



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



MISE AU POINT

La génétique des polykystoses rénaux : mise au point et conseil génétique

Polycystic kidney diseases: molecular genetics and counselling

James Lespinasse ^{a,b,*}, Jacques Fourcade ^c, Franz Schir ^d

^a Division de génétique médicale, hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

^b Laboratoire de génétique chromosomique, centre hospitalier général, BP 1125, 73011 Chambéry cedex, France

^c Service de néphrologie, centre hospitalier général, 73011 Chambéry cedex, France

^d Département d'imagerie, hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Reçu le 20 avril 2004 ; accepté le 14 mars 2006

MOTS CLÉS

Polykystose rénale
autosomique ;
Dominant ;
PKD1 ;
PKD2 ;
Récessif ;
PKHD1

Résumé La *polykystose rénale autosomique dominante* (ADPKD) est une maladie génétique survenant chez un nouveau-né sur 1000 faisant de cette affection la forme héréditaire la plus fréquente d'atteinte rénale et représente jusqu'à 10 % des causes totales d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). La *polykystose rénale autosomique récessive* (ARPKD) (1/20 000 à 1/40 000 cas) est rare. Elle se caractérise par l'association de kystes rénaux et d'une dysgénésie biliaire. Elle représente une cause importante de morbidité chez le nouveau-né et dans la petite enfance. Les symptômes de l'ARPKD peuvent débuter avant la naissance mais la maladie peut se révéler plus tardivement. Le mode de transmission génétique est différent : l'ADPKD résulte de la mutation de deux gènes, *PKD1* (*polycystic kidney disease 1*) et *PKD2* (*polycystic kidney disease 2*), situés respectivement sur les chromosomes 16 et 4. Dans l'ARPKD, les parents qui n'ont pas la maladie peuvent avoir un enfant atteint à la condition qu'ils transmettent tous les deux le gène muté *PKHD1* (*polycystic kidney and hepatic disease 1*). Le gène est localisé sur le chromosome 6. Le conseil génétique est particulièrement indiqué dans les familles où la maladie rénale a débuté précocement. Il permet ainsi de réaliser l'enquête familiale et de décrire le mode de transmission, de dépister d'éventuels facteurs de mauvais pronostics, d'informer des complications de la polykystose rénale et d'expliquer les possibilités thérapeutiques actuelles.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Abréviations : PKD, polycystic kidney disease ; PKHD, polycystic kidney and hepatic disease ; ADPKD, polykystose rénale autosomique dominante ; ARPKD, polykystose rénale autosomique récessive.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : james.lespinasse@ch-chambery.rss.fr (J. Lespinasse).

KEYWORDS

Autosomal polycystic kidney diseases;
Dominant;
PKD1;
PKD2;
Recessive;
PKHD1

Abstract Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) affects 1 newborn in 400 to 1000 making it the most common inherited form of genetic kidney disease and an important cause of medical morbidity and account for about 10% of end-stage renal disease. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare (1/20,000 to 1/40,000) inherited disease in children characterized by the association of dilation of collecting ducts and biliary dysgenesis. The clinical spectrum is variable but it represents an important cause of renal and liver-related morbidity and mortality in neonates and infancy. Symptoms of autosomal recessive PKD can begin before birth. ARPKD is genetically different from ADPKD. Parents who do not have the disease can have a child with the disease if both parents carry the abnormal gene and both pass the gene to their baby. Recently important advances in understanding the molecular basis of ADPKD (i.e. ADPKD1 and ADPKD2) and autosomal recessive PKD (i.e. PKHD1) have been done and are reported here. Genetic counselling is particularly advised in early onset disease families. It permits to determine the type of transmission, to describe the course and the major complications of the disease and to explain current therapeutics possibilities.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

Ces dernières années, la connaissance des maladies rénales à hérédité mendélienne ou maladies monogéniques a été bouleversée par la génétique et la compréhension des bases moléculaires. L'identification des gènes impliqués, *PKD1* et *PKD2* (polykystose rénale de transmission autosomique dominante), *PKHD1* (polykystose rénale de transmission autosomique récessive), et des protéines tronquées modifient les approches diagnostiques et la prise en charge médicale des familles.

La polykystose rénale autosomique dominante [MIM 601313] [MIM 173900] ou ADPKD

Dans la population générale, la forme dominante de la polykystose rénale autosomique affecte 1 sur 400 à 1000 nouveau-nés : Cela en fait la forme héréditaire la plus fréquente d'insuffisance rénale d'origine génétique (90 % de tous les cas de polykystose rénale) et une importante cause de morbidité (10 % de la population des dialysés chroniques a une insuffisance rénale terminale en rapport avec une ADPKD). Le défaut de base est la formation de kystes tout au long des tubules rénaux.

Cliniquement de multiples complications peuvent survenir pendant l'évolution de la maladie. Les complications rénales sont les conséquences des anomalies structurales : l'HTA présente dans 74 % des cas environ est la plus fréquente [1]. Elle précède l'IRC et sa prévalence est corrélée au nombre et au volume des kystes rénaux [2]. Les douleurs (60 % des cas) sont causées par le volume des kystes rénaux et hépatiques [3]. La fréquence des hémorragies intrakystiques n'est pas précisément connue mais semble importante [4] et 50 % des patients ont des épisodes d'hématurie macroscopique et microscopique [3]. Les lithiases sont présentes chez 20 % des patients [3]. Les épisodes infectieux urinaires de type pyélonéphrite ou infection intrakystique émaillent souvent l'évolution de la maladie. Dans la forme évoluée l'abondance et la dissémination des kystes dans tout le parenchyme rénal signent la maladie et rendent compte de la néphromégalie qui est constante. Le débit de filtration glomérulaire est inversement corrélé au volume des kystes et des reins [5].

Les localisations kystiques extrarénales regroupent des kystes hépatiques dans 73 % des cas, pancréatiques 10 %, mais aussi spléniques [4]. L'atteinte valvulaire cardiaque est fréquente : 26 % de prolapsus valvulaire mitral et insuffisance mitrale grade 2 à 3 dans 13 % des cas [6]. Les anévrysmes cérébraux intracrâniens asymptomatiques existent chez 4 à 10 % des polykystiques, sont multiples dans 30 % des cas et sont retrouvés parmi les ascendants dans 50 % des cas [7]. L'incidence de l'IRCT est variable selon l'âge et le gène muté, de 53 ans en moyenne dans les familles *PKD1* à 69 ans pour *PKD2* [8]. Elle est plus tardive chez les femmes, chez les patients dont la maladie polykystique ou l'hypertension ont été découvertes respectivement après 30 et 35 ans (Tableau 1).

Le diagnostic repose sur l'imagerie et la génétique moléculaire. Les critères de diagnostic échographiques dans une famille atteinte sont pour *PKD1* [9] :

- deux kystes uni- ou bilatéraux chez un sujet de moins de 30 ans ;
- deux kystes dans les deux reins chez un sujet entre 30 et 59 ans ;
- quatre kystes au moins dans chaque rein après 60 ans.

La sensibilité du scanner et de l'IRM est supérieure à celle de l'échographie pour le dépistage des petits kystes (< 1 cm) et le diagnostic des complications intrakystiques. Les kystes apparaissent à un âge très variable, ils augmentent de taille progressivement et ne sont visibles en échographie qu'à partir de dix ans dans 50 % des cas environ et sont constants dès l'âge de 30 ans. Avant la naissance, il est exceptionnel de visualiser les kystes en échographie. L'apparition des kystes est plus tardive dans le cas de *PKD2*. Une échographie normale à 30 ans exclut la possibilité de polykystose pour un sujet *PKD1* mais pas pour *PKD2* [10]. Dans le cas de *PKD2* avant 30 ans une analyse de liaison est recommandée [11].

L'ADPKD se transmet selon un mode dominant. Habituellement, au moins un des deux parents doit avoir la maladie pour qu'un enfant en hérite, et le risque pour la fratrie ou

Tableau 1 Critères cliniques de la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD) et de la polykystose rénale autosomique récessive (ARPKD)

	ADPKD	ARPKD
Insuffisance rénale chronique nécessitant la dialyse ou la transplantation	10 % des IRCT 20-25 % à 50 ans 40-50 % à 60 ans 50-70 % à 70 ans	Beaucoup plus rare 14 % à cinq ans 29 % à dix ans 58 % à 20 ans
Hypertension artérielle	75 %	75 %
Foie	Kystes hépatiques 73 % 10 % à 30 ans 40 % à 60 ans Fréquence augmente avec l'âge et le sexe féminin	Fibrose hépatique 100 % Hypertension portale 44 %
Anévrismes cérébraux intracrâniens	10 % à 60 ans l'incidence est corrélée à l'âge et à l'histoire familiale : dépistage proposé en cas d'antécédent personnel ou familial	-
Valvulopathies cardiaques	PVM 26 %-IM 13 %	-
Hernies inguinales-ombilicales	+	-

la descendance d'hériter de la mutation est de 50 %. Cependant, dans 10 % des familles d'ADPKD, la mutation survient de novo. Aucun cas de mosaïcisme germlinal n'a jamais été rapporté.

Les bases moléculaires du diagnostic génétique reposent principalement sur la mise en évidence de la mutation germinale soit du gène *PKD1* (80 à 85 % des cas), soit du gène *PKD2* (environ les 10 à 15 % restants). On ne connaît pas d'autre désordre génétique associé aux mutations de *PKD1* et *PKD2*. Cependant, un syndrome des gènes contigus a été noté, dans lequel *PKD1* et un des deux gènes de la sclérose tubéreuse de Bourneville qui lui est adjacent, *TSC2*, sont délétés expliquant la coexistence des deux pathologies au sein d'une même famille [12,13].

Historiquement, le gène *PKD1* est identifié en 1994 [12], sa structure complète et ses protéines sont séquencées en 1995 [14] et le gène *PKD2* est cloné en 1996 [15]. La pathogénie moléculaire génétique repose principalement sur ces deux loci. Les loci de *PKD1* et *PKD2* sont localisés respectivement en 16p13.3 et 4q13.23.

PKD1 code pour un transcrite de 14 kilobases (kb) et comporte 46 exons [16]. La région génomique pour laquelle *PKD1* code, a subi une duplication complexe, faisant que plusieurs copies répétées du gène se retrouvent présentes ailleurs, comme des pseudogènes sur le chromosome 16 [12]. La ressemblance entre ces pseudogènes et *PKD1* a compliqué la mise au point des tests de génétique moléculaire. Par ailleurs, *PKD1* se caractérise par une extrême variabilité allélique [17,18]. Les mutations sont dispersées tout le long du gène et la majorité des mutations aboutit à la synthèse d'une protéine tronquée [19]. Environ 150 mutations différentes de *PKD1* ont déjà été décrites. Le produit génétique de *PKD1*, appelé polycystine 1, est une glycoprotéine de 4302 acides aminés. Il s'agit d'une protéine transmembranaire comportant une large portion extracellulaire et une courte extrémité C-terminale cytoplasmique. Elle est localisée au niveau des jonctions intercellulaires, à l'interface cellule-matrice et au niveau du cil de la cellule tubulaire [20]. La fonction précise de polycystine 1 n'est pas parfaitement connue mais elle intervient dans la transcription des signaux entre cellules et

matrice. La polycystine 1 est exprimée dans l'épithélium des tubules rénaux en cours de maturation, et dans les cellules épithéliales de plusieurs autres organes : canalicules hépatiques, biliaires et pancréatiques [21,22]. Cette expression est également retrouvée dans des tissus adultes, tels que les tissus mous, le squelette, et le muscle cardiaque, les cellules endothéliales des gros vaisseaux ainsi qu'à haute dose dans le cerveau au niveau des astrocytes, suggérant que la polycystine 1 puisse avoir un rôle direct dans plusieurs des manifestations extrarénales de la maladie.

PKD2 code pour un transcrite de 5 kb et est divisé en 15 exons [23]. *PKD2* est également caractérisé par son extrême variabilité allélique [24]. Les mutations possibles sont également répandues tout le long du gène et la majorité d'entre elles conduisent à tronquer le produit protéique, par inactivation de l'allèle. Environ 50 mutations différentes de *PKD2* ont été décrites [25]. Le produit génétique de *PKD2*, appelé polycystine 2, pourrait agir comme un canal permettant l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule [26]. Les polycystines pourraient fonctionner conjointement comme un microcapteur de la pression des fluides à l'intérieur des tubules et transmettraient les variations à la cellule tubulaire. C'est la perte de ces capteurs ciliaires qui serait responsable de la formation des kystes [27]. Le défaut de base dans l'ADPKD pourrait consister en une aberration de la régulation des flux transcellulaires du Ca^{2+} [26,28,29]. De plus, on retrouve dans la polykystose rénale une fuite tubulaire de calcium, signant le mécanisme [30]. L'expression de polycystine 2 est la même que celle de polycystine 1.

La mise en évidence des mutations est possible en biologie moléculaire. Mais la grande taille et la complexité de *PKD1* et *PKD2*, tout comme leur hétérogénéité allélique, alourdissent considérablement la réalisation de ces tests pour identifier les événements mutationnels. On recourt dès lors préalablement, si possible, à une analyse de liaison génétique pour identifier le gène responsable. La recherche de la mutation sur la totalité du gène *PKD1* ou *PKD2* est donc désormais possible [18,19,24].

Le taux de détection de la mutation est de 50 à 75 % pour *PKD1* et 75 % pour *PKD2* [31]. La perte de l'hétérozygotie a été suspectée par le manque d'haplotype normal pour un grand nombre de kystes. *PKD1* pourrait dès lors être une mutation récessive au niveau de la cellule tubulaire rénale. Des études par hybridation génomique comparative ont permis de mettre en évidence des aberrations cytogénétiques moléculaires ubiquitaires de façon prépondérante sur les régions chromosomiques 1p, 3q, 4q, 9q, 16p, 19 et 22q. L'analyse de cette absence d'hétérozygotisme montre qu'il est retrouvé à plus haute fréquence sur le 1p35-36 et 16p13.3, 19p13, et 22q11 des reins polykystiques. Ces résultats indiquent que les régions chromosomiques délétées peuvent contenir des gènes importants dans l'initiation et la progression de l'ADPKD [32].

Il est possible d'établir des corrélations génotype-phénotype. Il existe une association entre la sévérité de la maladie rénale et le gène muté. Dans le cas de *PKD2* la maladie a un début plus tardif et évolue plus lentement vers l'IRCT [8]. Les mutations de *PKD1* sont plutôt rencontrées dans les atteintes sévères du sujet jeune [8,11,25]. Les manifestations extrarénales de l'ADPKD sont observées aussi bien dans la forme *PKD1* que *PKD2*. Pour mémoire, une forme génétique distincte de polykystose hépatique à transmission autosomique dominante sans atteinte rénale a été identifiée comme étant en relation avec une atteinte localisée sur le chromosome 19 [33]. Il n'y a pas de relation évidente entre l'expression phénotypique de la maladie, le type de mutation et la position de cette mutation au sein du gène. Cependant, la position de la mutation *PKD1* chez certains patients peut donner lieu à des différences phénotypiques interfamiliales [34] et est corrélée à l'âge de l'IRCT [18]. La variabilité considérable de phénotype parmi les membres d'une même famille fait supposer le rôle de certains facteurs génétiques ou environnementaux [25]. L'influence de gènes modificateurs expliquant les différences d'évolution de l'IRC au sein d'une même famille a été suggérée [35].

Le test prénatal est en théorie possible si la mutation a été identifiée chez un des membres affectés de la famille, ou bien si la liaison génétique a été clairement établie dans la famille. Les demandes de diagnostic prénatal sont inhabituelles et difficilement justifiables sur le plan de l'éthique médicale, la maladie débutant à l'âge adulte et n'affectant pas l'intelligence. L'ADN peut être extrait des cellules fœtales par prélèvement de villosités chorionales à 10-12 semaines d'aménorrhée (SA) ou par amniocentèse à 15-18 SA. Les centres de génétique considèrent que le test prénatal est une décision parentale, après conseil génétique, dans les familles où il y a eu cas de mortalité périnatale ou en cas de « gros reins » pendant l'enfance. Une enquête américaine remontant à 1990 révèle que 4 à 8 % des membres d'une famille de l'ADPKD décideraient d'interrompre la grossesse si le fœtus était porteur de la maladie [36].

Le diagnostic moléculaire chez l'adulte ou l'enfant asymptomatique mais à haut risque est possible. Un consensus médical conforté par la législation française existe, considérant qu'un enfant asymptomatique ne nécessite pas de test présymptomatique pour une maladie débutant à l'âge adulte dont il est porteur potentiel et pour laquelle le bénéfice du diagnostic prédictif est considéré comme

nul. Cependant, il semble intéressant en cas de forme infantile car le risque de récurrence est d'un sur deux dans la fratrie. De nos jours l'imagerie rénale doit être considérée comme le premier moyen de rechercher l'ADPKD. Le test moléculaire génétique à visée diagnostique doit être considéré seulement si les résultats de l'imagerie sont équivoques, ou bien si un diagnostic précis est indispensable chez un enfant ou une jeune personne (par exemple avant un éventuel don d'organe pour greffe). La principale raison allant contre le diagnostic moléculaire chez l'enfant est que cela le prive du choix *de savoir ou de ne pas savoir*. Les adultes asymptomatiques membres d'une famille à risque peuvent néanmoins demander le test de laboratoire dans le but de prendre une décision personnelle. Le moment idéal pour la détermination du risque génétique d'un enfant à venir semble être *avant* la grossesse.

La polykystose rénale autosomique récessive [263200] ou ARPKD

Sur le plan épidémiologique, l'ARPKD est une maladie rénale infantile héréditaire rare, touchant un sur 20 000 à 40 000 nouveau-nés. Elle est caractérisée par la dilatation des tubes collecteurs rénaux et par une dysgénésie biliaire associant : la présence de multiples canaux biliaires dilatés au sein d'une fibrose portale et interlobulaire et d'une réduction du calibre des branches distales de la veine porte pouvant évoluer vers l'hypertension portale. La fréquence de l'hypertension portale et la dilatation des canaux biliaires augmenteraient avec l'âge et seraient corrélées à la sévérité de l'atteinte rénale [37,38]. La diffusion plus ou moins importante des lésions selon les cas explique la gravité variable de la maladie. La mortalité est de 15 % à un an et le pronostic est meilleur pour les enfants qui ont passé le cap du premier mois de vie (82 % de survie à dix ans) [38]. La présentation classique, un tiers des cas [38], reste la découverte de deux gros reins palpables pendant la période néonatale associée à un gros foie, un tableau de détresse respiratoire, une hypertension sévère et des infections urinaires [39]. L'IRC est détectée à un âge moyen de quatre ans et la survie rénale est de 86, 71 et 42 % à 5, 10 et 20 ans respectivement [38]. Trois patients sur quatre sont hypertendus [38] et l'apparition de l'HTA serait bien corrélée au niveau fonctionnel rénal [40]. La fibrose hépatique serait mise en évidence dans 46 % des cas et parfois compliquée d'hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes mais il n'y a généralement pas d'insuffisance hépatocellulaire associée [39]. L'atteinte hépatique progresse plus rapidement chez les femmes [39]. Des cas de cholangites récidivantes et de cholangiocarcinomes ont même été rapportés chez l'adulte [37].

Les aspects échographiques de l'ARPKD sont variables avec l'âge de découverte : l'échographie anténatale peut permettre la découverte de gros reins hyperéchogènes, avec éventuellement un oligoamnios (signant l'insuffisance rénale et donc l'absence de production suffisante d'urine fœtale) et une hypoplasie pulmonaire dans les formes sévères. Dans les formes modérées, deux gros reins hyperéchogènes et un liquide amniotique en quantité subnormale, ou encore l'absence de point d'appel anténatal et la décou-

Tableau 2 Génétique moléculaire de la ADPKD et de la ARPKD

	<i>PKD1</i> [MIM 601313]	<i>PKD2</i> [MIM 173910]	<i>PKHD1</i> [MIM 263200]
Locus	16p13.3	4q13.23	6p21.1-p12
Protéine	Polycystine 1	Polycystine 2	Fibrocystine (polyductine)
Transcrit	14,5 kb	5 kb	470 kb
Acides aminés	4304	968	4074
Exons	46	15	86
Mutations identifiées	150	50	29
Pourcentage de mutation par rapport au nombre total de cas	80-85 % des ADPKD	10-15 % des ADPKD	
Taux de dépistage de la mutation	50-75 %	75 %	40-77 %

verte de deux gros reins hyperéchogènes à la naissance. Plus tardivement l'échographie met en évidence deux reins de taille augmentée dans 92 % des cas [38], porteurs de multiples petits kystes avec hyperéchogénicité corticale et perte de la différenciation corticomédullaire [41]. Des signes d'atteinte hépatique peuvent coexister : fibrose hépatique plus ou moins hypertension portale et parfois une dilatation importante des canaux biliaires intrahépatiques (maladie de Caroli) [41].

Le diagnostic repose sur l'existence d'une histoire familiale compatible avec une transmission autosomique récessive confirmée par l'absence de kystes rénaux chez les deux parents et l'existence d'une atteinte hépatique typique ce qui n'exclut pas une ADPKD par mutation de novo ou une paternité illégitime. La consanguinité parentale est un argument supplémentaire s'ils n'ont pas de kystes. En cas de doute une biopsie hépatique sera proposée.

La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. Les parents n'ayant pas la maladie peuvent la transmettre à leur descendance à la condition que tous les deux portent le gène anormal et que tous les deux le transmettent à leur enfant.

La fratrie d'un cas initial a 25 % de probabilité d'hériter à la fois de l'allèle responsable de la maladie et de l'affection, 50 % de probabilité d'être porteur de l'allèle responsable de la maladie et 25 % de probabilité de n'hériter ni de l'allèle responsable de la maladie ni d'être porteur de la maladie.

Les bases moléculaires du défaut génétique sont différentes de celui causant l'ADPKD. Le gène *polycystic kidney and hepatic disease 1* ou *PKHD1* a été récemment identifié. Il a été complètement caractérisé en 2002, localisé sur le chromosome 6p21.1-p12. [19,42]. Il code pour une protéine de plus de 469 kb. Il contient 86 exons codants. Chez les enfants affectés, de multiples mutations différentes peuvent se retrouver le long du gène. Le produit génétique appelé fibrocystine (ou polyductine) est une grosse protéine, possédant des propriétés réceptrices communes avec les récepteurs des facteurs de croissance hépatocytaire. Cette protéine appartient à une « superfamille » protéique impliquée dans la prolifération et la régulation cellulaire, ainsi que dans l'adhésion et la répulsion cellulaire. Elle est exprimée au niveau du cytoplasme, de la membrane apicale et du cil de la cellule du tube collecteur distal et serait impliquée comme les polycystines dans la fonction ciliaire [43]. La fréquence des hétérozygotes pour des mutations du gène *PKHD1* dans la population générale est estimée à 1/70 [44].

Tous les enfants porteurs d'un phénotype typique d'une ARPKD ayant été étudiés par analyse de liaison ont un locus commun localisé à une région de 13 centimorgans du chromosome 6p21-cen sans hétérogénéité évidente [45,46]. Cependant, un test ADN (séquençage direct de tous les exons et de la région promotrice du gène *PKHD1*) n'est pas encore aisément disponible. Le test moléculaire par analyse de liaison est disponible pour les membres d'une famille informative dans laquelle un enfant portant la maladie a préalablement été identifié. Les corrélations génotype-phénotype n'ont pas encore été formellement déterminées. Une même mutation peut être responsable de phénotypes différents au sein d'une fratrie [37] (Tableau 2).

Le test prénatal pour une grossesse comportant 25 % de risque est disponible par analyse de liaison mais seulement pour les couples ayant préalablement eu un enfant touché par la maladie, et pour lesquels une étude préalable familiale a permis d'identifier un marqueur informatif au cours de l'analyse de liaison (notion de famille informative). Dans les familles informatives pour l'ARPKD, l'ADN fœtal à analyser pourra être extrait d'un tissu obtenu par prélèvement d'une villosité chorale à 10-12 SA ou par amniocentèse à 15-18 SA. Le diagnostic peut être fait dans 95 % des cas. Si la mutation est connue, l'étude directe est alors possible.

Il n'existe pas de résultat disponible sur la sensibilité et la spécificité diagnostique de l'échographie prénatale dans le diagnostic de l'ARPKD en cas de grossesse avec risque de 25 %.

En cas de reins augmentés de taille et suspects d'être polykystiques (notamment en cas d'aspect hyperéchogène diffus) une échographie fœtale détaillée doit être réalisée à la recherche de signes évoquant une aberration chromosomique ou d'autres malformations associées. En effet, de nombreux syndromes polymalformatifs incluent la présence de reins kystiques. Par ailleurs, une échographie rénale parentale doit être réalisée en cas de fœtus avec suspicion d'ARPKD afin d'éliminer d'abord une ADPKD.

Conclusion

Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes moléculaires et des anomalies génétiques à l'origine des deux grands types de maladie polykystique rénale, le diagnostic génétique reste rarement pratiqué dans le cas de *PKD1* et *PKD2*. Dans le cas de l'ARPKD, le diagnostic prénatal doit être systématiquement discuté si la famille est informative compte tenu du pronostic redoutable de cette affection.

Références

- [1] Ridao N, Luno J, Garcia de Vinuesa S, Gomez F, Tejedor A, Valderrabano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):70-3.
- [2] Seeman T, Dusek J, Vondrichova H, Kyncl M, John U, Misselwitz J, et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit* 2003;8(3):107-10.
- [3] Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329(5):332-42.
- [4] Mosetti MA, Leonardou P, Motohara T, Kanematsu M, Armao D, Semelka RC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: MR imaging evaluation using current techniques. *J Magn Reson Imaging* 2003;18(2):210-5.
- [5] Chapman AB, Guay-woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al., Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64(3):1035-45.
- [6] Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1208-16.
- [7] Sessa A, Ghiggeri GM, Turco AE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and genetic aspects. *J Nephrol* 1997;10(6):295-310.
- [8] Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggat-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353(9147):103-7.
- [9] Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343(8901):824-7.
- [10] Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K, Eleftheriou A, Koptides M, Nicolaou A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2):205-11.
- [11] Nicolau C, Torra R, Badenas C, Vilana R, Bianchi L, Gilabert R, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999;213(1):273-6.
- [12] European Polycystic Kidney Disease Consortium. The *polycystic kidney disease 1* gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994;77:881-94.
- [13] Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the *polycystic kidney disease 1* gene. *Am J Hum Genet* 1997;61(4):843-51.
- [14] International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the *PKD1* gene and its protein. *Cell* 1995;81:289-98.
- [15] Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. *PKD2*, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339-42.
- [16] Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The *polycystic kidney disease 1* (*PKD1*) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995;10:151-61.
- [17] Rossetti S, Strmecki L, Gamble V, Burton S, Sneddon V, Peral B, et al. Mutation analysis of the entire *PKD1* gene: genetic and diagnostic implications. *Am J Hum Genet* 2001;68:46-63.
- [18] Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millan JL, Zerres K, et al. The position of the *polycystic kidney disease 1* (*PKD1*) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1230-7.
- [19] Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, et al. *PKHD1*, the *polycystic kidney and hepatic disease 1* gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1305-17.
- [20] Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:151-64.
- [21] Hayashi T, Mochizuki T, Reynolds DM, Wu G, Cai Y, Somlo S. Characterization of the exon structure of the *polycystic kidney disease 2* gene (*PKD2*). *Genomics* 1997;44:131-6.
- [22] Huan Y, van Adelsberg J. Polycystin-1, the *PKD1* gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest* 1999;104:1459-68.
- [23] Wilson PD, Geng L, Li X, Burrow CR. The *PKD1* gene product, "polycystin-1", is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha-2-beta-1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. *Lab Invest* 1999;79:1311-23.
- [24] Veldhuisen B, Saris JJ, de Haij S, Hayashi T, Reynolds DM, Mochizuki T, et al. A spectrum of mutations in the second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease (*PKD2*). *Am J Hum Genet* 1997;61:547-55.
- [25] Magistroni R, He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P, et al. Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1164-74.
- [26] Anyatonwu GI, Ehrlich BE. Calcium signalling and polycystin-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322(4):1364-73.
- [27] Delmas P. Polycystins: from mechanosensation to gene regulation. *Cell* 2004;23(118(2)):145-8.
- [28] Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Bhunia AK, Piontek K, Tsiokas L, et al. Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature* 2000;408:990-4.
- [29] Vassilev PM, Guo L, Chen XZ, Segal Y, Peng JB, Basora N, et al. Polycystin-2 is a novel cation channel implicated in defective intracellular Ca^{2+} homeostasis in polycystic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;282:341-50.
- [30] Koulen P, Cai Y, Geng L, Maeda Y, Nishimura S, Witzgall R, Ehrlich BE, Somlo S. Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nat Cell Biol* 2002;4(3):191-7.
- [31] Watnick RS, Herring SC, Palmer 3rd AG, Gottesman ME. The carboxyl terminus of phage HK022 Nun includes a novel zinc-binding motif and a tryptophan required for transcription termination. *Genes Dev* 2000;15(14,6):731-9.
- [32] Gogusev J, Murakami I, Doussau M, Telvi L, Stojkoski A, Lesavre P, Droz D. Molecular cytogenetic aberrations in autosomal dominant polycystic kidney disease tissue. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):359-66.
- [33] Reynolds DM, Falk CT, Li A, King BF, Kamath PS, Huston 3rd J, et al. Identification of a locus for autosomal dominant polycystic liver disease, on chromosome 19p13.2-13.1. *Am J Hum Genet* 2000;67:1598-604.
- [34] Rossetti S, Chauveau D, Walker D, Saggat-Malik A, Winearls CG, Torres VE, et al. A complete mutation screen of the *ADPKD* genes by DHPLC. *Kidney Int* 2002;61(5):1588-99.
- [35] Persu A, Duyme M, Pirson Y, Lens XM, Messiaen T, Breuning MH, et al. Comparison between siblings and twins supports a role for modifier genes in ADPKD. *Kidney Int* 2004;66(6):2132-6.
- [36] Sujansky E, Kreutzer SB, Johnson AM, Lezotte DC, Schrier RW, Gabow PA, et al. Attitudes of at-risk and affected individuals

- regarding presymptomatic testing for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med Genet* 1990;35:510-5.
- [37] Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, Pirson Y, Grunfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(8):1648-52.
 - [38] Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kupper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. members of the APN. Clinical consequences of *PKHD1* mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005;67(3):829-48.
 - [39] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Senderek J, Eggermann T, Bergmann C. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Nephrol* 2003;16:453-8.
 - [40] Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1072-80.
 - [41] Nicolau C, Torra R, Badenas C, Perez L, Oliver JA, Darnell A, Bru C. Sonographic pattern of recessive polycystic kidney disease in young adults. Differences from the dominant form. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(9):1373-8.
 - [42] Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002;30:259-69.
 - [43] Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, Silva AM, Watkins ML, Da Silva AM, Somlo S, et al. Polyductin, the *PKHD1* gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium and cytoplasm. *Kidney Int* 2004;66(4):1345-55.
 - [44] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, Nephrology. Acta Paediatr* 1996;85:437-45.
 - [45] Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD, Avner ED, Germino GG, Guillot AP, et al. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counselling. *Am J Hum Genet* 1995;56(5):1101-7.
 - [46] Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkila P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998;76:137-44.