

Formes prénatales ou précoces de polykystose autosomique dominante



Laurence Heidet

Centre de Référence des Maladies Rénales Héritaires de
l'Enfant et de l'Adulte.

Service de Néphrologie Pédiatrique
Necker-Enfants Malades

Polykystose rénale autosomique dominante

maladie fréquente (1/500- 1/1000)

exprimant habituellement chez l'adulte

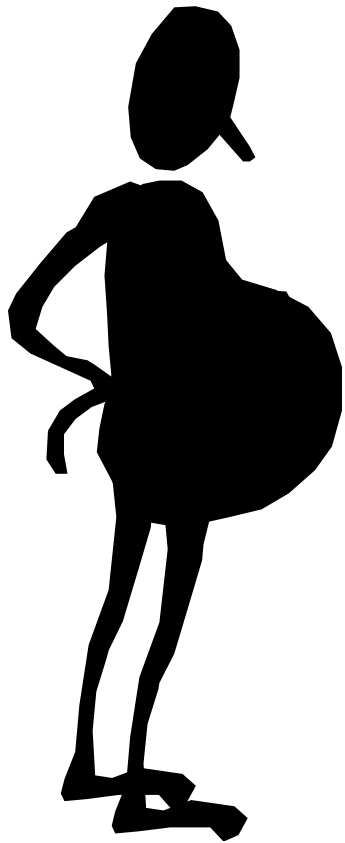
hétérogénéité génétique : deux gènes:

- ✓ *PKD1* (chr 16) 85-90% des cas
- ✓ *PKD2* (chr 4) 10-15%

risque de transmission de 50% à chaque grossesse d'un couple dont l'un des membres est atteint

expression clinique prénatale rare mais risque de récurrence (45%, MacDermot, 1998).

Découverte anténatale d'une polykystose autosomique dominante



On voit que le fœtus a des reins un peu plus « blancs » que la normale : ce sont des reins « hyperéchogènes ».
Y a-t-il des maladies rénales dans votre famille ou celle de votre conjoint?



Découverte anténatale d'une polykystose autosomique dominante

Mon père a une polykystose rénale.

Cela peut avoir un rapport?

On voit que le fœtus a des reins un peu plus « blancs » que la normale : ce sont des reins « hyperéchogènes ».
Y a-t-il des maladies rénales dans votre famille, celle de votre conjoint?



Polykystose rénale autosomique dominante

chez le fœtus et le nouveau-né



Dans la grande majorité des cas :

- reins hyperéchogènes de taille normale ou un peu plus gros que la normale
- liquide amniotique en quantité normale
- apparition de kystes après la naissance
- mais pas de symptômes cliniques dans l'enfance (parfois hypertension artérielle)

Formes sévères très très rares :

- très gros reins hyperéchogènes
- diminution précoce de la quantité de liquide amniotique (« oligoamnios »)
- détresse respiratoire + insuffisance rénale à la naissance

Polykystose rénale autosomique dominante : évolution des formes dépistées avant la naissance

Boyer, Gagnadoux et al. 2007

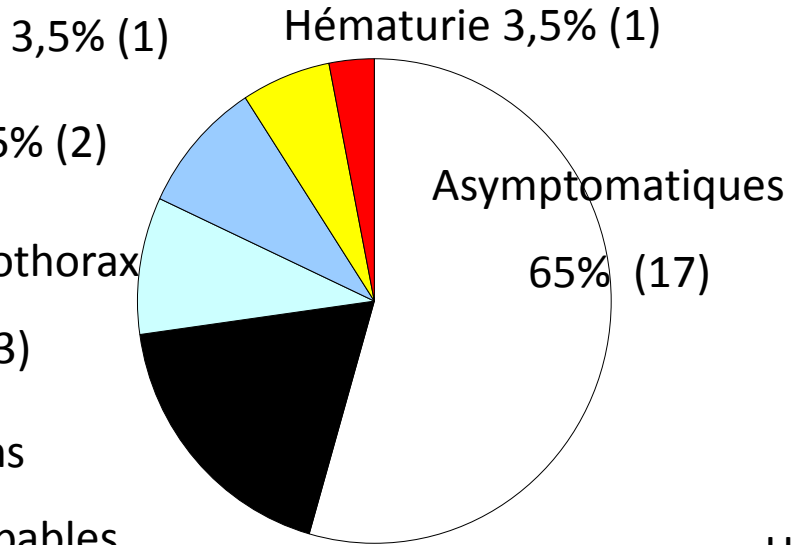
Etude prospective entre 1981 et 2006

Suivi à long terme de 26 enfants avec ADPKD diagnostiquée in utero ou à la naissance 2
familles

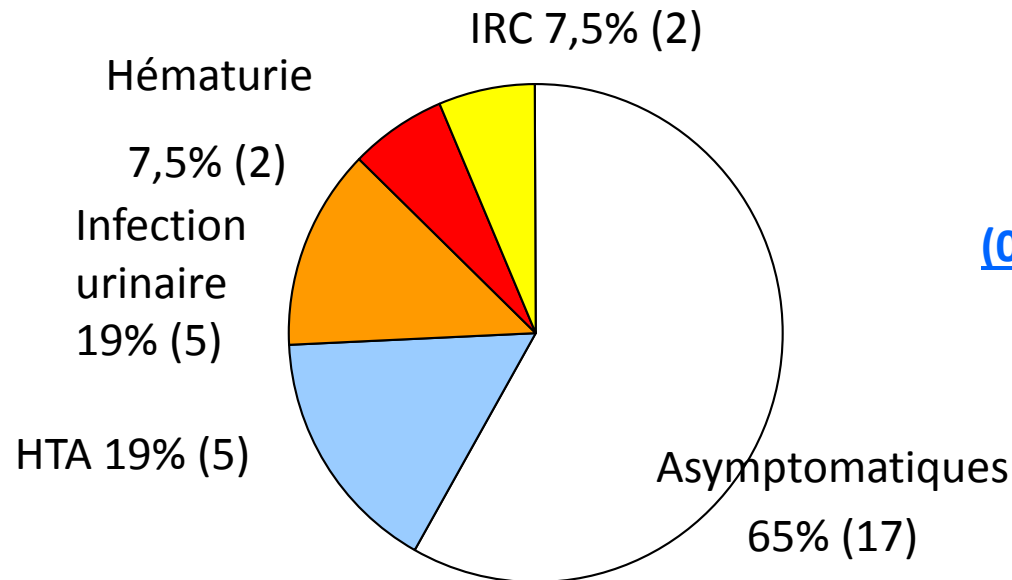
reins hyperéchogènes découverts en anténatal ou à J1 + 1 parent atteint

12/26 parents (46%) ignoraient leur maladie

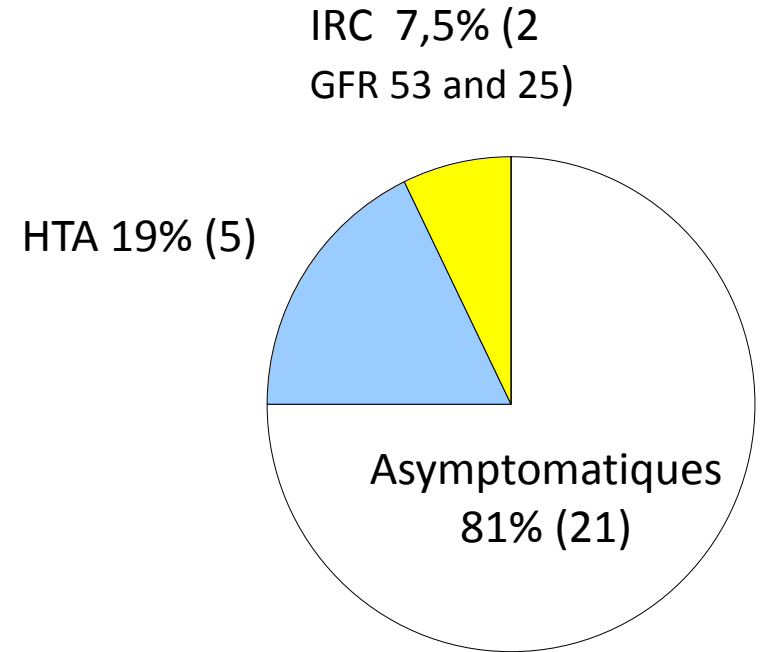
RESULTATS CLINIQUES



NEONATAUX



AU COURS DU SUIVI



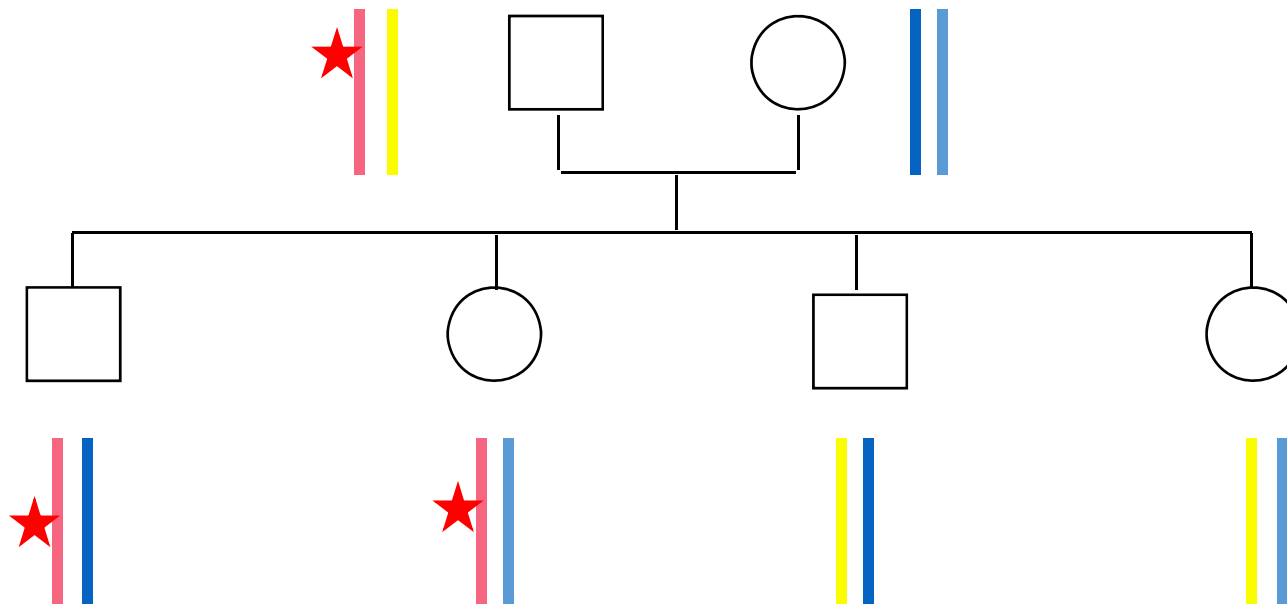
AU DERNIER RECUL

(0,5 à 262 mois, âge moyen 4,9 ans)

Pourquoi des cas prénataux d'ADPKD ?

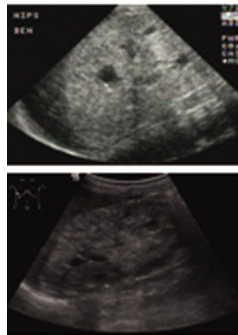
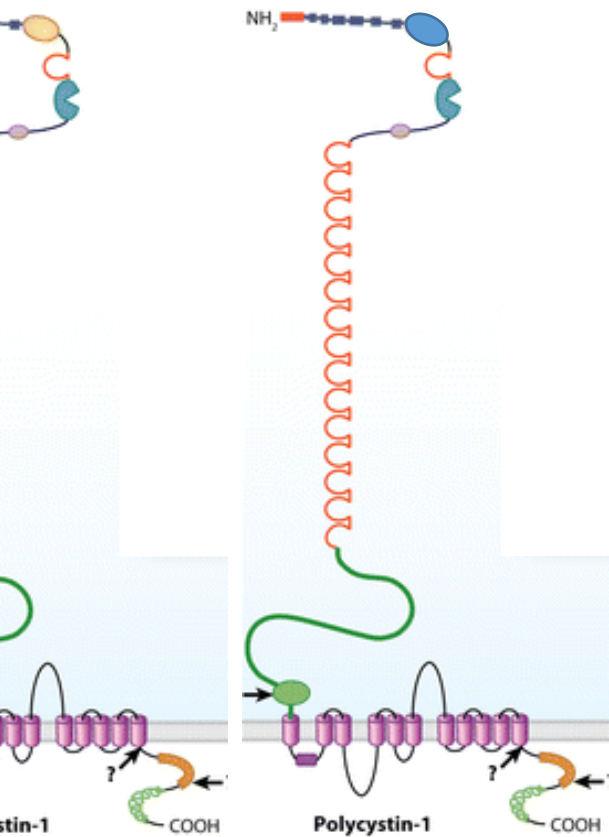
- Les techniques d'échographie ont fait beaucoup de progrès
- Mais il y a aussi des facteurs génétiques
(récurrence dans les mêmes familles)...

- Tous nos chromosomes (sauf chromosomes sexuels), et donc tous nos gènes, sont en double : l'un est hérité de notre père et l'autre de notre mère



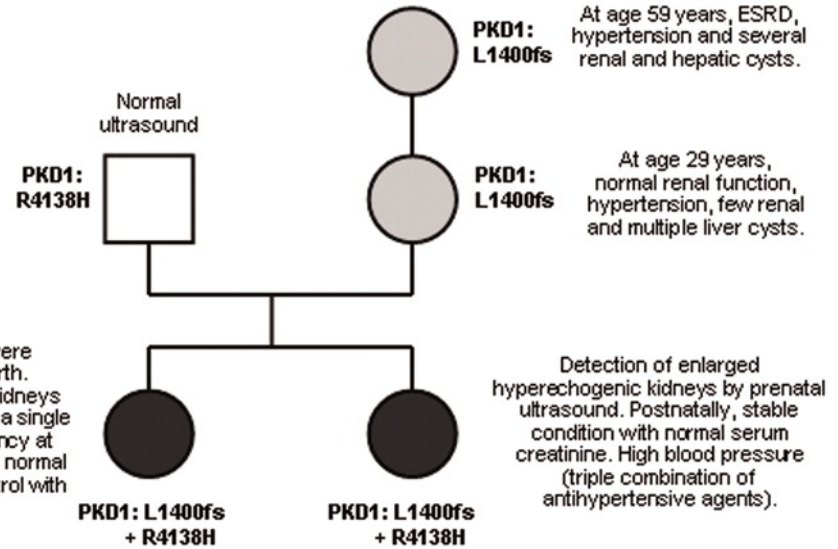
- ★ Lorsqu'une erreur de recopiage est survenue, elle est ensuite transmise à 50% des descendants.

ADPKD prénatales et/ou précoces : parfois une explication moléculaire?



Respiratory distress and severe hypertension shortly after birth. Bilaterally enlarged polycystic kidneys with increased echogenicity and a single hepatic cyst. Cardiac insufficiency at age of nine months. At age five, normal GFR, blood pressure under control with quintuple combination of antihypertensive agents.

Family G



Gene	Variant	GD ^a	SIFT ^d		Poly-Phen2 ^a		Align-GVG D ^c		Mutation-Taster ^b	Con-servation	Con-sensus	Com-ments ^e	
			VS	MG	VS	MG	VS	MG					MG
PKD1	R4138H	2	0.02	LP	0.993	HLP	C25	I	N	3/5	LP	novel	
R4138H													
Human	4081		LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										R
Dog	4090		LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										
Mouse	4072		LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										
Rat	4062		LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										
Chicken	4064		LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										
Xenopus			LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										
Fugu	4210		LSPLLCVGLWALR W GALRLGAVL LRWRVHALRGELYRPAWEPODYEMVELFLRRLRLWM										

Polykystose autosomique dominante : formes prénatales

- **Question:** quelle est la fréquence des variants *PKD1/PKD2* hérités du parent sain dans une cohorte de patients/foetus avec des signes échographiques prénataux d'ADPKD?
- **Méthodes :**
 - Etude prospective et rétrospective
 - Membres de la SNP invités à colliger leurs cas (liste de discussion)
 - Anomalies échographiques prénatales ou dans le premier mois de vie
 - Prélèvement cas index et deux parents
 - Inclusion décembre 2011 octobre 2014
 - Analyse moléculaire des gènes *PKD1* et *PKD2* Dr Audrezet à Brest (labo Pr Ferec)

Etude moléculaire cas prénataux d'ADPKD au sein de la SNF

- 43 cas testés
- Mutation « causale » :
 - *PKD2* : 2 cas
 - *PKD1* : 40 cas
 - Non identifiée : 1 cas
- Variant non pathogène « en plus » hérité du parent sain : 16/43 (37%)

polykystose autosomique dominante: diagnostics précoces « fortuits

Imagerie (+++ échographie) prescrite chez un enfant pour une raison qui n'a rien à voir avec la polykystose (douleurs abdominales.....)

Mise en évidence de kystes rénaux

Histoire familiale souvent connue

Du coup le statut de l'enfant est connu

- surveillance de la tension artérielle une fois par an
- recommandations
 - de boissons abondantes
 - éviter facteurs de risques cardio-vasculaires
 - éviter médicaments potentiellement néphrotoxiques
 - ++++ vivre normalement

Polykystose autosomique dominante:

Diagnostiques précoces liés à des symptômes dans l'enfance

- rare
- HTA : mais reste rare chez l'enfant
- complication d'un kyste (saignement), lithiases

Conclusion

Formes prénatales de polykystose autosomique dominante

- rares mais vues régulièrement
- le plus souvent pas de sévérité particulière et pas de symptôme ensuite chez l'enfant. Les formes sévères sont très rares.

Découverte fortuite de kystes chez un enfant dans une famille avec polykystose : prendre la tension artérielle une fois par an

La découverte d'une polykystose autosomique dominante chez un enfant à cause de signes cliniques reste rare.

Merci pour votre attention!

Polykystose autosomique dominante:

Faut il faire un diagnostic présymptomatique?

Mon mari a une polykystose. Je souhaite savoir si mon enfant est atteint.



Polykystose autosomique dominante:

Faut il faire un diagnostic présymptomatique?

quel bénéfice?

quel risque?

droit « de ne pas savoir »?

des échographies régulièrement n'a pas de sens : une échographie rénale normale chez un enfant ne signifie qu'il n'est pas atteint

Diagnostic moléculaire chez un mineur présymptomatique? : « Un examen génétique n'est prescrit chez un mineur lorsque le bénéfice (pour lui ou sa famille) est évident et indispensable immédiatement sinon il sera recommandé de ne pas le proposer à partir de sa majorité » (Article R. 1131-5 du code de la santé publique)

Conclusion

Formes prénatales de polykystose autosomique dominante

- rares mais vues régulièrement
- le plus souvent pas de sévérité particulière et pas de symptôme ensuite chez l'enfant

Découverte fortuite de kystes chez un enfant dans une famille avec polykystose : prendre la tension artérielle une fois par an

Ne pas faire de test de dépistage chez un enfant sans symptôme sans une bonne réflexion/un cheminement

Au total

Si l'on exclu le cas de la délétion étendue *PKD1+TSC2+...* probablement survenu *de novo*, et le cas sans mutation identifiée, dans **13 cas / 26** il existe une ou plusieurs mutations hypomorphes *PKD1* héritées du parents sain

Niveau « d'activité fonctionnelle » de polycystine 1 plus bas que chez les hétérozygotes simples.

Tester les autres patients pour d'autres gènes de ciliopathies?

