

Polykystose rénale: un dépistage plus que jamais utile

Cette maladie génétique peut désormais bénéficier d'un traitement spécifique qui ralentit l'évolution de la maladie.

MARTINE LOCHOUARN

NÉPHROLOGIE C'est la plus fréquente des maladies génétiques rénales. La polykystose rénale autosomique dominante, ou PKRAD, touche en France une personne sur 1 000 à 2 000, selon les études. Soit entre 40 000 et 80 000 personnes. Elle se traduit par l'apparition de kystes rénaux qui vont, dans les formes sévères, envahir progressivement le rein et perturber peu à peu son fonctionnement jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (le rein ne fonctionne plus), dont elle est la première cause et qui rend indispensable la dialyse rénale ou la greffe. La PKRAD justifie 10 % des dialyses.

C'est une maladie génétique autosomique dominante : chaque enfant d'un parent porteur du gène muté a un risque sur deux d'en hériter. « Deux gènes, PKD1 et PKD2, sont responsables de 90 % à 93 % des cas, dont environ 75 % dus à une mutation de PKD1 et 15 % de PKD2 », explique la Dr^e Émilie Cornec-Le Gall, néphrologue et chercheur (CHRU et In-

ciber ceux dont la maladie progressera et qu'il faudra traiter », explique le Pr Le Meur. C'est d'autant plus utile avec l'arrivée depuis deux ans du premier médicament spécifique de la polykystose rénale, le tolvaptan. Ce traitement au long cours ralentit l'augmentation du volume rénal et permet de retarder de plusieurs années l'entrée en dialyse. Avec l'inconvénient d'accroître le volume des urines et la nécessité d'une surveillance hépatique. Plusieurs autres médicaments spécifiques de la PKRAD sont en cours d'essais.

« Les complications éventuelles de la maladie doivent aussi être prises en charge, et d'abord la plus fréquente, l'hypertension, qu'il faut plutôt traiter avec des médicaments comme les IEC ou les sartans chez ces patients », indique le Pr Stéphane Burtey, néphrologue (CHRU Marseille).

Ces kystes s'autonomisent à partir des tubules rénaux, puis grossissent pour eux-mêmes. Emplis de liquide, ils peuvent se rompre, saigner, et sont parfois le siège d'infections difficiles à identifier et à traiter. « La douleur est aussi un problème majeur pour plus de la moitié des patients. Le volume rénal peut devenir considérable et il faut parfois ouvrir le kyste par coelioscopie pour le vider. Cette douleur n'est pas encore assez prise en compte par les médecins », estime le néphrologue. Autre

La douleur est un problème majeur pour plus de la moitié des patients. Le volume rénal peut devenir considérable et il faut parfois ouvrir le kyste par coelioscopie pour le vider. Cette douleur n'est pas encore assez prise en compte par les médecins

PR STEPHANE BURTEY, NÉPHROLOGUE AU CHRU DE MARSEILLE

serm 1078, Brest). « Chez les porteurs de la mutation PKD1, la maladie est plus précoce, plus grave, et l'insuffisance rénale terminale survient en moyenne à 58 ans, contre 79 ans pour les porteurs de PKD2. Longtemps, la maladie était surtout découverte par hasard lors d'une échographie, par ses complications ou plus rarement parce qu'il y avait d'autres cas dans la famille. « Aujourd'hui, nous essayons, surtout avec l'arrivée de nouveaux médicaments, de promouvoir le dépistage chez l'adulte jeune dans les familles atteintes, qui permettra d'être bien suivi et traité tôt si nécessaire. Les néphrologues sont convaincus de son intérêt et plus de 30 % des polykystoses sont désormais découvertes ainsi », explique le Pr Le Meur, néphrologue (CHRU Brest).

Une simple échographie rénale suffit au diagnostic en montrant la présence de kystes dans les deux reins, même si la maladie ne se manifeste pas encore. L'âge médian au diagnostic, 35 ans, peut être plus précoce ou très tardif, car la sévérité de la maladie est extrêmement variable : certains porteurs de PKD2 peuvent avoir des kystes rénaux sans souffrir d'insuffisance rénale manifeste.

Toute la difficulté est donc de prévoir l'évolution de ces kystes rénaux présents sous forme microscopique dès la conception. Cette progression est très dépendante de la génétique. « On peut mieux la prévoir grâce à deux scores : l'un basé sur le volume du rein, dont l'augmentation est corrélée à l'atteinte de la fonction rénale ; l'autre, mis au point dans notre équipe grâce à Genkyst, qui combine des données génétiques et cliniques. Les deux sont utiles, mais ce dernier permet de prédire l'âge d'arrivée au stade d'insuffisance rénale terminale chez un malade plus jeune que le premier, donc de mieux

complication, l'apparition de kystes hépatiques chez presque tous les malades et un risque accru d'anévrismes cérébraux, donc d'accident vasculaire cérébral. Voici dix ans, personne ne s'intéressait à cette maladie, dont le dépistage, faute de traitement, n'apportait pas de bénéfice thérapeutique aux malades. Ce n'est plus vrai désormais. Quand le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint, la mise sous dialyse ou la greffe rénale sont nécessaires. Les patients atteints de polykystose rénale répondent bien aux deux traitements. Avec cette difficulté supplémentaire pour la greffe : il faut parfois d'abord ôter les reins polykystiques pour faire la place nécessaire au greffon. ■

Publié dans American Journal of Human Genetics, 3 mai 2018.



Gros plan d'un kyste d'un rein atteint de polykystose rénale. S. GSCHMEISSNER/SPL/PHANIE

Principe de la polykystose rénale

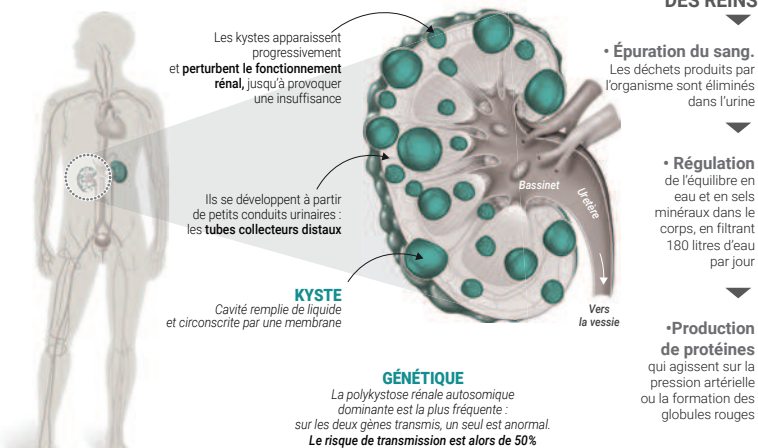


Illustration : Sophie Jacopin

Infographie LE FIGARO

Les principales mutations génétiques sont identifiées

COMMENT la mutation aboutit-elle aux manifestations cliniques de la maladie ? Dans la polykystose rénale, certaines réponses sont connues. Le gène PKD1 code pour une protéine, la polycystine 1, et PKD2 pour une autre, la polycystine 2. La première est fixée sur le cil primaire, sorte de récepteur qui permet notamment aux cellules formant les tubules rénaux qui produisent l'urine de s'orienter correctement ; la seconde lui est accolée et participe au trafic des ions à travers les membranes de ces cellules.

PKRAD fait donc partie de ce qu'on appelle les « ciliopathies », un groupe de maladies complexes génétiquement et d'expression très variable. « Quand PKD1 ou PKD2 sont mutées, ces protéines sont anormales et le cil primaire fonctionne mal. Le flux de calcium à travers la membrane est perturbé, d'où une baisse du calcium dans ces cellules qui y active d'autres voies. Conséquences : la cellule, qui a perdu son orientation normale, prolifère en formant des poches de long des tubules et commence à sécréter du liquide. Ces poches grossissent puis se séparent du tubule pour former des kystes qui continuent ensuite à grossir, emprison-

nant le liquide sécrété », explique le Pr Le Meur. Les deux nouveaux gènes identifiés dans la polykystose rénale autosomique dominante codent pour des protéines impliquées dans la maturation normale des polycystines, perturbée par ces mutations, ce qui aboutit finalement au même processus pathologique.

Large éventail de sévérité

Reste le caractère très variable de la sévérité de la maladie. L'explication avancée repose sur l'existence de deux copies ou allèles de chacun de nos gènes, l'une venant du père, l'autre de la mère. C'est ce qu'on appelle la théorie du dosage des gènes : quand les deux copies du gène sont intactes, la quantité de protéine formée est normale et tout fonctionne bien. Quand une des deux copies présente, par exemple, une mutation PKD1 ou PKD2, la quantité de protéine normale formée repose seulement sur la copie intacte. Elle est donc moindre, mais peut cependant plus ou moins suffire malgré l'anomalie bien réelle, et la maladie ne s'exprime pas forcément. Et c'est seulement si le se produit en plus une autre mutation, après la conception, sur cette seconde copie du gène, que la quantité de protéine normale deviendra inférieure aux besoins de l'organisme et que la maladie apparaîtra.

Ainsi s'explique l'éventail de sévérité de la maladie. « Il est également probable qu'un 3^e événement, par exemple des infections rénales aiguës, par leurs stimuli inflammatoires et la régénération rénale qu'elles activent, favorisent aussi la prolifération des kystes », indique le Pr Burtey.

La recherche a encore bien du pain sur la planche puisque, récemment, deux autres gènes bien plus rares ont été identifiés, Ganab, par une équipe américaine, et dernièrement DNAJB11, par l'équipe du Dr Cornell-Legall chez 7 familles issues de grandes cohortes de malades, dont la cohorte française Genkyst, créée en 2010 par le Pr Yannick Le Meur, néphrologue (CHRU Brest). ■ M.L.

« J'ai été greffée il y a 13 ans. Et depuis, tout va bien »

À 66 ans, Catherine entretient aujourd'hui des relations plus paisibles avec sa polykystose rénale. Très tôt, la maladie est entrée dans sa vie car son père avant elle en était atteint. « J'ai su à 25 ans que je l'avais moi aussi. Lors d'une crise de coliques néphrétiques, mon médecin, qui soignait aussi mon père, avait en effet soupçonné ce diagnostic qu'une urographie a confirmé. » Mais, à 25 ans, Catherine n'a pas envie d'être malade et de se faire suivre. « Vers 40 ans, je me suis retrouvée un jour vraiment pas bien, avec de la fièvre... Mon médecin de famille m'a expliqué que

c'était sérieux et m'a adressée au Pr Grünfeld à l'hôpital Necker (Paris), qui a diagnostiqué une infection d'un kyste rénal. » À 45 ans, nouvelle alerte, avec une tension artérielle à 19. Un suivi régulier, tous les six mois, s'impose désormais. « Je savais que, tôt ou tard, ce serait la dialyse. Mais j'avais vu mon père, commerçant, devoir arrêter son travail à 57 ans, épuisé par huit heures de dialyse trois fois par semaine, et je ne voulais pas de cela. J'ai décidé de profiter de la vie, de voyager, de voir mes amis... »

À partir de 2003, cependant, la dialyse

devient nécessaire. Entre-temps, un kyste hépatique est apparu, il grossit et devient douloureux. « Comme il n'était pas souhaitable de commencer la dialyse ainsi, on m'envoie à l'hôpital Beaujon où ce kyste, qui pesait 3,8 kg, est asséché. » Catherine opte pour l'hémodialyse à domicile, qui lui permet de poursuivre son métier de commerciale, en se dialysant chaque soir pendant deux heures. « En même temps, j'étais inscrite en liste d'attente de greffe de rein au CHU de Tours. » Le téléphone sonne un matin d'août 2005 pour annoncer qu'un rein est disponible.

« J'ai été greffée voici bientôt treize ans. Et depuis, tout va bien ! »

La maladie court toujours dans la famille. « J'ai eu mes enfants très jeune, avant de savoir que j'étais malade. Mon fils aîné a lui-même transmis à sa fille aînée avant de savoir qu'il était atteint... » Catherine consacre aujourd'hui une partie de son temps libre à l'Airg (www.airg-france.fr), une association dédiée aux maladies rénales génétiques. « Le dialogue médecins-patients pourrait être amélioré, même s'il est plus aisé avec les jeunes médecins qu'avec certains de leurs aînés... » ■ M.L.

Entre 40 000 et 80 000

Français sont touchés chaque année par la PKRAD

LES TROIS FONCTIONS DES REINS

• **Épuration du sang.** Les déchets produits par l'organisme sont éliminés dans l'urine

• **Régulation de l'équilibre en eau et en sels minéraux** dans le corps, en filtrant 180 litres d'eau par jour

• **Production de protéines** qui agissent sur la pression artérielle ou la formation des globules rouges

Les complications éventuelles

de la maladie doivent aussi être prises en charge, et d'abord la plus fréquente, l'hypertension, qu'il faut plutôt traiter avec des médicaments comme les IEC ou les sartans chez ces patients

PR STEPHANE BURTEY NÉPHROLOGUE

D'AUTRES POLYKYSTOSES

Si la polykystose rénale autosomique dominante est de loin la plus fréquente, il existe d'autres formes de polykystoses rénales, comme l'autosomique récessive, beaucoup plus rare et plus sévère que la première. Cette maladie génétique rare touche de 1/20 000 à 1/40 000 enfants. Maintenant le plus souvent diagnostiquée au cours de la grossesse grâce aux échographies prénatales, elle se caractérise par la présence de gros reins kystiques, d'une fibrose hépatique et d'anomalies des canaux hépatobiliaires, avec souvent une hypertension. Le développement neurologique est normal. L'atteinte de la fonction rénale est variable. Toutes les grossesses n'arrivent pas à terme. La moitié de ces enfants atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 20 ans. Parfois, la dialyse doit commencer dès la naissance. À l'inverse, la fonction rénale peut s'améliorer. Il existe bien d'autres maladies kystiques génétiques rénales rares, parmi lesquelles la maladie de von Hippel-Lindau, première cause de cancer du rein, ou encore la sclérose tubéreuse de Bourneville, associant des kystes pulmonaires et rénaux.

M.L.