



POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE RECESSIVE ET RECHERCHE

*Drs Marie-France Gagnadoux et Micheline Lévy
Centre de Référence MARHEA, Hôpital Necker, Paris*

La polykystose rénale autosomique récessive (PKR) est une maladie génétique touchant les reins et le foie. Les anomalies rénales et hépatiques, toujours présentes à la naissance, se manifestent habituellement dès le début de la vie, moins souvent dans l'enfance, exceptionnellement chez l'adulte.

C'est une maladie bien distincte de la polykystose rénale autosomique dominante (PKD), qui, elle, se manifeste habituellement à l'âge adulte et dont la fréquence (1 personne sur 1000) est bien supérieure à celle de la PKR (1 naissance sur 20.000 environ).

Cette relative rareté de la PKR explique pourquoi les projets de recherche sont moins développés et plus difficiles à mettre en œuvre que dans la PKD. Cependant, grâce au développement accéléré des techniques de biologie moléculaire et cellulaire, de l'accroissement des connaissances sur les mécanismes intracellulaires, de la meilleure connaissance des lésions rénales et hépatiques dans les modèles animaux de PKR, les chercheurs ont pu avancer dans la compréhension du mécanisme des lésions observées chez l'homme, et de la diversité des tableaux cliniques.

Gène et protéine

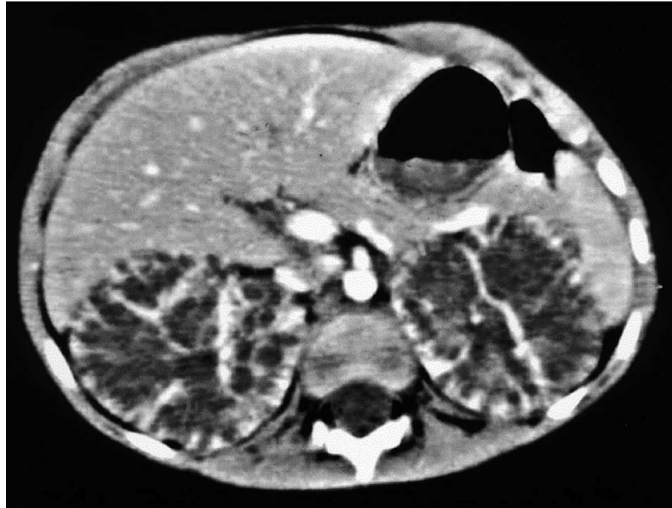
Un seul gène semble en cause, *PKHD1*. Comme son nom l'indique, la PKR se définit par sa transmission récessive autosomique : l'enfant doit avoir reçu 2 copies du gène muté, une de chacun des deux parents, pour que les lésions rénales et hépatiques se développent. Plusieurs enfants peuvent être atteints dans une fratrie. Les parents, eux, ne présentent aucune atteinte.

PKHD1 code pour une protéine, nommée « polyductine » ou « fibrocystine » selon les auteurs. Cette protéine est localisée au niveau du « cil primaire » (sorte d'antenne localisée au sommet de chaque cellule) des cellules des tubules dans les reins et des canaux biliaires dans le foie.

Lésions des reins et du foie

Dans les reins, la PKR est caractérisée par la dilatation kystique de la partie terminale des tubules rénaux, les « tubes collecteurs » conduisant l'urine. Ces kystes donnent à la zone profonde du rein (« médullaire ») un aspect spongieux, et comprimant le tissu rénal, aboutissent progressivement à sa destruction. L'étendue de ces lésions (taille plus ou moins importante des dilatations et/ou pourcentage plus ou moins important des tubes collecteurs concernés) conditionne la gravité de la maladie rénale.

Dans le foie, les lésions sont également d'extension variable. La maladie hépatique est définie par une augmentation du nombre des canaux biliaires dilatés au sein des « espaces portes » (où sont regroupés normalement les canaux biliaires et les vaisseaux sanguins), eux-mêmes élargis par une fibrose. Cette lésion, dénommée « fibrose hépatique congénitale », entraîne un ralentissement de la circulation et une augmentation de la pression sanguine dans la veine porte (« hypertension portale »). Elle provoque une augmentation de la pression dans les veines situées autour de l'œsophage et de l'estomac, dont la rupture est responsable d'hémorragies digestives et une stagnation de la bile dans les canaux biliaires, pouvant être cause d'infection des voies biliaires, la cholangite (ou angiocholite).



Aspects cliniques

L'atteinte rénale

Dans les pays dans lesquels des échographies fœtales sont systématiquement pratiquées pendant la grossesse, la PKR est presque toujours découverte par l'échographie du deuxième trimestre en raison d'une augmentation de taille des reins. Ces gros reins apparaissent plus « denses » que normalement à cause des kystes microscopiques ; on parle de « gros reins hyperéchogènes » ; mais cet aspect peut aussi être dû à d'autres maladies génétiques rénales, et ne permet donc pas à lui seul d'affirmer le diagnostic de PKR avant la naissance, sauf en cas d'antécédent de PKR dans la fratrie.

Dans les formes les plus graves

Ces énormes reins ne fabriquent pas assez d'urine, ce qui entraîne un déficit de liquide amniotique (oligoamnios) ou une absence de liquide amniotique (anamnios), et empêchent le développement des poumons, aboutissent au décès *in utero* ou à la naissance.

Dans les formes moins sévères (1/3 des enfants environ)

L'enfant naît avec de gros reins palpables à l'examen de l'abdomen, et une insuffisance rénale plus ou moins importante.

L'insuffisance rénale va souvent s'améliorer dans les premières années de vie, puis se ré-aggraver progressivement au cours des décennies suivantes, de façon très variable selon les patients : environ 50 % d'entre eux ont besoin de dialyse et/ou transplantation avant l'âge de 20 ans, l'autre moitié ne relevant pendant l'enfance que d'un traitement

« conservateur », diététique et médicamenteux, en particulier anti-hypertenseur. L'hypertension artérielle est en effet fréquente, surtout dans les premières années, et représente la plus grave complication dans la petite enfance.

L'atteinte du foie

Elle est également de gravité variable, mais n'est pas corrélée à la gravité de l'atteinte rénale.

Elle est le plus souvent inapparente dans la première décennie. Plus tard le développement possible d'une hypertension portale entraîne un risque d'hémorragie digestive (en particulier de saignement de varices œsophagiennes), et les canaux biliaires dilatés peuvent être le siège d'infections graves (cholangites). Ces complications sont mieux connues et mieux traitées depuis que le traitement de l'insuffisance rénale permet la survie des patients jusqu'à l'âge adulte.

La variabilité clinique et évolutive

Qu'il s'agisse de l'atteinte rénale ou de l'atteinte hépatique, les symptômes observés, leur gravité et leur évolution varient beaucoup d'un patient à un autre. A l'intérieur d'une même famille, peuvent s'observer un enfant décédé *in utero*, un enfant évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale et un patient présentant une formes modérée et atteignant l'âge adulte.

Cette variabilité des symptômes et de l'évolution reste imparfaitement comprise. C'est actuellement l'un des principaux points d'intérêt des chercheurs.

Progrès thérapeutiques

Les lésions de la PKR apparaissant dès la vie fœtale et étant déjà majeures à la naissance chez la majorité des enfants, aucun traitement ne permet actuellement d'empêcher leur survenue. Seules les conséquences des anomalies rénales et hépatiques peuvent être partiellement palliées :

1. Les progrès de la réanimation respiratoire et rénale dans les premiers jours de la vie permettent actuellement la survie de nourrissons atteints de formes très sévères, autrefois mortelles peu après la naissance.
2. Les traitements efficaces de l'hypertension artérielle ont fait presque disparaître la mortalité précoce des enfants porteurs d'insuffisance rénale modérée. Plusieurs études tendent à montrer que le contrôle effectif et précoce de

l'hypertension artérielle pourrait permettre de retarder la détérioration de la fonction rénale.

3. Lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave au fil des années, le traitement médical « conservateur » de l'insuffisance rénale, puis la dialyse et la transplantation rénale permettent à ces enfants d'atteindre l'âge adulte et de mener une vie normale. Le gène *PKHD1* du rein transplanté étant normal, la maladie ne récidive pas sur le greffon. La maladie étant récessive (les 2 parents devant être porteurs du gène muté), elle ne peut donc affecter les futurs enfants du patient (sauf si le conjoint est également atteint de PKR).
4. En cas d'hypertension portale, un traitement par médicament « bêtabloquant » et la surveillance régulière par fibroscopie gastrique, pour scléroser les « varices œsophagiennes », permet d'éviter les graves hémorragies digestives.
5. Dans de rares situations où coexiste une atteinte majeure du foie et des reins, la réalisation d'une double transplantation foie-rein, simultanée ou successive, peut se discuter, mais nécessite une équipe médico-chirurgicale très expérimentée.

Recherche

La PKR, appelée initialement « polykystose infantile », a été individualisée cliniquement dans les années 1960-70. La localisation du gène responsable, *PKHD1*, sur le chromosome 6, ne date que de 1994. Le gène n'a été identifié qu'en 2002, par deux voies de recherche différentes :

- En 2000, la découverte d'une maladie très proche de la PKR dans une souche de rats de laboratoire (souche PCK) a conduit à l'identification du gène *Pkhd1* du rat, et en 2002 du gène humain homologue *PKHD1* et de sa protéine appelée « fibrocystine ».
- En même temps, une autre équipe identifiait le même gène à partir de l'étude de l'ADN de plusieurs familles atteintes ; la protéine, nommée « polyductine » est analogue à la précédente.

Etude des mutations et corrélations avec l'aspect clinique et l'évolution

Le gène *PKHD1* est un très grand gène, comportant 67 « exons » (les unités codantes du gène), ce qui complique la recherche des mutations, effectuée seulement dans quelques laboratoires de génétique. La collaboration des différents laboratoires dans le monde a permis de rapporter plus de 300 mutations différentes.

La découverte du gène *PKHD1* et la description de ses mutations a rendu possible un

diagnostic génétique prénatal par biologie moléculaire à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée, par biopsie du trophoblaste, à condition bien sûr que la mutation causale ait été préalablement identifiée dans la famille sur un premier enfant atteint.

Le développement récent de nouvelles technologies de « séquençage » des gènes devrait faciliter le diagnostic. Elle permettra de mieux appréhender les relations entre les différents types de mutations et les symptômes observés (« corrélations génotype-phénotype »).

Des informations cliniques et génétiques sont actuellement recueillies sur plusieurs centaines de patients par plusieurs groupes de recherche en Europe et aux Etats-Unis. Diverses études ont montré que la sévérité de la maladie dépendait du type de la mutation, et non de sa place à l'intérieur du gène :

- Lorsque l'enfant a hérité de chacun de ses parents une mutation dite « tronquante », c'est-à-dire conduisant à une protéine trop courte, inactive ou absente, il présente presque toujours une maladie très sévère.
- Lorsqu'au moins 1 des 2 mutations est dite « faux-sens », conduisant à une protéine dont la fonction est altérée, la maladie est habituellement plus modérée, compatible avec une survie post-natale ; cependant certains enfants présentent une forme très sévère.

En outre, la gravité de la maladie n'est pas toujours la même chez les patients porteurs de la même mutation, parfois même à l'intérieur d'une famille. Aussi serait-il imprudent d'utiliser ces critères génétiques (rarement disponibles en pratique) pour porter un pronostic avant la naissance et décider ou non d'une interruption de grossesse.

Recherches actuelles

Les mécanismes pouvant expliquer ces discordances font l'objet d'études collaboratives portant sur de grandes séries de patients, grâce à des bases de données internationales.

Pour expliquer ces situations, les chercheurs évoquent plusieurs hypothèses :

- le rôle de gènes « modificateurs »
- l'association de mutations du gène *PKHD1* à des mutations d'un gène de la PKD (*PKD1* ou *PKD2*)
- et surtout la production par le gène *PKHD1* muté de différents « transcrits » dont certains gardent une activité partielle.

La recherche génétique a aussi permis de comprendre la maladie hépatique associée à

l'atteinte rénale, et en particulier de rattacher à la PKR une maladie hépatique appelée « fibrose hépatique congénitale » survenant chez un adulte dont l'atteinte rénale est inapparente.

Rôle de la fibrocystine ?

La protéine est située dans le « cil primaire » des cellules épithéliales des tubules rénaux et des canaux biliaires. Cette structure, analogue à un fin cheveu, intervient dans la formation et l'élongation des tubes suivant un axe donné, et son dysfonctionnement expliquerait leur dilatation anormale.

La fibrocystine interagirait avec la polycystine-2, produit du gène *PKD2* (l'un des deux gènes de la PKD) et régulerait son activité de « canal calcium », permettant l'entrée du calcium dans les cellules du tubule rénal ou du canal biliaire.

On sait maintenant que d'autres protéines différentes et spécialisées sont également localisées au niveau du cil primaire, que leurs interactions sont responsables du bon fonctionnement des cellules et que leur dysfonctionnement est responsable d'un groupe hétérogène de pathologies touchant un grand nombre d'organes (« ciliopathies »). Les études actuelles de ces ciliopathies, en particulier la PKD, permettent d'avancer dans la compréhension de la PKR.

Perspectives thérapeutiques

L'étude de modèles animaux de PKR a montré que, chez le rat PCK (muté pour le gène *Pkhd1*), l'accumulation d'« AMP cyclique » (molécule transmettant l'information entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule) résultant du déficit en calcium intracellulaire était responsable de la formation des kystes.

Le début de compréhension du mécanisme lésionnel permet d'envisager à terme des essais thérapeutiques visant au moins à ralentir le développement des kystes ; mais jusqu'ici seule la polykystose dominante (PKD), beaucoup plus fréquente et d'évolution plus lente, paraît accessible à des tentatives thérapeutiques.

Alors que dans la PKD différentes approches thérapeutiques menées récemment ont permis d'étudier le rôle de plusieurs molécules (par exemple mTOR, ou les antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine), de tels essais sont encore balbutiants dans la PKR et l'application de ces recherches au traitement des enfants atteints de PKR paraît encore lointaine.