

Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKRAD) : de la Génétique Moléculaire au Développement d'Outils Pronostiques

Résumé

La Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKRAD) est une des pathologies héréditaires les plus fréquentes et affecte environ un individu sur 1000. Elle se caractérise par une importante variabilité clinique, notamment dans l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale. Deux gènes sont en cause : le gène *PKD1* situé sur le chromosome 16 (85% des cas) et le gène *PKD2* situé sur le chromosome 4 (15% des cas). Les progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués ont permis le développement de stratégies thérapeutiques spécifiques, et de nouvelles questions surgissent : quels patients traiter ? Quand débiter les traitements ? La cohorte Genkyst, qui vise à inclure tous les patients suivis pour PKRAD dans la région Grand Ouest, nous a d'abord permis de décrire la variabilité génétique rencontrée dans la PKRAD. Nous avons ensuite démontré l'existence de fortes corrélations génotype-phénotype, en rapportant l'influence sur l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale non seulement du gène en cause, mais aussi du type de mutation pour le gène *PKD1*. Enfin, l'analyse des données cliniques et génétiques de 1341 patients nous a permis de développer un algorithme pronostique, baptisé le PROPKD score, permettant de stratifier le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Nous espérons que ces travaux participeront à l'individualisation de la prise en charge des patients atteints de PKRAD, ce qui est un enjeu crucial à l'arrivée des nouveaux traitements.

Mots-clés

Polykystose Rénale Autosomique Dominante, Génétique Moléculaire, *PKD1*, *PKD2*, Insuffisance Rénale Terminale, dialyse, transplantation rénale, facteurs prédictifs, médecine personnalisée

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): from Molecular Genetics to the Development of Prognostic Tools

Abstract

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is one of the most frequent Mendelian inherited disorders, and affects approximately one individual out of 1000. ADPKD is marked by a high clinical variability, especially regarding age at end-stage renal disease (ESRD). Two genes are identified: *PKD1* located on the chromosome 16 (85% of the pedigrees) and *PKD2* located on the chromosome 4 (15% of the pedigrees). Substantial progress in understanding the cellular mechanisms underlying ADPKD has triggered the development of targeted therapies, and new questions are arising: which patients should be treated? When should we begin these treatments? Thanks to Genkyst cohort, which aims to include all consenting ADPKD patients from the western part of France, we first described the important allelic variability encountered in ADPKD. Secondly, we demonstrated the important influence of not only the gene involved, but also of *PKD1* mutation type. Last, the analysis of clinical and genetic characteristics of 1341 patients from the Genkyst cohort allowed us to develop a prognostic algorithm, named the PROPKD score for predicting renal outcome in ADPKD. Our hope is that these works will participate in the development of individualized medicine in ADPKD, which is crucial in the context of the emerging targeted therapies.

Key words

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Molecular Genetics, *PKD1*, *PKD2*, End-Stage Renal Disease, Dialysis, Kidney Transplantation, Predictive Factors, Personalized Medicine