

Maladie polykystique des reins et analyse génétique

P. Hutter¹, D. Teta², Institut Central des Hôpitaux¹, Centre Hospitalier du Valais Romand², Hôpital du Valais, Sion

La polykystose rénale (PKR), ou maladie polykystique des reins, correspond à la quatrième cause la plus fréquente d'insuffisance rénale, tout en étant la principale néphropathie héréditaire. En effet, 8 à 10 % des cas d'insuffisance rénale terminale résultent d'une mutation sur un seul gène responsable de la PKR. La maladie est caractérisée par l'apparition dans les reins, le foie, la rate et le pancréas de kystes multiples remplis de liquide. Au niveau rénal, ces kystes se forment dans les deux néphrons.

Bases génétiques

Les fondements génétiques de la PKR sont hétérogènes (Fig.1). En Europe, près d'un individu sur 800 est porteur d'une anomalie sur un gène parmi quatre gènes qui sont à ce jour impliqués dans la maladie. On distingue deux formes de la PKR, selon leur mode de transmission héréditaire: la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) [1] et la polykystose rénale autosomique récessive (PKRAR), moins fréquente. La plupart des mutations surviennent sur le gène PKD1 qui code pour une protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire ainsi que dans le transport du calcium dans les cellules épithéliales, ou sur le gène PKD2 codant pour des protéines impliquées dans des canaux calciques voltage-dépendants. Plus rarement, des mutations sont identifiées, notamment dans la PKRAR, sur les gènes PKHD1 ou PRKD3. La grande majorité des mutations sont « privées », puisque des mutations récurrentes ou fondatrices sont rares et que près de 5 % des patients ont une mutation apparue de novo et non pas héritée. Les manifestations de la maladie sont similaires d'une famille à l'autre quel que soit le gène muté, à l'exception de l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale, qui est de quelque 15 ans plus tardif dans les familles liées à des mutations du gène PKD2.

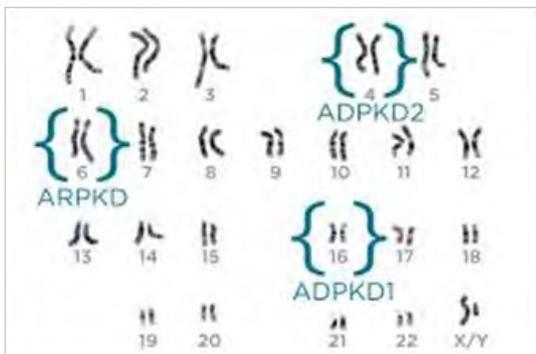


Fig. 1 : Hétérogénéité génétique: localisation des 2 principaux gènes (PKD1 et PKD2) impliqués dans la polykystose rénale autosomique dominante et du gène PKD impliqué dans la polykystose rénale autosomique récessive

Présentation et indication à l'analyse génétique

La présence de kystes multiples dans les deux reins conduit à une insuffisance rénale progressive chez la majorité des patients. Les nombreux kystes sont remplis de liquide qui provoque un accroissement massif du volume des reins, comprimant progressivement le parenchyme rénal sain jusqu'à entraîner une insuffisance rénale terminale (Fig.2). Parmi les autres manifestations cliniques de la PKRAD, les plus importantes comportent des anévrismes cérébraux, des kystes hépatiques, des kystes pancréatiques, des maladies des valves cardiaques (en particulier prolapsus valvulaire mitral), la diverticulose du côlon et la dilatation de la racine de l'aorte. Un test génétique permet de poser un diagnostic précis quant au type de PKR, ce qui a des implications directes pour les apparentés à risque de porter la mutation spécifique identifiée dans une famille. Notamment, en présence d'une PKRAR (de mode de transmission récessif), un test génétique permet d'identifier les couples à risque d'avoir des enfants affectés. Bien qu'au cours des deux dernières années la recherche d'une mutation a été grandement facilitée par l'apport du séquençage d'ADN à haut débit, cette analyse est actuellement peu demandée en pratique clinique, étant donné que dans la grande majorité des cas le phénotype clinique permet de poser le diagnostic. La recherche d'une mutation est actuellement surtout proposée à l'issue d'un conseil génétique familial, à la demande des personnes asymptomatiques, mais à risque de porter une mutation familiale dans l'un des gènes susmentionnés (par exemple chez un jeune adulte n'ayant pas encore présenté de kyste rénal visible à l'échographie).

Traitement

Jusqu'à récemment, aucun traitement n'était reconnu et approuvé pour ralentir la progression des kystes. Cependant, de récents essais randomisés contrôlés ont rapporté que des médicaments spécifiques pouvaient ralentir la progression des kystes et, par voie de conséquence, la progression de la maladie rénale [2]. Il est donc très important que les médecins puissent mettre à jour leurs connaissances de la PKR lorsque de nouvelles informations et de nouveaux traitements deviennent disponibles. Ceci permet aux fournisseurs de soins primaires de rapidement offrir le meilleur traitement de la maladie et de ses diverses complications, et de pouvoir adresser dans les meilleurs délais à un néphrologue tout patient suspect ou à risque de présenter une PKR. De nombreux traitements qui ralentissent la progression des kystes sont en cours de développement ou d'évaluation (tolvaptan, sirolimus, somatostatine) [3], visant directement à interférer avec les mécanismes de la maladie au niveau cellulaire. Dans ce contexte, l'EMA a autorisé en 2015 l'utilisation du tolvaptan pour les patients dont la progression de la maladie est rapide, et Otsuka Suisse a déposé auprès de Swissmedic une demande d'autorisation du tolvaptan dans l'indication de la PKRAD. Ainsi, une autorisation de mise sur le marché du tolvaptan en Suisse pourrait tomber en 2016. Les complications de la maladie, telles que les douleurs abdominales liées aux kystes, peuvent parfois être traitées par la chirurgie ciblant les kystes les plus volumineux, avec toutefois des résultats mitigés sur les douleurs. Les infections de kystes sont traitées par antibiotiques, bien qu'il faille recourir à des antibiotiques capables de diffuser dans les kystes rénaux. Enfin, en cas d'insuffisance rénale terminale, la substitution de la fonction rénale par la dialyse chronique et/ou la transplantation rénale sont nécessaires. La néphrectomie est envisageable en cas d'infections récidivantes ou de douleurs incontrôlables ou encore pour la préparation en vue d'une greffe rénale.



Fig. 2 : Rein avec de nombreux kystes chez un patient portant une mutation dans le gène PKD1

Conclusion

Les nouvelles techniques de séquençage d'ADN à haut débit, en permettant l'analyse rapide de nombreux gènes, voire de l'ensemble de notre génome, ont grandement facilité le dépistage précis des personnes à très haut risque de développer précocement des pathologies fréquentes et potentiellement graves. Dans ce contexte, le dépistage génétique de personnes susceptibles de développer une PKR est justifié dans la mesure où l'analyse devient déterminante pour la décision d'une prise en charge précoce optimale. Certains traitements ciblent les facteurs de risque de la progression de la maladie rénale chronique de façon spécifique et d'autres de façon aspécifique, comme le traitement de l'hypertension artérielle, qui tend à ralentir l'évolution défavorable. L'hyperhydratation semble également associée à une progression moins rapide des kystes, par suppression de la sécrétion de vasopressine hypophysaire, facteur important de croissance des kystes.

Références

- [1] Silverman J et al. Disease-a-Month 2015; 61:442-447. Autosomal dominant polycystic kidney disease.
- [2] Schrier RW. Nature Reviews Nephrology/Volume: 2015; 11: Pag:638-639. Decade in review—polycystic kidney disease: Slowing progression of autosomal dominant polycystic kidney disease.
- [3] Akoh JA. World J Nephrol 2015; 4:468-479. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease.

Personnes de contact

Dr Pierre Hutter
Dr Daniel Teta, PD

pierre.hutter@hopitalvs.ch
daniel.teta@hopitalvs.ch