimentation maternelle et les effets tératogènes sur l'appareil urinaire est plus intrigant. Il est bien établi qu'un excès de vitamine A peut avoir un effet tératogène sur plusieurs organes en altérant leur esquisse par perturbation de l'expression de gènes homéobox, ou en modifiant la signalisation intercellulaire des facteurs de croissance [55-57]. Les travaux expérimentaux ont maintenant bien prouvé qu'un déficit maternel en vitamine A ou l'abolition expérimentale de l'action de cette vitamine peuvent aboutir à l'inhibition du développement du métanéphros et du bas appareil urinaire [58, 59]. Une restriction protidique alimentaire chez les rattes gestantes peut également aboutir à une hypoplasie rénale, c'est-à-dire à un nombre insuffisant de néphrons, associée à une déplétion apoptotique des cellules mésenchymateuses rénales au site de contact du métanéphros [8, 60]. Au cours du développement humain, il reste à établir si une carence en vitamine A ou en protéines peut aboutir aux mêmes conséquences. Néanmoins, ces travaux expérimentaux laisse entière la possibilité que des facteurs d'environnement encore méconnus jouent un rôle dans le développement du rein et de l'appareil urinaire.

PERSPECTIVES

À bien des égards, les malformations du rein et de l'appareil urinaire demeurent un parent pauvre de la recherche en néphrologie. Leur pathogénie est bien moins connue que celle d'autres maladies rénales plus rares de l'enfant, comme la néphronophthise, la polykystose autosomique récessive ou la cystinose. L'explication en est peut-être que ces malformations aboutissent à un petit nombre de phénotypes contrastant avec un grand nombre de causes, possiblement interactives. Parallèlement les modèles animaux et les cultures cellulaires à partir desquels explorer ces anomalies font défaut. Pour l'avenir, on peut espérer que la combinaison des travaux de biologie cellulaire, de biologie moléculaire et de génomique fonctionnelle clarifieront les aspects encore irrésolus de la pathogénie de ces maladies qui constituent la principale cause d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant.

Remerciements

Cette recherche a bénéficié du financement R18/1/2000 du *National Kidney Research Fund Project*.

Nous remercions très vivement le Docteur Dominique Chauveau qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEWIS M. Report of the paediatric renal registry. The UK Renal Registry : Annual Report. Eds. Ansell D, Feest T. The Renal Association, Bristol, UK, 2002.
2. WOOLF AS, WELHAM SJM, HERMANN MM et al. Maldevelopment of the human kidney and lower urinary tract : an overview. In *The Kidney : from Normal Development to Congenital Disease*. Eds Vize PD, Woolf AS, Bard JBL. Elsevier Science/Academic Press, 2002.
3. WOOLF AS, PRICE K, WINYARD PJ. Evolving concepts about human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol*, submitted.
4. LOUGHNA S, HARDMAN P, LANDELS E et al. A molecular and genetic analysis of renal glomerular capillary development. *Angiogenesis*, 1997, **1**, 84-101.
5. GROBSTEIN C. Mechanisms of organotypic tissue interaction. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1967, **26**, 279-299.
6. LIU W, LI Y, CUNHA S et al. Diffusable growth factors induce bladder smooth muscle differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2000, **36**, 476-484.
7. PISCIONE TD, ROSENBLUM ND. The molecular control of renal branching morphogenesis : current knowledge and emerging insights. *Differentiation*, 2002, **70**, 227-246.
8. WELHAM SJM, WADE A, WOOLF AS. Protein restriction in pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis. *Kidney Int*, 2002, **61**, 1231-1242.
9. SMEULDERS N, WOOLF AS, WILCOX DT. Smooth muscle differentiation and cell turnover in mouse detrusor development. *J Urol*, 2002, **167**, 385-390.
10. POTTER EL. Normal and Abnormal Development of the Kidney. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1972, 1-305.
11. WOOLF AS. Chapter 50. The single kidney. In *Pediatric Surgery and Urology : Long-Term Outcomes*. Eds. Stringer MD, Mouriquand PDE, Oldham KT, Howard ER. WB Saunders Company Ltd, London, UK, 1998, 625-631.
12. HIRAOKA M, HORI C, TSUKAHARA H et al. Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int*, 1997, **52**, 811-816.
13. WHITTEN SM, WILCOX DT. Duplex systems. *Prenat Diagn*, 2001, **21**, 952-957.
14. WOOLF AS, THIRUCHELVAM N. Congenital obstructive uropathy – its origin and contribution to end-stage renal failure in children. *Adv Ren Replace Ther*, 2001, **8**, 157-163.
15. SMELLIE J, BARRATT TM, CHANTLER C et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy : a randomised trial. *Lancet*, 2001, **357**, 1329-1333.
16. WOOLF AS. Congenital obstructive nephropathy gets complicated. *Kidney Int* 63, in press, Feb 2003.
17. SHIBATA S, SHIGETA M, SHU Y et al. Initial pathological events in renal dysplasia with urinary tract obstruction in utero. *Virchows Arch*, 2001, **439**, 560-570.
18. PETERS CA, CARR MC, LAIS A et al. The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol*, 1992, **148**, 503-509.
19. ATTAR R, QUINN F, WINYARD PJ et al. Short-term urinary flow impairment deregulates PAX2 and PCNA expression and cell survival in fetal sheep kidneys. *Am J Pathol*, 1998, **152**, 1225-1235.

20. YANG SP, WOOLF AS, QUINN F et al. Deregulation of renal transforming growth factor- β 1 after experimental short-term ureteric obstruction in fetal sheep. *Am J Pathol*, 2001, **159**, 109-117.
21. YANG SP, WOOLF AS, YUAN HT et al. Potential biological role of transforming growth factor β 1 in human congenital kidney malformations. *Am J Pathol*, 2000, **157**, 1633-1647.
22. THIRUCHELVAM N, NYIRADY P, PEEBLES DM et al. Urinary outflow obstruction increases apoptosis and deregulates Bac-2 and Bax expression in the fetal ovine bladder. *Am J Pathol*, in revision.
23. NYIRADY P, THIRUCHELVAM N, FRY CH et al. Effects of in utero bladder outflow obstruction on fetal sheep detrusor contractility, compliance and innervation. *J Urol*, 2002, **168**, 1615-1620.
24. PARKHOUSE HF, BARRATT TM, DILLON MJ et al. Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol*, 1988, **62**, 59-62.
25. ATWELL JD. Familial pelviureteric junction hydronephrosis and its association with a duplex pelvicalyceal system and vesicoureteric reflux. A family study. *Br J Urol*, 1985, **57**, 365-369.
26. FEATHER S, WOOLF AS, GORDON I et al. Vesicoureteric reflux – all in the genes ? *Lancet*, 1996, **348**, 725-728.
27. MIYAZAKI Y, OSHIMA K, FOGO A et al. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest*, 2000, **105**, 863-873.
28. NISHIMURA H, YERKES E, HOHEFELLNER K et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Molecular Cell*, 1998, **3**, 1-10.
29. KUME T, DENG K, HOGAN BL. Murine forkhead/winged helix genes Foxc1 (Mf1) and Foxc2 (Mfh1) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development*, 2000, **127**, 1387-1395.
30. DEBIEC H, KUTSCHE M, SCHACHNER M, RONCO P. Abnormal renal phenotype in L1 knockout mice : a novel cause of CAKUT. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17** (Suppl 9), 42-44.
31. HIRAOKA M, TANIGUCHI T, NAKAI H et al. No evidence for AT2R gene derangement in human urinary tract anomalies. *Kidney Int*, 2001, **59**, 1244-1249.
32. YONEDA A, CASCIO S, GREEN A et al. Angiotensin II type 2 receptor gene is not responsible for familial vesicoureteric reflux. *J Urol*, 2002, **168**, 1138-1141.
33. FEATHER SA, MALCOLM S, WOOLF AS et al. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet*, 2000, **66**, 1420-1425.
34. MCKUSICK VA. Online Mendelian Inheritance in Man. National Center for Biotechnology Information (<http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).
35. SANYANUSIN P, SCHIMMONTL LA, MCNOE LA et al. Mutations of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet*, 1995, **9**, 358-364.
36. SALOMON R, TELLIER AL, ATTIE-BITACH T et al. PAX2 mutations in oligonephronia. *Kidney Int*, 2001, **59**, 457-462.
37. WINYARD PJ, RISDON RA, SAMS VR et al. The PAX2 transcription factor is expressed in cystic and hyperproliferative dysplastic epithelia in human kidney malformations. *J Clin Invest*, 1996, **98**, 451-459.
38. TORBAN E, ECCLES MR, FAVOR J et al. PAX2 suppresses apoptosis in renal collecting duct cells. *Am J Pathol*, 2000, **157**, 833-842.
39. HARDELIN JP, JUILLARD AK, MONIOT B et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis : implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn*, 1999, **215**, 26-44.
40. RUGARLI EI, DI SCHIAVI E, HILLIARD MA et al. The Kallmann syndrome gene homolog in *C. elegans* is involved in epidermal morphogenesis and neurite branching. *Development*, 2002, **129**, 1283-1294.
41. DUKE V, QUINTON R, GORDON I et al. Proteinuria, hypertension and chronic renal failure in X-linked Kallmann's syndrome, a defined genetic cause of solitary functioning kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1998-2003.
42. DEEB A, ROBERTSON A, MACCOLL G et al. Multicystic kidney and Kallmann's syndrome : a new association ? *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 1170-1175.

43. FEATHER SA, WINYARD PJD, DODD S et al. Oral-facial-digital syndrome type 1 is another dominant polycystic kidney disease : clinical, radiological and histopathological features of a new kindred. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1354-1361.
44. FERRANTE MI, GIORGIO G, FEATHER SA et al. Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet*, 2001, **68**, 569-576.
45. ROMIO R, WRIGHT V, PRICE K et al. OFD1, the gene mutated in oral-facial-digital syndrome type 1, codes for a metanephric protein expressed in renal mesenchymal cells. *J Am Soc Nephrol*, in press, 2003.
46. PAZOUR GJ, SAN AUGUSTIN JT, FOLLIT JA et al. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the cilary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. *Curr Biol*, 2002, **12**, R378-R380.
47. BINGHAM C, BULMAN MP, ELLARD S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, 2001, **68**, 219-224.
48. BINGHAM C, ELLARD S, COLE TR et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1 β mutations. *Kidney Int*, 2002, **61**, 1243-1251.
49. WALLER SC, REES L, WOOLF AS et al. Severe hyperglycemia after renal transplantation in a pediatric patient with mutation of the hepatocyte nuclear factor 1 β gene. *Am J Kidney Dis*, 2002, **40**, 1325-1330.
50. KOLATSI-JOANNOU M, BINGHAM C, ELLARD S et al. Hepatocyte nuclear factor 1 β : a new kindred with renal cysts and diabetes, and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2175-2180.
51. PRYDE PG, SEDMAN AB, NUGENT CE et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol*, 1993, **3**, 1575-1582.
52. BARR M Jr. Teratogen update : angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*, 1994, **50**, 399-409.
53. SEDMAN AB, KERSHAW DB, BUNCHMAN TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme fetopathy. *Pediatr Nephrol*, 1995, **9**, 382-385.
54. ICHIKAWA I, KUWAYAMA F, POPE IV JC et al. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int*, 2002, **61**, 889-898.
55. VON LENNEP E, EL KHAZEN N, DE PIERREUX G et al. A case of partial sirenomelia and possible vitamin A teratogenesis. *Prenat Diagn*, 1985, **5**, 35-40.
56. ROTHMAN KJ, MOORE LL, SINGER MR et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1369-1373.
57. PITERA JE, SMITH VV, WOOLF AS et al. Embryonic gut anomalies in a mouse model of retinoic acid-induced caudal regression syndrome. Delayed gut looping, rudimentary cecum and anorectal anomalies. *Am J Pathol*, 2001, **159**, 2321-2329.
58. MOREAU E, VILLAR J, LELIEVRE-PEGORIER M et al. Regulation of c-ret- expression by retinoic acid in rat metanephros : implication in nephron mass control. *Am J Physiol*, 1998, **275**, F938-F945.
59. BATOURINA E, CHOI C, PARAGAS N et al. Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodelling mediated by vitamin A and Ret. *Nat Genet*, 2002, **32**, 109-115.
60. LANGLEY-EVANS SC, WELHAM SJM, JACKSON AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci*, 1999, **64**, 965-974.