

Le point sur les avancées dans la recherche sur la Polykystose rénale récessive autosomique



■ **Professeur Denis Morin**

Service de Néphrologie pédiatrique
Hôpital Arnaud de Villeneuve
Montpellier

La maladie étant le plus souvent décrite chez des enfants en bas âge, on parlait auparavant de polykystose rénale "infantile". Son diagnostic chez des enfants plus grands ainsi que la survie prolongée des patients à l'âge adulte, grâce aux progrès de la prise en charge par les néphrologues pédiatres, font que le terme "infantile" n'est plus utilisé.

La maladie est définie maintenant d'après son mode de transmission dans les familles : on parle de polykystose rénale récessive autosomique (PKR) par opposition à l'autre forme de polykystose, la polykystose rénale dominante autosomique (PKD).

Rappelons qu'une maladie récessive autosomique touche également les garçons et les filles et qu'elle se manifeste chez les sujets ayant reçu le gène muté (responsable de la maladie) à la fois de leur père et de leur mère. Le sujet atteint est porteur du gène muté en deux exemplaires. Les parents, qui ont chacun un gène muté sur l'un des deux allèles d'un gène, ne présentent aucune anomalie clinique. A chaque grossesse, ce couple a une probabilité de 1 fois sur 4 d'avoir un enfant atteint. Contrairement à la PKD, la maladie ne se transmet pas d'une génération à l'autre.

La PKR diffère de la PKD, non seulement par le mode de transmission, mais aussi par les anomalies anatomiques.

- Dans le rein, les kystes responsables de l'atteinte rénale se développent au niveau d'une seule portion des tubes, la partie terminale ou tube collecteur. Dans la PKD, les kystes se développent aux dépens de n'importe quelle partie du néphron.
- Dans le foie, il n'y a pas de kystes comme dans la PKD, mais des anomalies des espaces portes avec une multiplication des canaux biliaires, responsables de l'installation d'une fibrose portale.

La PKR une maladie rare, touchant environ 1 personne sur 20.000, mais cette fréquence varie selon les pays.

Quelques éléments cliniques

L'âge au diagnostic

Il est variable, la PKR pouvant être diagnostiquée :

- Chez un nouveau-né.
- Chez un petit enfant.
- Souvent en période anténatale sur des éléments constatés lors des échographies faites pendant la grossesse.

Les formes à révélation anténatale sont les plus sévères, et souvent non compatibles avec la vie.

L'atteinte rénale entraîne une baisse du volume du liquide amniotique, les poumons ne se développent pas, ce qui a pour conséquence d'entraîner la mort *in utero* ou immédiatement après la naissance. Lorsqu'il s'agit du premier cas dans une fratrie, le diagnostic de PKR à cette période est souvent difficile : il est évoqué par l'échographie qui révèle des kystes, et sur un faisceau d'arguments tirés de l'histoire familiale. D'autres diagnostics de maladies rares kystiques, mimant la PKR, peuvent cependant être également évoqués durant cette période.

L'expression clinique

L'atteinte clinique varie d'un enfant à un autre, la PKR étant marquée :

- Soit par une atteinte rénale prédominante et par une atteinte hépatique modérée, limitée à quelques perturbations du bilan biologique hépatique.
- Soit par une atteinte hépatique prédominante marquée par des infections des voies biliaires, un retentissement sur les vaisseaux portes et une hypertension portale.
- Soit à la fois par une atteinte rénale et une atteinte hépatique importantes ; ces formes sont rares.

Il n'y a pas, au total, de corrélation entre l'atteinte rénale et l'atteinte hépatique.

Si les frères et sœurs atteints dans

LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



une famille présentent souvent des aspects cliniques comparables, il est également possible de constater une hétérogénéité au sein d'une même fratrie. Nous avons pris en charge deux frères actuellement âgés de 10 et 7 ans, dont l'un, l'aîné, a une forme hépatique prédominante et dont la fonction rénale est normale et l'autre, le plus jeune, présente une atteinte hépatique minime et une atteinte rénale prédominante marquée par une insuffisance rénale déjà installée.

L'évolution

La maladie étant rare, les données concernant l'évolution à long terme de la PKR sont encore peu nombreuses (beaucoup moins nombreuses que dans la PKD) et concernent souvent un petit nombre de malades. Cependant, une étude sur une grande cohorte de patients (215 patients réunis ces 15 dernières années et originaires du Canada ou des Etats-Unis) a montré que :

- Le diagnostic avait été porté pour 4 enfants sur 10 en période anténatale.
- Avec un recul variable, 80 % des enfants étaient en vie.
- 75 % présentaient des manifestations rénales, une hypertension artérielle et/ou une insuffisance rénale chronique.
- 10 % avaient eu une transplantation rénale à un âge moyen de 6 ans (ce qui est dans notre expérience relativement tôt).
- 5 % avaient eu une transplantation hépatique.

Ces données montrent bien que, pour les enfants qui survivent aux premières semaines de vie, grâce à l'amélioration de la prise en charge, le pronostic n'est pas aussi sombre qu'on le notait auparavant.

Les données génétiques

Le gène

Il a fallu des années pour localiser le gène impliqué dans la PKR et des années encore pour l'identifier. Le gène a été localisé en 1994 sur le chromosome 6. Toutes les études génétiques semblent montrer qu'un seul gène muté est impliqué. En 2002, deux équipes ont identifié, indépendamment l'une de l'autre, le gène dont les mutations sont responsables de PKR. Ce gène est appelé *PKHD1*. Il code pour une protéine qui a été appelée fibrocystine par une équipe et polyductine par l'autre équipe. Ce gène est de grande taille et, par conséquent, il n'est pas facile à étudier.

La protéine et ses fonctions

La protéine est relativement originale. Elle présente un grand domaine extracellulaire et comprend des régions qui ressemblent à des régions trouvées dans d'autres protéines, mais dont on ne sait pas encore intégrer la fonction. On ne connaît donc pas encore son rôle dans la physiopathologie de la maladie. La protéine est exprimée dans le rein du fœtus et dans le rein de l'adulte. Elle paraît jouer un rôle important dans la régulation des phénomènes d'adhésion et de répulsion cellulaires, c'est-à-dire dans les interactions entre les différents types de cellules, qui sont certainement perturbées dans la PKR.

Ce sont les modèles animaux qui permettent d'approcher les mécanismes intimes physiopathologiques, responsables du développement et de l'évolution des différentes maladies. Un modèle chez la souris, créé en invalidant (inactivant) les deux allèles d'un gène sur le chromosome 12, a permis d'observer des anomalies proches de celles qui sont

constatées dans la PKR chez l'homme. La protéine codée par ce gène n'est pas la fibrocystine, mais la cystine. Les facteurs de croissance, le gène *Myc*, etc. sont à l'étude dans ce modèle. Parallèlement, comme dans la PKD, le rôle des cils paraît important (voir l'exposé du Professeur Knebelmann sur la PKD). Les travaux actuels concernent toutes les protéines localisées dans les cils, non seulement les protéines cystine et polaris impliquées, elles, dans la survenue de la PKR chez ces souris, mais aussi les polycystines 1 et 2 impliquées dans la survenue de la PKD.

L'analyse des mutations

La recherche de mutations du gène *PKHD1* est récente, les premiers travaux venant d'être publiés ces derniers mois.

Une étude récente a concerné la recherche de mutations du gène *PKHD1* chez 90 patients appartenant à des familles non apparentées et dont un membre avait une forme certaine de PKR. Sur le plan clinique, 44 patients avaient une forme clinique sévère, 38 une forme modérée et l'on notait chez 8 patients des variations d'expression à l'intérieur de la famille. Aucune mutation n'a été trouvée chez 20 patients, ce qui pose bien sûr des questions. Chez les autres, des mutations touchant les deux allèles du gène *PKHD1* ont été trouvées. Rappelons que, chez un sujet atteint d'une maladie récessive autosomique, deux mutations (l'une reçue du père et l'autre de la mère) touchent les deux allèles du gène. Elles peuvent être identiques (c'est ce qui se passe lorsque le père et la mère sont consanguins) ou non identiques. Dans cette étude, la grande majorité des patients avaient des mutations différentes sur l'un et l'autre allèle du gène *PKHD1*.



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

Existe-t-il des corrélations entre le type de mutation et la sévérité de l'atteinte clinique ?

Dans les formes sévères, cette équipe a trouvé une mutation responsable d'une protéine "tronquée", donc incomplète, et qui n'a que peu de chances d'être présente ou efficace. Mais une protéine tronquée a aussi été retrouvée chez des patients ayant une forme modérée de PKR. Par conséquent, on ne comprend pas encore quels sont les facteurs génétiques responsables de la sévérité de l'atteinte clinique.

Comment expliquer l'hétérogénéité clinique au sein d'une même famille ?
Les mutations du gène *PKHD1* étant identiques chez tous les membres d'une même famille, il faut faire intervenir (comme dans d'autres pathologies) des gènes modificateurs qui moduleraient l'expression de la maladie. Ces gènes modificateurs pourraient interférer avec le gène *PKHD1* ou avec d'autres gènes jouant un rôle dans la cascade d'évènements qui aboutissent à la formation des kystes. Ces gènes modificateurs ne pourraient-ils être des cibles pour des thérapeutiques ?

Le diagnostic prénatal

Il a été rendu possible par la localisation du gène *PKHD1* sur le chromosome 6 et son identification. C'est une situation courante à laquelle sont confrontés les services de néphrologie pédiatrique qui travaillent en collaboration avec les généticiens et les obstétriciens des centres de diagnostic prénatal. Le diagnostic peut être demandé par des parents ayant un premier enfant atteint. Il est alors essentiel d'avoir la certitude du diagnostic chez ce premier enfant et de pouvoir en analyser l'ADN. La consultation de conseil génétique est indispensable :

c'est la base de la discussion avec les parents, avant de poursuivre les investigations. L'ADN du fœtus est analysé et les marqueurs du gène *PKHD1* sont comparés avec ceux du premier enfant atteint.

Malheureusement, ces études génétiques ne permettent pas toujours de répondre avec certitude. La recherche de mutations sur le gène devient alors un complément, tout en sachant qu'à ce jour, cette recherche sur ce grand gène *PKHD1* n'est faite que par deux équipes en France

(NdIE : Hôpital Necker Enfants Malades et Hôpital Robert Debré à Paris).

Les perspectives thérapeutiques

Les découvertes du gène responsable et de la protéine codée par ce gène sont très récentes et la physiopathologie de la maladie encore imprécise. Les recherches sur la kystogenèse dans les deux formes de polykystose se rejoignent et des pistes thérapeutiques découleront sans aucun doute des progrès dans la compréhension de l'une et de l'autre.

(NdIE. Un financement ministériel vient d'être accordé au projet déposé par différentes Sociétés (Société de Néphrologie pédiatrique, Société de Néphrologie, Société d'Hépatologie) et les équipes de génétique impliquées dans les recherches sur le gène *PKHD1*.)

Le but de ce projet est de collecter un grand nombre de patients, enfants et adultes, qu'ils présentent une atteinte rénale prédominante ou une atteinte hépatique prédominante et de tenter d'établir des corrélations entre les manifestations cliniques,

leur âge d'apparition et la mutation elle-même. Ce réseau a également pour but de suivre les patients afin de préciser l'évolution à long terme).

**La permanence
de l'AIRG
vous accueille
tous les jeudis
à la mairie
du 6^{ème} arrondissement
à Paris,
place Saint Sulpice,
de 14H00 à 17H00,
sauf pendant
les vacances scolaires
de la zone C.**

Tél. :

01 53 10 89 98

**La boîte vocale
enregistre vos appels
les autres jours pour
que notre équipe
puisse vous répondre
dans les meilleurs délais.**