

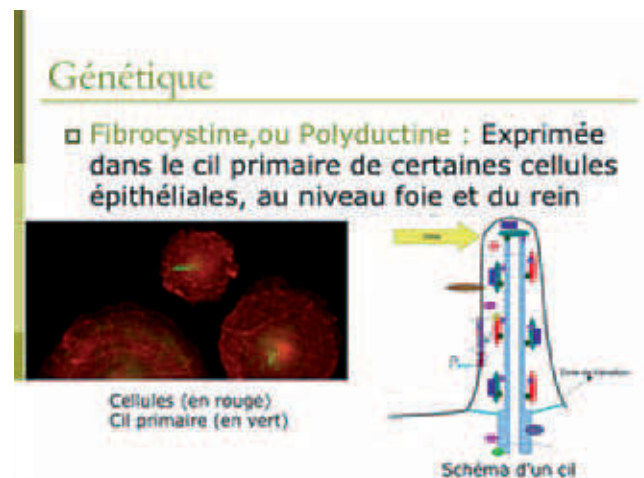
# → POLYKYSTOSE RÉNALE RÉCESSIVE, ACTUALITÉS, PERSPECTIVES Réunion annuelle AIRG-France

. 20 OCTOBRE 2012, NANCY - DOCTEUR CHRISTINE PIETREMENT

**La polykystose rénale récessive (PKR) est une maladie génétique rare qui touche une naissance sur 20 000, atteignant autant les filles que les garçons.**

Cette maladie peut rendre les deux reins et le foie malades. Au niveau des reins la maladie provoque une dilatation de certains tubes microscopiques des reins (les tubes distaux). Ces dilatations peuvent être vues à l'analyse microscopique d'un fragment de rein (biopsie) et se manifestent à l'échographie par une hyperéchogénicité (un aspect uniformément trop blanc des reins), parfois de tout petits kystes sont visibles également à l'échographie, souvent les reins ont également une grande taille.

L'atteinte du foie aboutit à une fibrose (accumulation de tissu inerte, non fonctionnel) hépatique congénitale ou une maladie de Caroli.

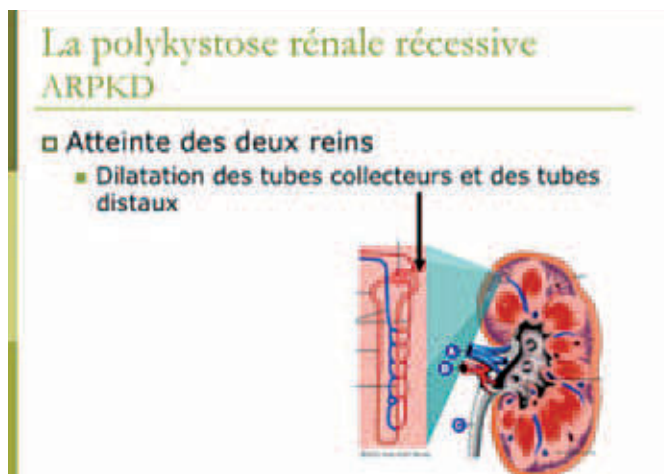


souvent une hépatomégalie (une augmentation de la taille du foie).

Cliniquement on distingue deux grandes types de formes de la maladie. Les premières, les formes à révélation anténatales ou néo-natales sont connues depuis longtemps et classiquement décrites. Elles représentent actuellement 50% des formes connues de PKR. Elles se présentent chez le nouveau-né ou le fœtus par une maladie qui prédomine au niveau des reins. Les reins sont très gros, et fonctionnent mal.

Pendant le grossesse ce dysfonctionnement rénal peut entraîner une diminution de la quantité de liquide amniotique (oligoamnios), normalement produit par les urines du fœtus. La diminution importante de la quantité de liquide dans la cavité utérine ou son absence totale (anamnios) entraînent une anomalie du développement des poumons qui peuvent être à la naissance trop petits (hypoplasie) et être à l'origine d'une insuffisance respiratoire. La maladie peut aussi se révéler à l'âge adulte. Il s'agit des secondes formes.

Elles sont de description plus récentes et leur fréquence est probablement actuellement sous estimée. C'est alors plus souvent la maladie du foie qui est au devant de la scène. La malformation de la plaque ductale est



Ces lésions du foie sont dues à une anomalie de la plaque ductale qui est une zone particulière du tissu hépatique visible au microscope où se trouvent regroupés des canaux biliaires, une division de l'artère hépatique et une division de la veine porte.

Au cours de la PKR, on trouve dans cette zone une dilatation des canaux biliaires et une accumulation de tissu fibreux (accumulation de tissu inerte, non fonctionnel) qui ont pour conséquence une gêne à l'écoulement du sang et de la bile dans le foie.

A l'échographie ces lésions se manifestent par une hyperéchogénicité (un foie qui apparaît trop blanc) et

à l'origine d'une hypertension dans le système porte c'est à dire dans le système veineux qui est autour des organes digestifs.

Cette hypertension portale peut se traduire par l'augmentation de la taille du foie, par une augmentation de la taille de la rate (splénomégalie), par une augmentation de la taille des veines situées autour de l'œsophage (varices œsophagiennes) qui présentent un risque de saignement.

Enfin les voies biliaires intra-hépatiques (c'est-à-dire internes au foie) peuvent s'infecter (cholangite). Entre ces deux types de formes cliniques tous les intermédiaires sont possibles associant une atteinte hépatique (hypertension portale et risque de cholangite) et rénale (insuffisance rénale et souvent hypertension artérielle) plus ou moins sévères. La prise en charge vise à ralentir la progression et éviter les complications de l'insuffisance rénale et à éviter les complications de l'hypertension portale (surtout le saignement des varices œsophagiennes).

Quand la maladie atteint le degré d'insuffisance rénale terminale les patients peuvent bénéficier d'une transplantation rénale, si l'hypertension portale est trop importante ils peuvent recevoir une greffe de foie.

La PKR est due à une anomalie du gène PKHD1.



**Ce gène est à l'origine de la production d'une protéine :** la fibrocystine (ou son autre nom la polyductine).

La fibrocystine/polyductine est produite dans certaines cellules des canaux biliaires et des tubes rénaux et se localise dans le cil primaire de ces cellules. Le cil primaire est une petite excroissance de certaines cellules, il est constitué de nombreuses protéines dont le dysfonctionnement peut entraîner une dilatation des structures constituées par les cellules malades. La transmission de cette maladie se fait sur le mode autosomique (c'est-à-dire que les filles et les garçons sont atteints de la même façon), récessif (les deux allèles du gène, celui venant du père et celui venant de la mère doivent être tous deux mutés pour que le patient soit malade).

Les parents porteurs de l'anomalie sur un seul de leurs allèles ne sont pas malades, théoriquement un quart de leur descendance, ne portant aucun allèle muté, ne sera ni malade ni porteuse du gène muté, la moitié de leur descendance sera porteuse d'un seul allèle muté et donc non malade, enfin un quart de leur descendance aura hérité des deux allèles mutés et sera donc malade. Le gène PKHD1 est un très grand gène, et de très nombreuses mutations de ce gène ont été décrites comme étant responsables de la PKR. Ces mutations peuvent être très différentes d'une famille à l'autre (mutations privées) et se répartissent sur l'ensemble de ce grand gène. Pour toutes ces raisons son étude est longue et compliquée.

Deux grands types de mutations peuvent être distingués. D'une part les mutations tronquantes qui sont des mutations qui aboutissent à la fabrication d'une protéine très différente de la protéine saine. D'autre part les mutations faux sens ou les mutations d'épissage qui aboutissent à la formation d'une protéine plus modérément altérée.

On constate qu'il existe une relation entre le génotype (le type de mutations présentes dans le gène du patient)

et le phénotype (la forme de la maladie qu'il présente cliniquement). En effet, dans les formes à révélation anténatale ou néonatale les patients ont plus souvent deux mutations tronquantes alors que dans les formes se révélant à l'âge adulte on ne trouve jamais deux mutations tronquantes.

Au sein d'une même famille il peut aussi exister des formes cliniques différentes avec des patients présentant une forme néonatale et d'autres présentant une forme se révélant plus tardivement.

L'hypothèse actuelle est que cette variabilité pourrait être due à l'intervention d'autres mutations de gènes codant pour des protéines exprimées également dans le cil primaire (par exemple PKD1, ou PKD2 qui sont les gènes sont impliqués dans la polykystose rénale dominante).

Un diagnostic génétique prénatal est possible permettant éventuellement une interruption de grossesse. D'une part par l'analyse d'un prélèvement de trophoblaste (tissu accroché à l'utérus et dont les cellules ont le

même code génétique que le fœtus) à partir de 11/12 semaines d'aménorrhée (11/12 semaines après la dernière date des règles) ou bien par ponction de liquide amniotique à partir de 13/14 semaines d'aménorrhée en étudiant les cellules présentes dans ce liquide qui ont également le même code génétique que le fœtus.

## Diagnostic génétique pré-natal

### □ Possible à partir :

- d'une biopsie de trophoblaste, dès 11/12 semaines d'aménorrhée



- d'une amniocentèse, 20 ml de liquide amniotique, prélevé dès 13/14 semaines d'aménorrhée



Il est également envisageable de réaliser un diagnostic génétique préimplantatoire par le tri d'embryons fécondés in vitro en analysant une cellule de l'embryon quand il n'est constitué que de 6 à 8 cellules, sans en altérer le développement ultérieur et en implantant ensuite les embryons sains dans la cavité utérine de la future mère.

Des avancées prochaines dans cette maladie sont attendues dans le domaine de la génétique.

Le développement de nouvelles techniques d'analyse génétique (le séquençage à haut débit) va permettre dans les années qui viennent d'accélérer l'étude du gène PKHD1, et d'étudier les gènes qui peuvent être impliqués dans la variabilité intra familiale, ou les familles chez qui on ne trouve qu'un seul allèle muté pour l'instant.

Les essais thérapeutiques qui sont réalisés dans la polykystose rénale dominante, maladie plus fréquente, se manifestant par des dilatations kystiques des tubes rénaux, et qui est aussi liée à une altération de protéines du cil primaire auront très certainement des répercussions sur la prise en charge de patients atteints de PKR. ■



Vue d'un ADN