

7

Néphropathies héréditaires

MICHELINE LÉVY, MARIE-CLAIRE GUBLER

Les progrès de la génétique moléculaire au cours des dernières années ont permis de jeter un nouveau regard sur ces néphropathies qui, selon leur mode héréditaire, comprennent des mutations autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou liées au chromosome X. D'une manière paradoxale, certaines de ces néphropathies demeurent mal connues des praticiens, leur fréquence mal ou non estimée, alors que des progrès considérables dans l'identification des gènes impliqués ont été réalisés.

Les tableaux 7-1 et 7-2 présentent les résultats des différentes études épidémiologiques permettant une appréciation de leur prévalence (qu'il s'agisse de prévalence à la naissance ou non). Devant le petit nombre d'études conduites en France, on peut se demander si les ordres de grandeur de fréquences sont comparables à ceux des autres pays et si ces données sont suffisantes pour planifier la politique de santé dans le domaine de ces maladies. Enfin, le tableau 7-3 rappelle les néphropathies pour lesquelles la prévalence a été estimée sans étude épidémiologique.

Tableau 7-1 Études épidémiologiques permettant une estimation du risque d'être malade et de la prévalence à la naissance

Néphropathie	Mode héréditaire	Risque d'être malade et prévalence à la naissance (pays de l'étude et auteurs)
Polykystose rénale dominante autosomique	AD	1 (Danemark, Dalgaard 1957) *
Syndrome d'Alport	XD et AR	0,2 (Finlande, Pajari 1996) **
Cystinose	AR	0,03 (France sauf Bretagne) ** 0,4 (Bretagne, Bois 1976) ** 0,09 (Danemark, Ebbesen 1976) ** 0,06 (Allemagne, Manz 1985) **
Syndrome néphrotique de type finlandais	AR	1,2 (Finlande, Huttunen 1976) **

A : autosomique; X : lié à l'X; D : dominant; R : récessif

* estimation du risque d'être malade depuis l'âge de 15 ans pour 1 000 personnes

** estimation de la prévalence à la naissance pour 10 000 naissances vivantes

Tableau 7-2 Études épidémiologiques permettant une estimation de la prévalence

Néphropathie	Mode héréditaire	Prévalence pour 100 000 personnes (pays de l'étude et auteurs)
Polykystose rénale dominante autosomique	AD	41 * (Angleterre, Davies 1991) 90 * (France, Simon 1996)
Sclérose tubéreuse de Bourneville	AD	3,7 (Écosse, Sampson 1989) 6,9 (États-Unis, Shepherd 1991) 2,9 (Angleterre, Osborne 1991) 7,8 (Suède, Ahlsen 1994)
Maladie de von Hippel-Lindau	AD	1,9* (Angleterre, Maher 1991) 2,6 (Allemagne, Neumann 1995) 1,2* (Angleterre, Maddock 1996)
Syndrome de Bardet-Biedl	AR	1,5 (Koweït, Farag 1988) 5,9 (Canada, Green 1989)
Hyperoxalurie	AD	0,1 (France, Cochat 1995) 0,2 (Suisse, Kopp 1995)

A : autosomique; X : lié à l'X; D : dominant; R : récessif

* prévalence des hétérozygotes, c'est -à-dire des sujets porteurs de l'anomalie génétique qu'ils soient ou non symptomatiques

Tableau 7-3 Estimations de prévalence ne reposant pas sur une étude épidémiologique

Néphropathie	Mode héréditaire	Prévalence
Néphronoptise	AR	aucune estimation
Polykystose rénale récessive autosomique	AR	0,25 pour 10 000 naissances * (Zerres 1984)
Syndrome d'Alport	XD et AR	20 pour 100 000 personnes ** (États-Unis, Atkin 1988)
Maladie de Fabry	XR	2,5 pour 100 000 personnes ** (Desnick 1995)
Ostéo-onychodysplasie	AD	0,5 à 2,2 pour 100 000 personnes * (Renwick 1965)

* estimation reposant sur les données de la littérature; ** estimation reposant sur l'expérience personnelle

La fréquence de ces néphropathies dans les registres de patients en insuffisance rénale chronique terminale est autour de 10 %. Les patients ayant une polykystose rénale autosomique dominante en constituent la majorité. Les autres néphropathies sont rares, les plus fréquentes étant le syndrome d'Alport et la néphronoptise. Le plus souvent, l'insuffisance rénale chronique terminale survient à l'âge adulte. Mais, pour une série de néphropathies, la survenue de l'insuffisance rénale dans l'enfance implique la

mise sur programme de dialyse-transplantation avant ou autour de l'âge de 10 ans.

Actuellement, ni le dépistage précoce, ni la prise en charge en service spécialisé ne permettent d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale. Mais pour certaines néphropathies (en particulier, parmi celles qui entraînent une insuffisance rénale terminale chez l'enfant), ils peuvent la retarder.

La mise en évidence des mutations délétères sur le plan moléculaire a montré que la plupart de ces maladies étaient complexes, cette complexité étant liée à l'hétérogénéité phénotypique (une même maladie pouvant se présenter sous des formes cliniques variées) et à l'hétérogénéité génétique intra-locus (une maladie pouvant être due à des mutations différentes d'un même gène) ou inter-locus (une maladie pouvant être due à des gènes mutés non alléliques, occupant des locus différents). Pour toutes ces pathologies, la compréhension des mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques est essentielle. On invoque actuellement trois groupes de phénomènes pouvant intervenir dans l'expression phénotypique d'une mutation : le type de la mutation, les gènes modificateurs (des gènes dont le polymorphisme joue sur l'expressivité d'une mutation d'un autre gène) et des phénomènes d'environnement (modification du régime alimentaire ou instauration d'un traitement médicamenteux, par exemple).

La prévention, reposant sur une surveillance médicale et sur des stratégies thérapeutiques visant à empêcher ou freiner le développement d'un processus pathologique, peut prendre des formes diverses. Elle demande, habituellement, des mesures au niveau de l'environnement. Lorsqu'il s'agit de maladies héréditaires, il faut envisager une approche et une réflexion éthique différentes. Des mesures préventives pourront s'appliquer à des individus, ou à des familles, que leurs caractéristiques génétiques désignent comme particulièrement susceptibles de développer une maladie ou de la transmettre à leur descendance. Ces examens, permettant d'identifier des sujets atteints avant même l'apparition des premiers symptômes, diffèrent des analyses biologiques habituelles, car ils fournissent des données qui, dépassant l'individu testé, concernent l'ensemble de sa famille et sa future descendance (Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé 1996). Il faudra, par conséquent, pour chaque néphropathie, s'interroger sur la pertinence de cette approche.

Le concept actuellement admis de thérapie génique est celui d'un apport d'un gène fonctionnel dans des cellules dont les gènes homologues ne sont pas fonctionnels. Compte tenu des considérables difficultés rencontrées, les perspectives de traitement par thérapie génique de l'immense majorité des maladies génétiques restent extrêmement lointaines (Kahn 1995). De plus, si les stratégies de thérapie génique sont applicables sur le plan théorique aux maladies récessives, elle ne le sont pas à toutes les maladies dominantes. Actuellement, c'est la recherche de thérapies alternatives qui paraît s'imposer. Le chemin du gène à la protéine, et celui de la

protéine à la physiologie de la cellule, puis à celle de l'organe se révélant complexe, c'est par une interaction entre la génétique et les sciences médicales et biologiques (physiologie, pharmacologie...) que d'éventuels traitements spécifiques visant à prévenir l'insuffisance rénale pourraient être développés.

Néphropathies monogéniques responsables d'une insuffisance rénale chronique terminale à l'âge adulte

Cette première partie s'intéresse essentiellement aux néphropathies les plus fréquentes, la polykystose rénale autosomique dominante et le syndrome d'Alport.

La distinction en deux groupes de néphropathies selon l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale est évidemment arbitraire; il y a, par exemple, des cas de polykystose rénale autosomique dominante évoluant à l'âge pédiatrique vers l'insuffisance rénale terminale et, inversement, des cas d'oxalose évoluant tardivement vers l'insuffisance rénale.

Polykystose rénale autosomique dominante (PKD)

C'est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes, environ 5 millions de personnes dans le monde seraient porteurs de l'anomalie génétique. La maladie est caractérisée par la présence de multiples kystes rénaux bilatéraux qui compromettent progressivement le fonctionnement du rein. Les manifestations cliniques surviennent généralement chez l'adulte jeune.

Le mode de transmission est autosomique dominant. Deux gènes principaux, PKD1 ou PKD2, sont impliqués dans la pathologie par le biais de leurs mutations morbides (Harris 1996). Dans la population européenne, 85 % des cas sont dus au gène PKD1. La plupart des cas restants sont dus à PKD2. Il existe au moins un troisième gène impliqué.

Le gène PKD1 sur le chromosome 16 (Harris 1996) et le gène PKD2 sur le chromosome 4 (Mochizuki 1996) ont été identifiés. L'analyse de la structure du produit du gène PKD1, ou polycystine-1, suggère que cette protéine joue un rôle dans les interactions cellule-cellule et /ou cellule-matrice extracellulaire. La polycystine s'exprime dans les cellules épithéliales tubulaires de l'anse de Henlé et du tube distal dans le rein adulte ainsi que dans le rein foetal (bourgeon urétéral et cellules tubulaires). Quant au produit du gène PKD2, ou polycystine-2, il a une homologie avec un canal calcique (Ong 1997). La possibilité d'une action conjointe des deux polycystines est soulevée.

De façon singulière, les kystes touchent moins de 1 % des néphrons et se développent de façon focale à partir d'un segment tubulaire. La démonstration d'une perte d'hétérozygotie au sein des cellules d'un kyste a fait suggérer qu'il existait un second événement aléatoire, une mutation somatique, ne survenant que dans quelques cellules épithéliales tubulaires (Qiang 1996). Ces résultats, s'ils étaient confirmés, permettraient d'expliquer pourquoi seul un petit pourcentage de néphrons serait touché.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence estimée à 1/1 000 par Dalgaard en 1957 correspond en fait à une estimation du risque d'être malade. Cette estimation demeure la valeur de référence (Tableau 7-1). Les quelques études épidémiologiques effectuées ultérieurement diffèrent, non seulement par les populations étudiées, mais également par les sources de recensement des patients et le calcul de l'indice de morbidité (Iglesias 1983; Davies 1991; Simon 1996). L'étude recensant les patients des Côtes d'Armor (France) et prenant en compte, non seulement les patients, mais aussi leurs apparentés non-symptomatiques, a permis d'estimer la prévalence des hétérozygotes à 90 pour 100 000 personnes (Simon 1996) (Tableau 7-2). En extrapolant ces résultats, on arrive à 50 000 personnes environ porteurs de l'anomalie génétique en France.

La PKD est la plus fréquente des néphropathies héréditaires conduisant à l'insuffisance rénale chronique terminale chez l'adulte. Elle est responsable de 8 % des causes d'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance ou une transplantation rénale dans le monde (D'Amico 1995) ou en France (Registre national des insuffisants rénaux chroniques, 1992). L'incidence (patients PKD arrivant en insuffisance rénale terminale) en France, relativement stable au cours du temps, est d'environ 5 par million d'habitants) (Tableau 7-4). Comme le montre le tableau 7-5, le pourcentage de patients pris en traitement de suppléance s'élève en fonction de l'âge et redescend après 65 ans.

Tableau 7-4 La PKD en France

	Année 1980	Année 1985	Année 1992
Nombre total de patients pris en dialyse	13 303	17 964	21 484
% de patients PKD pris en dialyse	8,1	8,8	9,5
Nombre total de nouveaux patients pris en dialyse	2 196	2 505	3 450
% de nouveaux patients PKD pris en dialyse	8,2	7,1	7,3
Incidence de l'insuffisance rénale terminale (prnh)	4		5

Tableau 7-5 Distribution de l'âge de prise en dialyse en Europe (années 1985-1987) (Wing 1992)

	Âge au début du traitement de suppléance				
	avant 15 ans	15-34 ans	35-54 ans	55-64 ans	> 65 ans
Nombre total de nouveaux patients	1 429	10 767	22 058	16 447	15 365
% de patients PKD	0,5	1,1	9,6	7,9	3,8

PROGRESSION VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE

La maladie rénale commence exceptionnellement dans l'enfance. Elle est détectée soit devant l'apparition de complications (douleurs, hématuries, calculs, hypertension artérielle), soit par la découverte de kystes rénaux sur une échographie rénale faite chez un sujet à risque, habituellement vers l'âge de 18-20 ans. La sensibilité de l'échographie comme mode de détection varie avec l'âge. Chez un sujet dont la probabilité d'avoir hérité du gène PKD1 est de 50 %, la sensibilité de l'examen est au moins de 80 % entre 20 et 30 ans et de 100 % au-delà (Parfrey 1990).

Les patients conservent généralement une fonction rénale normale jusque vers l'âge de 40-50 ans (Churchill 1981; Parfrey 1990). Une fois l'insuffisance rénale installée, la progression vers l'insuffisance rénale terminale se fait habituellement en moins de 10 ans (Franz 1983). Le rythme de décroissance du débit de filtration glomérulaire est de 5,8 ml/min/1,73 m² par an (Choukroun 1995; Modification of Diet in Renal Disease Study Group, MDRD, 1995). L'âge moyen de l'insuffisance rénale chronique terminale varie peu selon les séries. On estime que 60 % des patients environ sont en insuffisance rénale terminale entre 50 et 60 ans. Dans la série de Choukroun (1995), l'âge moyen était de 52,7 ± 0,9 ans. Si l'on compare ces données avec celles des décennies précédentes, on ne note qu'une faible variation de l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, ce qui fait penser que l'amélioration des traitements anti-infectieux et des traitements antihypertenseurs ne s'est accompagnée que d'un allongement très modeste de la durée de survie rénale.

Les études rapportées dans le tableau 7-6 permettent de souligner le fait qu'un grand nombre de patients n'évoluent pas vers l'insuffisance rénale terminale.

La date d'apparition de l'insuffisance rénale et sa vitesse de progression varient entre patients appartenant à des familles différentes et entre apparentés d'une même famille. Cette hétérogénéité fait suggérer que des facteurs liés à l'environnement et /ou des facteurs génétiques (autres que le défaut du gène PKD lui-même) (Feingold 1995) pourraient contribuer à la progression de la maladie rénale.

Tableau 7-6 Espérance de vie sans dialyse ou transplantation dans différentes séries

	Churchill 1981	Simon 1989	Parfrey 1990	Gabow 1992
Nombre de patients	140	889	166	580
% de patients sans traitement de suppléance				
– à 50 ans	77	78	70	71
– à 58 ans	57	58	62	53
– à 73 ans	52	28	18	23

INDICATEURS DE PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Le gène PKD1 et le sexe masculin sont des indicateurs de progression. Les kystes se développent plus tôt et plus rapidement, l'insuffisance rénale progresse plus rapidement, l'âge moyen lors de l'observation de l'insuffisance rénale terminale est plus précoce dans la forme PKD1 que dans la forme PKD2 (Tableau 7-7).

Tableau 7-7 Caractéristiques comparées de la date de l'insuffisance rénale terminale entre les formes PKD1 et PKD2

Auteurs	Âge à l'insuffisance rénale terminale ou au décès (moyenne en années)	
	PKD1	PKD2
Parfrey 1990	56,7	69,4
Ravine 1992	56,0	71,5
Gabow 1992	59,0	70,0

La progression est plus rapide et l'altération de la fonction rénale se manifeste plus précocement chez l'homme que chez la femme. Dans la série de Choukroun et coll. (1995), l'âge moyen à la prise en dialyse était de $55,1 \pm 1,2$ chez les femmes vs $50,6 \pm 1,2$ ans chez les hommes. Le déclin moyen de la filtration glomérulaire était de $6,4 \pm 0,2$ ml/min/1,73 m² par an chez les hommes vs $5,0 \pm 0,2$ chez les femmes.

D'autres variables ont été diversement associées avec la progression. Ce sont :

- le jeune âge au diagnostic, une hypertension artérielle, l'augmentation du volume ventriculaire gauche, des kystes hépatiques, un nombre de grossesses supérieur ou égal à 3, des infections urinaires chez l'homme, une

hématurie macroscopique, un volume rénal moyen augmenté pour Gabow et coll. (1992);

- le jeune âge à l'entrée dans l'étude, un taux élevé de créatinine sérique (indépendamment de la filtration glomérulaire), une protéinurie élevée, une tension artérielle moyenne élevée, un taux élevé de cholestérol-HDL dans l'étude MDRD (1995);
- le jeune âge au début de l'insuffisance rénale et le niveau de la pression artérielle pour Choukroun et coll. (1995); dans cette série, ni la présence de kystes hépatiques, ni le niveau de protéinurie ne sont des indicateurs de progression;
- une histoire familiale d'hypertension artérielle pour Zeier et coll. (1991);
- l'origine ethnique : les patients noirs américains étant en insuffisance rénale 10 ans avant les patients blancs et les porteurs du trait drépanocytaire ayant un début encore plus précoce pour Yium et coll. (1994);
- quant au sexe du parent transmetteur, il ne paraît pas affecter la progression de l'insuffisance rénale.

FACTEURS DE PROGRESSION POTENTIELLEMENT ACCESSIBLES À UNE INTERVENTION DIÉTÉTIQUE OU THÉRAPEUTIQUE

Compte tenu des travaux ayant montré la possibilité de ralentir la progression de l'insuffisance rénale par une modulation de la pression artérielle et de l'apport protidique quotidien dans diverses néphropathies, il était légitime de chercher si une action diététique ou thérapeutique était susceptible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez des patients atteints de PKD.

Plusieurs études n'ont concerné que de petits nombres de patients, sans randomisation et sans mesure précise de la fonction rénale. L'étude rétrospective de Choukroun et coll. (1995) a concerné 157 patients européens caucasoïdes suivis dans le service de néphrologie de l'hôpital Necker (Paris), soit 109 patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min/1,73 m² et ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale, et 48 patients ayant une créatinine de 50 à 60 ml/min/1,73 m² suivis pendant 4 ans et n'ayant pas évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Tous ces patients avaient reçu le conseil de réduire leur ration protidique et recevaient un traitement antihypertenseur si nécessaire. Au terme de l'étude, les auteurs ont conclu que la restriction protidique n'avait entraîné aucune amélioration et que le contrôle de l'hypertension artérielle avait une influence favorable, quoique modeste, sur la vitesse de progression de l'altération de la fonction rénale.

L'étude MDRD (1995) est une étude prospective, randomisée, portant sur 200 patients atteints de PKD provenant de nombreux départements de néphrologie des États-Unis, pendant un suivi de 2,2 années en moyenne. Cette étude faisait partie d'un projet concernant 1 585 patients atteints

de différentes maladies rénales chroniques. Le protocole était le suivant : les 200 patients étaient dans un premier temps répartis dans 2 groupes selon leur niveau de filtration glomérulaire mesurée par la clairance de l'iothalamate. Ils étaient dans un second temps répartis au hasard entre différents groupes de restriction protidique (usuelle, basse et très basse) et de traitement antihypertenseur (permettant d'obtenir une pression artérielle moyenne usuelle ou basse). La restriction protidique était associée à une restriction phosphorée. Les patients recevant une restriction protidique très basse étaient supplémentés en cétoanalogues. Cette étude a montré que la vitesse de progression de l'insuffisance rénale était deux fois plus rapide chez les patients PKD que chez les patients atteints d'autres néphropathies (5,8 ml/min/1,73 m² vs. 3,1 ml/min/1,73 m²). Chez les patients PKD ayant une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire entre 25 et 55 ml/min/1,73 m²), ni la restriction protidique (inférieure à 1,3 g/kg/j) associée à la restriction phosphorée (inférieure à 16-20 mg/kg/j), ni l'abaissement de la tension artérielle n'ont significativement réduit la vitesse de progression de la fonction rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale plus sévère (filtration glomérulaire entre 13 et 24 ml/min/1,73 m²), la progression a été plus rapide dans le groupe pression artérielle basse que dans le groupe pression artérielle usuelle (4,9 ml/min/an vs. 3,9 ml/min/an). Cet effet délétère ne paraît pas secondaire à un effet des antihypertenseurs. La mise à un régime hypoprotidique très bas (protéines 0,28 g/kg/j) apparaît comme modestement bénéfique.

En conclusion, que ce soit dans l'étude MDRD ou celle de Choukroun, la restriction protidique n'entraîne pas d'amélioration, ce qui est en contradiction avec le bénéfice constaté dans les autres néphropathies. Si l'on interprète les bons résultats comme dus à une amélioration de l'hémodynamique glomérulaire, l'absence d'amélioration dans la PKD, néphropathie caractérisée par une atteinte des tubes, de l'interstitium et des vaisseaux et non des glomérules, n'est pas étonnante. Ces résultats sont également en désaccord avec le bénéfice obtenu par la restriction protidique chez le rat Han : SRPD-cy (modèle animal de PKD) chez qui on note une réduction du poids total, du volume rénal ainsi que du nombre et du volume de kystes, et un abaissement des taux de créatinine et d'urée (Ogborn 1995). Mais à la différence des patients déjà en insuffisance rénale modérée lors de la restriction protidique, ce régime était introduit précocement chez les rats (à 60 jours) alors que la filtration glomérulaire n'était pas encore anormale.

De même, les résultats de l'étude MDRD sur la tension artérielle dans la PKD sont en désaccord avec le bénéfice constaté dans les autres néphropathies. Mais les traitements antihypertenseurs avaient été donnés à des patients PKD en insuffisance rénale, ayant déjà des lésions vasculaires avancées. Cependant, l'étude rétrospective de Gonzalo et coll. (1996),

portant sur des patients ayant initialement une fonction rénale normale, semblait montrer que l'hypertension artérielle est l'un des facteurs de la détérioration de la fonction rénale. Ces auteurs, de plus, se posaient des questions sur le contrôle de la pression artérielle, et en particulier celui de la pression diastolique.

Que ce soit dans l'étude MDRD ou dans l'étude de Choukroun, aucun bénéfice ne peut être rapporté aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) comparés aux autres antihypertenseurs. Ces résultats sont contraires aux résultats obtenus dans les autres néphropathies. Mais dans l'une et l'autre étude, les IEC avaient été prescrits chez des patients PKD ayant déjà une insuffisance rénale modérée et présentant les hypertensions artérielles les plus sévères.

PHYSIOPATHOLOGIE

La compréhension de la kystogenèse repose sur différentes approches : étude des reins kystiques humains et animaux; culture des cellules kystiques et MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*); biochimie du liquide intrakystique; expression de la polycystine dans les reins normaux, fœtaux et polykystiques (Wilson 1991 ; Aziz 1995; Carone 1995; Grantham 1995a; Grantham 1995b; Ward 1996). Le développement des kystes implique trois éléments centraux (prolifération des cellules épithéliales, accumulation de liquide dans les kystes, remodelage de la matrice extracellulaire), mais on ne sait quel est le défaut initial.

Pour certains auteurs, c'est la prolifération des cellules épithéliales bordant les cavités kystiques qui est responsable de la formation des kystes. Il est montré que seules une cellule ou un petit groupe de cellules tubulaires prolifèrent, que l'organisation de la prolifération est relativement ordonnée et que ces cellules ont une apparente immaturité, et diffèrent des cellules tubulaires normales. Ward et coll. (1996) suggèrent que la polycystine joue un rôle dans le maintien de la différenciation et l'organisation épithéliale normale et que c'est la rupture de ce maintien qui est responsable de la formation de kystes.

Une seconde hypothèse fait intervenir l'accumulation de liquide dans les kystes. Initialement, les kystes communiquent avec les tubes dont ils dérivent et sont remplis de liquide dérivé du filtrat glomérulaire. Secondairement, les connexions avec le tubule sont rompues. Seule la sécrétion transépithéliale peut, par conséquent, être responsable de l'accumulation de liquide. Cette accumulation avait été initialement expliquée par la localisation aberrante apicale de la pompe Na^+/K^+ ATPase entraînant un transport actif de sodium dans la cavité kystique (Wilson 1991). Les travaux plus récents semblent privilégier un transport actif de chlorures en réponse à la stimulation de la production d'AMP cyclique par l'épithélium (Grantham 1995b). Particulièrement intéressant est le fait que les parois des kystes sont capables in vitro de réabsorber du liquide. Enfin, la sécré-

tion de liquide par les cellules épithéliales pourrait être stimulée par des substances (lipides?) présentes dans le liquide intra-kystique, activant l'AMP cyclique, ce qui fait supposer l'existence d'une voie endogène de modulation de la sécrétion (Grantham 1995a).

Enfin, la troisième hypothèse fait intervenir le remodelage de la matrice extracellulaire. Au stade précoce de formation des kystes, des aspects de duplication, de lamination, de désorganisation des membranes basales tubulaires sont notés et des anomalies de la matrice sont démontrées par les études immunohistochimiques.

Pour expliquer la progression de l'insuffisance rénale qui n'est actuellement pas comprise, certains auteurs invoquent un processus inflammatoire de l'interstitium en l'absence d'infection. C'est ainsi que l'utilisation de méthylprednisolone dans deux modèles animaux a entraîné une diminution de la fibrose et une amélioration de la fonction rénale (Gattone 1995). Pour d'autres, la perte de tissu rénal serait due à l'apoptose (Woo 1995).

Au total, les différentes voies de recherche doivent permettre de répondre aux questions concernant :

- les mécanismes régissant les relations génotype-phénotype, que ce soit par l'étude des mutations (les grandes délétions sont-elle associées à des formes sévères? existe-t-il des mutations des gènes PKD non-associées à une insuffisance rénale, non associées à la présence de kystes?), ou celle des facteurs génétiques (gènes modificateurs) et/ou des facteurs d'environnement (modification du régime alimentaire ou instauration d'un traitement médicamenteux, par exemple) capables de moduler l'action des gènes PKD. Pour progresser dans la compréhension des mécanismes, il faudra, bien entendu, disposer d'analyses cliniques correctement réalisées et homogènes entre les différents groupes d'études;
- le rôle joué normalement par les produits des gènes PKD1 et PKD2;
- le processus d'expansion des kystes;
- le processus de destruction du parenchyme rénal.

TRAITEMENTS

Les traitements actuels sont fondés sur l'expérience clinique. Le patient PKD, quel que soit son âge, doit être pris en charge le plus précocement possible par un néphrologue. Comme dans toute néphropathie, il faut éviter la surmédication, éviter l'excès de poids et favoriser l'exercice physique. L'état nutritionnel doit être soigneusement surveillé. Le régime de l'insuffisance rénale est un régime complexe qui devrait être expliqué en plusieurs étapes par un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) en fonction de l'âge du patient, de ses habitudes alimentaires et du contexte socio-économique du patient. Il est de plus possible d'intervenir sur :

- les infections rénales; leur traitement doit privilégier des antibiotiques liposolubles pénétrant à l'intérieur des kystes; toute instrumentation non absolument nécessaire des voies urinaires doit être proscrite ;
- les hématuries ; il faut éviter les traumatismes abdominaux, boire suffisamment, éviter la prise prolongée d'acide acétylsalicylique ;
- l'hypertrophie ventriculaire gauche ;
- le cholestérol total et le cholestérol-HDL ;
- l'hypokaliémie.

Bien que les travaux mentionnés ci-dessus ne permettent pas d'espérer un ralentissement net de la progression de l'insuffisance rénale avec les traitements antihypertenseurs, le contrôle efficace des chiffres tensionnels est indispensable afin de prévenir la morbidité cardiovasculaire et la mortalité. Rappelons que selon Zeier et coll. (1993), la tension artérielle chez des sujets jeunes PKD asymptomatiques est dans des limites normales, mais cependant supérieure à celle de témoins normaux. Comme dans toutes les néphropathies, l'hypertension artérielle doit être rigoureusement définie pour le sexe et l'âge. Le traitement doit associer un régime limité en sel, un exercice régulier et des médicaments antihypertenseurs. Mais le traitement de choix n'est pas déterminé. Les IEC doivent être donnés avec précaution chez ces patients (Chapman 1991). Enfin, le tabac doit être proscrit.

Devant l'absence de résultats de la restriction protidique chez les patients ayant une filtration glomérulaire inférieure à 55 ml/min/1,73 m², la ration protidique habituelle (en moyenne 1,3 g/kg/j) est maintenue. Un régime trop riche en protides et en phosphore doit être déconseillé. Chez le patient urémique, le régime est restreint en protides (niveau minimum acceptable de 0,6 g/kg/j) (Striker 1995)

Dans le futur, des études prospectives randomisées doivent permettre :

- d'évaluer les effets des antihypertenseurs donnés précocement (lorsque la tension artérielle est encore dans des valeurs maximales normales);
- de déterminer quels antihypertenseurs (IEC?) il convient de donner;
- de déterminer les valeurs de pression artérielle (diastolique, systolique) à maintenir efficaces et non délétères;
- d'évaluer éventuellement les effets d'un régime alimentaire restreint en protides et introduit précocement.

Bloquer la kystogenèse et la sécrétion de liquide intra-kystique est une possibilité qui doit être favorisée. En effet, limiter la vitesse d'expansion des kystes, même si le développement des kystes ne peut être prévenu, pourrait être un traitement effectif. L'utilisation d'agents pharmacologiques pourrait permettre de réduire la sécrétion de liquide, ou éventuellement de faire réabsorber du liquide par la paroi des tubes. Si le but est de

prévenir la formation des kystes, cette intervention devrait survenir précocement, les kystes étant notés aussi tôt que 12 semaines de grossesse (Waldherr 1989).

Si un diagnostic présymptomatique s'avérait nécessaire pour la mise à un traitement précoce, il faudrait avoir recours à l'analyse de l'ADN des sujets à risque et de leur familles. Cela signifie qu'il faudrait créer en France des laboratoires capables de prendre en charge un tel nombre de sujets. Actuellement, les difficultés de typage génétique ne permettent pas de statuer dans la plupart des cas sur l'état d'atteint ou de non-atteint. Il est impossible de proposer chez un sujet à risque une recherche de mutations avec une probabilité forte de résultats. En cas de famille de petite dimension, l'étude de liaison est impossible. C'est seulement dans de grandes familles que l'on peut éventuellement affirmer la liaison avec l'un des locus et qu'il est possible théoriquement d'effectuer un dépistage présymptomatique.

La thérapie génique ne peut, théoriquement, concerner que certaines maladies autosomiques dominantes (Wilkie 1994). Si cependant dans le futur, la thérapie génique s'engageait dans la voie clinique, le développement de vecteur, viral ou non viral, pour obtenir un apport et une expression du gène ainsi qu'une sécurité maximale serait le point critique. Les préoccupations de sécurité sont essentielles, la PKD étant une maladie chronique non létale (Sukhatme 1996).

DIAGNOSTIC PRÉNATAL (voir Annexe)

Étant donné l'âge de début des manifestations cliniques liées aux kystes, beaucoup de patients ont des enfants avant de savoir qu'ils sont eux-mêmes atteints. Le caractère tardivement invalidant de la PKD, la possibilité de traitement par dialyse/transplantation, l'expression variable de la maladie dans une famille font qu'il n'y a que peu de demandes de conseil génétique (Mac Nicol 1991). Il faut souligner le fait qu'il n'y a pas, actuellement, de laboratoire de génétique moléculaire capable en France de faire face à une forte demande de diagnostic prénatal.

Syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport est défini par l'association d'une néphropathie glomérulaire hématurique familiale évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, d'une surdité neuro-sensorielle et, moins fréquemment d'anomalies oculaires touchant le cristallin et /ou la macula (Atkin 1988). Il est caractérisé histologiquement par des anomalies ultrastructurales et immunohistochimiques de la membrane basale glomérulaire (Gubler 1992).

Le mode de transmission a longtemps été discuté. En fait, le syndrome d'Alport est génétiquement hétérogène (Feingold 1985). Il est secondaire à une anomalie de structure du collagène de type IV, constituant de la

membrane basale (Tryggvason 1993). Dans environ 80 % des familles, la maladie, transmise selon le mode dominant lié à l’X, est secondaire à des mutations du gène COL4A5 situé sur le chromosome X et codant pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV (Antignac 1994). Dans 15 à 20 % des familles, la maladie est autosomique récessive et secondaire à des mutations des gènes COL4A3 ou COL4A4 situés sur le chromosome 2 et codant pour les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 4$ (Gubler 1995). Il existe aussi une forme autosomique dominante, mais les cas sont exceptionnels ou peut-être encore mal caractérisés.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence couramment retenue de 1/5 000 avait été grossièrement estimée à partir de 300 malades suivis en Utah (États-Unis) (Atkin 1988) (Tableau 7-3). Une étude plus récente, en Finlande, a permis d’apprécier la prévalence à la naissance à 0,2 pour 10 000 naissances vivantes (Pajari 1996), valeur bien plus basse que l’estimation de Atkin (Tableau 7-1).

Selon les données de l’EDTA, le syndrome d’Alport représente 0,54 % des nouveaux patients atteignant le stade de l’insuffisance rénale chronique terminale (Wing 1992). D’après les rapports analysant les causes d’insuffisance rénale en Europe et aux États-Unis, le syndrome d’Alport est à l’origine de 1,5 à 2 % des insuffisances rénales chroniques terminales de l’enfant traitées par dialyse ou transplantation (McEnery 1993; Loirat 1994).

L’insuffisance rénale chronique terminale survient précocement (Tableau 7-8). L’âge médian étant de 24,3 ans au début du traitement de suppléance chez le garçon et 31,5 ans chez la fille dans une étude portant sur 600 personnes (Gretz 1987); le rapport garçons/filles était dans cette étude de 4:1. En fait, les auteurs notaient d’énormes différences selon les pays, liées sans doute à la sous-estimation d’une néphropathie dont le diagnostic nécessite la reconnaissance de la surdité et l’étude en microscopie électronique de la biopsie rénale (ce qui est loin d’être fait).

Tableau 7-8 Distribution des cas de syndrome d’Alport selon l’âge en Europe (années 1985-1987) (Wing 1992)

	Âge au début du traitement de suppléance				
	avant 15 ans	15-34 ans	35-54 ans	55-64 ans	> 65 ans
Nombre total de nouveaux patients	1 429	10 767	22 058	16 447	15 365
% de patients ayant un syndrome d’Alport	1,6	2,2	0,3	<0,1	0,1

PROGRESSION VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE

La maladie rénale est constamment marquée par l'hématurie, présente en règle générale dès l'enfance, parfois détectée à la naissance. Dans la forme liée à l'X, l'atteinte rénale est inéluctablement progressive chez les sujets de sexe masculin. Elle est caractérisée par l'apparition et l'augmentation de la protéinurie qui précède toujours l'insuffisance rénale chronique. L'hypertension artérielle est un symptôme tardif. Selon la rapidité de l'évolution, on distingue schématiquement des formes dites juvéniles où l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique terminale autour de l'âge de 20 ans, et des formes de type adulte où l'insuffisance rénale chronique terminale survient après l'âge de 30 ans. L'évolution de la maladie chez les femmes hétérozygotes est variable, la majorité étant totalement asymptomatiques, alors que 10 à 30 % développent une insuffisance rénale chronique, le plus souvent après 40 ans (Gubler 1992).

Dans la forme autosomique récessive, l'évolution progressive vers l'insuffisance rénale se fait dans les deux sexes autour de l'âge de 20 ans (Gubler 1995).

INDICATEURS DE PROGRESSION

L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale est inéluctable chez les sujets de sexe masculin dans la forme dominante liée à l'X et chez les sujets des deux sexes dans la forme autosomique récessive.

Un certain nombre de variables sont associées à une évolution rapidement défavorable, de type juvénile (Atkin 1988 ; Gubler 1992). Ce sont :

- une histoire familiale d'insuffisance rénale terminale précoce;
- une protéinurie abondante ou augmentant rapidement;
- une surdité précoce;
- des signes oculaires.

En revanche, chez les femmes hétérozygotes pour la mutation du gène COL4A5 (forme dominante liée à l'X), aucun indicateur ne permet actuellement de prévoir l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale, qui est précédée comme chez l'homme d'une augmentation progressive de la protéinurie.

PHYSIOPATHOLOGIE

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés grâce à la conjonction des efforts des cliniciens, biochimistes et généticiens. Au niveau de l'Europe, il existe une Action concertée qui favorise les échanges entre chercheurs et cliniciens travaillant sur le syndrome d'Alport.

Ces efforts ont permis de caractériser le syndrome d'Alport comme une maladie du collagène de type IV et d'en comprendre les manifestations

diverses liées aux distributions spécifiques des chaînes de collagène correspondant aux gènes mutés (Kashtan 1996). Le collagène IV, constituant majoritaire des membranes basales, est composé, comme les autres collagènes, de trois chaînes α enroulées en hélice. Six chaînes de collagène IV ont, à ce jour, été identifiées (Heikkila 1996). Les chaînes $\alpha 1$ (IV) et $\alpha 2$ (IV) sont présentes dans toutes les membranes basales tandis que les chaînes $\alpha 3-6$ (IV) plus récemment identifiées, ont une distribution sélective dans les tissus. En particulier, les chaînes $\alpha 3-5$ (IV) sont exprimées dans les membranes basales glomérulaires et dans les membranes basales spécialisées de l'œil et de l'oreille interne.

Des mutations en grand nombre ont été identifiées dans le gène COL4A5 (Knebelmann 1996 ; Renieri 1996 ; Tryggvason 1996). Elles sont toutes (ou presque toutes) différentes à la fois dans leur type et leur localisation dans le gène. Les mutations des gènes codant pour ces chaînes sont responsables des anomalies de structure des membranes basales dans lesquelles elles sont distribuées. L'étude des corrélations entre phénotype et génotype a permis d'identifier comme indicateurs de progression :

- des anomalies immunohistochimiques de la MBG (co-absence des chaînes $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) et $\alpha 5$ (IV) (Gubler 1992);
- des mutations particulières, telles de larges délétions, retentissant gravement sur la structure de la protéine (Antignac 1994).

Mais les mécanismes conduisant à la sclérose progressive des glomérules restent à élucider.

TRAITEMENTS

Aucun traitement autre qu'un traitement symptomatique n'est proposé. Récemment, la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez 3 malades modérément hypertendus, pendant une durée de 3 à 6 ans, a permis d'observer une diminution de la protéinurie et une stabilisation de la fonction rénale (Cohen 1996). La mise en œuvre d'essais thérapeutiques contrôlés utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des malades non encore hypertendus peut être envisagée; cette étude nécessite une cohorte importante de sujets ayant un syndrome d'Alport dont le mode de transmission est bien défini.

Aucune étude n'a été entreprise pour identifier les facteurs génétiques ou environnementaux éventuellement accessibles à une intervention thérapeutique.

La possibilité, à moyen terme, de thérapie génique est envisagée (Tryggvason 1996) mais discutée (Fine 1996). Elle nécessite préalablement l'établissement de lignées d'animaux exprimant les gènes mutés, ce qui permettra de tester ces thérapies. Il existe une famille de chiens présentant un syndrome d'Alport spontané dû à une mutation du gène COL4A5 (Zheng 1994). De plus, différents groupes s'attachent à créer des modèles de

souris transgéniques. L'invalidation du gène COL4A3 a permis d'obtenir des lignées de souris présentant un syndrome d'Alport récessif autosomique (Miner 1996).

DIAGNOSTIC PRÉNATAL (voir Annexe)

Les attitudes des patients face au diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse sont complexes. Une étude d'opinion a pu montrer que l'information des patients devait être améliorée, certains n'ayant que peu de connaissances de la clinique et de la génétique de la maladie, connaissances sur lesquelles ils peuvent appuyer une décision aussi importante qu'une interruption de grossesse (Lévy 1995).

Dans les familles présentant un syndrome d'Alport de type juvénile, les demandes de conseil génétique augmentent progressivement. Cette demande croissante risque de poser à court-terme un problème pratique, puisque ces études sont longues et coûteuses et qu'il n'existe en France qu'un seul laboratoire qui les prenne actuellement en charge. Mais, ce diagnostic n'est possible dans une famille qu'à plusieurs conditions : le syndrome d'Alport a été identifié avec certitude; le mode de transmission (dominant lié à l'X ou autosomique récessif) est bien précisé; le diagnostic est possible, soit parce que les études de liaison sont informatives, soit, et surtout, parce qu'une mutation a été identifiée.

Autres néphropathies

ÉPIDÉMIOLOGIE

Ce sont des maladies rares (Tableaux 7-1, 7-2 et 7-3). De plus, l'atteinte rénale n'est pas constante, mais sa fréquence n'a été que rarement estimée. On estime qu'environ 50 % des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, de maladie de von Hippel-Lindau ou d'ostéo-onychodysplasie présentent une atteinte rénale. Cependant, si l'on prend l'exemple de la sclérose tubéreuse de Bourneville, beaucoup de patients décédaient d'atteinte neurologique avant que la maladie rénale ne s'exprime; en raison de l'amélioration des traitements neurochirurgicaux, on peut penser qu'un plus grand nombre de patients arriveront au stade de l'insuffisance rénale. Dans la maladie de Fabry, l'atteinte rénale est constante chez l'homme.

PRISE EN CHARGE

Bien que des progrès importants aient été réalisés au cours des dernières années, beaucoup de patients échappent néanmoins à une prise en charge optimale. La faible fréquence de ces maladies fait que, non seulement le médecin généraliste, mais souvent aussi le spécialiste, aura une probabilité faible de rencontrer au cours de sa carrière un nombre suffisant de sujets présentant une de ces pathologies pour considérer 1- qu'il

sait les reconnaître, 2- qu'il peut en apprécier toutes les manifestations possibles, et 3- qu'il peut proposer un suivi ou un traitement adéquat.

Or, l'amélioration du suivi passe par un dépistage précoce et un diagnostic juste de la maladie en cause. Cela sous-entend un effort de sensibilisation et de formation des médecins de ville et une collaboration de qualité entre ceux-ci et les services hospitaliers ayant une bonne connaissance des patients. Les lacunes du système sont liées au manque d'informations sur ces maladies de la majorité des médecins (généralistes ou spécialistes), en raison de l'absence de formation médicale post-universitaire. La dissémination des connaissances vers les praticiens ne se fait pas assez vite.

La prise en charge passe par des consultations ou des centres spécialisés. Certains souhaitent une prise en charge intégrée pour des patients atteints d'une grande variété de symptômes touchant différents organes. Rappelons, par exemple, que la sclérose tubéreuse de Bourneville est caractérisée par la présence d'hamartomes dans la peau, le système nerveux central, les reins, le cœur et les poumons, que la maladie de von Hippel-Lindau est caractérisée par le développement de tumeurs variées affectant le cerveau, la moelle épinière et la rétine, les reins, les surrénales et le pancréas, que la maladie de Fabry est caractérisée par des manifestations cutanées, cardiovasculaires, rénales...

Actuellement, se développent des réseaux de prise en charge intégrée adaptés aux différentes pathologies. Cette prise en charge intégrée est réalisée par des spécialistes de ces maladies rares qui, par leur expérience, peuvent aborder les problèmes dans leur globalité. Parallèlement, il est nécessaire de créer un réseau multidisciplinaire de spécialistes d'organes (et en particulier du rein), sensibilisés à ces pathologies rares pour améliorer la qualité des soins. Seuls, des consultants spécialisés peuvent organiser un suivi rigoureux et codifié de ces patients, envisager des protocoles thérapeutiques et prendre en charge les apparentés. A signaler, par exemple, la mise en place d'un groupe d'études de la maladie de von Hippel-Lindau ayant des coordonnateurs régionaux dans les différentes régions françaises. Mais, on peut se demander comment ces consultations multidisciplinaires pourront couvrir les besoins en France. De plus, ces consultations ne serviront pas si les médecins de ville et les spécialistes ne sont pas informés de leur existence et de leur fonctionnement. Il faut insister sur le rôle important des associations de malades pour fournir ces informations. Depuis 1988, existe en France l'Association pour l'information et la recherche sur la polykystose rénale et les autres maladies rénales génétiques et, depuis 1995, fonctionne une association de malades atteints de maladie de von Hippel-Lindau. Il existe également une association de malades atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville et une association de malades atteints de maladies lysosomales.

Lorsque l'intérêt pour une prise en charge précoce est clairement démontré, comme dans la maladie de von Hippel-Lindau, le diagnostic génétique

présymptomatique doit faire partie de la prise en charge des sujets à risque, même mineurs (Statement of the American Society of Clinical Oncology, 1996). Mais il n'existe en France qu'un ou deux laboratoires capables de prendre en charge ce diagnostic. Bien que la maladie soit rare, il est probable que ce nombre n'est pas suffisant.

Jugeant que certaines pathologies ne touchaient pas de patients en nombre suffisant pour intéresser les chercheurs et l'industrie pharmaceutique, une fondation de recherche pour les maladies orphelines (Association pour la fondation de recherche génétique) a été créée en 1996 en France. Rappelons que les médicaments orphelins, applicables au traitement des maladies rares (génétiques ou non), ont fait l'objet d'un rapport de l'INSERM déposé par la France au niveau de la Commission de santé publique à Bruxelles (Wolff 1994). Il existe en France une mission des médicaments orphelins et depuis 1995, l'Union européenne réfléchit à une politique en faveur des médicaments orphelins (comme l'ont fait précédemment les États-Unis et le Japon). En 1996, près de 150 associations de malades se sont mobilisées pour que soit définie une politique européenne permettant aux industries pharmaceutiques d'investir dans la recherche et de développer des médicaments pour ces maladies rares. C'est ainsi qu'est née l'European Organisation for Rare Disorders (EURODIS). De plus, le ministère de la Santé en France a mis en place une banque de données baptisée ORPHANET accessible par Internet et Minitel et contenant des informations épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, laboratoires de diagnostic, associations de malades.

VOIES DE RECHERCHE

En raison de la faible fréquence de ces affections, il est indispensable que des actions de recherche soient coordonnées à l'échelon national ou international. Ces actions doivent permettre d'élucider les mécanismes déterminant la progression de l'insuffisance rénale. Or ces mécanismes, sans doute spécifiques à chacune des pathologies, sont inconnus. A signaler, cependant, la place à part de l'insuffisance rénale due à la réduction néphronique chirurgicale ou aux lésions tumorales dans la maladie de von Hippel-Lindau (kystes ou carcinomes rénaux) et dans la sclérose tubéreuse (kystes, angiomyolipomes ou cancers). Dans ces deux affections néanmoins, la place respective de la néphrectomie et de la chirurgie conservatrice dans le traitement demandent clarification (Richard 1995 ; Schillinger 1996).

Ces actions doivent également permettre d'élucider les mécanismes régissant la relation génotype/phénotype. Comme il a été dit, l'élucidation des phénomènes qui interviennent dans l'expression phénotypique d'une mutation devrait pouvoir conduire à suggérer des voies thérapeutiques spécifiques à chaque néphropathie. Il faut actuellement distinguer les néphropathies dont le(s) gène(s) est (sont) connu(s), comme le gène

α -Gal A de la maladie de Fabry (Desnick 1995), le gène VHL de la maladie de von Hippel-Lindau (Richard 1995) et le gène TSC2 de la sclérose tubéreuse de Bourneville (Wilson 1996) de celles pour lesquelles le(s) gène(s) n'est (ne sont) actuellement que localisé(s) comme le gène TSC1 de la sclérose tubéreuse de Bourneville, les 4 gènes BBS1-4 du syndrome de Bardet-Biedl (Beales 1997) et le gène NPS de l'ostéo-onychodysplasie (Campeau 1995).

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Avec les progrès dans l'identification des gènes et l'information des patients, le nombre de demandes augmentera. Une enquête d'opinion, analogue à celle menée précédemment sur le syndrome d'Alport, est en cours dans la maladie de von Hippel-Lindau.

Néphropathies monogéniques responsables d'une insuffisance rénale chronique terminale dans l'enfance

Toute une série de néphropathies monogéniques, dont la transmission est autosomique récessive, ont une expression précoce, parfois périnatale et évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale dans l'enfance ou l'adolescence. Elles impliquent une prise en charge précoce et prolongée du traitement de l'insuffisance rénale terminale. Cependant, comme il a été dit, l'hyperoxalurie peut parfois être responsable d'une insuffisance rénale terminale à l'âge adulte. Dans ce chapitre, nous ferons le point sur la néphropathie la plus fréquente, la néphronophtise, et discuterons globalement des problèmes posés par des néphropathies plus rares.

Épidémiologie

Ces néphropathies sont rares (Tableaux 7-1, 7-2 et 7-3). Deux études effectuées en France ont permis d'apprécier la fréquence de la cystinose et de l'hyperoxalurie type. L'étude sur la cystinose montre des différences, non-expliquées, entre régions : la prévalence à la naissance avait été trouvée égale à 0,4 pour 10 000 naissances en Bretagne vs 0,03 pour 10 000 naissances dans le reste de la France.

Dans les registres européens ou américains, ces néphropathies représentent 14 à 16 % des néphropathies évoluant vers l'insuffisance rénale terminale à l'âge pédiatrique (Tableau 7-9). Dans le registre de l'EDTA concernant les patients des années 1976 à 1989, les maladies kystiques et les néphropathies héréditaires étaient responsables d'environ 14 % des insuffisances rénales terminales survenant avant l'âge de 2 ans et de 17 % des insuffisances rénales terminales survenant entre 2 et 15 ans (Broyer 1993).

Tableau 7-9 Part en pourcentage des différentes maladies rénales monogéniques dans le traitement de l'insuffisance rénale terminale chez l'enfant en 1992.

	Europe n = 2 735 (Loirat 1994)	Amérique du Nord n = 2 033 (Mc Enery 1993)
Néphropathies héréditaires	16	13,9
Néphronophytise	4,7	2,9
Cystinose	3,5	2,2
Oxalose	1,6	0,7
Polykystose dominante	0,6	
Polykystose récessive	1,5	
Polykystose dominante ou récessive		2,6
Syndrome d'Alport	1,5	2,0
Syndrome néphrotique congénital		3,5
Autres	2,6	
Uropathies/hypoplasies rénales	36	44
Glomerulopathies	26	26
Syndrome hémolytique et urémique	4,5	2,8

Néphronophytise

La néphronophytise est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant toujours vers l'insuffisance rénale chronique terminale, en règle générale avant l'âge de 20 ans. Chez 15 à 20 % des patients, elle s'accompagne d'une dégénérescence tapéto-rétinienne, le plus souvent responsable d'une cécité précoce (Kleinknecht 1992). Histologiquement, elle est caractérisée par la présence de kystes de la médullaire et surtout par une atrophie progressive du parenchyme rénal où prédominent les altérations de membranes tubulaires. La pathogénie de la maladie n'est pas connue, mais des anomalies immunohistochimiques des membranes basales tubulaires ont été mises en évidence (Gubler 1987).

D'après les registres de l'EDTA (Loirat 1994), elle serait à l'origine de 4,7 % des insuffisances rénales terminales de l'enfant, chiffre probablement sous-estimé, étant données les difficultés du diagnostic qui, jusqu'ici, repose sur un ensemble de critères cliniques et morphologiques.

Un gène (NPH1) a été localisé sur le chromosome 2 (Antignac 1993); de grandes délétions ont été identifiées chez plus de 70 % des patients (Konrad 1996). Mais la maladie paraît génétiquement hétérogène.

A l'heure actuelle, aucun traitement autre que les traitements symptomatiques n'est prescrit ou même envisagé pour ces patients. La connaissance du gène muté permettra peut-être d'envisager des thérapeutiques spécifiques.

Enfin, la connaissance des mutations offre la possibilité de diagnostic de la maladie et la possibilité de proposer un diagnostic prénatal aux familles ayant déjà un enfant atteint (Konrad 1996).

Autres néphropathies

Si leurs manifestations sont extrêmement diverses, ces néphropathies ont en commun un début précoce, parfois anté-natal, le plus souvent dans les premiers mois ou les premières années de la vie, une évolution progressive en quelques années vers l'insuffisance rénale terminale, et bien souvent des symptômes d'atteinte extrarénale qui aggravent considérablement la morbidité de la maladie.

PRISE EN CHARGE

Une meilleure connaissance permet maintenant une prise en charge plus efficace qui évite les complications intercurrentes et, pour certaines d'entre elles, ralentit la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ces maladies doivent être suivies dans des centres où les soins les plus adaptés leur assureront la meilleure survie rénale en même temps qu'une qualité de vie, une croissance, une nutrition et un développement psychomoteur satisfaisants. L'objectif étant de pouvoir aborder la transplantation le plus tard possible et dans de bonnes conditions. A l'exception de l'oxalose qui pose des problèmes spécifiques, ces maladies ne récidivent pas sur le greffon rénal.

Syndrome néphrotique de type finlandais

La maladie est marquée par l'importance de la perte protéique urinaire et classiquement par l'évolution mortelle au cours des premiers mois. Les traitements prévenant la dénutrition et les infections ont transformé le pronostic vital immédiat (Holmberg 1996). On peut, par une prise en charge nutritionnelle lourde, obtenir une croissance et un développement normal autorisant une néphrectomie bilatérale (pour supprimer la perte protéique) entre 6 et 10 mois, avant le stade de l'insuffisance rénale terminale, suivie de transplantation entre 1 et 2 ans. Récemment, des observations ont été rapportées, signalant la réduction suffisamment importante de la protéinurie sous l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour éviter la néphrectomie bilatérale pré-insuffisance rénale terminale (Pomeranz 1993).

Cystinose infantile

La maladie est liée à l'accumulation lysosomale de cystine. Le traitement symptomatique par l'indométhacine améliore l'état général des patients (Loirat 1993), tandis que la prescription très précoce et continue de cystéamine qui, agissant en amont en diminuant la concentration intracellulaire de cystine, permet de différer l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (Broyer 1994; Schneider 1995). Un problème pratique, celui de la disponibilité de la cystéamine, se posait aux néphrologues pédiatres français. En effet, le bitartrate de cystéamine (Cystagon, Mylan laboratories) était l'un de ces *orphan drugs* ou médicaments orphelins. En vente libre aux

États-Unis, il n'a pas reçu l'AMM en France. La cystéamine est distribuée par la Pharmacie centrale des hôpitaux sous forme de phosphocystéamine, mais les lots reçus ne remplissent pas toujours les critères de pureté exigés et les ruptures de stock sont fréquentes.

Polykystose rénale autosomique récessive

Elle est caractérisée par l'association de dilatations kystiques développées aux dépens des tubes collecteurs et d'une atteinte hépatique. Passée la période néonatale où les enfants les plus atteints décèdent d'hypoplasie pulmonaire, la prise en charge précoce, en particulier les traitements hypotenseurs et le traitement des infections urinaires surajoutées, ont réduit la mortalité précoce. La survie rénale des enfants ayant survécu à la période périnatale est de 86 % à 1 an et de 60 % à 15 ans (Roy 1993). Contrairement aux idées reçues, l'insuffisance rénale chronique terminale ne survient pas en règle générale avant l'adolescence (Gagnadoux 1988).

Oxalose

C'est le terme évolutif de l'hyperoxalurie de type I, maladie peroxysomale liée à un déficit en alanine-glyoxylate aminotransférase hépatique. Elle a pour conséquence l'accumulation progressive de dépôts d'oxalate dans les reins, aboutissant à leur destruction, puis dans la plupart des organes. L'hétérogénéité clinique est marquée, allant de formes néonatales aux formes de l'adulte. La prise en charge précoce des patients a pour but de prévenir la précipitation des cristaux d'oxalate dans le rein en utilisant un ensemble de mesures complémentaires telles que la dilution des urines par un apport d'eau important, l'utilisation d'inhibiteurs de la cristallisation, et la prise de pyridoxine (Broyer 1996 ; Dallaporta 1996). Ces mesures permettent de retarder la survenue de l'insuffisance rénale terminale. L'anomalie primitive étant hépatique, la maladie récidive sur le rein transplanté, et l'approche actuellement la plus utilisée pour le traitement des formes sévères est la transplantation combinée foie-rein qui corrige le défaut enzymatique (Cochat 1994).

Syndrome néphrotique cortico-résistant familial

Cette néphropathie monogénique vient d'être récemment isolée du cadre des autres syndromes néphrotiques cortico-résistants évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. La localisation du gène (Fuchshuber 1995) va faire rebondir les recherches concernant sa physiopathologie.

CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Ces affections sont suffisamment graves pour justifier de proposer aux parents ayant déjà eu un enfant atteint un diagnostic prénatal et une interruption médicale de grossesse si le fœtus est atteint. S'il ne l'est pas, l'apaisement apporté aux parents par le fait de savoir que le futur enfant n'est pas atteint constitue un aspect positif du diagnostic prénatal (Loirat 1996).

Le diagnostic prénatal peut reposer sur des techniques non génétiques qui varient selon la maladie en cause et dont il importe de connaître les limites. Ce sont :

- des données biochimiques comme dans le syndrome néphrotique de type finlandais (augmentation de la concentration en α -foetoprotéine du liquide amniotique), la cystinose (augmentation de la concentration en cystine des villosités choriales ou du liquide amniotique), l'oxalose (déficit de l'activité alanine-glyoxylate aminotransférase dans le foie foetal après la seizième semaine de grossesse). En Finlande, la politique de diagnostic prénatal offert aux femmes enceintes a permis de faire diminuer la prévalence à la naissance du syndrome néphrotique congénital (Heinonen 1996) ;
- des données échographiques (gros reins hyperéchogènes) dans la polykystose rénale récessive. Mais le diagnostic de cette néphropathie n'est possible qu'après le deuxième trimestre de grossesse; de plus, si les formes sévères sont dépistées par échographie entre la 16^e et la 22^e semaine de la grossesse, les formes de gravité modérée peuvent échapper aux échographies même tardives.

Un diagnostic prénatal plus précoce, basé sur les études de liaison génétique et à court terme sur l'identification de la mutation, sera théoriquement possible pour ces différentes néphropathies. Encore faut-il qu'un diagnostic précis ait été préalablement établi dans la famille, que l'enquête génétique ait été faite et que des prélèvements permettant l'étude de l'ADN aient été effectués avant la grossesse. Actuellement, seul le gène de l'hyperoxalurie de type 1 a été localisé et cloné et des mutations identifiées (Danpure 1995), ce qui permet un diagnostic prénatal génétique dans le premier trimestre de la grossesse (Danpure 1996). En revanche, les gènes impliqués dans la survenue de la cystinose (Cystinosis Collaborative Research Group, 1995), de la polykystose autosomique récessive (Zerres 1994), du syndrome néphrotique de type finlandais (Männikö 1995) et du syndrome néphrotique cortico-résistant familial (Fuschuber 1996) sont localisés mais non encore identifiés.

Prévention

Définitions

Le mot « prévention » prend une signification plus étendue lorsqu'il s'applique aux maladies génétiques. Les définitions données par le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (Rapport, 1996) sont les suivantes :

« Préventions

« Selon le stade où l'on applique une méthode de prévention, on distingue :

« La prévention primaire fondée sur une action directe sur la cause même de l'affection. Par exemple, dans les maladies monogéniques, le conseil génétique pourrait déconseiller la procréation dans des couples à risque, en notant que cette attitude conduit à prévenir aussi bien la conception d'enfants sains que d'enfants atteints.

« La prévention secondaire qui consiste en une action sur le processus conduisant à l'expression de la pathologie. Cette prévention comporte un dépistage génétique présymptomatique de maladies susceptibles d'être traitées efficacement avant l'apparition de tout symptôme...

« Une forme particulière de prévention secondaire a comme objectif la génération suivante et vise à éviter la naissance d'enfants atteints, par un diagnostic prénatal et l'interruption de la grossesse (l'utilisation de l'expression prévention secondaire dans cette situation peut paraître choquante à certains, même si elle est admise par la communauté scientifique internationale) ».

Diagnostic génétique présymptomatique

C'est la mise en évidence de l'anomalie génétique avant les manifestations cliniques qui en résultent (Séminaire de génétique clinique 1997). Ce diagnostic ne concerne évidemment que des maladies dont le risque de survenue chez les sujets porteurs de la mutation est très élevé (100 % ou voisin de 100 %). La recherche directe de la mutation causale chez un sujet à risque, lorsque cette dernière est identifiée dans une famille, fournit évidemment une information absolue. Mais actuellement, la caractérisation dans chaque famille n'est pas toujours envisageable en application clinique. On doit avoir recours à une stratégie indirecte de diagnostic adaptée à chaque maladie, et même à chaque famille, stratégie qui exige une étude familiale préalable.

La législation concernant l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne est traitée dans les articles 5 et 22 de la loi n° 94.654 du 29 juillet 1994, et a été complétée par l'article 1^{er} de la loi n° 95-116 du 4 février 1995 (voir Annexe). Mais le décret en Conseil d'État fixant « les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription, et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales » et les arrêtés prévus à l'article 145-15-1 ne sont pas encore publiés à ce jour.

Diagnostic prénatal et interruption de grossesse pour motif thérapeutique

Les décisions sont souvent difficiles à prendre et les erreurs ou approximations lourdes de conséquences. La prise en charge des parents sous-entend une parfaite connaissance de la pathologie en cause, et de ce qu'elle implique pour l'enfant et sa famille (Loirat 1996).

Les contraintes qui limitent l'usage du diagnostic prénatal sont :

- techniques : il faut que le diagnostic sur les cellules fœtales ou le liquide amniotique soit possible;
- économiques : il faut que les institutions acceptent de supporter les coûts financiers et de mettre en place des structures;
- organisationnelles : il faut que la technique de diagnostic soit diffusée suffisamment pour être disponible sur tout le territoire.

Jusqu'à la promulgation des lois de bioéthique en juillet 1994, il n'y avait aucune législation spécifique au diagnostic prénatal. Maintenant, les articles consacrés au diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse pour motif thérapeutique figurent dans le livre II du Code de Santé publique (voir Annexe). Quant aux différentes étapes (appréciation du degré de gravité, organisation des examens pour un diagnostic prénatal, décision d'interruption ou de non interruption de grossesse), elles sont assurées dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal dont l'organisation et la mission ont été définies récemment (décret n° 97-578 du 28 mai 1997).

On peut souhaiter que le nombre des laboratoires de biologie moléculaire capables d'effectuer un diagnostic prénatal soit limité afin que les coûts des tests soient diminués et que certains de ces laboratoires acquièrent une spécialisation (maladies rénales, par exemple).

Traitement des maladies rénales héréditaires

Grâce au développement des méthodes de clonage positionnel, l'accès à la connaissance des gènes mutés a été rendu possible en quelques années et les découvertes ont créé un immense espoir de traitement, la thérapie génique. C'est une idée révolutionnaire, mais elle n'est probablement pas la solution des maladies héréditaires et, théoriquement, ne concerne pas les maladies dominantes.

A ce jour, aucune maladie génétique n'a été guérie par thérapie génique et les essais chez l'homme en sont encore à leurs débuts. Sur les 150 protocoles de thérapie génique autorisés dans le monde, aucun de ces essais ne concerne une maladie rénale (Valère 1995). Étant donnée la complexité architecturale et fonctionnelle du rein, le transfert de gènes s'avère difficile. C'est la recherche de thérapeutiques alternatives qu'il faut soutenir.

Les approches pour mettre au point de nouveaux médicaments reposent sur :

- 126 ● la biologie moléculaire pour caractériser les mutations en cause;

- l'établissement des modèles animaux dits transgéniques (dont le génome est modifié de telle sorte qu'il mime une mutation) pour essayer de compenser le défaut génétique en activant des voies métaboliques parallèles;
- le développement de modèles cellulaires permettant d'élucider les mécanismes biochimiques perturbés par la mutation pathogène;
- la compréhension des interactions des structures des molécules entre elles ou avec les membranes : cette compréhension passe par la détermination de la structure tridimensionnelle des molécules elles-mêmes.

Synthèse

Les constats

Les patients atteints de maladies monogéniques rénales représentent près de 10 % des patients en insuffisance rénale chronique terminale inclus dans un programme d'hémodialyse/transplantation.

La plupart des patients arrivent en insuffisance rénale à l'âge adulte. Plus rarement, la survenue de l'insuffisance rénale dans l'enfance implique la mise sur programme d'hémodialyse/transplantation avant ou autour de l'âge de 10 ans.

La prévalence de ces néphropathies n'est pas connue avec précision. La plus fréquente et la mieux connue est la polykystose rénale autosomique dominante.

Plusieurs s'accompagnent de manifestations extrarénales, parfois invalidantes.

Les médecins (généralistes ou spécialistes) sont souvent mal informés.

Le diagnostic de maladies héréditaires n'est pas toujours fait, et par conséquent, les patients ne sont pas informés du risque de transmettre la maladie à leur descendance.

Une prise en charge précoce et adaptée (en particulier, pour celles qui entraînent une insuffisance rénale chez l'enfant) peut, dans certains cas, retarder l'évolution.

Le diagnostic génétique permet de montrer, avant tout symptôme, qu'un apparenté d'un patient est porteur de la mutation délétère. Ceci permet (tra) d'envisager une surveillance médicale préventive et éventuellement des interventions à visée curative. Mais ces examens diffèrent des analyses biologiques habituelles, car ils fournissent des données qui, dépassant l'individu testé, concernent l'ensemble de sa famille et sa future descendance.

La prévention prend une signification plus étendue lorsqu'elle s'applique aux maladies génétiques. Le diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse éventuelle sont une forme de prévention secondaire.

Dans l'état actuel des connaissances, ni les mécanismes de progression de l'insuffisance rénale, c'est-à-dire ni les mécanismes de destruction du parenchyme rénal, ni les mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques, c'est-à-dire les relations génotype/phénotype ne sont connus.

Les recommandations en santé publique

La prise en charge des patients doit être améliorée.

Elle doit être faite le plus précocement possible par un néphrologue.

Pour certaines néphropathies, elle doit passer par des réseaux de prise en charge intégré, réalisée par des spécialistes.

S'agissant de l'amélioration du suivi qui passe par un dépistage précoce et un diagnostic juste, il faut sensibiliser et former les médecins de ville. Ceci sous-entend une collaboration de qualité entre ceux-ci et les services hospitaliers. Ces actions auront d'autant plus de chances de réussir qu'elles seront précoces, qu'elles mobiliseront l'ensemble des acteurs concernés, généralistes, néphrologues, diététiciens, généticiens...

Les institutions doivent accepter de supporter le coût financier et la mise en place des structures de diagnostic génétique. On peut souhaiter que le nombre de laboratoires de biologie moléculaire soit limité et que chacun acquière un certain degré de spécialisation (en maladies rénales, en particulier).

Les recommandations en recherche

Mettre en œuvre des études épidémiologiques (longues et coûteuses) sur la prévalence ne paraît pas nécessaire lorsque l'ordre de grandeur de la fréquence est connu : cela suffit pour planifier les politiques de santé dans le domaine de ces maladies.

Favoriser des programmes de recherche sur les mécanismes de la progression de l'insuffisance rénale dans chacune de ces néphropathies.

Favoriser des programmes de recherche sur les mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques (le type de la mutation ainsi que sa localisation dans le gène qui peuvent affecter plus ou moins sa fonction; les autres gènes dont le polymorphisme peut jouer de façon déterminante sur l'expressivité; les phénomènes d'environnement).

Compte tenu du nombre relativement restreint de sujets atteints pour chaque pathologie (en dehors de la polykystose rénale), il est souhaitable de favoriser les études multicentriques (nationales ou internationales).

Compte tenu des incertitudes actuelles sur la thérapie génique, il faut privilégier en matière de prévention de l'insuffisance rénale les thérapeutiques

alternatives : approfondir des investigations sur les modèles animaux et les approches moléculaires (basées sur la connaissance du gène et de son rôle) concernant les thérapeutiques pharmacologiques.

Note Depuis la rédaction de ce chapitre, des progrès considérables ont été faits : 1. les gènes TSC1 de la sclérose tubéreuse de Bourneville, NPH1 de la néphronophtise, CTNS de la cystinose, CNF du syndrome néphrotique congénital ont été identifiés ; 2. le bitartrate de cystéamine (Cystagon) a obtenu une autorisation de mise sur le marché et est distribué par le laboratoire Orphan Europe ; 3. de nombreuses substances intervenant dans la sécrétion de liquide intrakystique dans la PKD ont été identifiées, chacune étant une cible potentielle pour ralentir la sécrétion liquidienne.

RÉFÉRENCES

- AHLSEN G, GILLBERG C, LINDB LOOM R, GILLBERG C. Tuberos sclerosis in Western Sweden. *Arch Neurol* 1994 **51** : 76-81
- ANTIGNAC C, ARDUY CH, BECKMANN JS *et al.* A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nature Genet* 1993 **3** : 342-345.
- ANTIGNAC C, KNEBELMANN B, DROUOT L *et al.* Deletions in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. Characterization of the pathological transcripts in nonrenal cells and correlation with disease expression. *J Clin Invest* 1994 **93** : 1195-1207.
- ATKIN CL, GREGORY MC, BORDER WA. Alport syndrome. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds) : *Diseases of the kidney*. Boston, Little Brown, 1988, pp. 617-641.
- AZIZ N. Animal models of polycystic kidney disease. *Bioessays* 1995 **17** : 703-712.
- BEALES PL, WARNER AM, HITMAN GA *et al.* Bardet-Biedl syndrome : a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997 **34** : 92-98.
- BOIS E, FEINGOLD J, FRENAY P *et al.* Infantile cystinosis in France : genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet* 1976 **13** : 434-438.
- BROYER M, CHANTLER C, DONCKERWOLCKE R *et al.* The Paediatric registry of the European Dialysis and Transplantation Association : 20 years' experience. *Pediatr Nephrol* 1993 **7** : 758-768.
- BROYER M, TETE MJ, JEAN G. Traitement de la cystinose par cystéamine : urgence du diagnostic. In : *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1994, pp. 301-307.
- BROYER M, JOUVET P, NIAUDET P *et al.* Management of oxalosis. *Kidney Int* 1996 **49** (Suppl. 53) : S-93-S-98.
- CAMPEAU E, WATKINS D, ROULEAU GA *et al.* Linkage analysis of the Nail-Patella syndrome. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 243-247.
- CARONE FA, NAKAMURA S, BACALLAO R *et al.* Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1995 **47** : 861-868.
- CHAPMAN AB, GABOW P, SCHRIER RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991 **115** : 769-773.

CHOUKROUN G, IKATURA Y, ALBOUZE G *et al.* Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 **6** : 1634-1642.

CHURCHILL DN, BEAR JC, MORGAN J *et al.* Prognosis of adult onset polycystic kidney re-evaluated. *Kidney Int* 1984 **26** : 190-193.

COCHAT P, DELORAINE A, OLIVE F *et al.* Hyperoxalurie primitive de type 1 : le dilemme thérapeutique. *Actualités Néphrologiques*, Paris : Flammarion Médecine-Sciences 1994 : 231-246.

COCHAT P, DELORAINE A, ROTILY M *et al.* Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** (Suppl. 8) : 3-7.

COHEN EP, LEMANN J. Is hereditary nephritis angiotensin-converting enzyme inhibition decreases proteinuria and may slow the rate of progression. *Am J Kidney Dis* 1996 **27** : 199-203.

Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. *Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention*. 1995; Avis n° 46.

Cystinosis collaborative research group. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet* 1995 **10** : 246-248.

DALGAARD OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys. *Acta Med Scan* 1957 (Suppl. 158) : 1-251.

DALLAPORTA B, LANG P. Mécanismes et traitements de l'hyperoxalurie primitive de type I. *Presse Med* 1996 **25** : 1033-1038.

D'AMICO G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995 **25** : 113-118.

DANPURE CJ. Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** (Suppl. 8) : 24-29.

DANPURE CJ, RUMSBY G. Strategies for the prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type I. *Prenat Diag* 1996 **16** : 587-598

DAVIES F, COLES GA, HARPER PS *et al.* Polycystic kidney disease re-evaluated : a population based study. *Q J Med* 1991 **290** : 477-485.

DESNIK RJ, IOANNOU YA, ENG CM. a-galactosidase a deficiency : Fabry disease. In Scriver Cr, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.) : *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, (7e ed). New York, McGraw-Hill, 1995, pp. 2741-2784.

EBBESSEN F, MYGIND KI, HOLCK F. Infantile nephropathic cystinosis in Denmark. *Dan Med Bulletin* 1976 **23** : 216-222.

FARAG TI, TEEBI AS. Bardet-Biedl and Laurence Moon syndromes in a mixed Arab population. *Clin Genet* 1988 **33** : 78-82.

FEINGOLD J, BOIS E, CHOMPRET A *et al.* Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 1985 **27** : 672-677.

FEINGOLD J. Maladies héréditaires : une complexité insoupçonnée. *Biofutur* juin 1995 : 74-77.

FINE LG. Gene transfert into the kidney : Promise for unravelling disease mechanisms, limitations for human gene therapy. *Kidney Int* 1996 **49** : 612-619.

FRANZ KA, REUBI FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983 **23** : 526-529.

FUCHSHUBER A, JEAN G, GRIBOUVAL O *et al.* Mapping a gene (SNR1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995 **4** : 2155-2158.

GABOW PA, JOHNSON AM, KAEHNY WD *et al.* Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992 **41** : 1311-1319.

GATTONE VH II, COWLEY BD JR, BARASH BD *et al.* Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995 **25** : 302-313.

GAGNADOUX MF, HABIB R, BRUNELLE F *et al.* Les polykystoses rénales de l'enfant. *Actualités Néphrologiques*, Paris : Flammarion Médecine-Sciences 1988 : 39-61.

GONZALO A, GALLEGO A, rivera M *et al.* Influence of hypertension on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1996 **72** : 225-230.

GRANTHAM JJ, YE M, DAVIDOW C *et al.* Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995a **6** : 1242-1249.

GRANTHAM JJ, YE M, GATTONE II *et al.* In vitro fluid secretion by epithelium from polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1995b **95** : 195-202.

GREEN JS, PARFREY PS, HARNETT JD *et al.* The cardinal manifestations of Bardet Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1002-1009.

GRETZ N, BROYER M, BRUNNER FP *et al.* Alport's syndrome as a cause of renal failure in Europe. *Pediatr Nephrol* 1987 **1** : 411-415.

GUBLER MC, MOUNIER F, FOIDART JM *et al.* Ultrastructural and immunohistochemical study of renal basement membrane in familial juvenile nephronophthisis. In BG Hudson and RG Price (eds) : *Renal Basement Membrane in Health and Disease*. New York, London, Academic Press, 1987, pp. 389-398.

GUBLER MC, ANTIGNAC C, DESCHÈNES G *et al.* Hétérogénéité génétique, clinique et morphologique dans le syndrome d'Alport. In : JL Funck-Brentano, JF Bach, H Kreis, JP Grünfeld (eds). *Actualités Néphrologiques*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 15-33.

GUBLER MC, KNEBELMANN B, BEZIAU A *et al.* Autosomal recessive Alport syndrome : immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995 **47** : 1142-1147.

HARRIS PC. Identification of a gene for autosomal dominant polycystic kidney disease : implications for understanding the pathogenesis and treatment of the disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996 **11** : 258-262.

HEIKKILÄ, P, SOININEN R. The type IV collagen gene family. In : K Tryggvason (ed) : *Contributions to Nephrology. Molecular pathology and genetics of Alport syndrome*. Basel, Karger, 1996, pp. 105-129.

HEINONEN S, RYNNANEN M, KIRKINEN P *et al.* Prenatal screening for congenital nephrosis in Finland : results and impact on the birth prevalence of the disease. *Prenat Diag* 1996 **16** : 207-215.

HOLMBERG C, LAINE J, RÖNNHOLM *et al.* Congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996 **49** (Suppl. 53) : S-51-S-56.

HUTTUNEN NP. Congenital nephrotic syndrome of finish type. study of 75 patients. *Arch Dis Child* 1976 **41** : 344-348.

IGLESIAS CG, TORRES VE, OFFORD KP *et al.* Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983 **2** : 630-639.

KASTHTAN CE, MICHAEL AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996 **50** : 1445-1463.

KAHN A. Thérapie génique : le temps d'un premier bilan. *Médecine-Sciences* 1995 **12** : 9-12.

KLEINKNECHT C, HABIB R. Nephronophthisis. In Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.) : *Oxford textbook of Nephrology*. Oxford University Press, 1992, pp. 2188-2197.

KNEBELMANN B, BREILLAT C, FORESTIER L *et al.* Spectrum of mutations in the COL4A5 in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 1221-1232.

KONRAD M, SAUNIER S, HEIDET L *et al.* Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 367-371.

KOPP N, LEUMANN E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland. *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** : 2224-2227.

LÉVY M, PIRSON Y, SIMON P *et al.* Evaluation in patients with Alport syndrome of knowledge of the disease and attitude toward prenatal diagnosis. *Clin Nephrol* 1994 **42** : 211-220.

LOIRAT C. Cystinose. In Loirat C Niaudet P (eds) : *Progrès en Pédiatrie. Néphrologie pédiatrique*. Paris, Doin, 1993, pp. 39-46.

LOIRAT C, EHRICH JHH, SIMON P *et al.* Report on management of renal failure in Europe. XXIII, 1992. *Nephrol Dial Transpl* 1994 (Suppl. 1) : 26-40.

MACNICOL AM, WRIGHT AF, WATSON ML. Education and attitudes in families with adult polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1991 **6** : 27-30.

MADDOCK IR, MORAN A, MAHER ER *et al.* A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996 **33** : 120-127.

MAHER ER, ISELIUS L, YATES JRW *et al.* Von Hippel-Lindau disease : a genetic study. *J Med Genet* 1991 **28** : 443-447.

MÄNNIKÖ M, KESTILÄ M, HOLMBERG C *et al.* Fine mapping and haplotype analysis of the locus for congenital nephrotic syndrome on chromosome 19q13.1. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1377-1383.

MANZ F, GRETZ N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany. *J Inherit Metab Dis* 1985 **8** : 2-4.

MCENERY PT, ALEXANDER SR, SULLIVAN K *et al.* Renal transplantation in children and adolescents : the 1992 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1993 **7** : 711-720.

MINER JH, SANES JR. Molecular and functional defects in kidneys of mice lacking collagen a3 (IV) : Implications for Alport syndrome. *J Cell Biol* 1996 **135** : 1403-1413.

MOCHIZUKI T, WU G, HAYASHI T *et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996 **272** : 1339-1342.

MDRD- Modification of Diet in Renal Disease group (prepared by Klahr S, Breyer JA, Beck G *et al.*) Dietary protein restriction blood pressure control and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 **5** : 2037-2047.

NEUMANN HPH. Von Hippel-Lindau syndrome : a rare syndrome as the clue for the molecular basis of common disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** : 1498-1520.

132 OGBORN MR, SAREEN S. Amelioration of polycystic kidney disease by modification of die-

- tary protein intake in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1995 **6** : 1649-1654.
- ONG ACM, HARRIS PC. Molecular basis of renal cyst formation - one hit or two? *Lancet* 1997 **349** : 1039-1040
- OSBORNE JP, FRYER A, WEBB D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991 **615** : 125-127.
- POMERANZ A, LORZETS Z, WOLACH B, BERHEIM J. Finnish congenital nephrotic syndrome managed successfully by combined captopril/indomethacin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993 **8** : 927-928.
- PAJARI H, KÄÄRIÄNEN H, MUHONEN T, KOSKIMIES O. Alport's syndrome in 78 patients : epidemiological and clinical study. *Acta Paediatr* 1996 **85** : 1300-1306.
- PARFREY PS, BEAR JC, MORGAN J *et al.* The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990 **323** : 1085-1090.
- QIAN F, WATNICK TJ, ONUCHIE LF, GERMINO GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Cell* 1996 **87** : 979-987.
- RAVINE D, WALKER RG, GIBSON RN *et al.* Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1992 **340** : 1330-1333.
- Registre National des Insuffisants Rénaux Chroniques. Société de Néphrologie, 1992, Volume III.
- RENIERI A, BRUTTINI M, GALLI L *et al.* X-linked Alport syndrome : an SSCP-based survey over all 51 exons of the COL4A5 gene. *Am J Hum Genet* 1996 **58** : 1192-1204.
- RENWICK JH, IZATT M. Some genetical parameters of the nail-patella locus. *Ann Hum Genet Lond* 1965 **28** : 369-378.
- RICHARD S, OLSCHWANG S, CHAUVEAU D *et al.* La maladie de von Hippel-Lindau. *Médecine-Sciences* 1995 **11** : 43-51.
- ROY S, DILLON MJ, TROMPETER RS, BARRATT TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease : long term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997 **11** : 302-306.
- SAMPSON JR, SCAHILL SJS, STEPHENSON JBP *et al.* Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet* 1989 **26** : 28-31.
- SCHILLINGER F, MONTAGNAC R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996 **11** : 481-485.
- SCHNEIDER JA, CLARK KF, GREENE AA *et al.* Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inherit Metab Dis* 1995 **18** : 387-397.
- Séminaire de diagnostic prénatal et de médecine foetale (13e). *La loi de bioéthique va-t-elle modifier nos comportements? Les investigations foetales; résultats inattendus.* Hôpital Necker-Enfants malades. Paris, novembre 1994.
- Séminaire de génétique clinique (13e). *Les maladies dominantes autosomiques : une décennie plus tard.* Hôpital Necker-Enfants malades. Paris, mars 1997.
- SHEPHERD CW, BEARD M, GOMEZ MR *et al.* Tuberous sclerosis complex in Olmsted County, Minnesota? 1950-1989. *Arch Neurol* 1991 **48** : 400-401.
- SIMON P, THEBAUD HE (and the Cooperative group for the epidemiological study of renal disease (Brittany and the Country of Loire)). Prognosis of adult polycystic kidney disease re-evaluated : results of an investigation in 1112 patients from 369 kindreds. *Nephrol Dial Transpl* 1992 **4** : 442.

SIMON P, LE GOFF J-Y, ANG KS *et al.* Données épidémiologiques, cliniques et pronostiques de la maladie polykystique autosomique dominante dans une région française. *Néphrologie* 1996 **17** : 123-130.

Statement of the american society of clinical oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996 **14** : 1730-1736.

STRIKER, G. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 **5** : 1537-1540.

SUKHATME VP. Thérapie génique : comment la concevoir pour les maladies rénales? In : Jean Hamburger ed. *Actualités néphrologiques*. Paris : Flammarion-Médecine Sciences, 1996 : 73-81.

TRYGGVASON K. Mutations in type IV collagen genes and Alport phenotypes. In Tryggvason K (ed) : *Contributions to Nephrology. Molecular pathology and genetics of Alport syndrome*. Basel, Karger, 1996, pp. 154-171.

TRYGGVASON K. Towards gene therapy of Alport syndrome. Invited Lecture : The 2nd European Kidney Research Forum. Baveno, 1996, 24-27 mai.

VALERE T. Le point sur les essais cliniques. *Médecine-Sciences* 1995 **12** : 73-83.

WALDHERR R, ZERRES K, GALL A *et al.* Polycystic kidney disease in the fetus. *Lancet* 1989 **2** : 274-275.

WARD CJ, TURLEY H, ONG ACM *et al.* Polycystin, the polycystic kidney disease 1 protein, is expressed by epithelial cells in fetal, adult, and polycystic kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 **93** : 1524-1528.

WILKIE AOM. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet* 1994 **31** : 89-98

WILSON PD, SHERWOOD AC, PALLA K *et al.* The reversed polarity of Na + K + ATPase : mislocation to atypical plasma membranes in polycystic kidney disease epithelia. *Am J Physiol* 1991 **260** : F420-F430.

WILSON PJ, RAMESH W, KRITIANSEN A *et al.* Novel mutations detected in the TSC2 gene from both sporadic and familial TSC patients. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 249-256.

WING AJ. Causes of end-stage renal failure. In Cameron S, Davison AM, Kerr D, Ritz E (eds.) : *Oxford Textbook of clinical nephrology*. Oxford, Oxford Medical Publ, 1992, pp. 1227-1236.

WOLFF A. *Les Orphelins de la Santé*. Rapport au Ministre de la Santé 1994.

WOO D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1995 **33** : 18-25.

YIUM J, GABOW P, JOHNSON A *et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks : clinical course and effects of sickle cell hemoglobin. *J Am Soc Nephrol* 1994 **4** : 1670-1674.

ZEIER M, GEBERTH S, STIER E *et al.* Is family history of primary hypertension a determinant for renal prognosis in autosomal dominant polycystic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 1991 **4** : 269.

ZEIER M, GEBERTH S, SCHMIDT G *et al.* Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993 **3** : 1451-1457.

ZERRES K, VÖLPEL MC, WEISS H. Cystic kidneys. Genetics, pathologic anatomy, clinical picture and prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1984 **68** : 104-135.

ZERRES K, MÜCHER G, BACHNER L *et al.* Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nature Genet* 1994 **7** : 429-132.

ZHENG K, THORNER PS, MARRANO P, BAUMAL R, MCINNIS RR. Canine X chromosome linked-hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the $\alpha 5$ chain of collagen type IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 **91** : 3989-3993.

ANNEXE

Reproduction de textes de loi

Textes des lois en rapport avec le diagnostic prénatal

La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 est relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Les articles consacrés au diagnostic prénatal, au diagnostic préimplantaire et à la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal figurent dans le livre II du code de Santé publique consacré à l'action sanitaire et médico-sociale en faveur de la famille, de l'enfance et de la jeunesse, au titre de la protection maternelle et infantile.

LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'article 12 de la loi n° 94-654 est consacré au diagnostic prénatal.

Art. 12 - Il est inséré, au début du chapitre IV du du livre II du code de la santé publique, un article L.162-16 ainsi rédigé :

« Art. L. 162-16 - Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.

« Les analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal ne peuvent être pratiquées, dans des conditions prévues par décret en Conseil d'État, que dans des établissements publics de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés selon les modalités prévus par les dispositions des sections I et II du chapitre II du titre I^{er} du livre VII.

« Les autorisations prévues par le présent article sont délivrées pour une période de cinq ans et sont accordées après avis de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal instituée par l'article L. 184-3 et du comité national de l'organisation sanitaire et sociale. Pour les laboratoires d'analyses de biologie médicale, cette autorisation vaut inscription sur la liste prévue à l'article L. 759.

« Des centres de diagnostic prénatal pluridisciplinaires sont créés dans des organismes et établissements de santé publics et privés à but non lucratif. Leurs missions, leur rôle auprès des autres intervenants en matière de diagnostic prénatal et les conditions de leur création et de leur agrément sont définis par décret en Conseil d'État ».

L'article L.162-16 est complété par les sanctions pénales et administratives extraites de l'article 18.

Le décret n° 95-578 du 28 mai 1997 concerne les missions et agréments des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (sous-section 1) et le fonctionnement des centres (sous-section 2) et modifie le code de la santé publique.

La section 2 Centre pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, Sous-section 1 Missions et agrément des centres traite en particulier de la composition de l'équipe (Art. 162-19).

Art. R. 162-19 – Chaque centre pluridisciplinaire est constitué d'une équipe composée :

« 1° De praticiens exerçant une activité dans l'organisme ou l'établissement de santé au sein duquel le centre est créé, dont au moins :

« a) Un médecin spécialiste qualifié en gynécologie-obstétrique;

« b) Un praticien ayant une formation et une expérience en échographie du fœtus;

« c) Un médecin spécialiste qualifié en génétique médicale ou ayant une formation et une expérience dans ce domaine;

« d) Un médecin spécialiste ou compétent qualifié en pédiatrie et ayant une expérience des pathologies néonatales;

« 2° De personnes pouvant ne pas avoir d'activité dans l'organisme ou l'établissement de santé, dont au moins :

« a) Un médecin spécialiste ou compétent qualifié en psychiatrie ou un psychologue;

« b) Un médecin expérimenté en foetopathologie;

« 3° Des praticiens responsables, dans l'organisme ou l'établissement de santé, d'analyses de cytogénétique et de biologie telles qu'elles sont définies à l'article R. 162-16-1.

« Lorsque l'organisme ou l'établissement de santé n'est pas autorisé à pratiquer les analyses énumérées à l'article R.162-16-1 ou n'est autorisé que pour certaines de ces analyses, le centre doit s'assurer le concours de praticiens responsables desdites analyses qui ne sont pas pratiquées au sein de l'organisme ou de l'établissement de santé.

« L'équipe pluridisciplinaire ainsi constituée peut s'adjoindre d'autres personnes possédant des compétences ou des qualifications utiles à l'exercice des missions définies à l'article R. 162-17.

La Sous-section 2 traite du fonctionnement des centres.

« Art R. 162-27 - Le centre pluridisciplinaire peut être consulté soit directement par la femme enceinte, soit par le médecin traitant qui adresse au centre le dossier médical de l'intéressée.

« Dans ce dernier cas, le dossier doit contenir l'attestation de la femme enceinte donnant son consentement écrit à la démarche du médecin traitant et mentionnant qu'elle a été avertie de ce que le centre conservera des documents la concernant.

« Art R. 162-28 - Le centre propose des investigations complémentaires ou recourt à des avis extérieurs spécialisés s'il y a lieu d'étayer le diagnostic ou le pronostic.

« Le centre indique au patient ou à son médecin traitant les éventuelles possibilités de prise en charge thérapeutique et lui propose le cas échéant, une orientation vers des structures spécialisées.

« Ces propositions et avis sont présentés au patient ou au médecin traitant par un ou plusieurs membres de l'équipe pluridisciplinaire, après concertation au sein de celle-ci.

« Art R. 162-29 - S'il apparaît, au terme de la concertation prévue à l'article R. 162-28, qu'il existe une forte probabilité que l'enfant soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, et si la femme enceinte en fait la demande, l'un des médecins mentionnés au 1° de l'article R.162-19 établit, après examen et discussion conformément à l'article L. 162-12, l'attestation prévue à ce dernier article.

« Cette attestation comporte le nom et la signature du médecin et mentionne son appartenance au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Le décret n° 95-579 du 28 mai 1997 est relatif aux analyses de cytogénétiques et de biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero et modifie le code de santé publique. Il concerne le consentement écrit de la femme enceinte.

L'INTERRUPTION DE GROSSESSE POUR MOTIF THÉRAPEUTIQUE

L'article 13 de la loi n° 94-654 vient compléter le deuxième alinéa de l'article L.162-12.

Art 13.

« En outre, si l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'un de ces deux médecins doit exercer son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire ».

Cet article L.162.12 figure à la section II du chapitre IIIbis consacré à l'interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique.

« Art. L. 162.12. – L'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

« L'un des deux médecins doit exercer son activité dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux conditions de l'article L.176 et l'autre être inscrit sur une liste d'experts près la Cour de Cassation ou près d'une Cour d'Appel (L. n° 94-654, 29 juillet 1994). En outre, si l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'un de ces deux médecins doit exercer son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire.

« Un des exemplaires de la consultation est remis à l'intéressée; deux autres sont conservés par les médecins consultants ».

L'article L.162-12 est complété par les sanctions pénales et administratives extraites de l'article 18.

Les autres articles de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994

Ils traitent du diagnostic préimplantatoire, de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (qui donne son avis sur les autorisations d'exercice des établissements, laboratoires ou centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal), des retraits d'autorisation d'exercer une activité de diagnostic prénatal et de l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne (voir paragraphe II.1).

Textes de lois en rapport avec les études génétiques des caractéristiques d'une personne

LOI N° 94-654 DU 29 JUILLET

L'article 22 de la loi n° 94.654 traite des caractéristiques génétiques d'une personne et ne concerne pas à priori le fœtus : cependant si un diagnostic prénatal par la génétique moléculaire est envisagé, il est précédé habituellement d'une étude de l'ADN familial. De plus, dans certaines situations, réaliser une étude de l'ADN chez le fœtus conduit à étudier l'ADN des parents. Le consentement des parents doit donc être recueilli avant toute étude de l'ADN foetal.

Art 22. Il est inséré dans le livre 1^{er} du code de la santé publique, un titre VI ainsi rédigé :

« Art. L. 145-15 - L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'elle n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement.

« Lorsque cet examen ou cette identification est effectué à des fins médicales, le consentement doit être recueilli par écrit. Les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par les dispositions du livre II bis du présent code.

« A titre exceptionnel, lorsque cette étude est entreprise à des fins médicales, le consentement de la personne peut ne pas être recueilli, dans son intérêt et dans le respect de sa confiance... ».

Cet article est complété par les articles rapportant les conditions d'autorisation ainsi que sanctions pénales et administratives.

LOI N° 94-653 DU 29 JUILLET 1994 RELATIVE AU RESPECT DU CORPS HUMAIN

L'article 5 comporte l'article 16-10 inséré dans le code civil au livre I « des personnes », titre I « des droits civils », chapitre III qui fait suite au chapitre II traitant « du respect du corps humain ».

Chapitre III. De l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par des empreintes génétiques.

« Art.16.10 - L'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique.

Le consentement de la personne doit être recueilli préalablement à la réalisation de l'étude ».

Cet article est complété par les articles rapportant les conditions d'autorisation ainsi que les sanctions pénales et administratives.

LOI N° 95-116 DU 4 FÉVRIER 1995 PORTANT DIVERSES POSITIONS D'ORDRE SOCIAL

L'article 1^{er} vient compléter l'article 145-15 du code de santé publique.

Art. I^{er} - Il est inséré dans le titre du livre 1^{er} du code de santé publique, après l'article L.145-15, un article L.145-15.1 ainsi rédigé :

« Art. 145-15-1 - Un décret en Conseil d'État fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

« Le ministre chargé de la santé, peut par arrêté, soumettre à des bonnes pratiques ainsi qu'à des règles techniques et sanitaires la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales et, le cas échéant, les modalités de son suivi médical. »