

# Caractérisation de la variabilité interne et intra familiale dans la polykystose rénale autosomique dominante

Henry Gaspard

Promoteurs : Olivier Devuyst et Nathalie Demoulin

FR

La polykystose rénale autosomique dominante (PRAD) est la maladie héréditaire rénale la plus fréquente, représentant 5 à 10 % des patients nécessitant une greffe rénale. PRAD est caractérisée par le développement de nombreux kystes dans les deux reins, menant à l'insuffisance rénale terminale (IRT) avant l'âge de 60 ans dans environ 50% des cas. C'est une maladie multi-systémique affectant potentiellement le foie, le pancréas, le coeur et les artères intracérébrales. PRAD est hétérogène d'un point de vue génétique, causée par des mutations au niveau de PKD1 et PKD2.

Des études précédentes ont décrit une variabilité interfamiliale du phénotype rénal dans PRAD et en ont analysé ses déterminants. Nous avons voulu étudier ces différents déterminants (à savoir le locus génique PKD1 vs PKD2, l'allèle génique PKD1 troncant vs non troncant et le sexe) et leur influence sur l'âge d'arrivée en IRT, l'eGFR et le volume rénal total pour des patients insuffisants rénaux aux Cliniques Universitaires Saint Luc (CUSL). Nous avons également étudié la variabilité intrafamiliale et ses différents déterminants en terme d'âge d'arrivée en IRT.

En utilisant la cohorte CUSL constituée de 825 patients, 45 cas pédiatriques et non PRAD ont été exclus et 173 membres de familles pour lesquels des données sur l'IRT étaient disponibles ont été rajoutées, résultant en une population totale de 953 patients. L'âge médian de la cohorte est de  $55 \pm 16$  ans, 51% sont IRT, 28% ont été génotypés et 52% ont un génotype personnel ou familial connu.

Nous avons confirmé que le locus génique (PKD1 vs PKD2) était significativement corrélé au phénotype rénal dans la sub-population de 493 patients avec un génotype familial. Cependant nous n'avons pas pu démontrer l'effet de l'allèle sur le phénotype rénal. L'âge médian d'arrivée en IRT est de 50, 52 et 63 ans respectivement pour les patients PKD1 troncant, PKD1 non-troncant et PKD2. Notre hypothèse pour expliquer l'absence d'effet allélique sur le phénotype dans notre cohorte est la différence de population étudiée par rapport aux études précédentes. En ce qui concerne l'effet du sexe, les femmes ont des reins plus petits et une meilleure eGFR mais arrivent en IRT un peu plus rapidement que les hommes.

Nous avons démontré que la variabilité intrafamiliale est moins importante que la variabilité interfamiliale en terme d'âge d'arrivée en IRT, d'eGFR et de volume rénal total. Quand nous comparons la variabilité intrafamiliale en terme d'âge d'arrivée en IRT entre PKD1 troncant et non-troncant, la différence d'âge médiane est de 12 vs 10 ans dans PKD1 troncant VS non-troncant. De plus, nous avons démontré une variabilité intrafamiliale plus importante dans le groupe PKD1 troncant, bien que non significative.

Une meilleure caractérisation de la variabilité intrafamiliale ainsi que l'identification de ses différents déterminants demeurent un défi important pour les prochaines études.

## MOTS-CLÉS

PKD1, PKD2, PRAD, IRT, eGFR, htTKV, variabilité intra familiale, troncant, non troncant, allèle

## Characterization of inter- and intrafamilial variability in autosomal dominant polycystic kidney disease

Autosomal dominant polycystic disease (ADPKD) is the most common inherited renal disease, accounting for 5 to 10% of patients requiring renal replacement therapy. ADPKD is characterized by the development of multiple cysts in both kidneys, leading to end-stage renal disease (ESRD) before the age of 60 years in approximately half of patients. This multisystem disorder can potentially affect the liver, pancreas, heart, and intracerebral arteries. ADPKD is a genetically heterogeneous disease caused by mutations in the PKD1 and PKD2 genes.

Previous studies have described the interfamilial variability of the renal phenotype and its determinants. We sought to confirm these determinants of interfamilial variability (i.e., PKD1 vs. PKD2 gene locus, PKD1 allele truncating vs. non-truncating mutations, and gender) and their impact on age at ESRD onset, renal function, and total kidney volume in non ESRD patients from the ADPKD cohort of the *Cliniques universitaires Saint-Luc* (CUSL). We also studied the intrafamilial variability of the age at ESRD onset and its determinants.

The CUSL cohort was composed of 825 patients, of whom 45 pediatric and non ADPKD patients were excluded; 173 affected family members with available age at ESRD onset were added, resulting in a study population of 953 patients. The mean age of the study cohort was  $55 \pm 16$  years; 51% of patients had reached ESRD, 28% were genotyped (for clinical or research purposes), and 52% had a known personal or familial genotype.

We confirmed that the gene locus (PKD1 vs. PKD2) was significantly associated with the renal phenotype in the subpopulation of 493 patients belonging to genotyped families. We did not, however, find an effect of the gene allele (PKD1 truncating vs. non-truncating mutations) on the renal phenotype, unlike previous studies. Mean ages at ESRD onset were 50, 52, and 63 years for PKD1 truncating mutation, PKD1 non-truncating mutation, and PKD2 patients, respectively. Our hypothesis is that the absence of gene allele effect on the renal phenotype is due to the different population studied in our cohort. Concerning the gender effect, female patients had smaller kidneys and higher eGFR, but reached ESRD somewhat earlier than male patients.

We showed that intrafamilial variability was lower than interfamilial variability in terms of age at ESRD onset, eGFR, and htTKV, after adjustment for the genotype. When comparing intrafamilial variability in terms of age at ESRD onset between PKD1 truncating and non-truncating families, mean intrafamilial difference was 12 vs. 10 years in PKD1 truncating vs. PKD1 non-truncating families. Moreover, we showed an increased, albeit not significant, intrafamilial variability in the PKD1 truncating group.

Better characterization of intrafamilial variability and identification of its determinants remain important challenges for further studies.

### KEY WORDS

PKD1, PKD2, ADPKD, ESRD, eGFR, htTKV, intrafamilial variability, truncating, non-truncating, allelic

### AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Néphrologie, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles