

Progrès dans la recherche sur les maladies rénales génétiques en pédiatrie :

Les maladies kystiques rénales de diagnostic anténatal

Le diagnostic de maladie rénale kystique est actuellement régulièrement évoqué lors d'entretiens avec des parents à l'occasion de la découverte d'anomalies rénales évocatrices lors des examens échographiques systématiques réalisés au cours de la grossesse. Il s'agit essentiellement d'un aspect de reins augmentés de volume, hyperéchogènes avec parfois présence de kystes de tailles variables.

Ces entretiens ont lieu dans le cadre du fonctionnement des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDP), qui existent dans les Centres Hospitaliers Universitaires, et au sein desquels interviennent des obstétriciens, des généticiens, des radios pédiatres, des psychologues et, dans le domaine de ces pathologies rénales, des pédiatres spécialisés en néphrologie pédiatrique.

Les dossiers des patients concernés sont ainsi abordés de façon pluridisciplinaire ce qui est essentiel dans la démarche diagnostique.

Parmi les maladies rénales kystiques évoquées dans ce contexte, les principales sont la **polykystose rénale autosomique dominante**, la **polykystose rénale autosomique récessive** et une entité plus récemment décrite, les **maladies kystiques du rein associées à des anomalies du gène TCF2/HYNF1bêta**.

1 - Le diagnostic de **polykystose rénale autosomique dominante**, la plus fréquente des maladies rénales génétiques, est évoqué devant la présence de reins un peu augmentés de volume, ayant un aspect hyperéchogène en échographie avec parfois présence de macrokystes rénaux corticaux, et



Pr Denis MORIN
Néphrologie
Pédiatrique
Centre de référence
des maladies
rénales rares du
sud-ouest
(SORARE)
CHU Montpellier

ce d'autant plus qu'il existe un contexte d'antécédent familial de polykystose rénale autosomique dominante. En l'absence de tels antécédents, ce qui est possible en cas de survenue d'une mutation de novo, le diagnostic est parfois plus difficile à affirmer et ce sont les données des examens réalisés en période post-natale ainsi que l'évolution qui permettront d'infirmier ou de confirmer le diagnostic.

La question du mode de suivi et de la fréquence de la surveillance des patients diagnostiqués précocement comme étant porteur d'une polykystose rénale dominante peut être discutée. S'il ne s'agit pas bien sûr d'imposer une surveillance trop étroite et inutile à ces enfants, il est cependant important de vérifier régulièrement l'absence d'hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie. Cette situation est rare, mais peut exister en pédiatrie et nécessiter alors une prise en charge thérapeutique adaptée qui visera à prévenir la dégradation de la fonction rénale. Ce dépistage et cette surveillance peuvent tout à fait être assurés par le pédiatre ou le médecin traitant de l'enfant, parallèlement à la surveillance régulière de la croissance et du développement, en lien, si nécessaire, avec le service de néphrologie pédiatrique de proximité.

Ce suivi régulier mis en place permettra également, à terme, que l'enfant devenu adolescent puis adulte, puisse bénéficier de façon adaptée,

des perspectives thérapeutiques actuellement en cours de développement dans le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante chez les adultes.

2 - La **polykystose rénale autosomique récessive** est évoquée en période anténatale devant l'existence de reins nettement augmentés de volume et hyperéchogènes, au sein desquels il est possible de mettre en évidence des aspects de microkystes ayant une répartition diffuse au sein du parenchyme rénal. Une anomalie de l'échostructure du foie, à type d'hyperéchogénicité, est parfois également retrouvée en anténatal.

Dans cette pathologie rare (elle concerne une naissance sur 25 000) et de transmission autosomique récessive, l'enquête familiale est souvent négative et les échographies rénales réalisées chez les parents normales. Cependant, l'existence d'une consanguinité parentale peut être un élément d'orientation. Là aussi, les données échographiques permettent d'évoquer le diagnostic mais, en l'absence d'un cas familial qui aurait déjà été caractérisé au plan du génotype, le diagnostic formel ne peut être affirmé sur une analyse génétique réalisée pendant la grossesse. Inversement, lorsqu'un cas index a pu antérieurement être analysé dans la fratrie au plan génotypique, un diagnostic prénatal direct et/ou indirect peut être envisagé et proposé dans le cadre d'une consultation de génétique.



Il existe malheureusement des formes sévères avec altération significative de la fonction rénale fœtale se traduisant par un oligoamnios pouvant aller jusqu'à un anamnios c'est-à-dire une absence complète de liquide amniotique. Cette situation fait craindre un pronostic périnatal sévère, en particulier en raison du retentissement de l'anamnios sur la fonction pulmonaire fœtale. Le gène PKHD1, qui code pour la polyductine (ou fibrocystine), est en cause dans la polykystose autosomique récessive avec présence de mutations réparties sur l'ensemble du gène. Des études ont été récemment publiées (ou sont encore en cours) concernant l'analyse des corrélations entre le génotype et le phénotype chez les patients atteints. En effet, la sévérité de l'expression de l'atteinte rénale étant variable d'un patient à l'autre, il est important de savoir, en termes de pronostic, si les anomalies du gène PKHD1 sont corrélées à la sévérité de l'expression clinique. Les premières études suggèrent une absence de corrélation nette c'est-à-dire que la sévérité de l'anomalie génique ne permet pas de prévoir la sévérité de l'évolution au plan de la fonction rénale. Les meilleurs marqueurs de risques d'altération précoce de la fonction rénale semblent être le degré d'augmentation de la taille des reins d'une part et le caractère cortico-médullaire des lésions en échographie utilisant des sondes à haute résolution d'autre part.

3 - Depuis le début des années 2000, à côté de ces deux formes de polykystose rénale, on décrit une nouvelle entité qui peut être diagnostiquée devant la présence de reins hyperéchogènes de découverte anténatale. Il s'agit de pathologies liées à des anomalies d'un facteur de transcription, c'est-à-dire d'une protéine qui intervient dans la régulation de l'expression de certains gènes. Il s'agit du facteur de transcription **HNF1-β qui est codé par le gène TCF2**. Ce facteur de transcription est exprimé dans de nombreux tissus au niveau des cellules épithéliales : rein, foie, pancréas, intestin, gonades,...

Il joue un rôle important dans la vie embryonnaire et en particulier dans l'embryogenèse du rein. Les anomalies rénales associées à des mutations du gène TCF2 sont cependant variables d'un patient à l'autre et les circonstances de diagnostic sont également très variables. Cette pathologie est de transmission autosomique dominante.

En période anténatale, les anomalies de ce gène ont été trouvées comme étant responsable de près de 30 % des cas de reins hyperéchogènes dans

une étude récente. C'est actuellement de plus en plus souvent dans ce contexte que le diagnostic est évoqué. Ailleurs, le diagnostic pourra être suspecté devant des anomalies de l'échographie rénale réalisée par exemple dans le bilan d'une infection urinaire fébrile ou encore devant une hématurie. Les données échographiques les plus évocatrices sont le caractère bilatéral de l'atteinte rénale, la présence d'une hyperéchogénicité du parenchyme rénal ainsi que la présence de kystes de petites tailles et situés en périphérie du rein au niveau de la corticale rénale.

Cette maladie est de description récente, et on manque à ce jour de données permettant de mieux connaître l'avenir des enfants diagnostiqués précocement en termes, en particulier, d'évolution de l'atteinte rénale. En effet, une dégradation progressive de la fonction rénale est possible et des cas, rares, d'insuffisance rénale terminale ont été décrits à l'âge pédiatrique. Une surveillance régulière des patients est donc importante à la fois au plan néphrologique mais également au plan de l'équilibre glycémique car les anomalies du facteur de transcription HNF1-β ont initialement été décrites dans une forme particulière de diabète sucré, le diabète MODY - 5 (maturity onset diabetes of the young). Les patients analysés présentaient pour certains d'entre eux des anomalies rénales, ce qui a permis de préciser le cadre de cette nouvelle entité et amener au développement de son diagnostic.

Afin de mieux connaître l'évolution de cette pathologie de description récente, un registre des enfants concernés par cette pathologie a été mis en place et il est proposé aux parents d'enfants porteurs de cette pathologie d'y participer (Pr Vincent Guignon - CHU de Limoges). Le suivi de cette cohorte de patients permettra ainsi de préciser la surveillance nécessaire de ces enfants, à la fois au plan de la fonction rénale mais également des possibles atteintes extra-rénales.

D'autres diagnostics, encore plus rares, de pathologies rénales kystiques peuvent être évoqués en cas d'anomalies évocatrices découvertes sur les échographies rénales anténatales. En général, il existe d'autres anomalies ou signes associés comme c'est le cas dans les différents syndromes malformatifs associés à des reins hyperéchogènes ou à des reins kystiques. Il en est de même en cas de maladies métaboliques associées à des reins kystiques ou hyperéchogènes. •