



LA POLYKYSTOSE RÉNALE DOMINANTE AUTOSOMIQUE

TROISIÈME ÉDITION

Un livret pour les patients
et leurs familles

AIRG
France

www.airg-france.fr

Certaines références dans le texte sont propres à la France.

*Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées par les médecins traitants*

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris
Dépôt légal Juin 2017

Ce livret est conçu pour informer et aider au mieux les patients atteints de Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKD en abrégé) et leurs familles. Il détaille les aspects cliniques de la maladie, ses conséquences sur les reins et sur l'ensemble de l'organisme, explique les aspects de sa transmission héréditaire et précise les mécanismes qui contribuent à la formation, puis à la croissance des kystes caractéristiques de la PKD. Cette troisième édition insiste sur les progrès de l'imagerie, sur les progrès dans l'analyse des gènes impliqués et fait une large place aux nouvelles possibilités thérapeutiques destinées à ralentir la progression des kystes et de l'insuffisance rénale.

Destiné aux patients, ce livret a pour ambition de mettre à leur portée une information claire, complète et loyale sur la PKD. Bref, les repères utiles :

- pour vivre avec la Polykystose, et élaborer, malgré les difficultés liées à la maladie, des projets éclairés, vigoureux, et audacieux dans la vie personnelle, familiale, professionnelle, sportive ou sociale ;*
- pour faciliter le dialogue entre le patient et ses interlocuteurs : médecin, médecin référent bien sûr, néphrologue, généticien ; certaines manifestations de la maladie sont déconcertantes ou sources d'un vrai handicap : comment y faire face ensemble ?*
- pour aider aussi au dialogue dans les familles, où l'impact de la maladie génétique est éminemment variable, entre « fardeau d'hérédité » et volonté de regarder la maladie en face : nous pouvons attester des émouvantes manifestations de solidarité au sein de nombreuses familles.*

La rédaction de ce livret sur la PKD a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité excessive et simplification frustrante. Malgré le parti pris d'une rédaction dépourvue de termes trop spécialisés¹ pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardues les chapitres concernant la génétique de la PKD, ou l'état de la recherche scientifique et médicale. Qu'ils n'hésitent pas à sauter quelques pages pour aborder directement les préoccupations qui sont les leurs : il n'est pas nécessaire de lire les chapitres dans l'ordre où ils sont présentés. D'autres pourront regretter la simplification parfois excessive de faits médicaux ou scientifiques complexes : ce livret n'est ni un traité de médecine, ni un article scientifique. Qu'ils n'hésitent pas à dialoguer avec leur médecin ou leur néphrologue pour tirer au clair ce qui mérite de l'être dans leur histoire personnelle.

Quelques mots des rédacteurs : néphrologues ou généticiens de différents horizons, impliqués durablement dans la médecine d'adultes ou d'enfants, ils ont en commun une longue expérience de la prise en charge de patients atteints de PKD. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la PKD en France et dans le monde francophone, ou au-delà.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité cette troisième édition du livret Polykystose Rénale Autosomique Dominante et assure sa diffusion, milite depuis plus de 25 ans pour transmettre les savoirs et favoriser la solidarité entre les patients et leurs proches et le soutien à la recherche sur les maladies rénales génétiques.

Bonne lecture

1. Ces termes sont expliqués dans le lexique à la fin du livret.

Les auteurs

Matthias Büchler	Service de Néphrologie et Immunologie clinique Hôpital Bretonneau-Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours
Dominique Chauveau*	Département de Néphrologie et Transplantation d'organes Hôpital Rangueil-Centre hospitalier Universitaire de Toulouse
Claude Ferec*	Centre de Références Maladies Rénales Rares Laboratoire de Génétique, Unité Inserm U1078 Hôpital Morvan-Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest
Marie-France Gagnadoux*	Service de Néphrologie pédiatrique Centre de références Maladies Rénales Héritaires de l'enfant et de l'adulte (Marhea) Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Emmanuelle Genin*	Génétique, Génomique fonctionnelle et Biotechnologies Unité Inserm U1078 Hôpital Morvan-Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest
Laurence Heidet*	Service de Néphrologie pédiatrique Centre de références Maladies Rénales Héritaires de l'enfant et de l'adulte (Marhea) Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris
Dominique Joly*	Service de Néphrologie adulte Centre de références Maladies Rénales Héritaires de l'enfant et de l'adulte (Marhea). Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris,
Micheline Levy*	AIRG-France
Yves Pirson*	Service de Néphrologie Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
Roser Torra	Maladies rénales héréditaires, Département de Néphrologie Fondation Puigvert, Barcelone, Espagne

Coordination : Micheline Levy

** Les auteurs marqués d'un astérisque ont participé à la révision de l'édition 2017.*

Sommaire

QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES SUR LES REINS	7
Les reins normaux	
Quelles sont les fonctions des reins ?	
QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE	10
Les chromosomes	
Les gènes	
Les protéines, produits des gènes	
La variabilité de l'ADN	
La transmission des maladies dans les familles	
QU'EST-CE QUE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (PKD) ?	19
Les kystes des reins	
L'atteinte des organes autres que les reins	
La transmission	
Les gènes et leurs protéines	
Sa fréquence	
QUAND ET COMMENT DÉPISTER LA PKD ?	25
Circonstances et âge de découverte	
Comment dépister la PKD ?	
A quel âge faut-il proposer une imagerie ?	
Avantages et inconvénients du dépistage	
Et le diagnostic génétique ?	
L'ATTEINTE RÉNALE	34
Le développement et la croissance des kystes rénaux	
L'analyse des urines	
Les douleurs. Prise en charge	
L'hématurie. Prise en charge	
Les calculs (ou lithiase). Prise en charge	
L'infection urinaire. Prise en charge	
Le cancer du rein	
L'hypertension artérielle	
L'insuffisance rénale	

L'ATTEINTE DES ORGANES AUTRES QUE LES REINS	47
Atteintes hépatiques	
Atteintes cardiaques	
Atteintes thoraciques	
Anévrisme des artères du cerveau	
Autres atteintes	
PRISE EN CHARGE, SURVEILLANCE, TRAITEMENTS ET MODE DE VIE	57
Que savoir et que faire en cas de complication aiguë ?	
Les kystes sont connus, la pression artérielle est normale, la fonction rénale est normale	
Il existe une hypertension artérielle, la fonction rénale est normale	
La fonction des reins devient insuffisante	
Quelles précautions prendre pour éviter la progression de l'insuffisance rénale ?	
Et si l'insuffisance rénale progresse ?	
La vie au quotidien	
J'appartiens à une famille PKD. J'ignore si j'ai des kystes	
La grossesse	
DIALYSE ET TRANSPLANTATION	72
La dialyse	
La transplantation rénale	
Ses modalités	
Rejet et traitement immunosuppresseur	
Quels sont les résultats de la transplantation ?	
Quelles sont les complications ?	
La grossesse après transplantation rénale	
La transplantation hépatique	
LA PKD CHEZ L'ENFANT	82
Généralités	
Les perturbations psychologiques liées à la maladie	
La PKD est découverte chez un enfant	
L'enfant présente des manifestations rénales	
L'enfant ne présente aucune manifestation rénale	
La PKD est découverte chez un fœtus	
Quelle est l'évolution ?	
Est-on toujours sûr du diagnostic de PKD ?	
Les traitements dans le futur	
RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE. AVANCÉES DANS LE TRAITEMENT	89
Comment se déclenche la formation des kystes rénaux ?	

Comment se forme un kyste ?
Une cible de traitement « direct »
Les cibles de traitement « indirect »
Résultats de l'essai tolvaptan (TEMPO)
Résultats des essais avec les analogues de la somatostatine
Perspectives

**LES AUTRES MALADIES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES
À DES KYSTES MULTIPLES DES DEUX REINS** 101

Polykystose rénale autosomique récessive
Sclérose tubéreuse de Bourneville
Maladie de von Hippel Lindau
Maladies liées à HNF-1 β
Syndrome oro-facio-digital de type I

ANNEXES 105

Le système rénine-angiotensine et ses bloqueurs
Les essais thérapeutiques (phase III)
La consultation de conseil génétique
Diagnostic prénatal. Diagnostic préimplantatoire
Les tests génétiques en accès libre sur Internet

LEXIQUE 110

ASSOCIATION AIRG-France 123

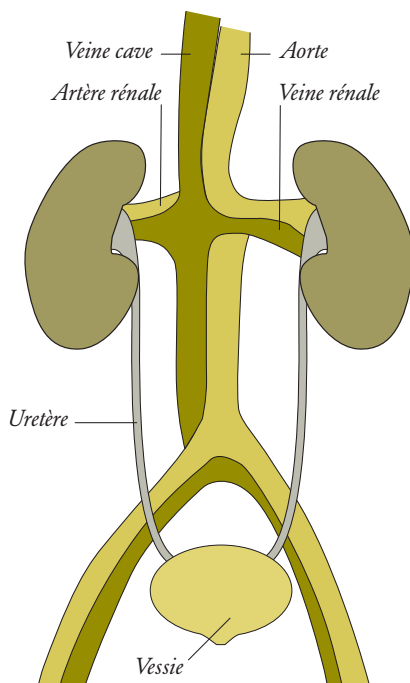
QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES SUR LES REINS

Les reins normaux

Les reins, normalement au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau des régions lombaires.

L'urine s'écoule dans les uretères, conduits qui relient chaque rein à la vessie. Elle est stockée dans la vessie avant d'être expulsée par l'urètre lors des mictions.

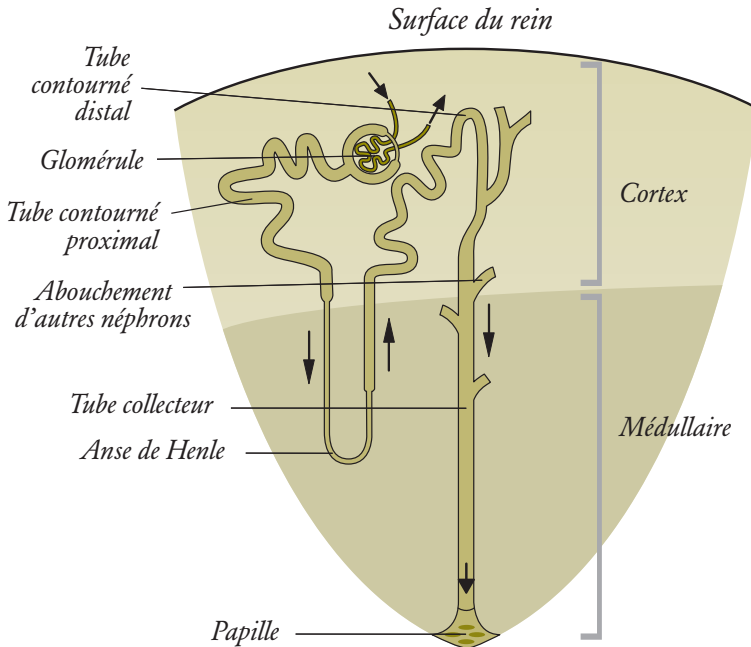
Le rôle des reins est de filtrer les substances qui se trouvent dans le sang, de réabsorber celles qui sont utiles et d'éliminer dans l'urine de l'eau et des déchets.



Les reins sont irrigués par les branches de division des artères rénales (une pour chaque rein) qui naissent de l'aorte. Le sang filtré dans les reins passe dans les veines rénales qui se jettent dans la veine cave pour rejoindre la circulation générale.

Quelle est la structure des reins ?

Chaque rein comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont entourés par un tissu “d’emballage” (le tissu interstitiel) sillonné par des vaisseaux sanguins. Un néphron normal commence par un filtre, le glomérule, au travers duquel se forme l’urine dite « primitive ». Celle-ci s’écoule dans le tube, long et fin canal constitué de quatre segments successifs respectivement appelés tube contourné proximal, anse de Henle, tube contourné distal et tube collecteur.



Coupe du rein, de la surface en haut à la profondeur en bas. Un seul néphron est représenté. Le glomérule est situé dans la partie externe du rein (ou cortex). Le tube qui lui fait suite a un long trajet, d’abord dans le cortex près du glomérule, puis dans la zone interne du rein (ou médullaire), en épingle à cheveux, avant de revenir dans le cortex et s’aboucher dans le tube collecteur.

Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins contenus dans un espace limité par une capsule (la capsule de Bowman). Le sang chargé de déchets (symbolisé par la flèche entrante) pénètre dans le glomérule par une artériole, appelée artériole afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent de fins vaisseaux ou capillaires. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l’artériole efférente, par où sort le sang qui a été filtré à travers le glomérule (symbolisé par la flèche sortante).

Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

Première étape

Les glomérules filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive.

Seconde étape

L'urine primitive passe ensuite dans les tubes où sa composition est modifiée progressivement pour aboutir à la formation de l'urine définitive. Le volume d'urine primitive filtré par le glomérule est d'environ 180 litres par jour chez l'adulte. Tout au long du parcours dans les tubes, chaque segment assurant une fonction précise, 99 % du volume de l'urine primitive est réabsorbé, le volume d'urine émise n'étant que d'environ un litre par jour.

Quelles sont les fonctions des reins ?

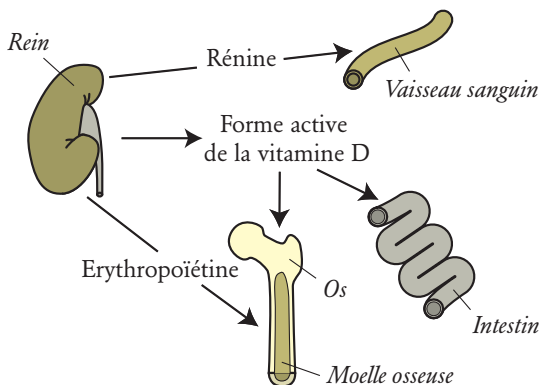
Les reins assurent trois fonctions importantes dans l'organisme :

1 - Une fonction essentielle est l'élimination de divers déchets, dont l'organisme doit se débarrasser : urée, créatinine, acide urique principalement.

2 - Les reins maintiennent l'équilibre de la composition de l'organisme en contrôlant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en quantité variable par l'alimentation, et notamment le sodium (sel de l'alimentation), le calcium, le phosphore, le potassium, les bicarbonates.

3 - Comme le montre le schéma ci-dessous, le rein est également un organe qui fabrique trois hormones :

- l'érythropoïétine (EPO) indispensable pour stimuler la formation des globules rouges (ou hématies) du sang dans la moelle osseuse ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de la pression artérielle ;
- la forme active de la vitamine D (vitamine antirachitique) qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et assure la solidité des os.



QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE

La première cellule d'un embryon contient toutes les informations génétiques qui lui permettront de fabriquer les éléments dont l'organisme aura besoin tout au long de la vie. Cette cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain et qui sont génétiquement identiques.

Dans chaque cellule, le matériel qui porte les informations génétiques se présente sous forme de chromosomes, filaments que l'on peut observer au microscope.

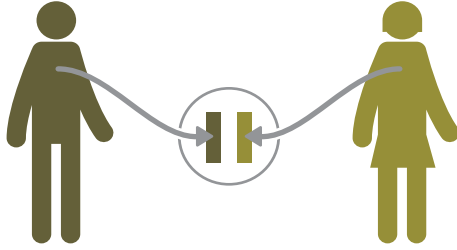
Les chromosomes

Les différents chromosomes

Toutes les cellules d'un organisme humain, sauf les cellules reproductrices qu'on appelle aussi gamètes (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme), contiennent dans leur noyau le même matériel génétique, c'est-à-dire 46 chromosomes répartis en 23 paires. Ces 23 paires de chromosomes diffèrent les unes des autres par leur taille et par leur structure.

Il y a 22 paires de chromosomes (classés de 1 à 22 en fonction de leur taille décroissante), appelés autosomes, identiques dans les deux sexes. La 23^e paire est formée par deux chromosomes dits sexuels. Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et ils sont différents chez l'homme et chez la femme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un provenant du père et l'autre de la mère. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y, provenant du père.

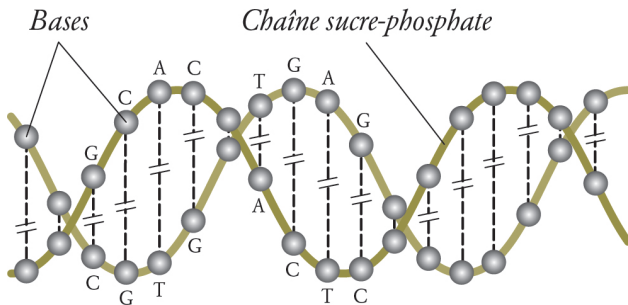
Les noyaux des cellules reproductrices sont les seuls dans l'organisme à posséder un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes : ils contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents, c'est-à-dire deux fois 23 chromosomes.



Chaque paire de chromosomes sera formée au hasard d'une copie d'un chromosome hérité du père et d'une copie d'un chromosome hérité de la mère.

Comment est constitué un chromosome ?

C'est l'acide désoxyribonucléique, ou ADN, qui est le constituant principal des chromosomes. L'ADN est une très grande molécule composée de différents éléments chimiques, des sucres et des phosphates, et des éléments azotés nommés bases. L'association sucres, phosphates et bases constitue les nucléotides. Ils sont au nombre de quatre et diffèrent selon la nature de la base azotée qui les constitue.



L'ADN est disposé en deux longs brins se faisant face et enroulés en hélice ; les barreaux de l'hélice sont constitués d'associations deux à deux des bases azotées (indiquées par leurs initiales) : Adénine avec Thymine et Cytosine avec Guanine.

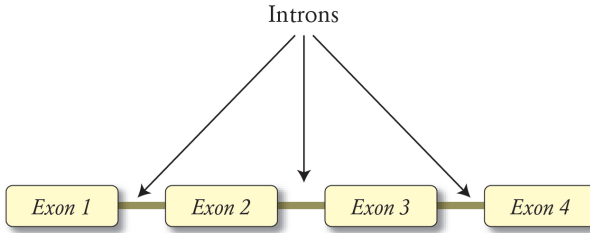
Les gènes

Qu'est-ce qu'un gène ?

Le gène est une portion d'ADN qui contient les informations pour diriger la fabrication de protéines. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu.

On estime qu'il y a chez l'homme environ 20.000 gènes différents. Chacun d'eux occupe un emplacement particulier (appelé « locus ») sur un chromosome donné. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes, séparés par des segments dont on connaît encore mal la fonction, mais qui pourraient jouer un rôle dans la régulation de l'expression des gènes.

A l'intérieur des gènes, on distingue des parties codantes appelées « exons » et des parties non codantes, les « introns ». Dans le noyau de la cellule, un processus complexe de coupure et de recollage (appelé « épissage ») aboutit à l'élimination des introns et à la mise bout à bout des exons qui sont traduits en protéines. L'ensemble des exons qu'on appelle « exome » occupe environ 2 % de l'espace dans les chromosomes.



Dans cet exemple, le gène comprend quatre exons qui commandent la fabrication de la protéine. Mais de nombreux gènes comprennent des dizaines d'exons. Les introns seront éliminés.

Comment se transmettent les gènes ?

Les gènes sont transmis par les cellules reproductrices (ovules ou spermatozoïdes) d'une génération à l'autre. Les chromosomes allant par paires, chaque individu a deux exemplaires de chaque gène sur une paire de chromosomes donnée : l'un est hérité de sa mère, l'autre de son père.

Les protéines, produits des gènes

Qu'est-ce qu'une protéine ?

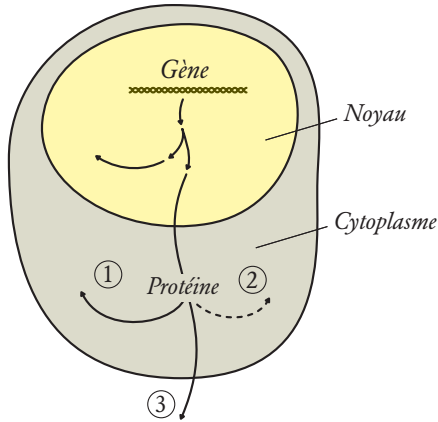
Les protéines peuvent être considérées comme les ouvriers des cellules : indispensables à leur structure, leur développement et leur fonctionnement. Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Comment est constituée une protéine ?

Chaque protéine est formée par un assemblage d'acides aminés qui se succèdent en un ordre précis afin que la protéine assure sa fonction normale dans l'organisme. La chaîne ainsi constituée se replie dans l'espace afin que la protéine puisse assurer des relations avec d'autres protéines.

Comment s'effectue la « fabrication » de la protéine ?

Le gène, présent dans le noyau de la cellule, gouverne la fabrication de la protéine dans la cellule. C'est un processus extrêmement complexe, se déroulant en plusieurs étapes et régulé à plusieurs niveaux.

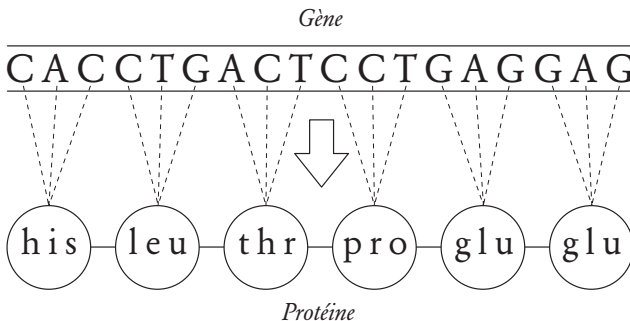


La « fabrication » de la protéine par le gène passe par de nombreuses étapes dans le noyau, puis dans le cytoplasme. Après élimination des introns dans le noyau, un décodage permet à la protéine d'être traduite dans le cytoplasme. Selon les circonstances, elle peut alors être stockée (situation n°1), dégradée (situation n°2), exportée en dehors de la cellule (situation n°3).

Comment s'effectue la traduction ?

Rappelons que la molécule d'ADN est un enchaînement de quatre variétés de nucléotides qui correspondent aux quatre types de bases (Adénine, Thymine, Cytosine, Guanine). Le génome humain contient environ 3 milliards de paires de bases.

Les généticiens ont découvert l'ensemble des règles de correspondance permettant au message génétique d'être traduit : à chaque séquence de trois bases consécutives dans l'ADN correspond l'un des 20 acides aminés utilisés pour construire les protéines. C'est ce « code génétique » qui permet la traduction des messages inscrits dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises.



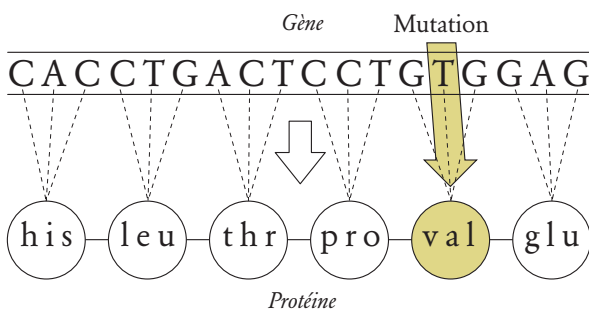
On voit ici la correspondance normale entre trois bases (les initiales C, A, T et G) consécutives et leur acide aminé (les trois lettres en minuscules correspondent à Histidine, Leucine, Thréonine, Proline, Acide glutamique, Acide glutamique).

La variabilité de l'ADN

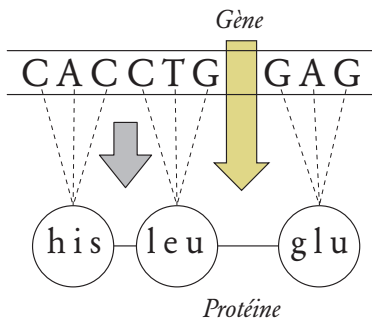
Variants génétiques

La molécule d'ADN n'est pas identique d'un individu à l'autre. Elle présente tout du long, que ce soit au niveau des gènes ou entre les gènes, un grand nombre de variations de séquence qu'on appelle « variants » génétiques ou encore allèles. Les positions sur le génome où sont rencontrés ces variants sont au nombre de plusieurs millions. Certains sont très fréquents², d'autres sont plus rares.

Ces variations sont responsables de la variabilité génétique des humains. Elles peuvent toucher une seule base de l'ADN : on parle de variation d'un seul nucléotide (première figure). Elles peuvent aussi impliquer plusieurs nucléotides. Elles peuvent entraîner des altérations de la structure de l'ADN lorsque par exemple des nucléotides sont « déletés » (seconde figure) ou au contraire insérés.



Un exemple. Par rapport à la figure de la page précédente, le changement d'une seule base (Thymine au lieu de Adénine) entraîne la formation d'un acide aminé différent (Valine au lieu d'Acide glutamique) ce qui génère alors deux allèles différents, mais ne modifie pas la taille du gène. La protéine reste complète, non tronquée.



Un autre exemple. Par rapport à la figure de la page précédente, la perte (ou déletion) de neuf nucléotides change la taille du gène et entraîne la fabrication d'une protéine écourtée de trois acides aminés. La protéine est incomplète, tronquée.

2. Citons les trois allèles A, B et O du gène déterminant les groupes sanguins A, B, O et AB. Le nombre d'allèles peut être plus important, atteignant plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines L'un des gènes du système HLA a plus de 500 allèles identifiés.

Quel est l'impact de ces variations génétiques ?

Leur impact fonctionnel peut être très différent.

- Certaines (appelées « polymorphismes ») peuvent ne pas entraîner d'altération de la fonction de la protéine fabriquée par le gène, qui est toujours aussi efficace.
- D'autres variations produisent de légères modifications quantitatives ou qualitatives de la protéine sans altérer sévèrement sa fonction. Elles peuvent alors majorer légèrement le risque de maladie.
- Certaines, selon leurs caractéristiques et leur position dans le gène, peuvent conduire à une perte ou une altération de la fonction de ce gène, la protéine n'étant pas produite, ou produite en quantité plus faible ou plus forte, ou produite sous une forme altérée, tronquée ayant une activité nulle ou très réduite, ou mal repliée et perdant des sites importants pour son activité enzymatique ou ses liaisons avec d'autres protéines. On parle de « mutations ».

Mutations ou variants pathogènes selon la terminologie actuelle³

Lorsqu'une mutation touche l'ADN d'une cellule reproductrice, elle est dite « germinale ». Elle est transmissible selon les lois de l'hérédité ; on parle d'hérédité constitutionnelle. Les mutations germinales concernent toutes les cellules.

Différentes sont les mutations acquises apparues au cours du développement ou de la vie, qui touchent un organe ou un tissu, et dont le dérèglement peut conduire à l'apparition d'un cancer, par exemple.

Parmi les mutations germinales, il faut distinguer :

- celles qui sont utiles, permettant par exemple de répondre efficacement aux agressions d'organismes pathogènes comme des virus ; elles participent à l'évolution des espèces ;
- celles qui sont « délétères », conduisant à un dysfonctionnement d'une protéine ou à l'absence de la protéine. De telles altérations provoquent des perturbations des processus biologiques responsables de la survenue de telle ou telle maladie héréditaire.

Lorsque plusieurs individus d'une même famille sont atteints d'une maladie héréditaire, c'est souvent parce qu'ils partagent la même mutation germinale délétère, c'est-à-dire une mutation ayant les mêmes caractéristiques et la même position dans le gène, et qu'ils ont reçue d'un ancêtre commun. En revanche, d'une famille de patients à l'autre, la nature de la mutation et/ou sa position sur le gène peuvent être différentes.

La transmission des maladies dans les familles

Le mode de transmission d'une maladie se déduit de la répartition des sujets sains et des sujets atteints dans une famille. L'arbre généalogique résume cette information.

3. La nomenclature internationale a été modifiée afin d'exprimer les variations génétiques identifiées selon leur impact sur la fonction de la protéine. Dorénavant, dans les publications ou les comptes rendus d'examen génétiques, les termes « variant pathogène » indiquant que le variant identifié est clairement la cause de la maladie, peuvent remplacer le mot mutation. L'interprétation est plus difficile lorsque les variants identifiés chez un patient sont classés comme « probablement pathogènes » ou « de signification inconnue ». Les termes mutation et gène muté (gène portant la mutation) sont cependant encore utilisés dans ce Livret.

Selon les lois établies par Mendel⁴, les généticiens ont décrit quatre grands modes de transmission. La transmission peut être autosomique lorsque le gène en cause est porté par un autosome et liée au sexe⁵ lorsque le gène est porté par le chromosome X.

La transmission autosomique dominante

Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant :

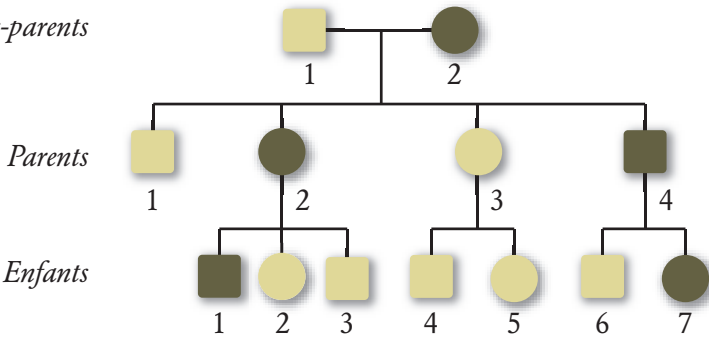
- si le gène en cause est porté par un autosome (l'un des 22 chromosomes) ;
- et si la présence d'un seul gène muté suffit pour que la maladie se manifeste.

Le gène normal ne compense pas l'effet du gène muté qui « domine » le gène normal.

Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints parce que le gène impliqué est sur un autosome qui peut aussi bien se trouver chez un garçon que chez une fille.
- Une personne malade a l'un de ses deux parents atteint.
- Une personne malade a un risque de 50 % de “transmettre” la maladie⁶ à chacun de ses enfants. Le fait d'avoir un premier enfant sain ne signifie pas que le deuxième enfant sera malade. A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50 %, parce qu'à chaque fois, l'individu atteint a un risque sur deux de transmettre le gène muté et une chance sur deux de transmettre le gène normal.
- La transmission des maladies autosomiques dominantes s'effectue sans saut de génération.
- Une personne qui n'a pas le gène muté ne peut pas “transmettre” la maladie à ses enfants.

Grands-parents

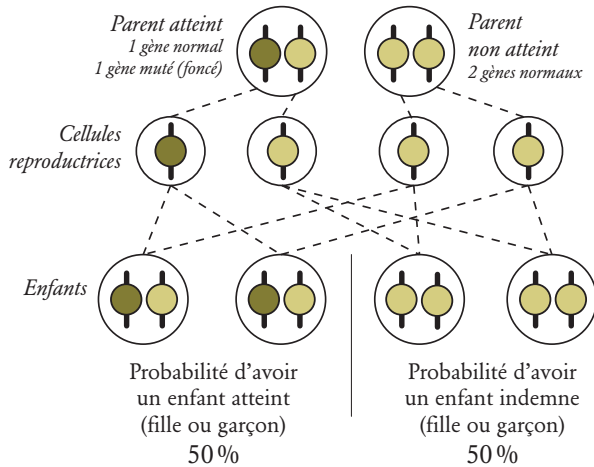


Sur un arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des ronds. Les sujets atteints sont en foncé. Dans la famille, quatre personnes sont atteintes : la grand-mère, deux de ses enfants (la mère n°2 et le père n°4) et deux des petits enfants n°1 et 7) appartenant à des fratries différentes. Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique.

4. Ces lois de base de la transmission héréditaire ont été établies par Gregor Mendel en 1865, d'où le nom de transmission mendélienne.

5. Ce type de transmission n'est pas décrit dans ce Livret.

6. Ce n'est pas la maladie qui est transmise, mais le gène dont la mutation est responsable de la maladie.



Voici l'union d'une personne non malade avec une personne atteinte. Chaque enfant hérite au hasard de l'un ou l'autre des chromosomes paternels et de l'un ou l'autre des chromosomes maternels.

De cette union, naissent des enfants dont 50 %, ayant deux gènes normaux, ne sont pas atteints et 50 %, ayant hérité du gène muté, sont atteints. Ces pourcentages sont statistiques. On peut observer dans une famille donnée un pourcentage différent. Le hasard peut faire que dans une famille de 3 enfants, par exemple, on trouve 0, ou 1, ou 2, ou 3 enfants atteints.

Ces règles générales comportent certaines exceptions, en particulier :

1. Lorsque la mutation n'entraîne pas nécessairement l'apparition de la maladie (on dit que la pénétrance est incomplète).
2. Certaines mutations sont très anciennes, la maladie se transmettant depuis des générations dans la famille.

Il arrive parfois au contraire qu'un sujet atteint naisse de parents indemnes. Cette apparente exception aux règles est due au fait que, dans l'un des gamètes de l'un des parents, pendant la fécondation, le gène normal a subi une altération produisant un variant pathogène. Ce phénomène est appelé mutation *de novo* ou « néo-mutation ». Dans les maladies de transmission dominante autosomique, le diagnostic de la maladie peut donc être porté alors qu'il n'y a pas d'histoire familiale. Mais dans la descendance de ce sujet, les caractères habituels du mode de transmission dominant autosomique sont retrouvés.

La transmission autosomique récessive

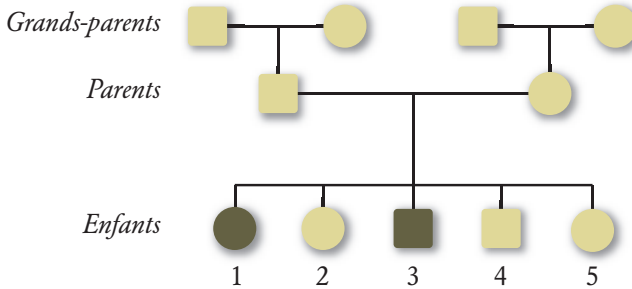
Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif :

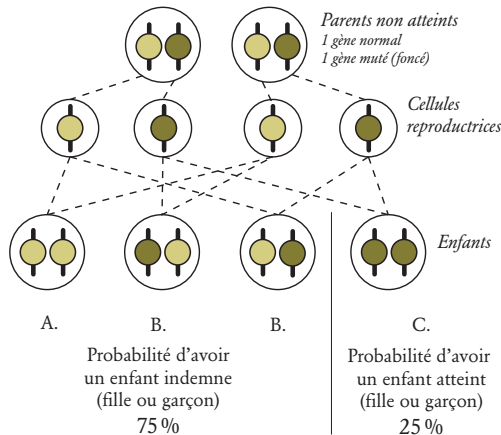
- si le gène en cause est porté par un autosome (l'un des 22 chromosomes) ;
- et si la maladie ne se manifeste que lorsque les deux gènes portent une mutation.

Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Une personne malade naît de deux parents bien portants, mais tous deux porteurs d'un gène muté.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25 % : la personne atteinte a elle-même un risque sur deux de transmettre le gène muté et une chance sur deux de transmettre le gène normal.



Dans cette famille, les grands-parents et les parents sont indemnes, mais porteurs du gène muté. La maladie est apparue chez deux enfants : une fille (n°1) et un garçon (n°3). Les trois autres enfants sont indemnes. Les sujets atteints se retrouvent dans la même fratrie, ce qui donne une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.



Voici l'union de deux parents, qui ne sont pas malades, mais sont tous deux porteurs du même gène porteur de la mutation.

Les enfants A, ayant deux gènes normaux, sont indemnes. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants. Les enfants B ont reçu un seul gène muté. Ils ne sont pas malades. La maladie apparaît chez les enfants C qui, quel que soit leur sexe, ont reçu le gène muté de leur père et le gène muté de leur mère.

QU'EST-CE QUE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE ?

La Polykystose Rénale Autosomique Dominante (PKD) est une maladie caractérisée par :

- 1 - le développement progressif de multiples kystes dans chacun des deux reins, entraînant le plus souvent des manifestations cliniques chez l'adulte jeune ;
- 2 - l'atteinte fréquente d'organes autres que les reins ;
- 3 - une transmission de type autosomique dominant.

*Dans ce chapitre sont indiquées brièvement les principales caractéristiques de la PKD.
Des informations plus détaillées sont données dans les chapitres suivants.*

Quelques mots d'histoire

Le terme Polykystose signifie en grec plusieurs kystes.

Les médecins connaissaient (depuis l'Antiquité ?) l'existence de maladies caractérisées par la présence de kystes multiples dans les deux reins. Les premières descriptions identifiant la PKD ont été faites au 19^e siècle par des médecins français, Jean Cruveilhier (Anatomie pathologique du corps humain, publié en 1829-1835) et Pierre Rayet (Traité des maladies du rein, publié en 1841). Les descriptions anatomiques étaient issues d'observations faites après le décès de patients.

Dans sa thèse (Du gros rein polykystique) écrite en 1888, Félix Lejars introduit le terme de rein polykystique et montre que le diagnostic de la maladie rénale peut être établi du vivant des patients dont les deux reins sont nettement augmentés de taille et donc palpables, avec une surface déformée et bosselée par les kystes.

C'est en 1899 que Steiner, un médecin allemand, identifie son caractère héréditaire (Über Gross Cystic Degeneration der Nieren und der Leber).

A la fin du 19^e siècle, les principales caractéristiques cliniques de la maladie sont établies. Il faudra patienter 60 ans pour qu'un étudiant danois établisse définitivement dans sa thèse le mode de transmission autosomique dominant (OZ Dalgaard, Bilateral polycystic disease of the kidneys. A follow-up of 284 patients and their families, 1957).

Il se passe encore 40 ans avant que les deux principaux gènes, dont les mutations sont responsables de la PKD, soient identifiés.

Mais l'histoire de la PKD n'est pas terminée. L'élucidation des mécanismes responsables de la formation et de la croissance des kystes est en route. Elle précède et accompagne les avancées dans le traitement. Des essais thérapeutiques ont débuté en 2007-2008. Un premier traitement s'opposant à la progression de la PKD est commercialisé en Europe en 2016.

Les kystes des reins

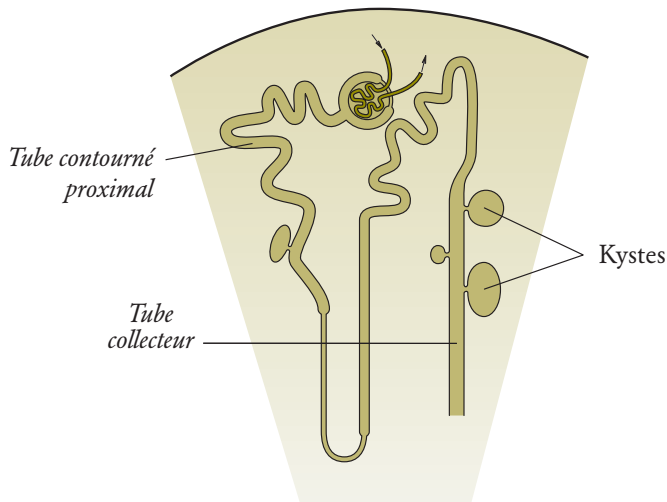
Qu'est-ce qu'un kyste ?

C'est une cavité contenant un liquide et bordée d'une paroi faite d'une couche de cellules épithéliales.

Leurs caractéristiques dans la PKD

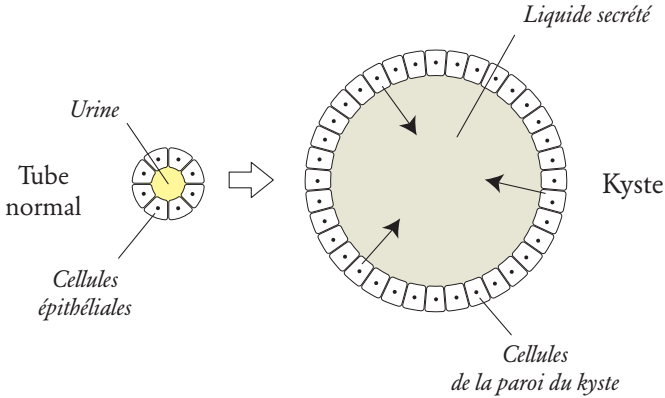
Les kystes du rein

- se développent à partir de tous les segments du néphron, que ce soit le glomérule (rarement) ou le tube ;
- ne touchent que 1 à 10 % des néphrons ;
- se développent progressivement et lentement.



Quatre kystes se sont développés sur ce néphron : l'un aux dépens du tube contourné proximal et les trois autres aux dépens du tube collecteur. Ils perdent progressivement leurs connexions avec le tube rénal.

Initialement, les kystes sont minuscules. Ils se développent aux dépens de la paroi du tube, qui n'est plus rectiligne. Au delà d'une certaine taille, le kyste perd sa connexion avec le tube, mais continue à grossir. Comme le montre le schéma ci-dessous, l'augmentation de taille des kystes résulte d'une sécrétion de liquide (représentée par les trois flèches) par les cellules épithéliales constituant la paroi du kyste et d'une multiplication de ces cellules qui restent jointives.



A quel âge les kystes apparaissent-ils ?

La majorité des kystes se forment très tôt au cours de la vie : on peut parfois les dépister avant la naissance, par une échographie faite lors d'un examen de surveillance de la grossesse. Leur croissance se fait ensuite très lentement.

Le plus souvent, ils ne sont pas détectables par l'imagerie (échographie ou scanner des reins) avant l'âge de 10-20 ans, et mesurent alors quelques millimètres.

En augmentant progressivement de volume, chacun d'eux peut atteindre la taille d'une mandarine, voire d'une orange (environ 10 centimètres de diamètre).

Au delà de 50 ans, des dizaines ou des centaines de kystes sont présents dans les deux reins.

Quelles sont les complications provoquées par les kystes du rein ?

En grossissant, les kystes sont responsables de l'augmentation de volume des reins. Ils refoulent les constituants normaux du rein, s'entourent de fibrose, et empêchent progressivement les néphrons de fonctionner normalement : c'est ainsi qu'apparaît l'insuffisance rénale.

- Les manifestations cliniques liées aux kystes des reins (pesanteur ou douleurs, sang dans les urines ou hématurie, calculs, infections des voies urinaires) débutent habituellement à l'âge adulte.
- L'hypertension artérielle est fréquente et précoce dans la PKD. Il s'agit le plus souvent d'une hypertension modérée, assez simple à traiter.
- L'insuffisance rénale débute souvent entre 40 et 50 ans et progresse lentement.

L'insuffisance rénale terminale est la complication sévère la plus fréquente de la PKD. Survenant le plus souvent entre 50 et 60 ans, elle nécessite le recours à la dialyse ou à la transplantation rénale.

L'insuffisance rénale sévère est-elle inéluctable ?

Non. Toutes les personnes atteintes de PKD n'évoluent pas obligatoirement vers l'insuffisance rénale sévère.

Les efforts déployés depuis 20 ans pour comprendre le mécanisme de formation des kystes et de leur croissance progressive permettent aujourd'hui d'envisager des traitements capables d'empêcher ou de ralentir leur développement et de prévenir les complications associées.

L'atteinte des organes autres que le rein

La PKD n'est pas une maladie restreinte aux deux reins. Diverses anomalies peuvent toucher d'autres organes (Chapitre L'atteinte des organes autres que les reins) :

- des kystes du foie sont fréquemment associés aux kystes des reins ; au maximum, ils donnent un aspect de polykystose hépatique ;
- plus rarement, peuvent être affectés :
 - les artères du cerveau, sièges d'anévrismes ;
 - le cœur, avec notamment une atteinte de la valve mitrale ;
 - le tube digestif, en particulier des diverticules du côlon ;
 - les organes génitaux chez l'homme.

La variabilité de la maladie

Les manifestations et l'évolution de l'atteinte des reins et des autres organes varient d'une famille à l'autre.

En outre, à l'intérieur d'une même famille, il est fréquent que la sévérité de la maladie soit différente chez les différents individus atteints.

La transmission de la PKD dans les familles

La PKD est une maladie familiale

On sait depuis le début du 20^e siècle :

- que la PKD se transmet d'une génération à l'autre ;
- que la PKD touche aussi bien les hommes que les femmes ;
- que chaque enfant d'une personne atteinte, que ce soit le père ou la mère, a lui-même un risque de 50 % d'être atteint.

Ces constatations ont permis de conclure que la PKD est une maladie héréditaire dont la transmission dans une famille, d'une génération à l'autre, correspond au mode autosomique dominant.

Parfois le patient est le seul membre atteint dans la famille. Environ 5 % des patients développent une PKD sans histoire familiale, les deux parents, convenablement examinés, n'ayant pas de kyste rénal.

Les généticiens suspectent alors une mutation *de novo* survenue dans les gamètes de l'un des parents. Ce patient peut transmettre la PKD à sa descendance : ses enfants ont un risque de 50 % d'être eux-mêmes atteints comme précédemment.

Les gènes et leurs protéines

Quels sont les gènes impliqués dans la PKD ?

Deux gènes principaux peuvent être responsables de la PKD.

Un premier gène, appelé *PKD1*, a été localisé sur le bras court du chromosome 16 en 1985 et identifié en 1991 ; sa structure complète était comprise en 1995.

En 1993, on montrait qu'un second gène, *PKD2*, situé sur le bras long du chromosome 4, était également impliqué dans la PKD ; il était identifié et sa structure comprise en 1996.

PKD1, PKD2 et la maladie

Les données génétiques ont établi que les mutations du gène *PKD1* étaient responsables de la maladie dans 75 % des familles et celles du gène *PKD2* dans 15 % des familles.

Mais il restait encore 10 % des familles pour lesquelles il n'avait pas été possible d'identifier une mutation. Grâce aux nouvelles technologies de séquençage, une étude collaborative internationale⁷ a permis (en 2016) l'identification d'un troisième gène, appelé *GANAB*, situé sur le chromosome 1. Il est impliqué dans une forme rare de PKD, assez peu sévère, correspondant à moins de 1 % des familles «*PKD1/PKD2* ⁸ négatives ». Sans doute, d'autres gènes seront identifiés dans les prochaines années.

Cette découverte de plusieurs gènes responsables d'une même maladie traduit ce que l'on appelle une «*hétérogénéité*» génétique⁹.

Quelles sont les relations entre gènes et manifestations cliniques ?

Les deux gènes *PKD1* et *PKD2* sont responsables d'une maladie similaire, mais non identique, c'est ce que l'on appelle «*expressivité*» variable .

Il est clair que ces deux formes génétiques de PKD diffèrent l'une de l'autre par leur impact sur les reins. A l'âge de 70 ans, 70 % des patients atteints de PKD atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale. Mais l'âge médian de survenue diffère selon la forme génétique, l'évolution de l'insuffisance rénale étant plus tardive et plus lente dans la forme *PKD2* que dans la forme *PKD1*.

L'étude des relations entre les mutations du gène *GANAB* et les manifestations cliniques sont encore fragmentaires. La présentation clinique ressemble à celle de la forme *PKD2* et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très tardive ; une polykystose hépatique accompagne l'atteinte rénale.

Quelles sont les protéines fabriquées par ces gènes ?

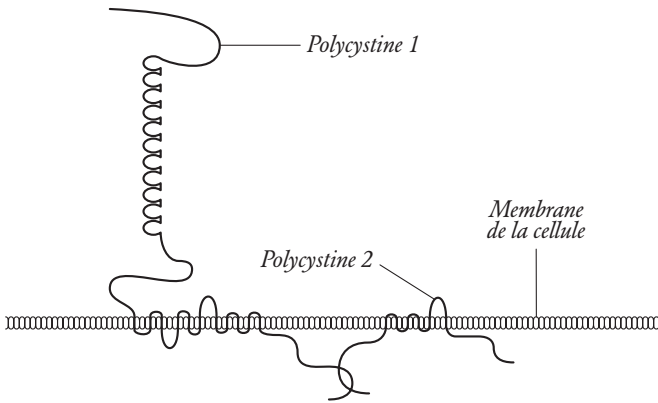
Les gènes *PKD1* et *PKD2* permettent à la cellule de fabriquer deux protéines, la polycystine-1 et la polycystine-2, respectivement. Ces deux protéines prennent position dans la membrane des cellules tubulaires et sont localisées préférentiellement dans une sorte d'antenne de la cellule, le cil primaire (Chapitre Recherche expérimentale et

7. La collaboration internationale regroupait l'équipe de la Mayo Clinic (Rochester, Etats-Unis), plusieurs équipes des Etats-Unis, d'Espagne, de Macédoine et le Laboratoire de génétique du CHU de Brest.

8. Les termes de «*forme PKD1*» lorsque la maladie est liée à une mutation du gène *PKD1* et «*forme PKD2*» lorsque la maladie est liée à une mutation du gène *PKD2* seront utilisés.

9. C'est le cas de nombreuses maladies génétiques.

clinique). Leurs fonctions ne sont pas encore complètement comprises. Le troisième gène *GANAB* code pour une enzyme, la glucosidase 2 alpha qui paraît jouer un rôle dans la maturation et la localisation ciliaire des polycystines.



Les polycystines 1 et 2 sont des protéines insérées dans la membrane des cellules tubulaires. La polycystine 1 est une très longue protéine dont une grande portion est située en dehors de la cellule. Polycystine 1 et polycystine-2 agissent en tandem, l'extrémité de l'une étant en contact avec l'extrémité de l'autre, d'où la similitude des manifestations cliniques des deux formes génétiques de PKD.

C'est l'élucidation du rôle des polycystines et des mécanismes conduisant de leur défaut à la formation et à la croissance des kystes qui a permis de concevoir des traitements opposables à la maladie.

Sa fréquence

La fréquence de la PKD varie, selon les régions et selon les méthodes de détection utilisées : de 1/500 par l'examen des reins de patients après leur décès à 1/4000 dans des programmes de dépistage par imagerie.

Cette divergence signifie très probablement qu'un certain nombre de patients ne sont pas diagnostiqués de leur vivant et que la maladie est moins fréquente dans certaines populations.

Fréquence de l'insuffisance rénale terminale ?

C'est un pourcentage que l'on connaît plus clairement.

Cinq à 15 personnes par million d'habitants et par an, soit environ 500 personnes atteintes de PKD chaque année atteignent ce stade dans nos pays.

QUAND ET COMMENT DÉPISTER LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE ?

Le diagnostic de PKD est généralement posé devant :

- la mise en évidence de kystes dans les deux reins,
- et la notion d'une histoire familiale de maladie kystique de transmission autosomique dominante.

Circonstances et âge de découverte

Circonstances

La PKD peut être découverte dans des circonstances variables :

- soit à l'occasion d'un dépistage familial ;
- soit souvent lors de complications liées aux kystes du rein :
 - des douleurs, une hématurie (présence de sang dans les urines), l'expulsion d'un calcul urinaire, un saignement ou une infection dans un kyste ;
 - la découverte d'une hypertension artérielle ;
 - l'exploration d'une insuffisance rénale ;
- rarement, lors de l'exploration d'anomalies observées à distance des reins comme la découverte de kystes du foie ou d'un anévrisme des artères cérébrales ;
- parfois par hasard, notamment à l'occasion d'un examen de l'abdomen par imagerie (par exemple, une échographie systématique effectuée chez une femme enceinte).

A quel âge les kystes des reins sont-ils découverts?

Ils sont découverts à un âge très variable.

Dans un petit nombre de cas, des kystes peuvent être décelés dans les reins du fœtus.

Le plus souvent, ils ne sont détectables que bien plus tardivement dans l'enfance ou à l'âge adulte. Ils augmentent de taille lentement et progressivement et, le plus souvent, n'atteignent une taille suffisante pour n'être décelés par l'échographie qu'entre 10 et 30 ans.

En grossissant, les kystes majorent la taille des reins : ceux-ci deviennent alors fréquemment palpables chez les patients minces, alors que des reins normaux ne le sont habituellement pas.

Comment dépister la PKD?

L'échographie des reins et du foie

C'est l'examen de dépistage le plus simple, le moins coûteux et le plus accessible.

Les appareils les plus récents, plus performants, permettent de détecter des kystes infracentimétriques (à partir de 4-5 millimètres de diamètre).

L'examen est moins précis chez les personnes obèses.

La qualité de l'échographie dépend par ailleurs de l'expérience de l'opérateur.

L'IRM et le scanner

Ils ont des avantages par rapport à l'échographie :

- ils permettent de voir des kystes plus petits (à partir de 2 millimètres) ;
- ils restent performants chez une personne obèse ;
- ils dépendent moins de l'opérateur.

Leur inconvénient commun principal est un coût nettement plus élevé.

Dans le cas du scanner, il faut ajouter comme inconvénient l'exposition aux rayons X et l'injection de produits de contraste iodés. C'est pourquoi l'IRM lui est souvent préférée.

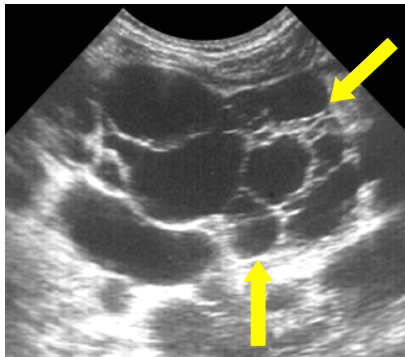
Le diagnostic génétique

Il faut prendre en compte les progrès récents du diagnostic génétique (voir le paragraphe Et le diagnostic génétique ?) qui devient plus accessible et moins coûteux, mais dont l'interprétation reste parfois difficile.

Au total

Le choix de l'examen le plus approprié dépend à la fois :

- de l'existence ou de l'absence de PKD dans la famille ;
- de la question posée : veut-on affirmer le diagnostic ou au contraire veut-on l'exclure formellement ? ;
- et enfin de l'âge du sujet.



Echographie rénale typique de PKD chez un homme de 45 ans. Les kystes (deux sont indiqués par les flèches) sont multiples, déformant les contours du rein et augmentant sa taille.

Quand peut-on affirmer qu'il s'agit d'une PKD ?

1. Chez un sujet appartenant à une famille dont plusieurs membres sont atteints de PKD

- Si l'échographie montre de nombreux kystes répartis dans les deux reins, et associés à des kystes du foie, le diagnostic ne fait aucun doute.
- Si le nombre de kystes des reins détectés par l'échographie est peu important, et s'il n'y a pas de kystes dans le foie, il est plus délicat d'établir ou d'écarter avec certitude le diagnostic de PKD. C'est notamment la situation à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, à un âge où des kystes minuscules peuvent être présents dans les reins, mais échapper à la détection par l'échographie en raison de leur petite taille.

Des critères diagnostiques (résumés dans les deux tableaux) ont été établis pour l'échographie, et plus récemment, pour l'IRM. L'examen de première ligne reste l'échographie, l'IRM étant surtout utile chez les sujets de moins de 40 ans.

Critères diagnostiques tenant compte de l'âge.

Sujets âgés de plus de 40 ans : échographie

	<i>Le diagnostic de PKD est</i>	
	<i>retenu si</i>	<i>exclu si</i>
<i>de 40 à 59 ans</i>	au moins 2 kystes dans chaque rein	moins de 2 kystes
<i>après 60 ans</i>	au moins 4 kystes dans chaque rein	moins de 2 kystes

Sujets âgés de 15 à 39 ans : échographie ou IRM

	<i>Le diagnostic de PKD est</i>	
	<i>retenu si</i>	<i>exclu si</i>
<i>de 15 à 29 ans</i>	au moins 2 kystes dans chaque rein à l'échographie ou plus de 10 kystes dans les 2 reins à l'IRM	moins de 5 kystes dans les 2 reins à l'IRM
<i>de 30 à 39 ans</i>	idem 15-29 ans	aucun kyste à l'échographie ou moins de 5 kystes dans les 2 reins à l'IRM

S'il y a un doute, en particulier lorsqu'il faut exclure formellement la PKD chez un donneur de rein potentiel, il faut recourir à l'analyse génétique.

2. Et s'il n'y a pas d'histoire familiale de PKD ?

Cette situation n'est pas rare. La cause de la maladie kystique doit être recherchée avec soin.

Brièvement, les quatre repères utiles sont les suivants :

- Quelle est la disposition des kystes et la taille des reins ? Si les kystes sont innombrables et les reins augmentés de taille, le diagnostic de PKD est hautement probable.
- Des kystes sont-ils présents dans le foie ? Si oui, le diagnostic de PKD est très hautement probable.
- Des kystes sont-ils présents dans les reins chez des membres de la famille qui l'ignorent ? Il faut demander au patient d'interroger sa famille proche, et suggérer qu'une échographie des reins (et du foie) soit effectuée après une information sur la maladie chez les deux parents, et éventuellement chez les frères et sœurs et les enfants.
- Une autre cause de maladie kystique des reins est-elle plausible ? Il arrive en effet que la disposition des kystes des reins, l'histoire médicale personnelle du patient ou celle de ses apparentés suggèrent la possibilité d'une autre maladie kystique plus rare que la PKD (Chapitre Les autres maladies héréditaires associées à des kystes multiples des deux reins). Dans ces situations, le diagnostic génétique est devenu un outil très précieux chez les patients dont le diagnostic demeure douteux.

A quel âge faut-il proposer un dépistage ?

Quel que soit l'âge

Lorsqu'une manifestation anormale (douleurs, hématurie, calculs, hypertension) suggère un diagnostic de PKD chez un « sujet à risque » (une personne dont l'un des parents est atteint de PKD).

Et en l'absence de manifestations cliniques évocatrices ?

L'âge auquel peut être effectuée la première imagerie des reins est débattu. Chez le patient adulte, la décision doit être laissée à l'intéressé.

Il n'y a pas actuellement de bonne raison de recommander un dépistage (celui-ci étant proposé, jamais imposé) avant l'âge de 18 ans. Par conséquent, la majorité des médecins recommande d'attendre l'âge de la majorité (18 ans en France). Avant 18 ans, un dépistage peut à titre exceptionnel être prescrit à partir de l'âge de 15 ans, lorsqu'un jeune sujet à risque souhaite confirmer ou infirmer le diagnostic de PKD avant d'avoir des enfants ou avant de s'engager dans une formation professionnelle ou dans un métier (par exemple, pilote d'avion). L'examen ne sera pratiqué qu'après un entretien apportant toutes les informations nécessaires, et expliquant en particulier qu'une imagerie normale ne permettra pas de conclure. Dans la tranche d'âge 15-18 ans, c'est probablement l'IRM qui doit être indiquée, en raison de sa meilleure sensibilité pour détecter les petits kystes.

Faut-il ensuite répéter les imageries ?

Si l'image initiale est rassurante et si l'étude génétique n'est pas justifiée, l'échographie peut être répétée tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 40 ans. Mais il est important d'informer le pédiatre ou le médecin traitant de l'existence de la PKD dans la famille.

Et si bientôt émerge un traitement efficace ?

Il est vraisemblable que ces recommandations sur l'âge du dépistage vont se modifier le jour, peut-être pas si éloigné, où un traitement visant à bloquer la croissance des kystes et instauré tôt aura fait la preuve de son efficacité et de son acceptabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

Avantages et inconvénients du dépistage

L'objectif du dépistage réalisé chez un sujet à risque est de rassembler les informations pour organiser sa surveillance médicale et être en mesure de le conseiller aussi bien que possible. Il est souhaitable que l'échange d'informations avec le néphrologue commence avant le dépistage et se poursuive après les résultats. Un entretien avec un médecin spécialiste de génétique peut être utile.

Ses avantages

Chez les patients atteints, le dépistage précoce permet :

- de dépister et traiter tôt une éventuelle hypertension artérielle ;
- d'informer le patient et d'attirer l'attention du médecin traitant en cas de douleurs, d'hématurie, ou d'infection des reins ;
- éventuellement de planifier un dépistage précoce d'anévrisme cérébral dans les rares familles concernées ;
- de déconseiller éventuellement la pratique de sports très violents (sports de combat, hockey sur glace,...).

Une information importante, mais souvent méconnue

Le dépistage a aussi pour effet de rassurer les sujets non atteints dans une famille, soit la moitié des sujets à risque, sur eux-mêmes et leur descendance : il n'y a en effet aucun risque qu'un sujet non atteint transmette la PKD à ses enfants.

Ses inconvénients

Une réponse positive peut entraîner :

- une inquiétude durable pour l'avenir, en particulier si le diagnostic concerne un enfant ;
- des préoccupations sur les risques de transmettre la maladie aux enfants ;
- des conséquences professionnelles ou individuelles néfastes (par exemple, modification des conditions de souscription à une assurance ou d'accès à des prêts bancaires).

Les conséquences du dépistage ne sont jamais négligeables

Elles devraient avoir toujours été envisagées au cours d'un entretien avec un néphrologue avant d'y procéder.

Elles varient beaucoup d'un patient à l'autre et dépendent souvent de l'histoire familiale.

Enfin, lorsque la maladie a été découverte par hasard (souvent lors d'examen radiologiques de l'abdomen), un entretien avec le néphrologue doit avoir lieu dès que possible après l'annonce du diagnostic.

Et le diagnostic génétique ?

L'émergence des technologies de séquençage haut débit, dites de nouvelle génération (*next generation sequencing* ou NGS) a permis ces dernières années d'ouvrir de nouvelles perspectives pour le diagnostic moléculaire des maladies génétiques. Le séquençage haut débit permet de tester les différents gènes impliqués dans une maladie. Il tend à remplacer les techniques classiques de séquençage jusque là utilisées. En outre, il est plus rapide et moins cher.

Les nouvelles techniques permettent de séquencer l'ensemble ou presque du génome, ou l'ensemble ou presque des exons (ou « exome »). Elles ont considérablement amélioré le diagnostic et le conseil génétique pour les patients et leurs familles.

Des techniques complémentaires peuvent être nécessaires pour identifier certaines mutations (grandes délétions ou insertions).

Peut-on savoir quel est le gène en cause ?

Le généticien peut s'aider de l'histoire familiale. En effet, la sévérité de la maladie rénale peut aider à prédire le gène impliqué :

- la survenue d'une insuffisance rénale terminale avant 55 ans dans une famille est plutôt en faveur de l'implication du gène *PKD1* ;
- l'absence d'insuffisance rénale terminale chez un apparenté atteint âgé de plus de 70 ans suggère l'implication du gène *PKD2*.

Analyse du gène PKD1

Malgré les progrès techniques et le développement de nouvelles méthodes, le nombre de laboratoires dans le monde¹⁰ pouvant actuellement offrir une analyse du gène *PKD1* est encore restreint. L'analyse est délicate pour plusieurs raisons :

- *PKD1* est un très long gène (46 exons) ;
- une assez grande partie du gène est répétée plusieurs fois dans le chromosome ;
- un très grand nombre de variants ont été décrits ;
- les mutations sont réparties sur tout le gène : il n'y a pas de « région chaude » dans laquelle on pourrait les rechercher préférentiellement
- chez près de deux tiers des patients, les mutations sont « tronquantes », c'est-à-dire responsables d'une protéine tronquée ou absente ; chez un tiers des patients, elles sont « non tronquantes ».

Analyse du gène PKD2

L'analyse est plus aisée que celle de *PKD1* :

- le gène est moins long (15 exons) ;
- un grand nombre de variants sont décrits ;
- les mutations sont presque toutes tronquantes.

10. En France, un laboratoire (Laboratoire de génétique, Hôpital Morvan, Brest) est capable de rechercher en routine des mutations des gènes *PKD1* et *PKD2* s'il y a indication à pratiquer ce test. La liste de tous les laboratoires européens accrédités pour le diagnostic génétique de la PKD est sur le site Orphanet (www.orpha.net).

En pratique clinique

Grâce aux nouvelles techniques plus rapides, moins coûteuses, la place de l'analyse moléculaire des gènes dans la PKD est amenée à évoluer.

La connaissance du gène et les capacités d'étude moléculaire permettent actuellement à un laboratoire entraîné d'identifier la mutation responsable soit dans le gène *PKD1*, soit dans le gène *PKD2*, chez plus de 9 patients sur 10. Chez quelques patients, l'anomalie n'est pas mise en évidence. Le troisième gène *GANAB* sera sans doute étudié par quelques laboratoires. L'ADN des patients étant conservé, l'anomalie pourra être possiblement identifiée plus tard lorsque les connaissances sur les gènes se seront améliorées.

Le spectre des mutations dans les gènes *PKD1* et *PKD2* est extrêmement varié. Aujourd'hui plus de 2.000 mutations différentes ont été découvertes et rapportées¹¹.

Ces données signifient que chaque famille possède pratiquement une mutation qui lui est propre. On dit que ce sont des mutations « privées », lorsqu'elles ne sont découvertes que dans une famille. Certes quelques unes sont partagées par plusieurs familles, mais il existe peu d'effet fondateur (la mutation trouvée chez des patients provenant d'un même ancêtre).

Cependant l'interprétation des résultats pose des problèmes scientifique et éthiques. Les inconvénients sont principalement le très grand nombre de variations de signification inconnue qui compliquent l'analyse des données.

Une fois les variants identifiés, il faut évaluer leur pathogénicité éventuelle par des analyses complémentaires. Il peut être difficile pour le généticien de prouver que le variant trouvé chez un patient est réellement la cause de la maladie. Plusieurs questions sont posées :

- a-t-on éliminé un autre variant sur le gène *PKD1* ou le gène *PKD2* qui pourrait être responsable de la maladie ?
- ce variant a-t-il été déjà rapporté ?
- ce variant est-il présent chez d'autres personnes atteintes de la famille et absent chez les personnes non atteintes de la famille ?

La cohorte Genkyst

Une vaste étude de génétique épidémiologique, nommée Genkyst, a été mise en place en Bretagne¹². L'étude systématique clinique et génétique de plus de 1200 patients a permis d'identifier chez 90 % des patients une mutation dans les gènes *PKD1* (74 %) et *PKD2* (16 %), d'analyser les relations entre le génotype (c'est-à-dire la connaissance de la mutation) et le phénotype (c'est-à-dire l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale) et compléter l'étude par les données cliniques.

L'étude a en outre montré qu'il existait une mutation de *PKD2* partagée par une cinquantaine de patients : c'est probablement l'effet fondateur le plus important.

11. Une liste de toutes les mutations ainsi que des variants connus de *PKD1* et de *PKD2* est rapportée et mise à jour sur le site <http://pkdb.mayo.edu/>.

12. L'étude a été mise en place par l'équipe de Brest forte d'une collaboration étroite entre le Service de Néphrologie et le Laboratoire de Génétique moléculaire et a regroupé plus de 70 néphrologues investigateurs en Bretagne et dans le Grand Ouest.

1. Relations entre génotype et phénotype

L'étude étroite de ces relations a montré que, non seulement le gène impliqué, *PKD1* ou *PKD2*, mais également le type de mutation ont une influence significative sur le devenir de la fonction rénale.

Ainsi est confirmé le fait que, comparés aux patients porteurs d'une mutation de *PKD1*, les patients porteurs d'une mutation de *PKD2* atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale 20 ans plus tard.

De plus, l'étude Genkyst a montré que le type de mutation présent dans le gène *PKD1* est un facteur prédictif de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Ainsi une mutation dite « tronquante » conduit à une évolution vers l'insuffisance rénale terminale survenant 10 ans plus tôt en moyenne que chez les patients, porteurs une mutation « faux sens », c'est-à-dire changeant un acide aminé pour un autre (voir figures du Chapitre Quelques connaissances indispensables en génétique).

2. Intégration des données cliniques

L'apport de données cliniques complétant les données génétiques a conduit à proposer un score, le « ProPKDscore » (Pro pour *Predicting Renal Outcome*), qui permet de classer les patients selon leur risque théorique d'évoluer rapidement vers l'insuffisance rénale terminale ou au contraire d'avoir une très faible probabilité d'avoir recours un jour à la dialyse.

La prise en compte de ces données permet de distinguer, selon la sévérité de la PKD, des catégories de patients à l'heure où de nouvelles molécules permettent de ralentir le développement des kystes rénaux (Chapitre Recherche expérimentale et clinique). Il est clair que le bénéfice de ces nouveaux traitements ne pourra être apprécié que par l'étude de groupes de patients ayant une sévérité comparable.

Quand envisage-t-on le recours au diagnostic génétique ?

Dans quelques circonstances exceptionnelles imposant chaque fois une discussion entre le patient, le néphrologue et le généticien :

1. Exclusion formelle de la PKD chez un apparenté à risque souhaitant donner son rein pour greffe familiale, si l'imagerie reste incertaine.
2. Diagnostic formel de PKD lorsque ce diagnostic n'a pu être établi par les autres outils diagnostiques (par exemple, avant de concevoir un enfant).
3. Confirmation ou exclusion d'un diagnostic de PKD lorsque l'histoire clinique et l'imagerie sont atypiques et peuvent faire suggérer une autre maladie kystique.
4. Souhait de diagnostic prénatal¹³ par des parents appartenant à une famille dans laquelle l'impact de la maladie est particulièrement sévère.

Et dans le futur ?

Si un traitement institué précocement, avant l'apparition des kystes, fait preuve de son efficacité, il est probable que la demande de diagnostic génétique augmentera.

13. Dans la PKD, le diagnostic prénatal est aujourd'hui une demande exceptionnelle.

L'encadrement juridique des tests génétiques

Certains pays prônent la plus grande autonomie possible du patient dans son accès aux méthodes génétiques diagnostiques. D'autres pays ont instauré un certain nombre de protections.

En France, le recours aux tests génétiques n'est possible dans le cadre d'un suivi médical individualisé. Plusieurs étapes (information, consentement) sont obligatoires avant le prélèvement qui ne peut être prescrit que par un médecin ;

Quant aux tests génétiques en accès libre proposés sur Internet, ils n'offrent aucune sécurité (voir Annexes).

En conclusion

Le diagnostic de PKD engage non seulement le patient, mais aussi sa famille.

Il est essentiel d'être sûr du diagnostic si l'on veut être informé avec justesse. Le diagnostic de PKD n'est pas difficile chez la plupart des patients, et s'appuie sur les données familiales, les caractéristiques de l'imagerie des reins - avant tout l'échographie-, ainsi que sur l'atteinte éventuelle d'autres organes.

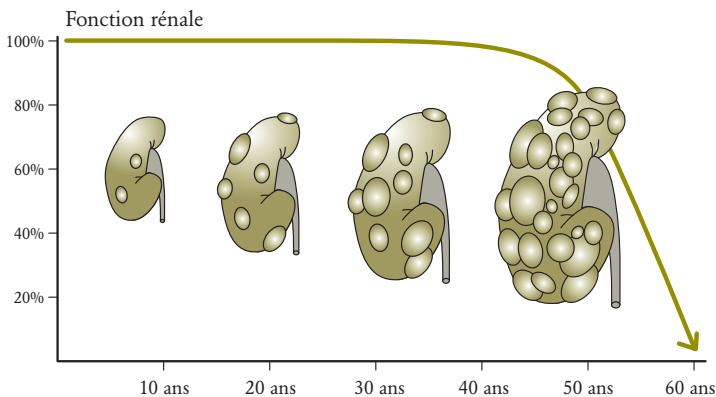
Chez un petit nombre de patients, affirmer le diagnostic de PKD ou inversement l'exclure peut poser des difficultés.

D'autres maladies héréditaires rares peuvent être en cause, et doivent être évoquées par le néphrologue (Chapitre Les autres maladies héréditaires associées à des kystes multiples des deux reins). Les kystes des reins sont habituellement associés à d'autres anomalies des reins et à des lésions d'autres organes qui mettent sur la piste du diagnostic.

L'ATTEINTE RÉNALE

Le développement et la croissance des kystes rénaux

La plupart des manifestations de la maladie rénale sont liées au développement et à l'expansion des kystes présents dans les reins. Les kystes apparaissent et grossissent tout au long de la vie, bien avant le déclin de la fonction rénale.



Cette illustration montre en parallèle l'augmentation du nombre et de la taille des kystes ainsi que l'augmentation de la taille des reins et l'évolution de la fonction rénale avec l'âge. Dans la forme PKD1, la fonction rénale est normale jusqu'à l'âge de 40 ans, pour décliner ensuite pendant une durée variable, en moyenne, 10 à 15 ans, et parvenir à l'insuffisance rénale terminale.

L'augmentation de volume des reins

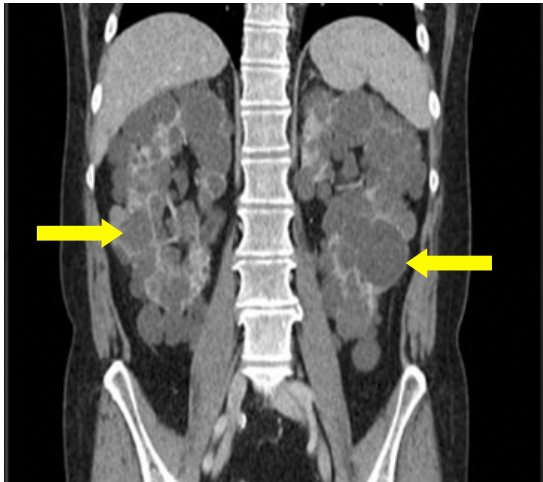
Il est désormais possible d'évaluer avec précision le volume des reins - évaluation qu'on appelle volumétrie- et des kystes en recourant soit au scanner, soit à l'IRM. Par des mesures répétées, par exemple, d'année en année, on peut calculer pour chaque patient un taux de croissance annuel du volume rénal.

Ce taux varie de 3 à 8 % :

- selon le gène impliqué, la croissance des reins étant plus rapide chez les patients ayant la forme PKD1 que chez les patients ayant la forme PKD2,
- et selon le sexe, la croissance des reins étant plus rapide chez l'homme que chez la femme.

L'IRM est préférée au scanner pour les raisons mentionnées antérieurement (Chapitre Quand et comment dépister ?). Il est proposé d'effectuer une IRM, avec une mesure du volume rénal dans le bilan initial de tout patient adulte. Cet examen de référence peut s'avérer précieux quand il s'agira plus tard, de localiser et d'interpréter une complication (hémorragie, infection, ...).

La volumétrie, qui n'était effectuée jusqu'ici que dans les centres spécialisés notamment en raison du temps requis par les mensurations (environ 15 minutes), devient aujourd'hui plus aisée en utilisant une méthode simplifiée (le calcul est automatisé sur la base de la longueur maximum du rein, de sa largeur et de sa profondeur) et plus rapide (environ 7 minutes). Les radiologues sont en train de standardiser cette méthode dite « ellipsoïde ».



Scanner de l'abdomen chez un homme de 45 ans (dont l'échographie est montrée dans le chapitre précédent). Les deux reins (situés de part et d'autre de la colonne vertébrale) ont une taille augmentée et sont le siège de multiples kystes (deux seulement sont indiqués par les flèches). Ce scanner permet une mesure précise du volume des reins. A noter qu'il n'y a pas chez ce patient de kyste dans le foie.

Qu'apportent la volumétrie ou la mesure de la hauteur des reins ?

1. En recherche

La mesure du volume rénal par IRM ou par scanner a été utilisée dans les essais thérapeutiques visant à ralentir la croissance des kystes pour prédire l'efficacité des traitements (Chapitre Recherche expérimentale et clinique).

Elle a été aussi utilisée pour prédire l'âge d'arrivée en insuffisance rénale terminale.

Le volume rénal que l'on normalise désormais selon la taille de l'individu (le volume cumulé des deux reins est exprimé en millilitres par mètre de hauteur) apporte en outre une information quant à l'évolution de la fonction rénale chez des patients qui ont encore, au moment de la volumétrie, une fonction normale.

Ainsi, on a montré qu'un volume rénal total supérieur à 600 millilitres par mètre prédisait, avec une probabilité élevée, une décroissance du débit de filtration glomérulaire (Paragraphe sur l'insuffisance rénale) en-dessous de 60 millilitres par minute dans les 8 ans.

Proposée par l'équipe de Néphrologie de la Mayo Clinic (Rochester, Etats-Unis), une formule incorporant le volume ellipsoïde, la taille de l'individu et son âge au moment de la volumétrie permet de prédire l'âge d'arrivée au stade d'insuffisance rénale terminale. Ces nouveaux outils doivent encore être validés.

2. Pour le traitement

La volumétrie ou la mesure de la taille maximale des reins (hauteur) par échographie ou par IRM est nécessaire en France et en Belgique pour démarrer un traitement par tolvaptan (Chapitre Recherche expérimentale et clinique). Elle sera éventuellement répétée au cours du traitement dans l'évaluation de son effet.

L'analyse des urines

Elle n'apporte que très peu d'informations dans la PKD. La protéinurie est généralement très faible et l'hématurie microscopique (quantité excessive de globules rouges, mais néanmoins insuffisante pour colorer les urines) est souvent absente. L'analyse des urines n'est utile qu'en cas de suspicion d'infection urinaire.

Les douleurs. Prise en charge

Les kystes des reins peuvent rester longtemps indolores.

Néanmoins, ils provoquent des douleurs chez la majorité des personnes atteintes de PKD. L'analyse précise de la localisation de la douleur et des caractéristiques associées peut aider à comprendre son mécanisme et à organiser le traitement approprié.

Deux types de douleurs liées aux kystes peuvent survenir :

- les douleurs aiguës, à début brutal ;
- les douleurs prolongées, parfois handicapantes, de l'abdomen ou des flancs.

Les douleurs aiguës. Comment les traiter ?

La survenue d'une douleur brutale et violente dans la région du rein fait penser à une complication.

1. En l'absence de fièvre ou s'il n'existe qu'une fièvre modérée (inférieure à 38°C) et passagère (de durée égale ou inférieure à deux jours), ces douleurs aiguës sont dues habituellement :

- à un saignement dans un kyste provoqué par la rupture d'un petit vaisseau sanguin ;
- ou au déplacement d'un calcul dans les voies urinaires.

Elles peuvent être soulagées par des médicaments comme le Phloroglucinol¹⁴ ou le Tiémonium¹⁵. Des analgésiques plus vigoureux peuvent être prescrits par le médecin traitant ou le néphrologue pour soulager des douleurs intenses. Si la douleur est importante, il faut joindre le médecin qui peut décider de faire pratiquer une échographie.

14. Spasfon® - Génériques.

15. Viscéralgine simple® - Génériques.

2. Si la douleur s'accompagne d'une fièvre supérieure à 38°C ou de frissons, il faut penser à une infection du rein (tout particulièrement l'infection d'un kyste).

Il faut consulter un médecin au plus vite afin de déterminer quel est le germe responsable de l'infection par un examen cytbactériologique des urines¹⁶ et que soit instauré rapidement un traitement antibiotique, éventuellement modifié une fois connus les résultats de l'examen.

Les douleurs chroniques. Comment les prendre en charge ?

Lorsque le volume d'un kyste ou d'un groupe de kystes devient important, ces kystes peuvent entraîner une pesanteur permanente ou intermittente. La douleur peut être diffuse dans le flanc, le dos, l'abdomen, ou plus localisée.

Les douleurs chroniques ou la gêne liées au volume des reins

Elles peuvent retentir fortement sur la vie quotidienne. Si la gêne devient importante, des analgésiques simples, par exemple ceux contenant du Paracétamol (2 à 4 grammes chez l'adulte selon sa corpulence et l'intensité de la douleur) peuvent être employés pendant quelques jours). Leur usage quotidien, prolongé est déconseillé. L'emploi chronique d'aspirine® ainsi que celui d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également déconseillé. Il est parfois nécessaire de faire appel à des analgésiques plus puissants, contenant un opiacé faible, le tramadol¹⁷ par exemple. Il est déconseillé d'en faire une utilisation chronique et de recourir à des opiacés plus forts (pour lesquels le risque de dépendance est élevé).

Et si ces douleurs échappent à ces traitements ?

Certains patients ont des douleurs chroniques, clairement dues au volume des kystes rénaux, non contrôlées par ces traitements. Il est conseillé de requérir l'avis de spécialistes de la douleur. Ces derniers prescrivent alors d'autres associations contenant par exemple des myorelaxants et/ou des antidépresseurs. On peut espérer que les nouveaux traitements limitant la croissance des kystes pourront éviter à l'avenir l'apparition de ces douleurs chroniques. C'est par exemple un bénéfice assez net observé avec le tolvaptan (chapitre Recherche expérimentale et clinique).

D'autres options

Chez quelques patients dont les douleurs, handicapant la vie quotidienne, sont incontrôlables par les médicaments cités, d'autres options peuvent être proposées.

1. Si la douleur est nettement liée à un ou deux kystes dont la taille est supérieure à celle des autres kystes (atteignant la taille d'un pamplemousse), ou dont la localisation est particulièrement gênante, un traitement ciblé sur ce(s) kyste(s) peut être proposé : en premier, une ponction-sclérose, efficace environ trois fois sur quatre. En cas d'échec, une seconde tentative peut être proposée. Ce n'est pas une procédure anodine : elle doit faire l'objet d'une concertation entre néphrologue, urologue et radiologue.

16. La disponibilité à domicile d'un récipient stérile fourni par le laboratoire d'analyses pour recueillir les urines est le moyen le plus commode et le plus rapide pour rechercher une infection urinaire.

17. Topalgic®, Contramal® - Génériques.

2. Différentes techniques ayant pour objectif de détruire les fibres nerveuses transmettant les douleurs rénales au cerveau sont proposées par quelques centres de références à des patients ayant épuisé les autres ressources thérapeutiques. Ce sont le blocage du plexus cœliaque, ou plus récemment la dénervation sympathique rénale par cathétérisme des artères rénales. Ces techniques doivent encore faire l'objet d'une évaluation rigoureuse dans ces centres.

3. Au stade d'insuffisance rénale terminale, il peut être proposé d'effectuer une ablation d'un rein (néphrectomie), si possible par cœlio-chirurgie, ou une embolisation (une obstruction des artères qui nourrissent les kystes) pour réduire le volume des kystes des reins. Là encore, néphrologue, urologue et radiologue doivent se concerter en prenant en compte les caractéristiques individuelles du patient et les expertises locales, avant qu'une recommandation ne soit faite au patient.

L'hématurie. Prise en charge

C'est l'apparition de sang dans l'urine.

En fait, l'hématurie est très fréquente au cours de la PKD et survient au moins une fois au cours de la vie chez la moitié des patients. Quoiqu'elle suscite souvent une vive inquiétude, elle est habituellement bénigne.

L'urine émise est tantôt de couleur rouge, tantôt de couleur brune (couleur coca-cola) et parfois associée à des caillots noirâtres : ces caillots peuvent gêner l'écoulement de l'urine et provoquer des douleurs, par exemple des coliques néphrétiques. L'hématurie peut persister plusieurs jours. Elle se résout toujours d'elle-même, habituellement en moins d'une semaine.

Quelles en sont les causes ?

- Habituellement, c'est la rupture d'un vaisseau sanguin de la paroi d'un kyste qui est responsable de l'hématurie.
- Parfois, c'est un calcul qui, en se déplaçant, éraille les cavités du rein ou l'uretère et provoque le saignement et des douleurs.
- Plus rarement, l'hématurie est due à une infection de l'appareil urinaire.

Que faut-il faire ?

Il est utile de boire abondamment aussi longtemps que l'hématurie persiste, pour éviter la formation de caillots volumineux.

La réduction des activités physiques, voire le repos strict ne sont indiqués qu'en cas d'hématurie abondante et durable. Il est néanmoins conseillé de s'abstenir d'activités entraînant des secousses de l'abdomen (par exemple motocyclette, sauts...).

Les douleurs peuvent être soulagées par les antalgiques précédemment cités.

L'usage d'aspirine®, qui favorise le saignement, est contre-indiqué.

Si l'hématurie s'accompagne de douleurs importantes ou de fièvre, le médecin fera souvent pratiquer une échographie des reins pour rechercher un calcul et un examen cytotabériologique des urines pour rechercher une infection.

Chacune de ces situations imposera un traitement particulier.

Les calculs (ou lithiase). Prise en charge

Des calculs surviennent chez environ 20 % des patients ayant une PKD (soit un peu plus souvent que dans la population générale).

Leurs particularités

La formation des calculs est favorisée :

- par certaines caractéristiques particulières de l'urine (comme une plus grande acidité) chez les patients ayant une PKD ;
- par un ralentissement du flux de l'urine secondaire aux déformations des cavités du rein par les kystes.

Les calculs sont de tailles variables.

Ils se forment dans les cavités des reins et peuvent migrer des reins dans les voies urinaires, c'est-à-dire dans les uretères, la vessie, l'urètre.

Les manifestations qu'ils provoquent dépendent de ces deux facteurs, taille et localisation. Parfois ils n'entraînent aucun trouble. Parfois ils provoquent des douleurs (c'est la colique néphrétique) ou une hématurie liées à leur déplacement dans les voies urinaires.

Comment déceler et traiter médicalement les calculs ?

Schématiquement, il existe deux variétés de calculs dans la PKD.

- Les premiers sont invisibles sur une radiographie simple : on dit qu'ils sont « radio-transparents ». Mais ils peuvent être vus sur une échographie ou un scanner¹⁸. Ces calculs radio-transparents sont composés d'acide urique. Pour tenter d'obtenir leur dissolution ou pour prévenir la formation d'autres calculs, il est conseillé d'alcaliniser les urines (par exemple, en donnant à boire de l'eau riche en bicarbonate comme l'eau de Vichy) et parfois d'instaurer un traitement par Allopurinol¹⁹.
- Les seconds sont des calculs bien visibles sur les radiographies : ils sont « radio-opaques », car ils sont composés de sels de calcium. Ils ne peuvent être dissous.

Quand faut-il recourir à un traitement urologique ?

Si des calculs obstruent les voies urinaires, ils doivent être traités par un chirurgien urologue qui le plus souvent mettra en place une sonde (sonde JJ) dans la voie urinaire obstruée, pour rétablir l'écoulement de l'urine et soulager immédiatement la douleur.

Ultérieurement, le recours aux ondes de choc (ou lithotritie) est le plus souvent suffisant pour casser les calculs les plus volumineux. Ces ondes fragmentent les calculs et permettent ainsi l'expulsion indolore des fragments par les voies naturelles, sans recourir à une intervention chirurgicale.

Dans un petit nombre de cas, une intervention chirurgicale peut-être indiquée, notamment si le calcul est très volumineux, ou infecté, ou en cas d'échec de la lithotritie.

18. Le scanner avec prise de densité permet éventuellement de préciser la nature du calcul.

19. Zyloric® - Génériques.

Comment éviter la formation de nouveaux calculs ?

La mesure la plus importante est de boire au moins 2 litres d'eau par jour, bien répartis sur l'ensemble de la journée : en pratique, préparer le matin les 2 bouteilles pour la journée est le moyen le plus sûr d'y arriver. Cet apport d'eau pourrait par ailleurs ralentir quelque peu la croissance des kystes.

Une des causes de la formation des calculs en cas de PKD étant une trop forte acidité de l'urine, il est en outre souvent conseillé d'alcaliniser les urines en prenant du citrate de potassium.

L'infection urinaire. Prise en charge

Comme dans la population générale, elle est beaucoup plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Quant elle est limitée à la vessie, c'est la cystite, caractérisée par l'envie fréquente d'uriner et des brûlures pendant l'évacuation de la vessie.

Le danger est que, de la vessie, l'infection puisse s'étendre au rein lui-même : c'est la pyélonéphrite aiguë, caractérisée par des douleurs du flanc, des frissons et de la fièvre.

Enfin, ce sont parfois les kystes eux-mêmes qui sont infectés, rendant le traitement plus difficile.

Comment traiter la cystite ?

La cystite simple se traite comme chez une personne non atteinte de PKD : rapidement, par un antiseptique ou par un antibiotique²⁰ pendant 3 jours.

Comment traiter la pyélonéphrite ou l'infection des kystes ?

Une hospitalisation est assez souvent nécessaire afin :

- d'identifier le germe responsable de l'infection (par des examens du sang et des urines) ;
- de localiser le kyste infecté (le PET scan s'avère un outil diagnostique bien utile) ;
- et de bien organiser le traitement. Les antibiotiques sont indispensables. Initialement, il peut être nécessaire de les administrer par perfusion intraveineuse.

Il faut savoir que l'examen cytot bactériologique de l'urine peut être négatif bien qu'il s'agisse d'une infection kystique avérée, en raison du détachement de beaucoup de kystes de leur tube d'origine, et par conséquent de l'arbre urinaire.

La prise en charge d'un kyste infecté est souvent délicate. Peu d'antibiotiques diffusent bien à l'intérieur des kystes et certains sont plus efficaces que d'autres pour stériliser le contenu de ces kystes : c'est le cas des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine²¹ par exemple. Ces antibiotiques doivent être utilisés s'ils sont actifs sur les germes identifiés.

La ponction-aspiration du ou des kyste(s) responsable(s) est un geste délicat. Elle n'est indiquée que si les kystes sont très volumineux (l'objectif est d'accélérer la stérilisation) ou en cas de résistance à un traitement antibiotique bien conduit (l'objectif est de connaître la sensibilité du germe aux différents antibiotiques). Afin d'éviter la récurrence, le traitement, pendant 3 à 6 semaines, sera plus long que pour une simple pyélonéphrite aiguë.

20. Furadoïne® - Furadantine® - Génériques

21. Ciflox® - Génériques

Comment éviter l'infection des reins ?

Quelques précautions sont utiles :

- boire environ 2 litres d'eau par jour ;
- vider fréquemment la vessie (toutes les 3 ou 4 heures) et notamment chez la femme, après les rapports sexuels ;
- traiter rapidement toute cystite pour éviter la propagation de l'infection au rein ;
- éviter autant que possible tout sondage urinaire ; si un sondage est cependant indispensable, le médecin, averti de la PKD, sera vigilant afin que ce sondage soit le plus bref possible et éventuellement entouré d'un traitement préventif.

Le cancer du rein

Il n'est pas plus fréquent dans la PKD que dans la population générale.

Les principales données concernant l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale sont développées dans la suite de ce chapitre. Cependant leur prise en charge et leur traitement seront détaillés ultérieurement dans le chapitre Prise en charge et traitement.

L'hypertension artérielle

La tension (pression artérielle dans le langage médical) des patients atteints de PKD doit être régulièrement surveillée. En effet, une élévation modérée de la pression artérielle est fréquente au cours de la maladie.

Cette élévation est souvent précoce (constatée dès l'adolescence) alors que la fonction rénale est encore normale. On sait par exemple que la moitié des patients atteints de PKD, ont déjà une pression artérielle supérieure à 140/90 millimètres de mercure (mmHg) ou 14/9 centimètres de mercure (cmHg) entre l'âge de 20 et 34 ans.

Pression artérielle et hypertension artérielle

La pression artérielle reflète la pression exercée par le sang contre la paroi des artères. Son oscillation, provoquée par les battements du cœur, permet de distinguer la valeur la plus élevée, correspondant à la phase de contraction du cœur (systole) qui envoie du sang dans les artères, et une valeur plus basse, correspondant à la phase de remplissage du cœur (diastole).

Lorsqu'elle est mesurée en position assise ou couchée après quelques minutes de repos, la pression artérielle est normalement inférieure ou égale à 140/90 mmHg chez l'adulte.

La pression artérielle varie physiologiquement au cours des 24 heures : elle s'abaisse la nuit et s'élève selon les activités du jour ou avec le stress. C'est pourquoi il est important de la mesurer dans des conditions standardisées, après quelques minutes de repos en position assise : c'est la pression artérielle mesurée dans ces conditions qui a de l'importance.

L'hypertension artérielle est définie par une élévation anormale et permanente de la pression artérielle, au repos, confirmée sur plusieurs mesures effectuées à plusieurs semaines d'intervalle. Chez l'adulte, l'hypertension artérielle est définie par une pression systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression diastolique supérieure à 90 mmHg. Chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), les valeurs normales de la pression artérielle dépendent de l'âge et du sexe.

Pour quelles raisons apparaît-elle?

Dans la PKD, l'augmentation de la pression artérielle est, pour partie, attribuée à la libération excessive de rénine, dans les reins et dans l'ensemble de l'organisme. L'activation en cascade du Système Rénine-Angiotensine favorise l'élévation de pression artérielle (Annexes).

Pourquoi faut-il, le plus tôt possible, ramener la pression artérielle à des valeurs normales ?

L'hypertension artérielle n'entraîne habituellement aucun symptôme, parfois des céphalées.

Chez le patient atteint de PKD, il y a deux raisons de traiter l'hypertension artérielle :

1. Comme chez tout sujet hypertendu, l'hypertension artérielle entraîne un effort supplémentaire du cœur et des vaisseaux et peut provoquer à long terme des complications sévères. Le traitement de l'hypertension artérielle a pour but de réduire le risque de développer prématurément une insuffisance cardiaque ou une hémorragie cérébrale.
2. L'élévation de pression artérielle accélère la progression de l'insuffisance rénale.

A quel niveau faut-il ramener la pression artérielle ?

Dans la population générale, l'objectif est de maintenir la pression artérielle en-dessous de 140/90 mmHg.

Chez des patients ayant une maladie rénale chronique, on a montré qu'en visant un seuil plus bas (inférieur à 130/80 mmHg), la fonction rénale est mieux préservée.

Est-il utile de viser encore plus bas dans la PKD ?

Les résultats d'une vaste étude (HALT-PKD)²² à laquelle ont participé plus de 1000 patients américains, vient de répondre à cette question.

1. Ils confirment d'abord que les bloqueurs du système rénine-angiotensine suffisent à maîtriser l'hypertension de la majorité des patients.
2. Ils apprennent en outre que :
 - le double blocage, par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion associés aux antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ne fait pas mieux que le blocage simple ;
 - viser une pression égale ou inférieure à 110/75 mmHg :
 - ne ralentit pas davantage le déclin de la fonction rénale,
 - protège néanmoins mieux le cœur des patients jeunes ayant encore une fonction rénale satisfaisante, mais au prix de sensations d'étourdissements chez un certain nombre d'entre eux.

Il est recommandé de maintenir la pression artérielle en-dessous de 130-80 mmHg chez tous les patients ayant une PKD.

22. L'enquête (HALT-Polycystic Kidney Disease) entreprise en 2010, terminée en 2014, a été menée dans 7 centres aux Etats-Unis.

L'insuffisance rénale

C'est la complication sévère la plus fréquente de la PKD. Elle est toujours d'installation progressive. L'insuffisance rénale terminale peut être traitée par dialyse et/ou transplantation rénale.

Que se passe-t-il dans la PKD ?

L'insuffisance rénale est l'incapacité progressive du rein à assumer sa fonction principale de filtration et d'élimination des déchets de l'organisme.

Dans la PKD, la filtration rénale est durablement préservée, souvent jusqu'à l'âge de 40 ans. Lorsque l'insuffisance rénale débute, la fonction rénale diminue en moyenne d'environ 5 à 6 % par an, et l'insuffisance rénale terminale est atteinte en 10 à 20 ans.

Première observation fondamentale

Tous les patients ayant une PKD n'évoluent pas obligatoirement vers l'insuffisance rénale sévère.

Deuxième observation fondamentale

L'âge à partir duquel le traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation) est débuté varie selon les patients.

En moyenne, il se situe à 63 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Comme il a été dit plus haut, il diffère :

- selon la forme génétique²³ : 58 ans dans la forme PKD1 contre 80 ans dans la forme PKD2 ;
- et dans la forme PKD1, selon le type de mutation : 55 ans pour les mutations sévères, « tronquantes » c'est-à-dire raccourcissant la taille de la polycystine contre 67 ans pour les mutations moins graves, caractérisées par exemple par la substitution d'un des acides aminés par un autre sans modification de la taille de la polycystine.

Il est exceptionnel que l'insuffisance rénale terminale survienne avant l'âge de 30 ans ou après l'âge de 80 ans.

Troisième observation fondamentale

Il est fréquent de constater des différences dans la vitesse de progression de l'insuffisance rénale dans une même famille.

Il est dès lors hasardeux de prédire l'évolution de la maladie chez un sujet donné en se basant trop strictement sur l'évolution observée chez les autres membres de la famille.

23. Les données dans la forme liée au gène *GANAB* sont encore trop rares. Mais la maladie rénale paraît moins sévère que la forme PKD2.

Comment évaluer la fonction rénale ?

Créatinine sanguine et fonction rénale

En pratique, l'existence et l'intensité d'une insuffisance rénale sont appréciées par la concentration de créatinine dans le sang (créatininémie).

La créatinine est une substance provenant des muscles. Le taux de créatinine dans le sang dépend de sa production (qui dépend de la masse musculaire) et de son élimination (qui est assurée par le rein). Il augmente progressivement de la naissance à l'adolescence en raison du développement musculaire progressif. Le taux de créatinine doit être interprété en fonction du sexe (femme/homme) et de l'âge. Les valeurs normales de la créatinine se situent chez la femme entre 50 et 75 micromoles /litre (en abrégé, $\mu\text{mol/l}$) (ou 6-8 milligrammes par litre (en abrégé, mg/l) et chez l'homme entre 70 et 100 $\mu\text{mol/l}$ (ou 8-11 mg/l).

Pour estimer précisément la capacité du rein à éliminer la créatinine (ce qu'on appelle plus communément la « fonction rénale » ou dans le langage médical le « débit de filtration glomérulaire »), on utilise des formules mathématiques prenant en compte le taux sanguin de créatinine. Il est exprimé en millilitres par minute pour 1.73 m² de surface corporelle.

Deux formules²⁴ sont actuellement utilisées : celle de l'étude américaine dite MDRD simplifiée (qui tient compte du sexe et de l'âge) et une formule plus récente appelée CDK-EPI. La formule CDK-EPI est considérée aujourd'hui comme la plus précise aux différents stades de la fonction rénale. Ces formules ne s'appliquent qu'à l'adulte.

Les stades de l'insuffisance rénale

Fonction rénale et insuffisance rénale

Débit de filtration glomérulaire (ml/mn/1.73 m²)	Filtration glomérulaire	Stade
supérieur à 90	normale	1
60-89	insuffisance rénale légère	2
30-59	insuffisance rénale modérée	3
15-29	insuffisance rénale sévère	4
inférieur à 15	insuffisance rénale terminale	5

24. La formule de Cockcroft, autre formule estimant la fonction rénale, n'est plus utilisée en raison de son imprécision.

Quels sont les facteurs influençant la progression de l'insuffisance rénale ?

Ils peuvent être classés en facteurs modifiables (une intervention ayant un impact) et en facteurs non-modifiables.

Les facteurs modifiables

- L'hypertension artérielle.
- L'alimentation. Comme dans les autres maladies compromettant la fonction rénale, un apport excessif en protéines d'origine animale (surtout les viandes rouges) sollicite les néphrons et accélère leur épuisement. Il en va de même de l'obésité qui sollicite également les néphrons.
- Les boissons. Un apport généreux en eau (2 à 3 litres par jour) ralentit probablement un peu l'expansion des kystes.

Les facteurs non modifiables

- Le sexe. L'évolution vers l'insuffisance rénale est un peu plus rapide chez les hommes.
- Les facteurs génétiques :
 - Le gène impliqué est certainement le facteur majeur : la progression est plus lente dans les familles dans lesquelles le gène impliqué est *PKD2*. Dans les familles *PKD1*, le type de la mutation, tronquant ou non-tronquant, a également un effet sur la vitesse de progression de la maladie.
 - D'autres facteurs génétiques sont certainement impliqués. En effet, comment expliquer la variabilité, parfois importante, de progression de l'atteinte rénale d'une personne à l'autre dans la même famille (alors que tous les apparentés ont une mutation identique, soit de *PKD1*, soit de *PKD2*) ? Très probablement par l'intervention d'autres gènes, dits « modificateurs » qui peuvent moduler l'expression de *PKD1* ou de *PKD2*, mais que ne partagent pas nécessairement les personnes atteintes de PKD dans une même famille. Ces gènes modificateurs font actuellement l'objet d'intenses recherches.

Peut-on prédire l'âge d'arrivée en l'insuffisance rénale terminale chez un patient ?

Deux méthodes sont en cours de validation. Il faut souligner que l'une et l'autre donnent une indication sur le délai, mais que leur précision individuelle n'est pas parfaite. Peut-être sera-t-il utile, à l'avenir, de les combiner.

1. Comme il a été dit (Paragraphe Volumétrie), en connaissant le volume cumulé des deux reins (mesuré de préférence par IRM), l'âge et la taille du sujet, il est possible, à l'aide d'une formule proposée par la Mayo Clinic, de prédire l'âge d'arrivée en l'insuffisance rénale terminale.

2. Un autre algorithme proposé par l'équipe de Brest prend en compte :

- le gène impliqué et le type de la mutation : mutation tronquante de *PKD1*, mutation non tronquante de *PKD1*, mutation de *PKD2* ;
- ainsi que 3 caractéristiques cliniques : le sexe, l'existence ou non d'une hypertension artérielle avant l'âge de 35 ans, l'existence ou non d'une complication rénale avant l'âge de 35 ans.

Un score obtenu à partir de ces quatre paramètres permet de classer les sujets en trois catégories de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale.

Quelles sont les conséquences de l'insuffisance rénale chronique ?

Elle provoque différents désordres :

- une anémie par défaut d'érythropoïétine ; elle est néanmoins souvent beaucoup moins marquée chez les patients ayant une PKD que chez les autres patients en insuffisance rénale chronique ;
- le risque de crise de goutte par augmentation de l'acide urique dans le sang ;
- des anomalies des os (ostéodystrophie) dues aux perturbations des taux de calcium, de phosphore et des bicarbonates et de l'hormone parathyroïdienne (ou parathormone) ;
- une diminution des mécanismes de défense contre certaines infections ; ainsi il est plus difficile de se débarrasser de certains virus, d'où le risque qu'une hépatite virale B ou C ne devienne chronique : c'est pourquoi la vaccination contre l'hépatite B est recommandée.

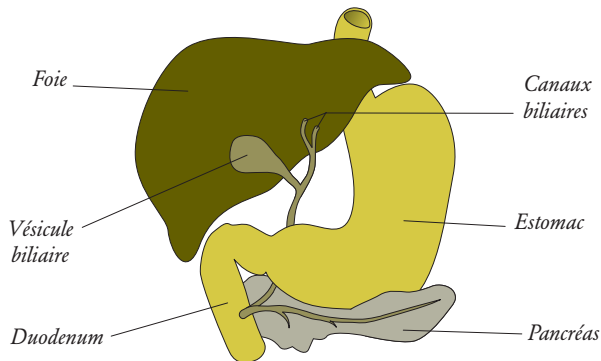
Peut-on prévenir ces diverses complications ?

Oui.

La plupart peuvent être prévenues aujourd'hui à condition d'une surveillance attentive et de certaines précautions (Chapitre Prise en charge, surveillance, traitements et mode de vie).

L'ATTEINTE DES ORGANES AUTRES QUE LES REINS. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS

Atteintes hépatiques



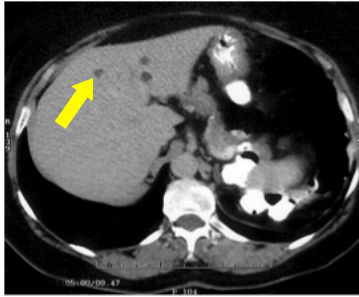
Le foie est un organe volumineux (le plus volumineux du corps). Il possède plusieurs fonctions, notamment la sécrétion de bile. La bile s'écoule dans un réseau formé de petits canaux à l'intérieur du foie. Ces canaux confluent finalement en un canal, à l'extérieur du foie, qui se jette dans le duodénum (segment initial du tube digestif qui fait suite à l'estomac).

Les kystes dans le foie

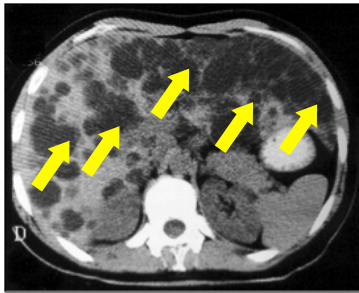
Les patients atteints de PKD, qu'ils aient une maladie liée au gène *PKD1*, au gène *PKD2*, au gène *GANAB*, ont très fréquemment des kystes dans le foie. Ces kystes se développent aux dépens des canaux biliaires.

La taille de ces kystes varie de quelques millimètres à plus de 10 centimètres de diamètre. Ils sont volontiers situés dans les portions périphériques du foie. Ces kystes ont généralement perdu leur connexion avec les voies biliaires.

Le diagnostic repose sur l'échographie du foie, ou mieux sur le scanner, qui montre des images arrondies, contenant du liquide.



Scanner de l'abdomen chez une femme de 72 ans. On peut noter le très petit nombre de kystes dans le foie (l'un d'entre eux est indiqué par une flèche). Il s'agit d'une famille dans laquelle le gène PKD2 est impliqué.



Scanner de l'abdomen chez une femme de 35 ans, fille de la précédente. Le foie est volumineux, déformé par une multitude de kystes de tailles variables (cinq d'entre eux sont indiqués par les flèches). Quelques kystes sont également visibles dans le rein droit.

Le nombre et le volume des kystes du foie augmentent avec l'âge. Ils sont présents chez environ 90 % des patients âgés de 60 ans. Une étude du foie par IRM a détecté leur présence chez 58 % des patients âgés de 15 à 24 ans, chez 85 % des patients âgés de 25 à 34 ans et 94 % des patients âgés de 35 à 46 ans.

Quand ces kystes sont-ils détectés ?

Habituellement, ils sont détectés plus tard que les kystes rénaux.

Ils se développent plus précocement chez la femme que chez l'homme ; chez la femme, ils sont plus nombreux et plus volumineux que chez l'homme ; enfin, ils sont plus fréquents chez les femmes qui ont eu des grossesses, proportionnellement au nombre de grossesses.

Peuvent-ils être responsables d'une insuffisance hépatique ?

Non.

Contrairement aux kystes rénaux responsables de l'insuffisance rénale, les kystes hépatiques, eux, ne gênent pas la fonction du foie, car celui-ci a la capacité de se régénérer.

En revanche, certains tests hépatiques comme les gamma GT et les phosphatases alcalines peuvent être modérément altérés, proportionnellement à l'extension des kystes.

Comment se manifestent-ils ?

Chez la majorité des patients, ils ne donnent aucun trouble la vie durant. Ils ne sont décelés qu'à l'occasion d'une échographie et, par conséquent, ne requièrent aucun traitement.

Les symptômes qui apparaissent chez certains patients sont liés :

- soit à des complications aiguës, notamment l'infection, plus fréquente lorsque le patient est en insuffisance rénale ;
- soit à leur volume.

L'infection d'un kyste et son traitement

L'infection est révélée par une douleur localisée, siégeant à droite dans l'abdomen, et de la fièvre. Il peut être difficile de distinguer l'infection d'un kyste hépatique de l'infection d'un kyste du rein droit. L'imagerie des reins et du foie (échographie ou scanner) sera utile pour localiser le kyste infecté.

Comme pour le rein (L'infection urinaire dans le chapitre L'atteinte rénale), le PET scan s'avère être l'examen le plus précis.

L'infection d'un kyste hépatique doit être traitée par des antibiotiques, choisis pour pouvoir pénétrer dans le kyste, pendant plusieurs semaines. Ce traitement médical est le plus souvent associé à un drainage externe permettant l'évacuation du liquide du kyste, cette manœuvre étant habituellement effectuée par un radiologue.

L'infection d'un kyste hépatique a une fâcheuse tendance à récidiver. En cas de récurrence fréquente, l'équipe médicale est parfois amenée à proposer une hépatectomie partielle, voire une transplantation hépatique.

Le très gros foie polykystique²⁵

Il s'observe chez un petit nombre de femmes atteintes de la forme PKD1. Il vient d'être rapporté chez quelques patients chez qui le gène *GANAB* est impliqué.

L'augmentation progressive du volume du foie peut être en rapport avec un nombre considérable de petits kystes dispersés dans l'ensemble du foie, ou avec quelques kystes peu nombreux mais très gênants. L'augmentation du volume du foie, qui peut entraîner une protrusion de l'abdomen, est souvent mal acceptée.

Les symptômes en rapport avec un gros foie sont divers :

- douleurs chroniques liées à la distension de la paroi abdominale ;
- pesanteur obligeant le patient à modifier sa position de repos ou à limiter ses mouvements (impossibilité de se pencher en avant) ;

25. La polykystose hépatique isolée, une maladie génétiquement différente de la PKD, se transmet selon le mode autosomique dominant. Les kystes rénaux sont absents ou très rares. Trois gènes (*PRKCSH*, *SCE63*, *LRP5*) responsables ont été identifiés ; d'autres gènes restent à découvrir. Les relations entre le gène *GANAB* qui vient d'être impliqué dans la PKD et ces trois gènes sont à l'étude. Les mécanismes de développement des kystes hépatiques sont apparentés à ceux de la PKD, car il est établi que les protéines codées par les gènes de la polykystose hépatique isolée interagissent avec la polycystine. Il a été montré que certains médicaments bloquant la croissance des kystes rénaux et hépatiques de la PKD ont le même effet sur les kystes hépatiques dans la polykystose hépatique isolée.

- douleurs du dos ;
- essoufflement par compression du diaphragme ;
- reflux gastro-œsophagien ;
- sensation de satiété rapide (par compression de l'estomac) pouvant aboutir à une restriction alimentaire responsable de dénutrition.

Comment le prendre en charge et le traiter ?

1. Si les kystes hépatiques sont volumineux ou responsables d'une gêne importante, diverses manœuvres de réduction du volume peuvent être envisagées. Ces manœuvres, dépendant de la taille, de la localisation et du nombre de kystes, doivent être décidées en accord avec un chirurgien spécialisé.

2. Si les kystes sont peu nombreux, de grande taille ou superficiels, on peut envisager une ponction-sclérose d'un ou deux kystes. C'est une aspiration du liquide complétée obligatoirement par l'injection d'un agent sclérosant sous contrôle radiologique strict. Cet agent sclérosant, devant être en contact avec toute la surface intérieure du kyste, impose une mobilisation du patient dans plusieurs positions. Cette technique permet de diminuer le volume de quelques gros kystes et peut être répétée.

3. S'il y a quelques kystes superficiels et antérieurs, on peut envisager une « fenestration » sous laparoscopie : le chirurgien affaisse la paroi des kystes pour permettre l'écoulement du liquide kystique dans l'abdomen.

4. Si les kystes sont nombreux, prédominant dans un lobe du foie alors que l'autre partie du foie est préservée, il est possible d'envisager l'ablation de cette partie du foie (c'est une hépatectomie partielle). C'est une chirurgie délicate, non dénuée de risques, qui ne doit être réalisée que dans des centres habitués à la chirurgie du foie.

5. Si les kystes envahissent la totalité du foie, la très grande taille du foie ou l'apparition d'une ascite (du liquide dans la cavité abdominale) entraînent un retentissement important sur l'état général et une gêne rendant difficile toutes les activités quotidiennes.

On peut envisager une ablation du foie (hépatectomie) suivie d'une transplantation hépatique. L'indication doit être soigneusement pesée, prenant en compte, d'une part le degré d'altération de la qualité de vie, et d'autre part, le risque de l'intervention et des traitements immunosuppresseurs obligatoires après toute transplantation.

6. Si la fonction du rein est, elle aussi, sévèrement altérée, la transplantation du foie est alors habituellement combinée à la transplantation rénale.

Emergence d'un traitement médical

Les analogues de la somatostatine, lanréotide ou octréotide (Chapitre Recherche expérimentale et clinique) permettent désormais, chez des patients souffrant d'un gros foie polykystique, d'arrêter la progression de la maladie, voire de réduire de 5 à 10 % le volume du foie.

Il faut néanmoins savoir que ce traitement :

- a une efficacité très variable d'un individu à l'autre ;
- se fait par une injection intramusculaire mensuelle, qui est parfois assez douloureuse ;
- induit fréquemment des troubles digestifs au décours des deux ou trois premières injections (crampes abdominales, diarrhée) ;
- augmente le risque de formation de calculs dans la vésicule biliaire, et chez de rares patients, l'apparition de troubles du métabolisme des sucres (hypoglycémie initiale, hyperglycémie par la suite).

Il est réservé aux Centres qui ont également l'expertise des manœuvres de réduction de volume (c'est-à-dire une aspiration-sclérose ou une hépatectomie partielle) et de la transplantation hépatique.

Que penser de l'effet promoteur des hormones féminines ?

Il est incontestable que les hormones féminines jouent un rôle promoteur sur la croissance des kystes du foie.

Cependant faut-il bannir la prescription d'un contraceptif oral ou d'une hormonothérapie substitutive chez une femme atteinte de PKD ? Pour pouvoir répondre à cette question, les études épidémiologiques suffisantes manquent. Il paraît néanmoins prudent de déconseiller ces traitements aux patientes ayant un gros foie kystique.

Autres complications hépatiques plus rares

Exceptionnellement, la PKD est associée aux anomalies hépatiques qui compliquent classiquement la polykystose rénale autosomique récessive, c'est-à-dire une fibrose du foie et/ou une dilatation des voies biliaires.

La fibrose du foie peut entraîner un gonflement de la rate (splénomégalie) ou la formation de varices dans l'œsophage.

La dilatation des voies biliaires peut se compliquer d'infection (ce qu'on appelle une angiocholite), se manifestant le plus souvent par des poussées de fièvre, souvent récidivantes. Il faut y penser en cas de septicémie lorsque les causes plus fréquentes d'infection bactérienne ont été exclues.

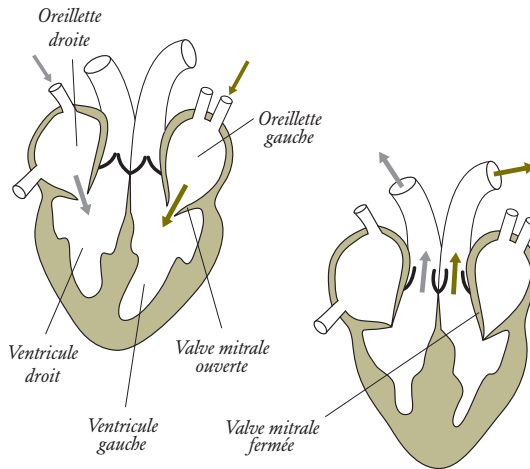
Atteintes cardiaques

La PKD n'altère pas, par elle-même, le fonctionnement du cœur.

En revanche, il est très fréquent de détecter une augmentation modérée de l'épaisseur des parois du cœur chez les patients PKD : cette augmentation du muscle cardiaque survient notamment en cas d'hypertension artérielle non maîtrisée. Il est rare que cette hypertrophie conduise à l'insuffisance cardiaque.

On a même montré, qu'en hémodialyse, les patients ayant une PKD avaient en général un peu moins d'ennuis cardiaques que les autres patients dialysés.

Cependant, les patients atteints de PKD ont un risque un peu augmenté d'avoir une anomalie, le plus souvent discrète, des valves cardiaques.



Le cœur est un muscle creux constitué par les cavités droites et gauches. Le sang provenant de la circulation arrive dans les oreillettes, puis passe dans les ventricules. Les oreillettes communiquent avec les ventricules par des orifices fermés par les valves. Le sang repart du ventricule gauche dans l'aorte et du ventricule droit vers l'artère pulmonaire. La valve mitrale sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche. Normalement, le sang passe de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche ; la fermeture de la valve mitrale empêche le sang de refluer.

L'anomalie de la valve mitrale

L'anomalie la plus fréquente (chez 25 % des patients ayant une PKD) est le mauvais fonctionnement (appelé prolapsus) de la valve mitrale qui est détecté par une échographie du cœur ou échocardiographie.

Ce prolapsus peut s'accompagner d'une insuffisance mitrale, c'est-à-dire d'une fermeture imparfaite de l'orifice situé entre l'oreillette et le ventricule gauches, ce qui provoque une régurgitation de sang du ventricule gauche dans l'oreillette gauche lorsque le ventricule se contracte.

Le patient ne présente le plus souvent aucun symptôme : c'est l'auscultation du cœur qui révèle un souffle cardiaque. L'échocardiographie associée au doppler montre le prolapsus de la valve et apprécie les caractères du reflux du sang dans l'oreillette et le retentissement sur les cavités du cœur.

Quel est le danger ?

- Le prolapsus de la valve mitrale en soi est sans danger.
- Mais lorsqu'il existe une insuffisance mitrale associée, il y a un risque d'infection de la valve mitrale si des bactéries font irruption dans la circulation sanguine (ce qu'on appelle septicémie).

En pratique,

- en cas d'infection bactérienne, un traitement antibiotique doit être rapidement débuté ;
- une prévention par antibiotiques est indispensable avant tout geste qui peut entraîner

une infection, à l'occasion d'une intervention chirurgicale par exemple. C'est notamment le cas lors de soins à une dent infectée : dans cette situation, il est recommandé de prendre un antibiotique juste avant les soins dentaires et durant les deux jours suivants. Les dentistes, qui connaissent bien cette conduite à tenir, doivent être informés de l'insuffisance mitrale.

Atteintes thoraciques

Epanchement péricardique

La réalisation d'une échographie cardiaque amène souvent à constater l'existence d'un peu de liquide autour du cœur, entre le muscle cardiaque et son enveloppe, le péricarde. Ce petit épanchement n'a pas de conséquence clinique.

Bronchiectasies

Comme dans l'intestin, de petites « niches » peuvent se développer dans la paroi des bronches, expliquant sans doute pourquoi un certain nombre de patients ayant une PKD ont des bronchites fréquentes. Leur mise en évidence par scanner est utile puisqu'une kinésithérapie appropriée (visant à drainer les bronchiectasies) peut prévenir les infections bronchiques.

Anévrisme des artères du cerveau (ou anévrisme cérébral)

Un anévrisme est une dilatation localisée d'une artère, ayant le plus souvent l'aspect d'un petit sac, et qui communique avec l'artère par une zone rétrécie appelée collet. Les artères le plus souvent touchées dans la PKD sont celles du cerveau (sans doute parce qu'elles ont une paroi moins solide).

L'anévrisme intracérébral est-il fréquent chez un patient atteint de PKD ?

Depuis que l'on peut utiliser des techniques d'imagerie permettant d'examiner sans risque les artères du cerveau (angio-IRM), on estime que 8 % des patients ayant une PKD ont un anévrisme. La fréquence est donc cinq fois plus élevée que dans la population générale²⁶.

La fréquence est plus élevée :

- dans les familles PKD dont l'un ou plusieurs des membres ont (ou ont eu) un anévrisme : on parle de « familles à risque » ;
- chez les patients présentant une polykystose hépatique majeure.

On sait aussi que l'hypertension artérielle favorise le développement d'un anévrisme. C'est une raison de plus pour veiller soigneusement au contrôle de la pression artérielle.

Quel est le risque ?

C'est la rupture brutale de l'anévrisme, et par conséquent la survenue d'une hémorragie. Cette hémorragie se produit généralement entre les feuillets (ou méninges) entourant le cerveau : c'est l'hémorragie méningée.

26. On estime que les anévrismes des artères cérébrales touchent 1 à 2 % de la population générale.

Certaines hémorragies peuvent être mortelles ou entraîner des séquelles neurologiques durables et sévères.

La rupture est favorisée par l'hypertension artérielle et le tabagisme.

Comment dépister la rupture et comment la traiter ?

Elle s'observe dans des circonstances cliniques différentes.

La rupture d'un anévrisme entraîne un mal de tête brutal et très intense

Ce mal de tête peut être suivi de vomissements et parfois d'une perte de connaissance. L'hospitalisation d'urgence en neurochirurgie est requise. Les examens radiologiques demandés en urgence permettent de faire le diagnostic de rupture.

Le traitement de l'anévrisme est proposé rapidement :

- par chirurgie : une pince est placée sur le collet de l'anévrisme pour l'exclure de la circulation sanguine ;
- ou par voie radiologique endo-vasculaire : l'occlusion de l'anévrisme est obtenue par le largage de spires à l'intérieur de l'anévrisme.

Chez près de la moitié des patients, la rupture est cependant moins brutale

Elle est précédée, pendant quelques heures à quelques jours, par des maux de têtes inhabituels correspondant à la fissuration de la paroi. Il ne s'agit pas de dramatiser un banal mal de tête. Mais un caractère inhabituel, que ce soit dans son type ou sa durée, doit éveiller l'attention et faire pratiquer rapidement un scanner cérébral pour dépister l'anévrisme avant sa rupture complète et proposer le traitement approprié.

Comment prendre en charge ces anévrismes ?

On sait heureusement que, aussi bien dans la population générale que chez les patients atteints de PKD, beaucoup d'anévrismes des artères cérébrales sont peu évolutifs et ne se rompent jamais.

Il faut par ailleurs savoir qu'en dépit de progrès considérables, intervenir sur un anévrisme cérébral n'est pas sans danger, surtout à partir de l'âge de 65 ans.

Faut-il intervenir ?

La découverte d'un anévrisme ne signifie pas obligatoirement intervention. La décision finale dépendra des symptômes présentés par le patient, de la taille de l'anévrisme et de sa localisation sur telle ou telle artère du cerveau, de son évolution au cours du temps, de l'âge du patient, de ses antécédents, ainsi que de ses préférences personnelles après qu'il a été informé sur les risques respectifs de l'intervention et de l'abstention.

Doit-on faire des examens de dépistage en l'absence de symptômes ?

Cette question est complexe et débattue puisque l'histoire naturelle d'un anévrisme est incertaine, que la rupture est rare et que l'intervention, qu'elle soit chirurgicale ou radiologique, n'est pas sans danger. Toutes ces données doivent être prises en considération avant la décision.

Les médecins s'accordent actuellement pour recommander le dépistage aux patients :

- âgés de 18 à 60 ans ;
- issus de familles dans lesquelles un ou plusieurs apparentés de premier degré ont une histoire d'anévrisme des artères cérébrales rompu. Chez ces patients, le risque lié à une rupture paraît en effet supérieur au risque lié au traitement préventif chirurgical de l'anévrisme. Cependant, la perception individuelle des risques respectifs de la rupture et du traitement préventif peut moduler la décision.
- qui dûment informés souhaitent avoir ce dépistage.

Quels sont les examens de dépistage ?

Le dépistage peut se faire par angio-IRM cérébrale, le néphrologue prescrivant l'examen étant en contact direct avec le radiologue recherchant spécifiquement un anévrisme cérébral. L'injection de produit de contraste en IRM n'est pas nécessaire.

Informations préalables

Le patient aura été informé des enjeux du résultat de l'examen, à savoir, en général :

- une abstention thérapeutique, mais un suivi par imagerie répétée si l'anévrisme est petit (de taille inférieure à 5 millimètres) ;
- une discussion du traitement avec une équipe pluridisciplinaire comportant des neurochirurgiens et des radiologues interventionnels si l'anévrisme est de plus grande taille ;
- des recommandations en l'absence d'anévrisme détectable qui dépendent de l'âge et l'état général : soit en rester là, soit répéter l'examen tous les 5 à 10 ans (cette recommandation pourrait être modifiée dans l'avenir, quand de nouvelles informations sur ce sujet apparaîtront).

Les autres atteintes

Ces anomalies sont rares ou même exceptionnelles.

Diverticules du côlon

Ce sont des petites « niches » qui se développent dans la paroi du côlon (ou gros intestin). Au stade d'insuffisance rénale terminale, la PKD s'accompagne d'une propension au développement de ces diverticules.

Le plus souvent ils n'ont pas de conséquences.

Ils sont parfois multiples : c'est une diverticulose.

Parfois, ils s'infectent : c'est une diverticulite, qui se manifeste par des douleurs du bas-ventre, de la fièvre et de la diarrhée, et se traite par des antibiotiques pour éviter une péritonite. A la phase aiguë, un scanner de l'abdomen peut être utile pour établir le diagnostic. A distance, une coloscopie peut être indiquée. La récurrence des épisodes de diverticulite nécessite parfois une intervention chirurgicale, pour supprimer la région du côlon, siège des diverticules infectés.

Hernies inguinales et ombilicales

La PKD prédispose aux hernies inguinales et ombilicales. Parfois, ces anomalies sont précoces et opérées dès l'enfance. D'autres sont plus tardives et leur développement coïncide avec l'existence de très gros reins ou d'un très gros foie. Ces hernies doivent être opérées si elles deviennent douloureuses.

Kystes du pancréas

Des kystes peuvent être parfois détectés par hasard dans le pancréas lors d'une imagerie abdominale. Ils ne donnent généralement aucun symptôme. Les épisodes de pancréatite (marqués par des douleurs abdominales violentes) sont exceptionnels. Ils sont traités dans des services spécialisés.

Kystes de l'appareil génital

Chez la femme, la fréquence des kystes des ovaires n'est pas plus élevée que dans la population générale.

Chez l'homme, la fréquence des kystes des vésicules séminales ou des kystes de l'épididyme est élevée (40 % des patients dans une étude récente systématique). Ces kystes n'ont le plus souvent aucune conséquence clinique.

Anomalies de la mobilité du sperme

Les patients atteints de PKD ont habituellement une fertilité normale et éventuellement de grandes familles.

Cependant, un trouble de la fertilité a été identifié chez certains hommes atteints de PKD. Ce trouble est un défaut de mobilité des spermatozoïdes constaté sur le spermogramme réalisé dans l'exploration d'une stérilité.

Si un Centre de procréation est consulté, il est bon d'informer le médecin spécialiste de la PKD familiale.

Autres anomalies des vaisseaux

En dehors des anévrismes des artères du cerveau, diverses anomalies des artères (très rares) peuvent être responsables de symptômes cliniques brutaux.

Il peut s'agir de dissection d'une artère du cou ou de l'aorte, ou d'anévrisme des artères du cœur (les artères coronaires).

Ces accidents aigus imposent une hospitalisation d'urgence dans des services spécialisés et sont traités de la même façon que dans la population indemne de PKD.

Kyste de l'arachnoïde

L'arachnoïde est l'une des enveloppes du cerveau. Malgré un aspect radiologique parfois spectaculaire, le kyste arachnoïdien ne donne généralement aucun symptôme et ne nécessite aucun traitement. Une intervention de neurochirurgie est exceptionnellement nécessaire.

PRISE EN CHARGE, SURVEILLANCE, TRAITEMENTS ET MODE DE VIE

La prise en charge de la PKD et les traitements dépendent du stade de la maladie rénale et de la survenue de complications. Les propositions de votre médecin peuvent en conséquence différer des repères détaillés ci-dessous pour quelques situations choisies.

Vivre avec la PKD

En l'absence de complications aiguës, la fréquence de la surveillance est adaptée à la sévérité de l'atteinte rénale.

Lorsque la maladie est modérée, une surveillance annuelle suffit. Lorsque l'insuffisance rénale progresse, la surveillance devient plus rapprochée.

Des mesures diététiques simples et certains médicaments peuvent contribuer à éviter les complications aiguës (calcul, infection) ou à ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Que savoir et que faire en cas de complication aiguë ?

J'ai une douleur abdominale brutale. Que faire ?

Le plus souvent, il s'agit d'une hémorragie dans l'un des kystes rénaux.

Mais si la douleur est située dans le flanc droit, et/ou si elle s'accompagne de fièvre, il faut alors aussi penser à une origine hépatique (kyste du foie compliqué) ou une origine intestinale (diverticule du côlon).

Il faut aussi penser à des causes qui n'ont rien à voir avec la PKD.

Si la douleur est intense et durable, consultez votre médecin.

J'ai de la fièvre. Que faire ?

Consultez votre médecin.

Les symptômes associés orientent souvent sur la cause de la fièvre.

La fièvre peut avoir une cause banale, sans rapport avec la PKD.

En l'absence d'explication évidente, l'apparition d'une fièvre chez un patient PKD doit faire évoquer de principe la possibilité d'une infection en rapport avec les kystes des reins ou du foie : un examen d'urine est indispensable pour déceler une infection d'un rein ou d'un kyste rénal, qui ne s'accompagne pas toujours de douleur rénale. De même, l'infection d'un kyste du foie peut être difficile à prouver si le foie n'est pas douloureux.

Très rarement, une angiocholite est en cause (Chapitre L'atteinte des organes autres que les reins)

Faut-il hospitaliser ?

Une hospitalisation peut être utile pour parvenir à un diagnostic précis à l'aide des examens de sang et d'imagerie (échographie, scanner ou IRM, voire PET scan) : le choix de l'examen dépend des faits cliniques et de la fonction rénale. Aussi longtemps que la cause de l'infection n'a pas été élucidée, il est préférable de ne pas utiliser d'antibiotiques afin de ne pas masquer la cause. En revanche, les médicaments destinés à faire baisser la fièvre (antipyrétiques, comme le paracétamol) peuvent être utilisés. Il faut éviter l'emploi d'aspirine®.

Les kystes sont connus, la pression artérielle est normale, la fonction rénale est normale

Une consultation tous les ans est souhaitable.

Comme on l'a vu, l'hypertension artérielle est une manifestation précoce et très fréquente de la PKD. Pour qu'elle soit traitée tôt, il faut la détecter le plus tôt possible. Votre médecin vous encouragera sans doute à acquérir un appareil d'auto-mesure de pression artérielle²⁷, afin d'avoir un relevé régulier des chiffres mesurés hors de la consultation médicale et sans l'émotion qui peut l'accompagner.

A ce stade, la surveillance se résume à l'examen clinique et à une mesure de la créatininémie. Il n'est pas utile de répéter l'échographie tous les ans.

Une bonne option est d'alterner les consultations auprès du médecin référent²⁸ (le généraliste) et du néphrologue.

Bien boire

Au cours de la PKD, boire abondamment est utile pour prévenir la formation des calculs dans les reins :

- il faut boire environ 2 litres d'eau par jour, et répartir cet apport au cours de la journée ;
- il faut augmenter le volume des boissons en cas d'activité physique intense, ou par grande chaleur, afin que le débit de l'urine soit maintenu.

L'hydratation concourt également à prévenir l'infection de l'appareil urinaire.

Une troisième raison de boire au moins deux litres par jour est la démonstration chez l'animal d'un ralentissement de la croissance des kystes rénaux sous l'effet de boissons abondantes. On pense, sans avoir aujourd'hui de preuve, qu'il en est de même chez l'homme.

Que boire ?

L'eau du robinet convient parfaitement. Eventuellement, d'autres eaux de sources faiblement minéralisées peuvent être utilisées. En cas de calcul d'acide urique, une eau alcaline²⁹ peut être recommandée par le médecin.

27. Il est préférable de se renseigner auprès du médecin traitant ou du néphrologue sur le type (modèle bras) et la marque d'appareil à acheter.

28. En France, la loi impose à chacun d'avoir un médecin référent.

29. Eau de Vichy.

Et la caféine ?

Chez l'animal³⁰ ayant une polykystose rénale, la caféine stimule la croissance des kystes : en effet, la caféine augmente le taux d'AMP cyclique (Chapitre Recherche expérimentale et clinique) et stimule la prolifération des cellules bordant les kystes, particulièrement en cas de déshydratation.

Chez l'homme, bien qu'il n'y ait pas de preuve formelle, il paraît raisonnable de limiter le café à deux « expressos » par jour et d'éviter les grandes quantités de café le matin, dès le lever. Il est également conseillé de réduire la consommation des boissons contenant de la caféine : le thé, certains sodas (coca-cola) et les boissons énergisantes.

Il existe une hypertension artérielle, la fonction rénale est normale

Quand parler d'hypertension artérielle dans la PKD ?

Comme il a été écrit précédemment, dans la population générale, on définit l'hypertension artérielle comme l'élévation permanente de la pression artérielle au-dessus de 14/9 cmHg ou 140/90 mmHg.

Dans la PKD, une élévation de la pression artérielle survient précocement, souvent dès l'adolescence.

Elle s'accroît très lentement.

L'élévation de la pression artérielle, même modérée, hâte la progression de toutes les maladies rénales. Ceci est vrai dans la PKD. Pour bien protéger le rein des conséquences néfastes de l'hypertension artérielle, on admet aujourd'hui qu'il est nécessaire d'intervenir dès que la pression artérielle dépasse 130/80 mmHg : c'est le seuil à partir duquel des recommandations doivent être données.

En cas de doute sur l'existence d'une hypertension (par exemple pression artérielle trouvée uniquement élevée au cabinet médical, dite hypertension de consultation³¹), l'auto-mesure de pression artérielle ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle³² (ou MAPA) sur 24 heures peuvent s'avérer utiles avant de démarrer un traitement.

L'hypertension artérielle doit être détectée le plus tôt possible. Son traitement doit être instauré le plus tôt possible.

30. Le blocage de la sécrétion de vasopressine, une hormone qui favorise la rétention d'eau, influence la polykystose de l'animal.

31. Dite aussi hypertension de la blouse blanche. C'est un phénomène fréquent dû au stress provoqué par la vue du médecin !

32. La pression artérielle est mesurée à intervalles réguliers durant 24 heures (c'est-à-dire pendant tous les actes de la vie courante et pendant le sommeil) à l'aide d'un appareil automatique comprenant un brassard et un petit appareil d'enregistrement.

Quelles sont les précautions utiles pour abaisser la pression artérielle ?

Initialement, trois mesures simples peuvent suffire.

- Avoir une activité physique régulière : par exemple, marcher au moins 30 minutes par jour, 5 fois par semaine.
- Perdre du poids si celui-ci est excessif.
- Adopter un régime limité en sel³³. En effet l'excès alimentaire de sel favorise l'élévation de la pression artérielle, et diminue l'efficacité des traitements.

Un régime limité en sel est destiné à apporter environ 6 grammes de sel par jour : il ne s'agit pas d'un régime sans sel ! Les conseils du médecin peuvent être utilement complétés par les recommandations détaillées d'une diététicienne.

Comment diminuer l'apport en sel ?

L'alimentation « occidentale » est trop riche en sel : environ 10 à 12 grammes sont consommés en moyenne chaque jour. Il faut savoir que 80 % du sel consommé est présent dans les aliments, où il est largement utilisé à titre de conservateur. Le sel de cuisson et la salière sur la table apportent une quantité très variable selon les habitudes de chacun, entre 2 et 6 grammes/jour !



Pour manger moins salé, il faut d'abord diminuer le sel de cuisson et supprimer la salière sur la table et les aliments très salés.

Les légumes frais ou conservés par le froid (congelés ou surgelés nature) seront notamment préférés aux conserves (Encadré).

La consommation de pain, qui contient beaucoup de sel, sera modérée.

Il faut aussi savoir que les comprimés effervescents contiennent du sel et que les aliments « à teneur en sodium réduite » ou « très réduite » ont souvent encore des taux importants de sel.

Mais une restriction trop sévère n'est pas souhaitable non plus.

33. Le sel de l'alimentation est appelé par les chimistes chlorure de sodium, soit en abrégé NaCl.

Attention aux aliments très riches en sel !

- toutes les conserves (même sucrées) ;
- plats cuisinés du commerce, plats surgelés, plats préparés dans les charcuteries ;
- potages en sachets et bouillons déshydratés en sachets, briques ou cubes ; sauces du commerce, moutarde, levure chimique ; ketchup ;
- beurre salé et demi-sel ; lait en poudre écrémé ; fromages ;
- lard salé ou fumé, choucroute ; olives en saumure, cornichons ; poissons fumés ; viandes fumées ou salées ; charcuterie, jambon, tripes ; pâtés, rillettes ;
- crustacés et coquillages ;
- biscuits apéritifs, chips ; céréales du petit déjeuner ;
- jus de légumes, notamment jus de tomates ; boissons gazeuses ; certaines eaux minérales, notamment gazeuses (sauf l'eau Perrier) ;
- cuisine chinoise ou orientale.

Et les sels de régime ?

Différents les uns des autres, et contenant souvent du potassium, ils ne doivent pas être utilisés sans avis. Leur utilisation est possible, tant que la fonction rénale est normale. Il est néanmoins préférable de ne pas y recourir et de leur préférer des condiments naturels (poivre, épices,...).

Quand faut-il prendre des médicaments anti-hypertenseurs ?

Si ces précautions diététiques et la perte de poids sont insuffisantes pour ramener la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg, un médicament antihypertenseur sera prescrit.

Un objectif plus exigeant (obtenir une pression artérielle en-dessous de 110/75 mmHg) peut être considéré chez les sujets âgés de moins de 30 ans et déjà hypertendus, mais cet objectif peut se heurter à une moins bonne tolérance (vertiges, étourdissements).

Cinq familles de médicaments peuvent être utilisées pour traiter l'hypertension artérielle.

Les familles de médicaments antihypertenseurs

- Bloqueurs du système rénine-angiotensine : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA II ou sartans) ;
- Diurétiques ;
- Bêtabloquants ;
- Inhibiteurs calciques ;
- Hypotenseurs centraux.

Dans la PKD, il est souhaitable de débiter le traitement avec IEC ou ARA II (Annexes).

Dans la période où le traitement de l'hypertension artérielle est aménagé, des consultations plus fréquentes chez le médecin traitant ou le néphrologue sont éventuellement utiles pendant quelques mois, et seront couplées à des prélèvements de sang destinés à vérifier la bonne tolérance du traitement.

Le médecin peut modifier la dose, changer de médicament ou associer deux médicaments de classes différentes en fonction de l'abaissement de la pression artérielle observé après quelques semaines de traitement et de l'état clinique.

Sauf indication du néphrologue, il n'est pas utile de consulter un cardiologue : l'hypertension artérielle est la conséquence de la PKD, le cœur fonctionne bien.

Les médicaments antihypertenseurs sont-ils bien tolérés ?

Habituellement, ils sont très bien tolérés.

Mais les IEC peuvent être responsables d'une toux sèche chez 8 % des patients ; cette complication ne survient pas avec les ARA II.

Les IEC sont exceptionnellement responsables d'un gonflement parfois impressionnant des lèvres et de la gorge, ce qui nécessite rapidement leur interruption définitive.

Danger pendant la grossesse !

Il n'est cependant pas indispensable d'interrompre les IEC ou les ARAII avant un projet de grossesse, car ces produits (malgré quelques données contradictoires dans la littérature médicale) n'ont pas de toxicité démontrée chez l'embryon (les huit premières semaines).

IEC et ARA II sont formellement contre-indiqués durant les deux derniers trimestres de la grossesse car ils peuvent induire des malformations du fœtus. Ils doivent impérativement être remplacés par un médicament antihypertenseur d'une autre classe dès que le diagnostic de grossesse a été posé.

Comment surveiller la pression artérielle ?

Une fois que la pression artérielle est bien contrôlée, sa surveillance est faite en alternance par le médecin traitant et le néphrologue. Une auto-surveillance, à l'aide d'un appareil d'auto-mesure de pression artérielle et d'un relevé précis des mesures effectuées, peut la compléter utilement.

La surveillance portera sur :

- la consommation de sel en mesurant le taux de sodium (Na) dans les urines ;
- l'estimation de la fonction rénale par une mesure de la créatinine sanguine une à deux fois par an ;
- la mesure des autres témoins du fonctionnement du rein (chlore, sodium, bicarbonates, etc.) ;
- la mesure du taux de cholestérol et de glucose (la glycémie) dans le sang tous les 5 ans, pour dépister la survenue d'anomalies et instaurer le cas échéant un traitement adapté.

Autres précautions ?

Ration en protéines ?

On a longtemps dit que diminuer la ration de protéines ralentirait la progression de l'insuffisance rénale. Mais cela n'est probablement pas exact dans la PKD.

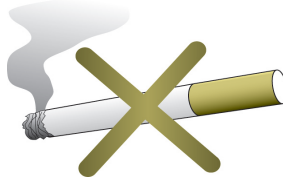
En pratique, aussi longtemps que la fonction rénale est normale, le néphrologue conseillera de ne pas manger trop de protéines d'origine animale (viande, poisson, fromage, lait).

Il faut proscrire les régimes riches en protéines prônés par certains pour perdre du poids, ou pour augmenter la masse musculaire (body-building).

Et le tabac ?

Chacun sait qu'il abîme prématurément les artères de l'organisme. Inutile, vraiment d'ajouter ce facteur de risque à l'hypertension artérielle !

De plus, le tabac hâte la progression des maladies rénales.



J'ai une PKD ? Halte au tabac !

La fonction rénale devient insuffisante

En d'autres termes, une insuffisance rénale a été détectée. Qu'elle soit légère, modérée, ou plus marquée, les buts de la prise en charge à ce stade, sont les suivants.

- Informer le patient avec justesse, sans susciter d'inquiétude excessive, mais en ayant le souci de l'éclairer pour ses choix personnels ou professionnels.
- Maintenir le patient dans un état de santé satisfaisant.
- Retarder le début du traitement de suppléance (dialyse, transplantation).

La surveillance

La fréquence des consultations en néphrologie dépend du degré d'insuffisance rénale. Elles deviendront plus rapprochées si l'insuffisance rénale s'accroît : progressivement, tous les six mois, puis tous les trimestres, voire davantage au stade avancé de la maladie.

Quels sont les principaux objectifs ?

- Assurer un état nutritionnel satisfaisant.
- Corriger l'anémie.
- Assurer un équilibre en eau et en sel.
- Maintenir les taux sanguins appropriés de potassium et de bicarbonates.
- Maintenir les taux sanguins de calcium, de phosphore, de vitamine D et de parathormone.

Les prescriptions

Des mesures diététiques simples seront détaillées.

Des médicaments seront éventuellement débutés (vitamine D, fer, calcium ; érythropoïétine³⁴ en cas d'anémie).

L'éviction de certains médicaments peut contribuer à préserver la fonction rénale et à éviter certaines complications.

34. Un immense progrès, qui date des années 1990, a été la fabrication de l'érythropoïétine par les techniques modernes de génie génétique. Citons : Aranesp®, Binocrit, Eprex®, Mircera®, Neorecormon®, Retacrit®.

Alimentation

Il peut devenir nécessaire d'introduire des restrictions alimentaires plus précises et plus contraignantes au fur et à mesure que l'insuffisance rénale progresse.

Les recommandations alimentaires précises recommandées par le néphrologue seront détaillées par une diététicienne afin de contrôler les apports en sel, potassium et protéines tout en maintenant une alimentation variée et suffisamment attrayante. Les précautions de régime doivent être régulièrement adaptées en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Les protéines

Lorsque l'insuffisance rénale progresse (stades 3 à 5, Tableau. Chapitre Atteinte rénale) le régime doit être modérément restreint en protéines animales, sans entraîner de dénutrition. Il est alors recommandé de consommer 0,8 à 1 gramme de protéines par kilogramme de poids et par jour. L'apport de protéines végétales (soja) peut rester plus libéral.

Le potassium

C'est le principal ennemi au stade avancé de l'insuffisance rénale (stade 5). En effet, l'excès de potassium dans le sang peut provoquer un arrêt du cœur. Les aliments riches en potassium doivent être évités ou préparés spécialement.

Attention aux aliments riches en potassium !

- pommes de terre ;
- légumes frais (champignons, choux de Bruxelles, artichauts, bettes, betteraves, brocolis, céleris-raves,...) ;
- féculents complets (pain complet, riz brun, pâtes complètes) ;
- légumes secs (haricots secs, fèves, lentilles, pois chiches) ;
- fruits secs (raisins, pruneaux, dattes, abricots, bananes, figues, mélanges muesli, ...) ;
- fruits oléagineux (noix, amandes, cacahuètes, pistaches, olives, avocats) ;
- marrons et châtaignes ;
- chocolat, produits chocolatés et à base de cacao ;
- fruits frais (bananes, cerises, raisin, oranges...) ;
- produits « sans sel », car le sel (Na Cl) est remplacé par du sel de potassium.

Comment consommer les légumes et les fruits frais ?

Pour diminuer leur contenu en potassium, il faut faire cuire les légumes dans un grand volume d'eau (car une partie du potassium passe dans l'eau), et bien entendu jeter l'eau de cuisson. Il est conseillé d'éviter les potages.

La cuisson à la vapeur, la cocotte minute ou le micro-ondes qui conserve le potassium est déconseillée.

Il faut contrôler la ration de fruits frais. Pour diminuer leur contenu en potassium, il faut les peler. Attention aux raisins, aux cerises et aux oranges !

Il est préférable de consommer les fruits en compotes ou cuits, mais il faut jeter le jus.

Pour éviter une montée excessive du potassium dans le sang, le médecin peut aussi aménager le traitement médicamenteux :

- l'usage d'eau minérale riche en bicarbonate³⁵ ou l'apport de bicarbonate de sodium peut être utile ;
- la posologie de certains médicaments antihypertenseurs (IEC, ARA II) peut être diminuée ;
- une dose modérée de diurétique (Furosémide³⁶) peut-être utile ;
- enfin le Kayexalate^{®37} sera éventuellement utilisé.

Les boissons

Elles sont libres jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale.

Quels traitements associer ?

Les traitements antihypertenseurs

L'hypertension artérielle s'accroît progressivement lorsque l'insuffisance rénale progresse. Les médicaments antihypertenseurs utilisés en première ligne peuvent être renforcés, si nécessaire, par l'association de médicaments d'autres classes.

D'autres médicaments

Ils peuvent devenir nécessaires pour faire face aux conséquences de l'insuffisance rénale sur l'organisme entier. Selon les résultats des examens, le médecin peut prescrire :

- La vitamine D et les suppléments de calcium afin de protéger les os.
- Des médicaments retenant le phosphore dans le tube digestif s'il existe une augmentation excessive du phosphore dans le sang.
- Une eau minérale riche en bicarbonates ou un supplément en bicarbonate de sodium qui peuvent être utiles pour corriger l'acidose éventuelle (c'est-à-dire la baisse du taux sanguin des bicarbonates). Cette précaution, souvent négligée, pourrait contribuer à ralentir la progression de l'insuffisance rénale.
- Un supplément de fer et un traitement par érythropoïétine en cas d'anémie. Les patients atteints de PKD sont réputés moins anémiques que les autres patients insuffisants rénaux et leurs besoins en érythropoïétine sont moindres. La correction de l'anémie améliore la qualité de vie, les fonctions physique et mentale, l'activité sociale, l'humeur, les fonctions sexuelles, le sommeil. En pratique, l'objectif est de maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 et 12 gramme par décilitre (g/dl).
- De l'allopurinol³⁸ qui vise à faire baisser le taux d'acide urique. Il est habituellement prescrit chez les patients ayant souffert de crise de goutte, pour éviter une récurrence.

35. Eau de Vichy.

36. Lasilix[®] - Génériques.

37 C'est une poudre qui fixe le potassium des aliments dans l'intestin et l'expédie dans les selles.

38. Zyloric[®] - Génériques.

Quelles précautions prendre pour éviter la progression de l'insuffisance rénale ?

1. Adapter les doses de certains médicaments

La plupart des médicaments peuvent être utilisés dans l'insuffisance rénale chronique, mais avec des précautions d'emploi : en effet, ceux qui sont éliminés par le rein, s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. Il faut adapter les doses de médicaments, si nécessaire, au degré d'insuffisance rénale. En conséquence, veillez à bien informer les médecins qui ignorent que vous avez une insuffisance rénale ! Ceci évitera bien des intoxications médicamenteuses.

2. Éviter certains médicaments

D'autres médicaments ont un effet toxique direct sur le rein, que cet effet soit lié à une utilisation brève, ou bien n'apparaisse qu'en cas d'utilisation prolongée. Par exemple, il faut éviter les médicaments toxiques pour le rein comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et certains antibiotiques³⁹. C'est de la responsabilité du médecin d'y prêter attention.

Certains sont en vente libre, c'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces médicaments largement utilisés⁴⁰ ont une toxicité rénale un peu aléatoire. Il ne faut pas en consommer sans l'accord du médecin, et surtout éviter leur utilisation chronique.

De même, il est préférable d'éviter l'aspirine® à forte dose, car elle favorise le saignement.

Attention !

- Dès qu'existe une insuffisance rénale, il faut se méfier de tout ce qui peut l'aggraver.
- Il ne faut prendre aucun médicament sans l'avis de votre médecin. Certains médicaments sont formellement déconseillés et d'autres ne doivent être utilisés qu'à dose réduite.

L'automédication est un vrai risque !

3. Faire attention au risque des examens radiologiques (scanner) nécessitant un produit contenant de l'iode

Les produits de contraste utilisés en radiologie et incluant de l'iode sont directement toxiques pour les reins. Cette toxicité passe inaperçue lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée. En revanche, il est préférable d'éviter leur utilisation en cas d'insuffisance rénale marquée.

Pour certaines imageries, l'IRM peut être utilisée en substitution.

Mais il y a des situations où l'usage des produits de contraste incluant de l'iode est inévitable : par exemple, en cas d'infarctus menaçant le cœur, il faut impérativement voir les artères pour décider si un traitement doit être rapidement effectué. Il faut alors peser

39. Certains antibiotiques comme les aminosides ne doivent pas être utilisés dans les affections banales. Ils sont utilisés avec précaution dans des infections graves. En effet, ils sont normalement éliminés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

40. Ils sont trop utilisés par exemple pour traiter des infections ORL ou des rhumatismes.

les avantages attendus de l'usage des produits iodés et l'inconvénient potentiel, c'est-à-dire une aggravation de la fonction rénale, et choisir l'option préférable. Une préparation soignée (arrêt des diurétiques, perfusion intraveineuse de sel en quantité abondante) permettra de minimiser le risque.

4. Faire attention au risque des examens radiologiques (IRM) nécessitant un produit contenant du gadolinium

Le gadolinium utilisé pour certaines IRM n'a pas de toxicité rénale directe.

En revanche, certains de ses sels sont susceptibles de provoquer une maladie très rare appelée « fibrose systémique néphrogénique » (caractérisée par une induration cartonnée de la peau des membres, limitant les mouvements).

Cette maladie apparaît dans des circonstances maintenant bien identifiées :

- une insuffisance rénale terminale (stade 5) ;
- l'emploi de certaines variétés de sel de gadolinium. Les radiologues sont désormais bien informés de ce risque : ils évitent de l'utiliser en cas d'insuffisance rénale et ne recourent, si c'est vraiment nécessaire, qu'aux sels de gadolinium non toxiques.

5. Contrôler les facteurs de risque vasculaires

Le taux du cholestérol peut être normalisé par un régime, éventuellement en prenant un médicament.

Le tabac doit être évidemment arrêté.

6. Éviter la mise en place de sondes ou de cathéters dans la vessie

Ils peuvent être responsables d'infections.

7. Préserver le « capital veineux »

Les néphrologues appellent « capital veineux » l'ensemble des veines superficielles accessibles pour un prélèvement de sang. Or les prises de sang et surtout les perfusions abîment les veines. Si des séances d'hémodialyse sont un jour obligatoires, mieux vaut avoir conservé un bon réseau veineux au niveau des avant-bras⁴¹ : avant-bras gauche pour les droitiers, avant-bras droit chez les gauchers.

Il faut faire les prélèvements sanguins et les injections nécessaires, mais il ne faut pas les multiplier excessivement.

8. Pratiquer une vaccination contre le virus d'hépatite B

La vaccination permet d'éviter cette infection⁴² autrefois fréquente chez les patients ayant une maladie rénale traitée par dialyse.

41. Les prises de sang doivent être faites au bras dominant. Pourquoi ? Si la personne est droitière et qu'elle est un jour traitée par hémodialyse, il est préférable que son bras droit soit libre. La fistule artério-veineuse nécessaire pour l'hémodialyse sera donc créée au bras gauche. C'est pourquoi, la règle est d'éviter au maximum de piquer les veines du bras non dominant, dans le cas présent le bras gauche.

42. En cas d'insuffisance rénale, le patient infecté par ce virus reste souvent porteur du virus, ce qui peut entraîner des complications graves (cirrhose ou cancer du foie) sous traitement immunosuppresseur obligatoire après la transplantation.

Et si l'insuffisance rénale progresse ?

Lorsque l'insuffisance rénale progresse (souvent au stade 4 de l'insuffisance rénale), les informations et les préparatifs en vue de la dialyse ou de la greffe du rein doivent être complétés.

Il ne faut pas hésiter à en parler bien à temps avec le néphrologue : dans beaucoup de centres de Néphrologie ont été développés des programmes d'éducation thérapeutique qui favorisent ce dialogue et l'échange d'informations.

En particulier, si c'est l'hémodialyse qui est choisie, la création chirurgicale d'une fistule artério-veineuse sera envisagée environ 3 à 6 mois avant la date présumée du début de la dialyse.

La vie au quotidien

Les vaccinations

Actuellement, on considère que le fait d'avoir une maladie rénale ne change pas l'indication d'une vaccination si celle-ci est nécessaire ou prévue par le calendrier vaccinal. Aucun des vaccins habituellement recommandés n'est contre-indiqué. La vaccination contre l'hépatite B doit être programmée avant que l'insuffisance rénale ne soit trop avancée.

La contraception

Elle peut être assurée par les moyens habituels, tant qu'il n'y a pas d'hypertension artérielle.

Lorsque la femme présente une hypertension artérielle sévère ou ne répondant pas aisément au traitement, les pilules dites « œstro-progestatives » qui contiennent une association d'œstrogènes et de progestatifs, sont contre-indiquées, car les œstrogènes accentuent les risques liés à l'hypertension. Mais des pilules ne contenant que des progestatifs peuvent être prescrites. Un contraceptif oral est déconseillé en cas de gros foie kystique.

Les dispositifs intra-utérins peuvent être utilisés.

Le traitement après la ménopause

Il n'y a pas non plus d'obstacle à envisager un traitement hormonal substitutif après la ménopause chez la majorité des femmes.

Il faut cependant garder à l'esprit que les œstrogènes favorisent la croissance des kystes hépatiques : leur usage prolongé doit être évité chez les patientes ayant des kystes du foie volumineux et nombreux. La détermination du volume du foie par imagerie (scanner ou IRM) est précieuse pour guider la décision.

Loisirs

Les activités physiques comportant une compression de l'abdomen ou des chocs abdominaux doivent être évitées. Ainsi, il est déconseillé de pratiquer la boxe, le hockey sur glace, le parachute, le parapente. Même si le risque de saignements ne devient réel que lorsque les kystes ont atteint un certain volume, autant ne pas avoir choisi de s'engager dans la pratique de ces sports. A chacun de décider, après information, de cesser les sports les plus violents si les reins sont particulièrement volumineux.

En revanche, les sports recommandés à tous pour prévenir les maladies métaboliques et cardio-vasculaires (la marche ou la course à pied, la natation, le cyclisme) le sont aussi en cas de PKD.

Rappelons que, pendant la pratique du sport, il faut penser à s'hydrater très régulièrement. Quant aux suppléments en protéines, ils sont à proscrire.

Ceinture de sécurité

D'abord, prudence !

Les reins polykystiques ne dispensent en aucun cas du port de la ceinture de sécurité en voiture : mieux vaut risquer un mauvais coup sur le rein qu'un mauvais coup sur la tête !

Métiers

Un aménagement de l'activité professionnelle peut être souhaitable lorsque l'insuffisance rénale parvient à un stade avancé : pour certaines activités, les modifications à prévoir doivent être anticipées et les conseils d'une assistante sociale viendront utilement compléter les avis du médecin et du néphrologue.

N'hésitez pas à en parler.

Soyez méfiants !

Méfiez-vous de certains conseils thérapeutiques, de certains régimes, de résultats miraculeux diffusés sur Internet ou même publiés, qui ne reposent en fait sur aucune preuve ! Les pilules miracles sont au mieux inefficaces, au pire dangereuses ! Les traitements dit naturels (en tisanes, en pilules, en extraits de plantes,...) sont très rarement efficaces et peuvent être dangereux.

J'appartiens à une famille PKD.

J'ignore si j'ai des kystes

Avant de savoir ce qu'il convient de faire, il faut bien comprendre que vous n'avez vous-même un risque d'avoir la PKD que si l'un de vos parents ou l'un de vos frères ou sœurs est lui-même atteint de PKD.

Si vos 2 parents sont indemnes (ils n'ont pas de kyste des reins en échographie)

Il n'y a aucun risque que vous soyez atteint, même si vous appartenez à une famille dont plusieurs apparentés sont atteints de cette maladie (grand-parent, oncle, tante ou cousin, par exemple).

Si vous avez un parent (père ou mère) dont la PKD est connue

Vous avez un risque de 50 % de développer la maladie.

Avant de décider si vous souhaitez qu'un dépistage soit effectué par imagerie, reportez-vous au chapitre Quand et comment dépister la PKD ? Lisez tranquillement, parlez avec votre médecin traitant.

Puis décidez d'aller ou de ne pas aller faire cette échographie.

La grossesse

Un projet de grossesse dans un couple dont l'un des conjoints est atteint de PKD suscite souvent des questions qui concernent l'enfant ou sa mère. Il ne faut pas hésiter à en parler au médecin traitant, à l'obstétricien, et au néphrologue avant la conception : c'est le meilleur moment pour qu'une information détaillée soit donnée, et que les ajustements nécessaires d'un éventuel traitement médicamenteux soient effectués.

Quel risque court un enfant d'être atteint de PKD ?

Pour chaque enfant, le risque est de 1 sur 2, qu'il s'agisse d'un garçon ou d'une fille, que ce soit le père ou la mère qui soit atteint de PKD. Ce risque reste inchangé à l'occasion de chacune des grossesses successives.

Pour une mère atteinte de PKD, quels risques comporte la grossesse ?

Chez la majorité des femmes ayant une PKD, la grossesse est possible et se déroule sans problème, même en cas de volumineux kystes des reins, notamment si la pression artérielle et la fonction rénale sont normales. Entre le 5^e et le 9^e mois, une élévation de la pression artérielle est parfois constatée, le plus souvent facile à contrôler avec un traitement antihypertenseur autorisé.

La grossesse se déroulera-t-elle bien pour l'enfant ?

Oui, le plus souvent, puisque la majorité des futures mères ont une pression artérielle normale et des reins qui fonctionnent normalement au moment où la grossesse est envisagée. C'est notamment le cas avant l'âge de 30 ans.

En revanche, une insuffisance rénale légère augmente un peu le risque de croissance insuffisante de l'enfant pendant la vie fœtale, et donc d'avoir un petit poids de naissance (avec un rattrapage du poids après la naissance, sans séquelle ultérieure).

Quelles sont les difficultés éventuelles ?

Avant la conception, les questions les plus fréquentes et les difficultés à aplanir concernent l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. Dans les maladies chroniques des reins, les néphrologues et les obstétriciens sont réticents aux projets de grossesse :

- s'il faut associer un grand nombre de médicaments pour parvenir à abaisser la pression artérielle ;
- si la créatinine sanguine est supérieure à 200 micromoles par litre ;
- si la surveillance ne peut être envisagée dans de bonnes conditions de sécurité.

Ces circonstances coïncident en effet avec des risques accrus pour la mère et l'enfant. En fait, ces circonstances défavorables sont très rarement observées chez une patiente PKD en âge de procréer.

Que se passe-t-il si hypertension artérielle ou insuffisance rénale existent avant la grossesse ?

Le déroulement de la grossesse peut être un peu plus compliqué. Une concertation entre la patiente, l'obstétricien et le néphrologue est requise. Une surveillance régulière doit être organisée avec un obstétricien travaillant dans une maternité habilitée à prendre en charge des « grossesses à risque », et les problèmes liés aux maladies chroniques des reins.

1. Une hypertension artérielle existe avant la grossesse

La grossesse comporte un risque accru, souvent modéré car l'hypertension est rarement sévère. En conséquence, des précautions doivent être prises.

Quelles précautions avant la conception ?

La pression artérielle doit être ramenée à des valeurs normales avec les médicaments qui pourront être ensuite utilisés sans risque pendant toute la grossesse.

Quelles précautions pendant la grossesse ?

Le contrôle de la pression artérielle pose rarement problème. Eventuellement une surveillance étroite de la pression artérielle maternelle et du développement fœtal sera organisée à domicile avec l'aide d'une sage-femme.

Attention aux bloqueurs du système rénine-angiotensine

Les médicaments utilisés pour lutter contre l'hypertension artérielle doivent pouvoir être utilisés sans risque pour l'enfant. Or les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA II, inhibiteur de rénine) risquent d'entraîner des anomalies chez le fœtus et sont formellement contre-indiqués durant les deux derniers trimestres de la grossesse.

Le diagnostic de grossesse chez une patiente traitée par ces bloqueurs système rénine-angiotensine conduit à l'arrêt immédiat du médicament et à la substitution par une autre classe d'antihypertenseur bien toléré par le fœtus (antihypertenseur central comme l'alpha-méthyl dopa⁴³, bêtabloquant ou inhibiteur calcique).

Et l'allaitement maternel ?

Pas de difficulté particulière. Les médicaments antihypertenseurs qui passent dans le lait maternel seront interrompus, selon les indications de la sage-femme ou de l'obstétricien.

2. Une insuffisance rénale existe avant la grossesse

La grossesse a-t-elle un effet défavorable sur l'évolution de la PKD ?

Il est rare qu'une jeune femme PKD en âge de procréer ait déjà une insuffisance rénale. Si celle-ci existe, elle est le plus souvent modérée (créatinine sanguine inférieure à 150 µmol/L) et ne fait pas obstacle à un projet de grossesse. Le volume et la fonction des reins ne sont habituellement pas affectés par la grossesse.

Une étude américaine a suggéré que la répétition des grossesses (plus de 3) pourrait peut-être hâter un peu la progression ultérieure vers l'insuffisance rénale.

Dans un très petit nombre de cas, on peut observer une augmentation parfois rapide du volume des kystes du foie durant la grossesse.

Comment se passent les grossesses ultérieures ?

Le plus souvent très simplement si la première grossesse s'est déroulée paisiblement.

43. Aldomet® - Génériques

DIALYSE ET TRANSPLANTATION

Lorsque l'insuffisance rénale progresse, une information sur les traitements de suppléance rénale est donnée au patient atteint de PKD. Deux options doivent être envisagées : la dialyse et la greffe de rein (ou transplantation de rein).

La transplantation rénale est le traitement de choix, car elle offre la meilleure chance de recouvrer une vie autonome. Une transplantation préemptive, c'est-à-dire réalisée avant de débiter la dialyse, est la meilleure option.

Lorsqu'elle est possible, la transplantation de rein d'un donneur vivant est le scénario idéal, car elle évite le passage par la dialyse et permet d'obtenir les meilleurs résultats à long terme. Ce scénario s'envisage d'autant plus volontiers chez les patients atteints de PKD, car ils sont habituellement suivis et préparés pendant de nombreuses années.

Si la greffe n'est pas ou n'est plus possible, c'est la dialyse qui est proposée. Moyennant les contraintes qu'elle implique, elle autorise aujourd'hui une bonne qualité de vie et peut être effectuée durablement, parfois pendant plus de 20 ans.

La dialyse est également le traitement des patients inscrits en liste d'attente d'une greffe de rein de donneur décédé, parfois en attente d'une deuxième ou d'une troisième greffe.

La succession des différentes phases du traitement de suppléance comme la préparation à la dialyse, sa mise en route, la préparation à la greffe, la greffe elle-même, le suivi de la greffe, les éventuelles complications, entraînent des perturbations émotionnelles pour le candidat, souvent de l'anxiété, parfois une dépression. Une aide psychologique peut être nécessaire à chacune de ces étapes.

LA DIALYSE

Les progrès considérables dans les techniques de dialyse permettent souvent aux patients, malgré des contraintes non négligeables, de conserver une activité familiale, professionnelle, sociale, sportive.

La dialyse est une technique d'épuration qui permet l'élimination des déchets de l'organisme et l'élimination de l'eau. Deux techniques de dialyse distinctes sont possibles : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

L'hémodialyse

Elle se pratique en dérivant le sang vers un filtre d'épuration grâce à une machine. Elle nécessite la confection d'un abord vasculaire permettant l'accès facile à la circulation sanguine : le plus souvent c'est une fistule artério-veineuse qui est créée. Le développement de cette fistule s'étale sur plusieurs semaines, avant que son utilisation ne soit possible. Il est nécessaire de la créer assez tôt, bien avant le démarrage de la dialyse. Si la création de la fistule est trop tardive, l'accès au sang est transitoirement effectué à l'aide d'un cathéter placé dans la région du cou.

L'hémodialyse peut s'effectuer à domicile, dans une unité d'auto-dialyse (le patient est autonome) ou dans un centre de dialyse (le patient est pris en charge par une équipe) en milieu hospitalier ou en clinique.

La dialyse péritonéale

Elle utilise les propriétés naturelles de filtre du péritoine et est réalisable après la pose d'un cathéter dans l'abdomen.

Elle s'effectue à domicile.

Quel type de dialyse choisir ?

En fonction de l'âge du patient et de son mode de vie (autonomie, impératifs professionnels, entourage), le néphrologue et son équipe peuvent conseiller le recours préférentiel à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale.

La dialyse péritonéale est néanmoins difficilement praticable et moins efficace lorsque les reins polykystiques sont volumineux. Pour cette raison, le patient atteint de PKD est souvent traité par hémodialyse.

Quand commencer la dialyse ?

Chez un patient régulièrement suivi en néphrologie, la décision de commencer la dialyse s'appuie en général sur la réduction du débit de filtration glomérulaire autour de 10 millilitres par minute.

L'apparition de symptômes liés à l'insuffisance rénale (nausées, perte de l'appétit, fatigue), la survenue d'une hypertension artérielle de contrôle difficile, ou d'anomalies biologiques préoccupantes (augmentation des taux de potassium, de phosphore ou de parathormone dans le sang) peuvent accélérer le début de la dialyse.

La dialyse doit parfois être commencée en urgence, sans préparation médicale ni psychologique, chez des patients présentant des signes sévères d'altération de l'état général liés à l'insuffisance rénale sévère. Il s'agit de patients n'ayant bénéficié d'aucune surveillance néphrologique antérieure, ou bien de patients dont la maladie est découverte à un stade très avancé.

D'autres traitements sont-ils nécessaires ?

Ce sont les traitements communs à toutes les personnes dialysées, quelle que soit la maladie initiale.

- Le régime alimentaire doit être rigoureusement suivi et nécessite les conseils d'une diététicienne.
- Les boissons sont limitées, en fonction de la diurèse résiduelle.

- La fragilisation du squelette peut être efficacement prévenue par un traitement associant du calcium et de la vitamine D.
- Le contrôle du potassium est parfois insuffisant par la seule diététique et il faut alors avoir recours à des médicaments spécifiques (Kayexalate®).
- L'usage d'érythropoïétine pour stimuler la production des globules rouges et éviter une anémie trop marquée est souvent nécessaire.
- La pression artérielle est généralement mieux contrôlée qu'auparavant, et le traitement antihypertenseur peut souvent être diminué, voire arrêté.

Quelle est l'évolution en dialyse ?

L'espérance de vie en hémodialyse des patients atteints de PKD est bonne, supérieure à celle des patients dialysés pour d'autres maladies rénales.

Les reins polykystiques continuent généralement à grossir chez le patient dialysé, alors qu'habituellement leur taille se réduit après la greffe.

Les complications rénales (douleurs, saignements, infections) peuvent survenir en dialyse. Il arrive que ces complications nécessitent une néphrectomie, qui sera décidée avec moins d'hésitation que lorsque les reins assuraient encore une fonction autonome.

LA TRANSPLANTATION RÉNALE

La transplantation est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale au cours de la PKD. Une transplantation réussie permet de retrouver une autonomie remarquable. Elle permet de mener une vie normale, tout en nécessitant des consultations régulières et la prise quotidienne de médicaments.

Néanmoins, il ne faut pas considérer la greffe comme une guérison complète, mais plutôt comme un traitement au long cours.

Une relation de confiance entre les patients et l'équipe soignante est particulièrement importante.

Ses modalités

Qui peut-on transplanter ?

La PKD est en cause chez environ 15 % des patients greffés du rein en France, en Belgique ou en Suisse. Les progrès de la transplantation ces dernières années ont permis d'élargir les indications, en particulier de transplanter des patients de plus en plus âgés (jusqu'à 80 ans dans la plupart des centres).

Les principales contre-indications à la greffe rénale sont un mauvais état du cœur et des vaisseaux ou un antécédent récent de cancer (cancer du sein, cancer de la prostate, etc.).

Comment s'organise la transplantation rénale ?

Deux possibilités peuvent être discutées avec le patient et sa famille.

La transplantation par rein de personne décédée

C'est la variété de greffe la plus fréquente.

La transplantation de rein d'un donneur vivant

Lorsqu'un membre de la famille veut donner son rein, l'accord peut être donné après un parcours parfois assez long, impliquant néphrologues, psychologues, et éventuellement généticiens.

Ce don de rein ne peut être envisagé qu'en l'absence d'anomalies pouvant faire suspecter une PKD chez ce donneur potentiel.

Le risque qu'il soit atteint de PKD doit être impérativement écarté. L'absence de tout kyste rénal en échographie au-delà de l'âge de 30 ans permet *a priori* d'écarter le diagnostic. A l'IRM ou au scanner, toujours effectué avant un don de rein, l'existence de moins de 5 kystes permet également d'exclure le diagnostic, dès l'âge de 18 ans.

Lorsque le diagnostic de PKD reste incertain, en particulier chez les personnes âgées de moins de 30 ans, il faut recourir à l'analyse génétique dont l'accès est devenu plus aisé.

L'ablation du rein (néphrectomie) du donneur est le plus souvent réalisée par cœliochirurgie.

L'encadrement juridique

Les modalités du consentement au prélèvement d'organe d'un donneur décédé, l'organisation de la transplantation elle-même, les modalités du prélèvement de rein chez des donneurs vivants, du recueil de leur consentement et leur protection varient selon les pays.

Quelles précautions prendre avant la transplantation ?

Qu'il s'agisse du rein d'une personne décédée ou d'un donneur vivant, un bilan préalable à la transplantation est effectué chez le receveur.

- Son état de santé est évalué par une série d'examens (sanguins, radiologiques, cardiovasculaires, gynécologiques, urologiques) dont les résultats peuvent contre-indiquer la transplantation.
- La compatibilité des groupes sanguins (ABO) du donneur et du receveur est vérifiée.
- Il faut s'assurer que le receveur n'a pas d'anticorps contre le rein qui va lui être greffé. Pour cette raison, un test appelé cross-match est nécessaire avant la transplantation.

D'autres examens sont-ils indiqués lorsqu'il s'agit d'une PKD ?

L'atteinte du foie doit être soigneusement évaluée. Le bilan doit comporter une IRM ou un scanner, avec une détermination du volume du foie en cas de polykystose hépatique volumineuse. Cette étude permet, au cours du suivi post-greffe, d'une part, de quantifier la majoration du volume (car les kystes continuent à grossir dans le foie après la greffe, contrairement aux kystes rénaux) et, d'autre part, d'avoir une image de référence en cas de complication (par exemple, une infection de kyste).

Sont mesurés également le taux sanguin des gamma GT, qui est corrélé au volume du foie dans les formes sévères et le taux sanguin de l'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9) (un marqueur en provenance des petits canaux biliaires) qui s'élève souvent, de façon aiguë, lorsqu'un kyste s'infecte.

La recherche d'un anévrisme cérébral silencieux doit être proposée s'il existe des antécédents de rupture d'anévrisme cérébral dans la famille. En cas de découverte d'anévrisme, la prise en charge est semblable à ce qui est précédemment recommandé.

Faut-il enlever d'office un rein polykystique avant la greffe ?

Non. On peut envisager la transplantation rénale sans « toucher » aux reins polykystiques. En effet, le rein greffé est disposé dans la fosse iliaque (à côté de la vessie), en dessous du rein polykystique.

Quand l'ablation d'un rein polykystique est-elle discutée ?

Elle peut être nécessaire :

- soit en raison du volume du rein afin de libérer un espace pour le greffon. L'indication de ce geste chirurgical peut être suspectée dès l'examen clinique et est confirmée par un scanner qui montre la taille et la position des reins. A noter qu'une diminution de la taille des reins polykystiques est habituellement observée après la greffe.
- soit en raison de complications survenues dans ce rein et qui pourraient se reproduire après la greffe : infections récidivantes de kystes, hématuries massives et récidivantes, calculs rénaux compliqués, douleurs invalidantes résistant au traitement.

Quand faudrait-il enlever ce rein ?

La date de l'ablation du rein est discutée au cas par cas. Elle peut être effectuée :

- avant l'inscription sur la liste de transplantation ;
- en même temps que la greffe, tout en sachant que ce geste chirurgical prolonge alors le temps de l'intervention, et peut être à risque de complications.

Quelles sont les techniques actuelles ?

Certaines équipes proposent la néphrectomie par cœlio-chirurgie, d'autres restent fidèles à la chirurgie classique.

Plus rarement, l'embolisation des artères des reins est proposée : cette technique consiste à obstruer les artères qui « nourrissent » les kystes du rein. Les kystes s'effondrent, et le volume des reins s'en trouve réduit. L'efficacité de cette technique est en cours d'évaluation.

Rejet et traitements immunosuppresseurs

Pourquoi y-a-t-il un rejet de la greffe ?

Le plus souvent, le rein transplanté provient d'un donneur qui ne partage pas avec le receveur l'ensemble des molécules du groupe de compatibilité tissulaire HLA.

Le système immunitaire du receveur tend naturellement à rejeter le greffon, reconnu comme différent. Pour réduire les risques de rejet et ses conséquences sur le rein transplanté, le receveur devra prendre quotidiennement, aussi longtemps que la greffe fonctionne, des médicaments, appelés « immunosuppresseurs », visant à prévenir le rejet.

La transplantation rénale est un traitement au long cours qui requiert une adhésion très stricte aux traitements prescrits et un suivi régulier.

Le traitement immunosuppresseur est définitif et ne doit pas être interrompu tant que le rein fonctionne.

S'il est interrompu, le rejet est la règle, à court ou moyen terme, souvent extrêmement sévère, réfractaire au traitement, associé à une perte rapide de la greffe.

Quels sont les traitements prescrits ?

Il n'y a pas de traitement immunosuppresseur idéal. Il existe aujourd'hui des traitements très performants. Le traitement initial est adapté aux caractéristiques du donneur, du receveur et du greffon. Il est aussi fonction des habitudes du centre de transplantation.

Les traitements combinent la prise de plusieurs médicaments. Ceux-ci doivent être pris chaque jour ; des dosages réguliers de leurs concentrations dans le sang sont réalisés. En effet, si la concentration est trop faible, il existe un risque de rejet, et si la concentration est trop forte, il existe un risque de voir apparaître des effets indésirables du médicament.

Une éducation thérapeutique est souvent proposée aux patients : chacun d'eux doit être clairement informé des particularités du traitement choisi et des effets secondaires liés aux médicaments utilisés. À distance de la greffe, et en l'absence de rejet, il est souvent possible de diminuer le nombre de médicaments et la dose du traitement immunosuppresseur.

Le risque de rejet

La créatinine plasmatique s'élève en cas de rejet. Elle doit donc être surveillée étroitement afin de détecter une réaction de rejet le plus tôt possible. Il existe différents mécanismes immunologiques dont l'identification ne peut être effectuée que par une biopsie du greffon. Le risque de rejet est plus important au cours de la première année, mais il existe même au-delà de ce délai. La récupération de la fonction du greffon dépend beaucoup de la rapidité avec laquelle le diagnostic est fait et de la précocité du traitement entrepris.

Contrairement aux idées reçues, un processus de rejet n'a le plus souvent rien d'irréversible. Le plus souvent, il peut être traité efficacement par une réadaptation du traitement immunosuppresseur.

Quels sont les résultats de la transplantation ?

On appelle « survie du greffon » la durée pendant laquelle le rein transplanté fonctionne. On ne peut pas prédire la survie individuelle d'un greffon rénal. En revanche, on peut connaître la survie moyenne des greffons, et tenir cette information à jour : c'est l'intérêt des registres nationaux⁴⁴ ou internationaux. Les données issues des registres indiquent que, dans l'ensemble, la survie du greffon chez les patients atteints de PKD est bonne, équivalente à ce qui est observé dans la population générale des transplantés (hors diabète où les résultats sont moins favorables).

En 1996 et 1997, deux études ont établi que, cinq ans après la greffe, la survie du greffon était de 62 %. Ces informations concernaient des patients PKD greffés dans la décennie 1985-1995, ou antérieurement. Elles nous informent sur ce qui se déroulait il y a 20 ans !

Depuis, les progrès accomplis en transplantation rénale (traitements antirejet meilleurs et moins toxiques, etc.) ont été significatifs : un an après la greffe, le succès atteint 92 % ; moins de 8 % des greffes échouent dans la première année. Après 5 ans de greffe, 80 % des greffons fonctionnent encore, et dix ans après la greffe, ce pourcentage est d'environ 65 %.

Les résultats sont encore meilleurs lorsqu'une greffe familiale est réalisée.

44. En France, des statistiques annuelles sont publiées dans le Rapport de l'Agence de Biomédecine.

Le succès de la transplantation

Il nécessite :

- l'usage quotidien et définitif d'un traitement antirejet (traitement immunosuppresseur) ;
- un suivi médical spécialisé régulier appréciant l'efficacité du traitement immunosuppresseur et le fonctionnement du rein ;
- des règles hygiéno-diététiques précises ;
- la poursuite éventuelle d'un traitement complémentaire (hypertension artérielle, anémie, anomalies osseuses, etc.).

Organisation du suivi

Tout patient transplanté bénéficie d'un suivi :

- initialement rapproché,
- puis progressivement espacé, à mesure que le risque de rejet diminue, selon un calendrier propre à chaque centre.

Par exemple, le suivi peut reposer sur une consultation hebdomadaire au cours des trois premiers mois, bimensuelle au cours des 3 mois suivants, mensuelle de 6 mois à 2 ans puis tous les 4 à 6 mois.

Chaque visite inclut une consultation médicale et un prélèvement biologique, réalisé en ambulatoire ou à l'hôpital, incluant en particulier un dosage de créatininémie et des immunosuppresseurs, ainsi qu'une mesure de la protéinurie.

Faut-il biopsier le rein transplanté ?

Certains centres de transplantation ont intégré des biopsies, dites de dépistage ou de routine, dans le suivi des patients. Elles sont réalisées de manière systématique à des temps prédéfinis après la transplantation rénale, par exemple à 3 et 12 mois.

En effet, des études anatomo-pathologiques des biopsies rénales ont montré qu'il peut exister dans le greffon des lésions infra-cliniques, c'est-à-dire évoluant à bas bruit, sans augmentation de la créatininémie.

Quelles sont les complications ?

Certaines sont liées au traitement immunosuppresseur et d'autres sont liées à la polykystose.

La prise au long cours du traitement immunosuppresseur expose à des risques accrus d'infections

Les infections sont dues à des virus, des bactéries ou des parasites. Elles nécessitent un diagnostic rapide.

Certaines infections sont prévenues par l'usage d'un traitement anti-virus (en particulier la prévention du cytomégalo virus doit être assurée vigoureusement), d'un traitement antiparasite, entrepris dès le lendemain de la greffe, et poursuivi durablement.

Les patients doivent apprendre à connaître les risques de ces infections afin de consulter rapidement en cas de fièvre ou de symptôme suspect.

La prise au long cours du traitement immunosuppresseur expose à des risques accrus de tumeurs

La fréquence de certaines variétés de tumeurs (cancers) est accrue chez le transplanté.

Les plus fréquentes sont les tumeurs de la peau. Elles sont facilement détectées par un examen dermatologique, qui doit être annuel après greffe, et peuvent alors être traitées à temps.

Les tumeurs de la peau sont clairement favorisées par l'exposition au soleil : le risque de l'exposition au soleil étant cumulatif (chaque individu dispose d'un « capital soleil »), tout patient ayant une PKD, qui peut le conduire à l'insuffisance rénale, doit se protéger le plus précocement possible du soleil : les bains de soleil sans protection sont bannis et les zones cutanées exposées doivent être couvertes systématiquement d'une crème solaire d'indice supérieur à 40.

Un examen gynécologique annuel est également recommandé.

Les complications spécifiques liées à la polykystose sont rares

- Les infections de kystes et les hématuries peuvent encore survenir.
- Les diverticules du côlon s'infectent plus fréquemment chez les patients atteints de PKD et peuvent nécessiter un traitement antibiotique ou chirurgical.
- Des bronchites à répétition doivent faire rechercher une bronchiectasie.

Quel régime suivre après la transplantation ?

Chez la plupart des patients, des corticoïdes sont utilisés pendant les premiers mois après la transplantation ; un régime peu salé est alors souvent recommandé.

Ultérieurement, aucun régime spécifique n'est nécessaire tant que la fonction du greffon est normale ou subnormale.

Le plus souvent, la quantité de boisson est laissée libre (1,5 litre par jour au minimum).

La grossesse après transplantation rénale

Une grossesse peut-elle être envisagée ?

Oui.

Alors que les femmes en insuffisance rénale chronique ou en dialyse ont une fertilité diminuée, la transplantation restaure une fertilité presque analogue à celle de la population générale. Par conséquent, une contraception efficace doit être reprise assez vite après la transplantation. Si une contraception orale est choisie, il est conseillé d'éviter les œstroprogestatifs et de prendre des progestatifs.

Il est souhaitable que la grossesse soit planifiée

Des études ont montré qu'un délai, idéalement d'environ 24 mois après la transplantation, était l'un des critères de bon pronostic de la grossesse.

Les autres critères de bon pronostic sont :

- une fonction rénale du greffon satisfaisante,
- une protéinurie faible,
- une pression artérielle normale ou bien maîtrisée par un traitement approprié.

Comment surveiller la grossesse ?

La transplantation rénale permet souvent aux femmes de mener une grossesse à terme. Néanmoins, plusieurs complications peuvent survenir si les critères énoncés ci-dessus ne sont pas réunis :

- pour la mère : risque d'altération de la fonction du greffon rénal, d'une élévation sévère de la pression artérielle, d'une infection ;
- pour l'enfant : risque d'un accouchement avant terme et d'un petit poids de naissance.

L'existence de ces risques nécessite une surveillance étroite de la grossesse.

Le suivi

La surveillance de la grossesse doit être assurée conjointement par l'obstétricien et le néphrologue et il faut prévoir l'accueil du nouveau-né par un pédiatre.

La fréquence des consultations néphrologiques et obstétricales est rapprochée : par exemple, tous les mois pendant 4 mois, puis tous les 15 jours.

Le nombre d'échographies peut être augmenté. Enfin, une surveillance stricte doit être poursuivie plusieurs mois après l'accouchement.

Attention, danger pour le fœtus !

Certains médicaments sont formellement contre-indiqués durant la grossesse en raison du risque de malformations du fœtus.

Parmi les médicaments antirejet, le Mycophénolate mofétil⁴⁵ et le Sirolimus⁴⁶ doivent être impérativement arrêtés et remplacés par un immunosuppresseur autorisé.

Parmi les médicaments antihypertenseurs, les IEC et ARA II doivent être arrêtés dès le diagnostic de grossesse et remplacés par un hypotenseur autorisé.

Et l'accouchement ?

Les enfants de mères transplantées naissent souvent prématurément.

La présence du greffon n'est pas un obstacle à un accouchement par les voies naturelles ; celui-ci est donc la règle.

Une étroite collaboration entre l'équipe de transplantation et l'équipe d'obstétrique est nécessaire.

Et l'allaitement ?

Il est contre-indiqué en raison du passage du traitement immunosuppresseur dans le lait maternel.

Ultérieurement, d'autres grossesses sont-elles possibles ?

Oui, en respectant les mêmes critères.

45. Cellcept®

46. Rapamune®

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Chez les rares patients ayant une polykystose hépatique très volumineuse, une transplantation du foie peut être envisagée.

Chez ces patients, la transplantation du rein est organisée conjointement à la greffe de foie (double greffe foie-rein) s'il existe aussi une dégradation importante de la fonction rénale.

LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE CHEZ L'ENFANT OU CHEZ LE FŒTUS

GÉNÉRALITÉS

La PKD se manifeste habituellement à l'âge adulte (d'où le nom autrefois utilisé de polykystose de l'adulte). Cependant la maladie existe en « germe » dans les reins des enfants porteurs du gène muté.

Dans de rares cas (et presque exclusivement s'il s'agit de mutations du gène *PKD1*), les kystes des reins se développent suffisamment tôt pour entraîner des manifestations cliniques chez l'enfant, et même chez le nouveau-né. Aujourd'hui c'est souvent l'échographie des reins qui permet de découvrir la maladie avant qu'elle ne donne des symptômes, parfois déjà pendant la grossesse.

Les problèmes cliniques posés par la maladie se posent donc différemment :

- selon le mode de découverte de la PKD : sur une échographie systématique ou devant des manifestations rénales ;
- et selon sa date de découverte : chez un enfant, un nouveau-né ou lors de la grossesse.

Le diagnostic de PKD étant affirmé, la surveillance est régulière et prolongée, assurée en collaboration d'une part par le pédiatre ou le médecin traitant en ville, et d'autre part par le néphrologue pédiatre.

Les perturbations psychologiques liées à la maladie

L'angoisse du futur, la connaissance de la PKD dans des familles déjà touchées, peut entraîner des perturbations émotionnelles, en tout cas une grande anxiété devant sa découverte chez un enfant. Une bonne information aux parents, et éventuellement à l'enfant lui-même, sur l'expression de la maladie pendant l'enfance et l'adolescence et les progrès faits dans sa prise en charge peuvent les aider à faire face à l'annonce de la maladie et aux événements futurs.

A l'approche de l'adolescence, l'information déjà donnée aux parents devra être reformulée afin que cet adolescent devienne petit à petit responsable de lui-même. L'aide d'un psychologue peut être indiquée pendant les périodes difficiles.

Le transfert de la néphrologie pédiatrique à la néphrologie adulte doit être bien préparé.

LA PKD EST DÉCOUVERTE CHEZ UN ENFANT

L'enfant présente des manifestations rénales

Quels sont les signes de découverte de la PKD ?

Des manifestations rénales apparaissent en général après l'âge de 10 ans.

Les kystes rénaux peuvent être parfois responsables d'une hématurie, de douleurs abdominales ou lombaires, d'infections urinaires et de calculs. Mais l'hypertension artérielle⁴⁷, découverte à l'occasion de céphalées ou lors d'un examen médical, est le symptôme le plus fréquent.

Les urines contiennent parfois une quantité anormale, mais faible de protéines.

Comment s'effectue la prise en charge ?

Le régime alimentaire

Il est normal, mais il faut éviter l'excès de sel et de protéines.

La pression artérielle

Si l'enfant ne présente pas initialement d'hypertension artérielle, la pression artérielle doit être mesurée⁴⁸ au moins une fois par an afin de :

- dépister une hypertension artérielle débutante,
- mettre en route le plus tôt possible un traitement antihypertenseur permettant de maintenir la pression artérielle dans les limites des valeurs normales pour l'âge.

Comme chez l'adulte, le traitement antihypertenseur repose, en priorité, sur la prise d'IEC ou d'ARA II à des doses adaptées à l'âge.

La fonction⁴⁹ rénale

Elle reste habituellement normale jusqu'à l'âge adulte. Elle doit être régulièrement appréciée (tous les deux ans).

Le volume des reins

Il est apprécié par l'échographie. Le rythme de surveillance dépend du volume des kystes ; habituellement, une échographie tous les 2 ou 3 ans environ est suffisante. Dans un avenir proche, il est probable que la volumétrie évaluée par l'IRM apportera, comme chez l'adulte, un complément d'information utile au suivi.

Les traitements en cas de douleurs, d'hématuries, de calculs, d'infections urinaires

Ce sont ceux utilisés chez l'adulte, mais adaptés à l'âge de l'enfant.

47. Les valeurs normales de pression artérielle ont été établies en France dans des populations de filles et de garçons d'âges différents et des courbes ont été dressées en fonction du sexe et de la taille.

48. La pression artérielle doit être mesurée avec un brassard de taille appropriée au bras de l'enfant.

49. La fonction rénale peut être évaluée à partir du taux de créatinine sanguine selon une formule spéciale à l'enfant.

Les atteintes des organes autres que les reins

Les kystes des autres organes, en particulier les kystes du foie, ne s'observent habituellement pas chez les enfants. Ils sont plus volontiers recherchés (par échographie et IRM) si l'enfant appartient à une famille dans laquelle les kystes du foie sont volumineux et nombreux.

La rupture d'un anévrisme des artères cérébrales est exceptionnelle chez l'enfant. La recherche d'anévrisme ne se fait en principe pas avant l'âge de 18 ans. Elle est conseillée lorsqu'il existe une histoire de rupture d'anévrisme cérébral dans la famille.

La vie quotidienne

Ces enfants peuvent pratiquer des sports, mais il est préférable qu'ils évitent de choisir des sports excessivement violents.

Une règle essentielle

Ces enfants doivent mener une vie normale.

L'enfant ne présente aucune manifestation rénale

La PKD peut être découverte à l'occasion d'une échographie, motivée par n'importe quel symptôme non lié à la PKD (des douleurs abdominales) ou réalisée dans le cadre d'un dépistage familial systématique.

Plusieurs études, comportant une échographie faite systématiquement chez tous les membres d'une famille atteinte de la forme PKD1, ont montré, dans les reins d'enfants n'ayant aucun symptôme, au moins un kyste :

- chez 50 % d'entre eux, à l'âge de 10 ans ;
- chez 70 %, à l'âge de 20 ans.

Dans la forme liée à la mutation PKD2, la détection de kystes avant l'âge de 20 ans est beaucoup plus rare.

Faut-il rechercher la PKD en l'absence de symptômes chez un enfant appartenant à une famille atteinte ?

En l'absence de traitement spécifique reconnu, il paraît actuellement inutile de dépister la PKD chez les jeunes enfants. Néanmoins, un contrôle de la pression artérielle chaque année est nécessaire chez ces enfants.

L'âge du dépistage est débattu : pas avant 18 ans ? plus tôt vers 15-16 ans dans certaines situations ?

En l'absence de kystes, il est inutile de répéter l'échographie chaque année : une échographie tous les 5 ans est suffisante. L'IRM, de préférence au scanner qui entraîne une irradiation, doit être réservé à des situations particulières (s'il y a un doute sur le diagnostic de PKD dans la famille).

Inversement, il n'est pas rare de voir des adolescents, et même de jeunes adultes, ne voulant pas savoir s'ils sont atteints et refusant toute échographie.

Une conclusion importante

Le fait que la maladie soit découverte dans l'enfance, surtout si c'est le fait d'un dépistage systématique, ne signifie pas que la maladie va évoluer plus vite vers l'insuffisance rénale que lorsqu'elle est découverte chez un adulte.

LA PKD EST DÉCOUVERTE CHEZ UN FŒTUS

Qu'apporte l'échographie prénatale ?

L'échographie prénatale⁵⁰ permet d'étudier les reins ainsi que les uretères et la vessie (qui sont normaux dans la PKD).

Elle permet d'apprécier le volume des reins (qui peut être augmenté, voire très augmenté dans la PKD), l'aspect normalement différent du cortex et de la médullaire, l'existence ou non d'une hyperéchogénicité (aspect trop dense, « trop blanc » des reins) et/ou (rarement chez le fœtus) de kystes. L'échographie permet aussi d'apprécier la quantité de liquide amniotique, reflet de la quantité d'urines émises par le fœtus et par conséquent de la fonction de ses reins.

Enfin, elle permet aussi l'étude des autres organes, en particulier le foie. Les échographies successives permettent d'apprécier l'évolution de chacun de ces signes au cours de la grossesse. Dans la PKD, les anomalies échographiques rénales n'apparaissent le plus souvent que tardivement, en fin du 2^e trimestre de la grossesse. Elles peuvent être découvertes dans deux circonstances différentes selon que la maladie est connue ou non dans la famille.

La PKD est connue dans la famille

De plus en plus souvent actuellement, grâce aux progrès de l'échographie, l'aspect hyperéchogène des reins est découvert sur la deuxième ou sur la troisième échographie prénatale d'un fœtus dont le père ou la mère est porteur d'une mutation.

Mais à l'inverse, dans une famille atteinte de PKD, l'absence d'anomalies à l'échographie avant la naissance (ou même après la naissance) ne garantit pas que l'enfant n'est pas atteint de PKD. Comme il a été dit plus haut, la moitié des enfants porteurs de la mutation ont encore une échographie normale à 10 ans.

La PKD n'est pas connue

Parfois le parent porteur de la mutation, souvent encore jeune, de moins de 30 ans, ne sait pas lui-même qu'il est atteint. Et ce sont les échographies des parents, et parfois celles des grands-parents, faites systématiquement en cas de découverte de gros reins hyperéchogènes chez un fœtus, qui révèlent la maladie kystique dans la famille.

50. En France, trois échographies systématiques sont effectuées pendant la grossesse : entre les 10^e et 12^e semaines, les 20^e et 22^e semaines, et les 30^e et 32^e semaines. En cas d'anomalies, des échographies supplémentaires sont demandées.

Quelle est l'évolution de la PKD ?

Plusieurs éventualités sont possibles.

La maladie rénale n'est pas sévère

Après la grossesse et la naissance, qui se passent normalement, l'enfant ne présente habituellement aucun symptôme.

L'échographie, souvent quasi normale à la naissance, révèle ensuite la présence de petits kystes que l'on voit grossir progressivement au fil des années.

Le pronostic à long terme des ces formes n'est pas encore bien connu, mais plusieurs études montrent que le risque d'apparition d'une insuffisance rénale avant l'âge adulte est quasi nul chez les enfants sans symptômes.

Mais comme dans les situations précédentes, l'hypertension artérielle peut être le premier signe clinique de la maladie. La pression artérielle doit donc être surveillée régulièrement afin de la traiter le plus tôt possible.

Le nouveau-né présente des manifestations de PKD

Rarement, la PKD se développe de façon très précoce.

L'enfant naît avec des gros reins parfois palpables. L'échographie montre des reins pleins de petits kystes qui donnent un aspect très dense.

On ne voit habituellement pas de gros kystes comme chez l'adulte.

Ce nouveau-né peut parfois présenter des manifestations respiratoires sévères imposant un accueil en soins intensifs. Les soins de réanimation respiratoire permettent maintenant de sauver des enfants qui autrefois décédaient de détresse respiratoire.

L'hypertension artérielle est fréquente ; elle est habituellement bien contrôlée par les traitements antihypertenseurs.

Il peut exister déjà une insuffisance rénale modérée. Mais le plus souvent, la fonction rénale reste normale pendant l'enfance et l'adolescence.

La situation est très sévère

Exceptionnellement, devant la découverte à l'échographie de reins extrêmement volumineux, hyperéchogènes et d'une réduction importante de la quantité de liquide amniotique signant une insuffisance rénale sévère, une interruption tardive de grossesse peut être proposée aux parents, car l'enfant ne pourra survivre sans techniques de suppléance respiratoire et rénale.

Dans la crainte que cette forme très sévère de PKD à révélation précoce ne se reproduise lors d'une nouvelle grossesse, les parents peuvent souhaiter un diagnostic prénatal. Une interruption de grossesse réalisée plus précocement que dans la situation précédente peut être souhaitée si ce un second enfant est également porteur de la mutation.

Presque toutes ces formes sévères sont dues à des mutations du gène *PKD1* (Chapitre Recherche expérimentale et clinique. Paragraphe Comment se déclenche la formation des kystes ?). Les formes précoces liées à des mutations de *PKD2* sont exceptionnelles.

EST-ON TOUJOURS SÛR DU DIAGNOSTIC DE PKD?

Le fait de détecter des kystes chez l'un des parents fait suggérer le diagnostic de PKD. L'absence de kystes chez les parents n'exclut cependant pas le diagnostic de PKD, puisqu'il existe une possibilité de mutation *de novo* du gène *PKD1* ou du gène *PKD2*. Si la PKD n'est pas connue dans la famille, les anomalies rénales découvertes chez un enfant ou un fœtus peuvent parfois prêter à confusion avec d'autres maladies donnant des « gros reins hyperéchogènes ».

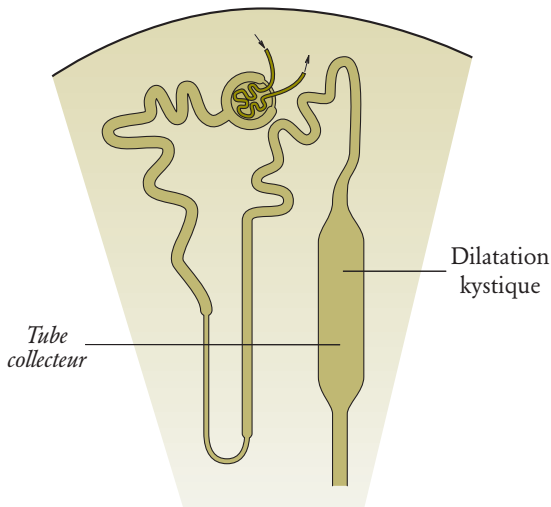
Quels sont les autres diagnostics évoqués chez l'enfant ?

L'aspect échographique de gros reins hyperéchogènes peut s'observer dans des maladies rénales, d'origine génétique (Chapitre Les autres maladies héréditaires associées à des kystes multiples des deux reins).

La polykystose rénale récessive autosomique due à une mutation du gène PKDH1

Les parents ne présentent aucune anomalie clinique, mais sont tous deux porteurs sains d'une mutation du gène *PKDH1*. La maladie est apparue chez l'enfant qui a reçu la mutation à la fois de son père et de sa mère.

C'est presque toujours une maladie du jeune enfant, découverte pendant la vie fœtale ou à la naissance. La maladie est caractérisée par une atteinte du rein et du foie, mais les lésions sont différentes de celles que l'on peut observer dans la PKD. Dans le rein, les kystes se développent au niveau d'une seule portion des tubes, la partie terminale des tubes collecteurs. Dans le foie, il n'y a pas de kystes, mais des dilations des voies biliaires à l'intérieur du foie.



La dilatation kystique du tube collecteur est bien différente des kystes de la PKD.

Maladies liées aux mutations de HNF-1 β

Elles donnent une grande variété d'anomalies rénales, dont des kystes. On sait maintenant qu'elles sont fréquemment responsables de gros reins hyperéchogènes détectés pendant la grossesse, et ces mutations étant de transmission dominante, on peut trouver des kystes rénaux chez l'un des parents, et porter à tort le diagnostic de PKD.

En conclusion

Les antécédents familiaux, l'existence d'éventuelles anomalies touchant d'autres organes que les reins, le mode de transmission dans la famille, doivent être soigneusement étudiés. Les examens d'imagerie (échographie, voire IRM ou scanner rénal dans les cas douteux) permettent le diagnostic en temps utile (avant une nouvelle procréation) dans la grande majorité des cas.

Le diagnostic définitif n'est cependant parfois établi que par une analyse génétique.

LES TRAITEMENTS DANS LE FUTUR

Comme il est écrit dans le chapitre suivant, des essais cliniques sont actuellement en cours chez l'adulte afin de retarder la croissance des kystes.

L'application de ces traitements à l'enfant atteint sera la prochaine étape, tout en sachant qu'ils devront être donnés durant une période critique de croissance et de développement et qu'il faudra en outre se préoccuper des effets secondaires possibles de médicaments donnés pendant des périodes très prolongées de la vie.

RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE. AVANCÉES DANS LE TRAITEMENT

Pour bien traiter une maladie, il faut élucider ce qui est défectueux : bien comprendre « la panne » est la condition d'une réparation efficace. C'est ainsi que la Recherche scientifique et médicale - qui cherche à comprendre - précède les avancées dans le traitement. Ce principe, qui a guidé les progrès de la médecine, s'applique bien sûr à la PKD.

Nous ignorions presque tout des mécanismes de la PKD il y a encore 30 ans (en 1985), et des progrès majeurs ont été réalisés en une génération. Nous sommes encore loin de comprendre la totalité des mécanismes de la PKD, qui ressemblent à un gigantesque puzzle, mais des zones d'ombre se sont éclaircies.

Alors que depuis des années, de nombreux travaux ont été consacrés aux polycystines 1 et 2, le rôle de la protéine glucosidase II alpha codée par le gène GANAB (découvert en 2016) est juste entré en scène.

Ce chapitre mentionne quelques uns des progrès accomplis, notamment ceux qui permettent de justifier les voies de traitement en cours d'évaluation dans la PKD. Des essais thérapeutiques destinés à s'opposer à la croissance des kystes de la PKD ont débuté réellement en 2007 et les premiers résultats tangibles ont paru en 2012. Un espoir se lève, mais la route à parcourir est encore longue.

Rappelons quelques données d'observation dans la PKD.

- Un à dix pour cent des néphrons « voient » leurs tubes développer un ou plusieurs kystes, probablement très tôt dans la vie.
- La croissance des kystes se fait ensuite très lentement au cours de la vie.
- Ces kystes se développent aux dépens de la paroi du tube, qui n'est plus rectiligne.
- Au-delà d'une certaine taille, un kyste perd habituellement sa connexion avec le tube qui lui a donné naissance.

Comment se déclenche la formation des kystes rénaux ?

Mieux comprendre pour mieux traiter

Ce sont les kystes qui sont responsables de l'augmentation du volume des reins au cours de la vie, et qui sont responsables des complications rénales de la PKD, y compris l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale.

Comprendre le mécanisme de la formation et de la croissance des kystes, c'est espérer pouvoir, en s'y opposant, empêcher ou limiter leur développement et, par conséquent, les complications associées.

Comment expliquer que les kystes ne se développent qu'à partir d'un petit nombre de néphrons ?

Comme toutes les autres cellules de l'organisme, les cellules qui tapissent les kystes portent une mutation germinale du gène *PKD1*, *PKD2*, ou *GANAB*, héritée de l'un des parents.

A elle seule, cette mutation germinale, même si elle est sévère (ayant pour conséquence l'absence de fabrication de la polycystine 1 ou de la polycystine 2), ne suffit pas à expliquer la formation d'un kyste. En effet, on a montré qu'un taux de 50 % de polycystine intacte (celle qui est héritée de l'autre parent) suffit à assurer un fonctionnement cellulaire normal.

Et pourtant, chez les patients, 1 à 10 % des néphrons seront le siège d'un kyste. Quel est l'événement nécessaire au déclenchement de la kystogenèse ? Pourquoi la kystogenèse ne concerne-t-elle que quelques néphrons, alors que toutes les cellules sont porteuses d'une mutation germinale ? Pourquoi apparaît-elle de façon décalée dans la vie ?

Plusieurs équipes de chercheurs se sont tournées vers diverses explications, en particulier la « théorie des deux coups » (ou théorie du « two-hit »).

Un premier coup génétique

Comme cela est noté dans certains cancers, il y aurait dans certaines cellules tubulaires une seconde mutation (une mutation somatique) touchant l'allèle *PKD* normal hérité du parent indemne.

L'instabilité relative de ces gènes (surtout du gène *PKD1*) et l'exposition particulière du rein et du foie à des « mutagènes » expliqueraient la concentration des kystes dans ces deux organes.

La disparition complète de polycystine fonctionnelle, conséquence de cette double mutation, va transformer profondément la cellule :

- elle se multiplie très rapidement, d'où naissance d'un diverticule qui va donner le kyste,
- dans un axe qui n'est pas le bon (Paragraphe la « polarité planaire »),

Le kyste se remplit ensuite progressivement de liquide.

Ces anomalies sont suivies de lésions inflammatoires et cicatricielles autour du kyste.

Une mutation somatique additionnelle n'a cependant pas été retrouvée dans tous les kystes des patients.

Le second coup serait-il d'origine non génétique ?

Les études de modèles animaux (des souris) ont montré que, en-dessous du seuil de 40 % de la production normale de polycystine, se mettent en route les modifications conduisant progressivement à la formation, puis à la croissance d'un kyste.

D'autres événements acquis, pas nécessairement une mutation somatique, pourraient faire baisser le niveau de polycystine fonctionnelle au-dessous du seuil critique.

Ce second coup « non génétique » pourrait être dû à une agression cellulaire :

- provoquée par une inflammation ou une ischémie,
- résultant de la propagation de proche en proche, à partir d'un kyste de facteurs de prolifération et de sécrétion conférant aux cellules tubulaires voisines les caractéristiques d'une cellule kystique.

Quelques explications

La diversité des mécanismes chez un même individu permettrait d'expliquer l'hétérogénéité des kystes d'un rein à l'autre et d'une zone du rein à l'autre et le phénomène de propagation régionale et leur regroupement occasionnel en grappe.

Exception à la théorie des deux coups

La théorie des deux coups n'intervient sans doute pas dans les formes très sévères de l'enfant chez qui sont mis en évidence :

- une mutation, provenant du parent ayant la PKD,
- et un autre variant provenant du parent indemne, moins sévère, n'entraînant le plus souvent, à lui seul, aucun kyste.

Mais ensemble, ils réduisent d'emblée la « dose » de polycystine à un taux en-dessous de 40 %.

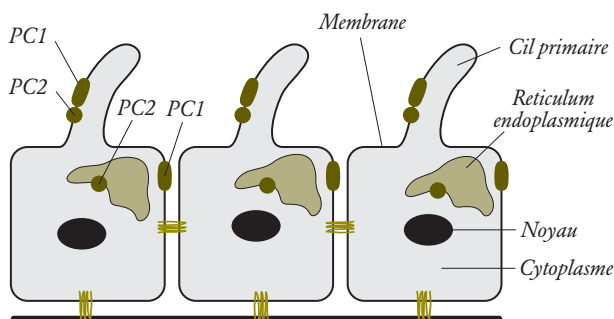
Comment se forme un kyste ?

Une structure particulière, le cil primaire

Les gènes *PKD1* et *PKD2* permettent à la cellule de fabriquer deux protéines, la polycystine 1 et la polycystine 2 respectivement.

Leur fabrication achevée, les deux protéines vont prendre position dans la membrane des cellules. L'insertion dans la membrane ne doit rien au hasard et se fait à des sites très précis, mais variés.

Les polycystines 1 et 2 sont notamment localisées de façon préférentielle à un endroit très particulier des cellules tubulaires : le cil primaire⁵¹. C'est une sorte d'excroissance, une antenne sortant de la membrane de la cellule. Ces cils, présents à la surface de chaque cellule du tube, se trouvent au contact de l'urine.



Localisation des polycystines dans les cellules tubulaires. Polycystine 1 (PC1) et polycystine 2 (PC2) sont présentes à la surface du cil primaire. La polycystine 1 est également présente dans des sites d'adhésion de la cellule aux cellules tubulaires voisines. La polycystine 2 est également localisée dans la membrane d'une structure appelée réticulum endoplasmique et qui sert de réservoir au calcium.

51. Les années 2000 ont été marquées par l'entrée de ce nouvel acteur dans la compréhension des mécanismes aboutissant à la formation des kystes des reins. Le cil primaire est une structure cellulaire connue depuis plus de 100 ans. On pensait qu'il s'agissait d'un vestige sans fonctions.

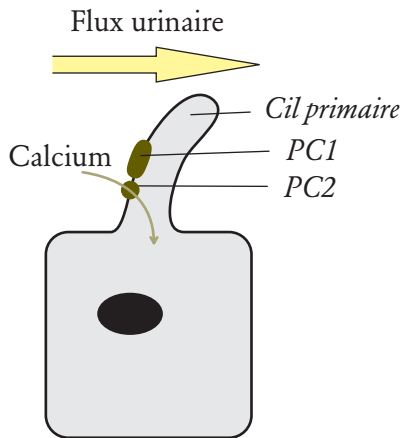
Les premières données sur la protéine Glucosidase II alpha codée par le gène *GANAB* indiquent qu'elle joue un rôle dans la maturation et la localisation ciliaire des polycystines.

Deux remarques.

- D'autres protéines également impliquées dans des maladies rénales kystiques différentes de la PKD sont localisées dans le cil primaire.
- Les cils primaires sont présents également à la surface des cholangiocytes, cellules du foie qui bordent les canaux biliaires et se trouvent au contact de la bile.

Quel est le rôle des polycystines au niveau du cil primaire ?

Plusieurs études expérimentales suggèrent que leur fonction serait de transformer un signal mécanique, c'est-à-dire le mouvement de l'urine qui s'écoule le long du tube et fait ployer le cil, en un signal biochimique, c'est-à-dire un afflux de calcium qui est transmis vers le noyau de la cellule.



La polycystine-2 est un pore qui peut laisser passer le calcium. La polycystine-1, sensible au flux d'urine qui s'écoule dans le tube, transmet un signal à la polycystine-2, qui laisse alors entrer le calcium dans la cellule.

Une première hypothèse : le stop signal

La première hypothèse avancée pour expliquer la formation des kystes est la théorie du « stop-signal » :

- En situation normale, l'urine s'écoule ; le cil primaire transmet, via les polycystines, un « courant calcique » au noyau de la cellule ; la cellule, « rassurée » par ce signal calcique, reste calme.
- En cas de PKD, lorsque le taux de polycystine normale s'abaisse en-dessous du seuil de 40 %, la cellule tubulaire se transforme : elle tend à se multiplier davantage, et perd son organisation habituelle avec les cellules voisines.

Une hypothèse plus récente : la « polarité planaire »

Plus récemment, l'hypothèse de la polarité planaire a été avancée.

- Durant le développement du rein normal, l'orientation du cil primaire, qui est recourbé dans le sens de l'écoulement de l'urine, pourrait indiquer aux cellules l'axe⁵² selon lequel elles doivent se diviser, c'est-à-dire l'axe du tube rénal.
- En cas de polykystose, un défaut d'inclinaison du cil primaire (du fait de l'anomalie des polycystines), pourrait « tromper » les cellules et leur ordonner de se diviser de façon moins dirigée, selon des axes différents, aboutissant à la formation du kyste.

Quel que soit le signal initial en provenance du cil, c'est le décryptage des voies menant de la mutation du gène à la naissance et à la croissance des kystes qui a permis d'imaginer des nouveaux traitements «barrant» ces voies.

Une cible de traitement direct : la « thérapie ciliaire »

Les deux théories exposées ci-dessus mettent en avant le rôle du cil primaire.

Il est tentant de penser que dans un avenir lointain, la thérapie génique pourrait permettre de rétablir à la surface des cils primaires une « activité polycystine » suffisante. Cette piste de recherche, simple et « directe » est pour l'instant très futuriste si bien que la majorité des équipes de recherche a privilégié la recherche de cibles de traitement indirect.

Les cibles de traitements « indirect »

Bien que la cause de la PKD, c'est-à-dire la mutation des gènes *PKD1* et *PKD2*, ne soit pas accessible à un traitement, les conséquences le sont peut-être. On sait, par exemple, qu'en réponse aux anomalies de fonction des polycystines, les cellules tubulaires ont tendance à se multiplier : elles « prolifèrent » largement plus que les cellules tubulaires normales. Cette prolifération fait appel à une machinerie complexe à l'intérieur de la cellule : une cascade d'interactions entre protéines, que l'on appelle « voies de signalisation ». Ces voies de signalisation ont été décryptées dans des cellules isolées (phase dite *in vitro*), puis des médicaments s'y opposant ont été testés chez l'animal, et enfin certains de ces médicaments sont actuellement au stade de l'essai clinique chez l'homme.

Phase in vitro

Plusieurs équipes de recherche ont montré que certaines voies de signalisation fonctionnaient excessivement au sein des cellules formant la paroi des kystes.

52. La division cellulaire permet d'obtenir deux cellules à partir d'une cellule. C'est un phénomène capital. Il est important que la division cellulaire se fasse de façon coordonnée au niveau des cellules, mais aussi au niveau de l'organe. Pour que le tube rénal conserve son architecture, il est indispensable que les cellules se divisent toutes en suivant le même axe, d'avant en arrière par exemple. Si une cellule se met à se diviser dans un autre axe, de la droite vers la gauche par exemple, cela entraînera une anomalie pouvant être responsable d'une « faiblesse » du tube, elle-même responsable de l'apparition d'un kyste.

Chez l'animal

Depuis plus de 30 ans, pour comprendre les mécanismes de la PKD, des modèles animaux de polykystose rénale ont été développés. Ces modèles ont été progressivement sélectionnés pour leur ressemblance croissante avec la maladie humaine, et depuis le début des années 2000 il a été montré, chez des animaux (rats ou souris) souffrant de polykystose rénale, que des produits qui bloquent ces voies de signalisation empêchent la formation et la croissance des kystes.

Chez l'homme

Passer du rat ou de la souris à l'homme n'est jamais gagné d'avance. Le succès plus mitigé, voire l'échec, chez l'homme, de traitements pleinement efficaces chez l'animal de laboratoire tient à de multiples raisons :

- le type de maladie kystique : il y a une grande variété de modèles animaux de polykystose, dont aucun n'est la copie parfaitement conforme de la PKD ;
- le moment de l'instauration du traitement, souvent bien plus tardif chez l'homme ;
- la dose utilisée par kilogramme de poids, souvent bien plus faible chez l'homme.

Ces réserves étant faites, les résultats encourageants obtenus au laboratoire ont permis de commencer en 2007 des essais cliniques testant chez l'homme l'efficacité et la tolérance de trois types de produits actifs chez l'animal.

Après les essais de phases I et II, des essais⁵³ de phase III ont été effectués et ont été publiés à partir de 2010. La phase III du développement d'un nouveau médicament a pour but de démontrer qu'il est plus efficace qu'un placebo. La comparaison se fait en «double aveugle» : ni le patient ni le médecin ne savent si le médicament ou le placebo est utilisé (cela est déterminé par tirage au sort au début de l'étude) (Annexes).

Que compare-t-on dans la PKD ?

On mesure principalement l'évolution du volume des reins et l'évolution de la fonction rénale tout au long de l'essai thérapeutique.

Comment évalue-t-on les résultats ?

Les essais seront à terme déclarés positifs si les médicaments réduisent ou bloquent la croissance des kystes, et donc du volume rénal et/ou hépatique, et stabilisent la fonction rénale. On dispose aujourd'hui des résultats obtenus avec 3 types différents de médicaments.

1. Les inhibiteurs de mTOR⁵⁴

mTOR est une protéine présente à l'intérieur des cellules, d'importance majeure : lorsqu'elle est activée, elle favorise la croissance des cellules et leur division.

Normalement

L'activité de mTOR est finement contrôlée par l'organisme. Ce contrôle est partiellement

53. Un essai thérapeutique ne peut être entrepris sans l'avis favorable des autorités compétentes du (ou des) pays dans le (lesquels) cet essai a lieu.

54. mTor : abréviation de mammalian target of rapamycin, ce qui signifie cible de la rapamycine chez le mammifère.

effectué par les polycystines : lorsque les polycystines (et/ou l'activité du cil primaire) fonctionnent normalement, les cellules des tubes rénaux n'ont pas d'activité mTOR décelable.

Dans la PKD

Au contraire, mTOR est anormalement active dans ces mêmes cellules. Cette constatation a donné l'idée de tester des substances inhibant son action, comme le sirolimus et l'évérolimus⁵⁵. Chez l'animal atteint de polykystose, il avait été montré que des molécules diminuant l'action (des inhibiteurs) de mTOR étaient capables de freiner la croissance des kystes et d'empêcher la survenue d'une insuffisance rénale.

Résultats des essais sirolimus et évérolimus

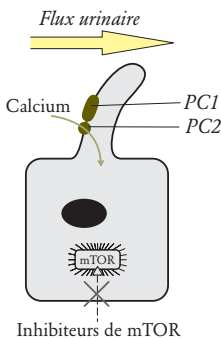
Voici les résultats des deux essais principaux, publiés en 2010 :

- 100 patients ayant une fonction rénale préservée et recevant soit du sirolimus⁵⁶ à faible dose (2 milligrammes par jour), soit un placebo : la croissance du volume rénal n'est pas ralentie chez les patients ayant reçu le traitement pendant 18 mois ;
- 433 patients ayant une fonction rénale subnormale ou modérément déficitaire et recevant soit de l'évérolimus⁵⁷ à la dose utilisée en greffe d'organes, soit un placebo : la croissance du volume rénal se ralentit légèrement au bout d'un an chez les patients recevant le traitement : mais elle ne diffère plus du groupe contrôle au bout de deux ans et le déclin de la fonction rénale n'est pas ralenti. On observe en outre qu'un tiers des patients abandonne le traitement en raison de l'apparition d'effets secondaires (aphtes, œdèmes, infections).

Ces résultats décevants tiennent peut-être :

- pour le premier essai, à la posologie trop faible en sirolimus ; mais dans le second, une dose plus élevée a entraîné des effets secondaires ;
- pour le second essai, au stade trop avancé de l'atteinte rénale.

Cette voie de recherche n'est cependant pas abandonnée : elle s'oriente vers des médicaments analogues, les « rapalogues », plus actifs au niveau du rein et moins nocifs pour les autres organes.



L'activité de mTOR est freinée par des substances inhibitrices

55. Elles sont utilisées en greffe d'organe pour leur effet immunosuppresseur et dans certains cancers pour lutter contre la prolifération des cellules.

56. Rapamune®

57. Certican®

2. Les inhibiteurs de l'AMP cyclique

Plusieurs équipes ont remarqué qu'au cours de la polykystose, les cellules tubulaires rénales accumulent de l'AMP cyclique. C'est un messager, un intermédiaire entre l'entrée du calcium et le déclenchement de la multiplication des cellules bordant les kystes, qui stimule la voie de signalisation en question.

Peut-on, en réduisant la concentration d'AMP cyclique dans les cellules tubulaires rénale, traiter la polykystose ?

Pour diminuer le contenu en AMP cyclique, on peut agir de différentes façons, soit en stimulant (ce sont des « agonistes ») les récepteurs de la somatostatine, soit en bloquant (ce sont des « antagonistes ») les récepteurs de la vasopressine.

La somatostatine et la vasopressine sont deux hormones naturelles qui circulent dans le sang et se fixent sur des récepteurs. Un récepteur est une serrure localisée à la membrane d'une cellule. Il reconnaît très spécifiquement une hormone. En se fixant comme une clé dans la serrure, l'hormone modifie le comportement de la cellule en agissant sur une voie de signalisation intracellulaire.

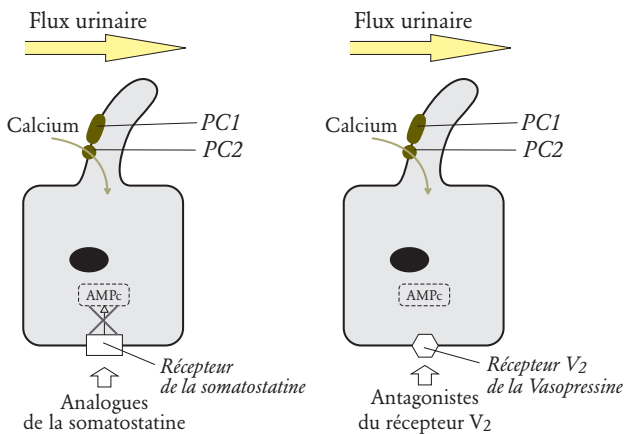
- Sachant que la somatostatine freine la fabrication d'AMP cyclique, on comprend qu'en stimulant la somatostatine, on renforce ce freinage.
- Sachant, qu'au contraire, la vasopressine stimule la fabrication d'AMP cyclique, on comprend qu'en bloquant la vasopressine, on freine cette fabrication.

Dans les deux situations, l'information transmise par l'action sur le récepteur est une diminution de la quantité d'AMP cyclique à l'intérieur de la cellule. Des analogues de la somatostatine et des antagonistes du « récepteur V2 » de la vasopressine ont été utilisés avec succès dans les modèles expérimentaux de polykystose rénale.

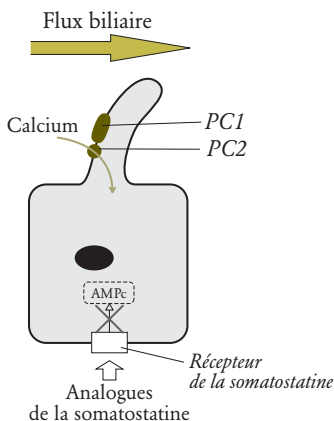
Quelques précisions

- Les récepteurs V2 de la vasopressine ne sont actifs que dans les cellules des reins pourvues d'un récepteur V2 : par conséquent un inhibiteur de ces récepteurs (le tolvaptan) n'est efficace que sur les kystes rénaux
- Le récepteur de la somatostatine est présent et actif dans les cellules du rein et dans les cellules du foie : le produit qui les stimule, un analogue de la somatostatine, lanréotide ou octréotide⁵⁸ s'avère aussi, voire davantage, efficace sur les kystes hépatiques que sur les kystes rénaux.

58. Somatuline® Libération prolongée et Sandostatine® Libération prolongée.



Dans les cellules tubulaires du rein, l'accumulation d'AMP cyclique (AMPc) est freinée soit par les analogues de la somatostatine (schéma de gauche), soit par les antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine (schéma de droite).



Dans les cholangiocytes, l'accumulation d'AMP cyclique est freinée par les analogues de la somatostatine.

Résultats de l'essai tolvaptan (TEMPO)

Un essai clinique de grande envergure concerne un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine, le tolvaptan.

Plus de 1400 patients âgés de 18 à 50 ans, ayant une fonction rénale préservée et un volume rénal total supérieur à 750 millilitres, ont participé à cet essai durant 3 ans.

Le résultat principal se résume ainsi : par rapport au placebo, le tolvaptan :

- ralentit la croissance du volume rénal de 48 % (+ 2.8 % en un an versus + 5.5 % si le placebo est utilisé) ;
- ralentit légèrement le déclin de la fonction rénale de 26 %.

Sans être aussi spectaculaire que dans les modèles animaux, ce résultat est encourageant. Si l'efficacité du médicament se maintient au cours du temps, on a calculé que, pris quotidiennement durant 20 ans, il permettrait de repousser l'âge de l'insuffisance rénale terminale de plus de 6 ans.

Autres avantages du tolvaptan

Allant de pair avec l'atténuation de la croissance des reins, les patients ont moins d'épisodes d'hématurie et de douleurs rénales aiguës.

Mais inconvénient majeur

Ce médicament, par nature, empêche la vasopressine d'exercer son rôle physiologique qui est de concentrer l'urine. Il provoque une augmentation impressionnante du débit de l'urine, qui peut atteindre 3 à 6 litres par jour, avec une sensation de soif et une augmentation de la fréquence des mictions.

Ce inconvénient majeur entraîne un abandon du traitement par 20 % des patients.

Toxicité

Le tolvaptan provoque, chez certains patients, une hépatite médicamenteuse justifiant son arrêt définitif chez 1 à 2 % des personnes traitées. Une surveillance rigoureuse des tests hépatiques une fois par mois pendant 18 mois est nécessaire.

Actuellement

Le tolvaptan⁵⁹ est aujourd'hui approuvé au Japon, au Canada, en Corée du Sud, en Grande Bretagne, en Suisse et dans plusieurs pays européens⁶⁰ dont la France⁶¹ et la Belgique. Son utilisation est réservée aux patients adultes ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/mn/1.73 m², des reins volumineux, des signes de déclin rapide de la fonction rénale et/ou des manifestations cliniques (douleurs, infections intrakystiques, hématurie macroscopique).

La posologie est fractionnée en deux prises par jour, une le matin, la seconde 8 heures plus tard. Initialement des doses faibles sont prescrites et leur augmentation est progressive selon la tolérance. Le patient doit être sensibilisé à l'importance de boire régulièrement et suffisamment, ce qui nécessite un accès facile à l'eau (qui ne doit pas être négligé par exemple en voyage). Le traitement est arrêté ou diminué en cas de déshydratation. Les diurétiques, éventuellement prescrits antérieurement pour traiter une hypertension artérielle, doivent être arrêtés et remplacés par une autre classe d'antihypertenseurs.

Quelques précautions diététiques doivent être prises : peu de sel, peu de protéines.

Le médicament doit être arrêté s'il y a un projet de grossesse, d'où la prescription impérative d'une contraception.

59. Jinarc® du laboratoire Otsuka Pharmaceutical ; disponible en comprimés à dosages différents.

60. Il n'est pas encore approuvé aux Etats-Unis où un nouvel essai a été demandé.

61. En France, le Jinarc® peut être prescrit (Journal officiel du 12 juillet 2016). Pour ouvrir droit à un remboursement, la prescription est faite sur une ordonnance de médicament d'exception. Les patients en ALD pour une PKD et répondant à l'indication thérapeutique sont pris en charge à 100 %.

Résultats des essais avec les analogues de la somatostatine

Les essais ont d'abord été effectués, et avec un certain succès, dans les polykystoses hépatiques sévères.

Dans la polykystose rénale, un essai encourageant a été rapporté et d'autres essais de plus grande envergure sont en cours.

Voici ici le résumé des résultats publiés jusqu'en 2015.

Dans la polykystose hépatique sévère

Chez 30 patients ayant une polykystose hépatique majeure recevant du lanréotide ainsi que chez 30 autres patients recevant de l'octréotide : le volume du foie diminue, en moyenne de 4 à 5 % au bout d'un an (alors qu'il continue à croître dans le groupe contrôle) et se stabilise par la suite, avec un recul actuel de 4 à 5 ans.

Ce traitement, qui s'administre par injection intramusculaire profonde mensuelle, parfois douloureuse, entraîne assez fréquemment des flatulences abdominales et de la diarrhée.

Il est réservé aux Centres qui ont parallèlement l'expertise des traitements chirurgicaux des gros foies kystiques (chapitre L'atteinte des organes autres que le rein).

Un petit essai comparant le lanréotide seul à l'association lanréotide et évérolimus n'a pas mis en évidence de supériorité de cette combinaison sur le volume du foie.

Dans la polykystose rénale

Chez 37 patients recevant durant 3 ans de l'octréotide, la croissance de volume rénal se ralentit, en moyenne, de 50 %, soit un effet assez comparable à celui du tolvaptan. L'effet est le plus net (comme pour le tolvaptan) durant la première année de traitement. L'effet sur la fonction rénale apparaît au-delà de la première année, avec un ralentissement du déclin de la fonction rénale d'environ 50 %.

Il est prudent, avant d'utiliser ce médicament, d'attendre les résultats de deux vastes essais en cours (prospectifs, randomisés, multicentriques) avec le lanréotide en injections sous-cutanées (essai DIPAK et essai LIPS).

Perspectives

Les essais cliniques sont porteurs d'espoirs. D'autres sont en cours. Rappelons que la déclaration est obligatoire pour tout essai susceptible d'implication clinique ultérieure chez l'homme. Comme il est de règle, un nombre prédéfini et limité de patients et de centres de recherche participent à ces essais. Le détail des essais déclarés dans la PKD et leur état d'avancement sont disponibles sur le site Web :

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ADPKD>.

Que retenir de ces premiers essais ?

Il est clair que les premiers traitements médicaux émergeant des essais cliniques qui viennent d'être résumés donnent des résultats encourageants, mais néanmoins mitigés en raison, d'une part, de la modicité de leur efficacité et, d'autre part, de la fréquence et, parfois, de la lourdeur de leurs effets secondaires.

Ce dernier point a toute son importance lorsqu'il s'agit d'individus jeunes, par ailleurs en bonne santé, avec la perspective d'un traitement en principe pour toute la vie. Leur coût, est par ailleurs assez élevé. L'aspect le plus positif de ces essais est qu'incontestablement, un pas décisif a été fait dans la bonne direction puisqu'il est possible, pour la première fois, d'infléchir le cours de la maladie kystique.

Les nouvelles pistes

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques poursuivent une recherche intensive ; au moins six autres molécules sont en cours d'évaluation chez l'animal.

La recherche fondamentale, centrée sur les mécanismes cellulaires, poursuit l'élaboration de nouvelles pistes de traitements. L'élucidation des voies de signalisation a permis de tester l'effet de nombreuses autres molécules sur le comportement cellulaire (prolifération cellulaire inflammatoire autour du kyste, fibrose), puis sur la croissance des kystes aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* chez des animaux atteints de polykystose rénale.

Il est probable que dans les années à venir, si l'on dispose de plusieurs traitements partiellement efficaces, leur combinaison sera testée, en espérant obtenir de la sorte une efficacité accrue et des inconvénients moins grands.

Combien de temps avant la mise sur le marché d'un médicament ?

Dix à quinze ans.

C'est le temps qui s'écoule généralement entre la découverte d'une molécule-cible (supposée être impliquée dans l'apparition d'une maladie) et l'identification de substances qui vont influencer sur cette action jusqu'à la mise au point du médicament, puis son essai en plusieurs étapes, avant finalement sa commercialisation.

LES AUTRES MALADIES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES À DES KYSTES MULTIPLES DES DEUX REINS

Un grand nombre de maladies ou de syndromes sont caractérisés par la présence de kystes multiples dans les deux reins. Certains sont héréditaires ; d'autres sont acquis, succédant à l'exposition à un facteur qui facilite le développement des kystes (comme par exemple la prise prolongée de lithium, un médicament utilisé largement dans certaines maladies psychiatriques).

Parmi les maladies héréditaires des reins qui prédisposent à l'apparition de kystes, plusieurs, comme la PKD, sont caractérisées par la présence de kystes multiples dans les deux reins. Ces maladies sont bien plus rares que la PKD, et la distinction entre elles et la PKD s'appuie sur :

- l'âge de découverte des kystes des reins,
- le mode de transmission dans la famille,
- la taille et la localisation des kystes des reins (à leur surface ou en profondeur),
- l'atteinte d'autres organes chez le patient lui-même, ou chez les membres de sa famille, par des anomalies diverses : il peut s'agir de kystes, ou d'autres anomalies,
- des tests génétiques appropriés.

Porter un diagnostic exact est essentiel car la surveillance et la prise en charge diffèrent d'une maladie à l'autre.

Polykystose rénale autosomique récessive

Cette variété de polykystose se caractérise, comme son nom l'indique, par une transmission autosomique récessive et par des lésions qui touchent les reins et le foie :

- dans le rein, les kystes se développent exclusivement au détriment de la portion terminale des tubes collecteurs ;
- dans le foie, il n'y a pas de kystes, mais des dilatations des voies biliaires à l'intérieur du foie, et une fibrose du foie.

C'est dans la majorité des cas une maladie découverte chez l'enfant. Plus rarement, elle est décelée à l'adolescence, exceptionnellement à l'âge adulte. C'est une maladie rare, qui touche environ un enfant sur 40 000.

La transmission dans les familles et le gène impliqué

Cette maladie, dont la transmission est autosomique récessive, touche filles et garçons. Le gène en cause, *PKHD1*, est localisé sur le bras court du chromosome 6. Il code pour une protéine appelée polyductine (ou fibrocystine) qui interagit avec les polycystines 1 et 2 au niveau du cil primaire des cellules des tubules rénaux et des canaux biliaires.

Les formes précoces

Aujourd'hui la maladie est découverte dans la majorité des cas à l'échographie prénatale, au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. L'échographie montre des reins augmentés de taille et hyperéchogènes (trop denses, car remplis de kystes microscopiques). Parfois les reins sont énormes, comprimant les poumons et fabriquant très peu d'urine (oligoamnios). Dans cette situation, une interruption de grossesse est éventuellement envisagée car ces fœtus ont peu de chance de survivre à la naissance.

Dans les cas moins sévères, le liquide amniotique est en quantité normale, preuve d'un meilleur fonctionnement rénal. L'enfant naît avec une insuffisance rénale de degré variable. Le plus souvent, celle-ci est très modérée ; le principal symptôme est l'hypertension artérielle, parfois très sévère. Les médicaments antihypertenseurs actuels, très puissants, permettent habituellement de la traiter efficacement. Mais ces enfants demandent une surveillance médicale rapprochée pendant les premiers mois.

Dans l'enfance, l'insuffisance rénale est généralement modérée, et peu évolutive jusqu'à l'adolescence. Plusieurs études ont montré que ces enfants avaient environ 60 % de chance d'atteindre l'âge de 15 ans sans avoir besoin de traitement de suppléance rénale (dialyse ou greffe).

Le plus souvent, l'atteinte du foie n'entraîne aucun symptôme et n'est découverte qu'à l'échographie ou par l'IRM. Dans un tiers des cas environ, elle se manifeste par le ralentissement de la circulation du sang à travers le foie (hypertension portale) qui peut se compliquer d'hémorragies digestives ou, plus rarement, par l'infection des voies biliaires dilatées (angiocholite).

Les formes à révélation tardive

Elles se manifestent par l'augmentation de taille des reins et une hypertension artérielle. Le développement progressif d'une insuffisance rénale à l'adolescence ou à l'âge adulte est à craindre.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

C'est une maladie caractérisée par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes. La maladie est caractérisée par une grande diversité de manifestations cliniques avec une évolution très variable d'une personne à l'autre, y compris dans une même famille, allant de formes pratiquement inapparentes, limitées à la peau, à des formes plus sévères.

On estime qu'elle survient chez une personne sur 10 000.

La transmission dans les familles et les gènes

La transmission est autosomique dominante. Elle touche filles et garçons. Deux gènes peuvent être impliqués dans la maladie : *TSC1* localisé sur le chromosome 9 et *TSC2* localisé sur le chromosome 16 à côté du gène *PKD1*. Ce sont tous deux des gènes « supprimeurs de tumeurs » : leur rôle normal est d'empêcher l'apparition de tumeurs.

TSC1 commande la production d'une protéine, l'hamartine, et *TSC2* contrôle la fabrication de la tubérine. L'hamartine et la tubérine doivent s'associer pour être actives ; si l'une des deux protéines est absente ou anormale, le complexe hamartine-tubérine ne se forme pas ou est inactif, avec la possibilité d'apparition de tumeurs dans de nombreux organes (principalement le cerveau, l'œil, les poumons, les reins et la peau).

L'atteinte rénale

Elle est variable d'un individu à l'autre. L'atteinte rénale la plus fréquente consiste en des tumeurs bénignes dénommées « angiomyolipomes », en raison de leur consistance triple, vasculaire (angio), musculaire (myo) et grasseuse (lipome) ; ces tumeurs sont souvent multiples et bilatérales. Plus rarement, on observe des kystes multiples bilatéraux, parfois d'allure polykystique comme dans la PKD. Angiomyolipomes et kystes multiples peuvent coexister. L'atteinte kystique des reins n'est observée qu'avec la forme *TSC2*. Le plus souvent, le diagnostic n'est pas très difficile car, à l'âge adulte, 95 % des personnes atteintes présentent des signes évocateurs. Le diagnostic peut être moins facile chez l'enfant, ayant des manifestations plus discrètes. On peut la dépister plus facilement lorsque l'on a déjà connaissance de cas dans la famille.

Maladie de von Hippel Lindau

C'est une maladie caractérisée par le développement de tumeurs, bénignes et malignes, dans de nombreux organes (rétine, cervelet, tronc cérébral, moelle épinière, reins, glande surrénale). Sa fréquence est d'environ une personne atteinte sur 40 000.

Sa transmission dans les familles et le gène

C'est une maladie transmise selon le mode autosomique dominant. Elle touche filles et garçons. Elle est due à des mutations du gène suppresseur de tumeur *VHL* localisé sur le chromosome 3. Le rôle de ce gène est d'empêcher l'apparition de tumeurs. En quelques années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes conduisant à ces tumeurs. Ces découvertes ont ouvert la voie au développement de nouveaux traitements pour la maladie et pour les cancers du rein non-héréditaires.

L'atteinte rénale

L'atteinte rénale éventuelle comporte des kystes des reins, dont l'aspect peut imiter une polykystose rénale. En plus des kystes, les cancers du rein sont fréquents avec la particularité d'être volontiers bilatéraux et multiples dans le même rein. Le diagnostic repose souvent sur l'histoire familiale incluant la présence d'une manifestation majeure (comme une tumeur du système nerveux ou de la rétine).

Maladies liées à HNF-1 β

Le facteur HNF-1 β (hepatocyte nuclear factor-1 beta) est codé par le gène *TCF2* situé sur le chromosome 17. Cette protéine intervient dans le développement précoce de différents organes : le foie, le rein, l'appareil urinaire et génital, l'intestin et le pancréas.

La fréquence est encore mal connue.

La transmission est autosomique dominante.

Les mutations du gène *TCF2* ont d'abord (en 2001) été décrites chez des patients adultes qui présentent une atteinte rénale caractérisée le plus souvent par des kystes peu nombreux et un diabète apparu avant l'âge de 25 ans (d'où son nom de maturity-onset diabetes of the young ou MODY).

Les années suivantes (à partir de 2006), des mutations du gène *TCF2* ont été trouvées chez des enfants présentant des anomalies rénales. Depuis, les mutations de ce gène font partie des causes à rechercher en présence de kystes des deux reins découverts pendant la grossesse ou chez un petit enfant. La présentation rénale initialement décrite était celle de gros reins kystiques. Cette maladie doit également être évoquée en cas d'atteinte rénale asymétrique ou en présence d'anomalies du développement du rein, du pancréas et des organes génitaux.

Syndrome oro-facio-digital de type 1

Ce syndrome est caractérisé par un ensemble d'anomalies de la bouche (« oro »), de la face (« facial ») et des doigts (« digital »), éventuellement une atteinte kystique des reins, et parfois une atteinte du système nerveux. Elle est très rare: une naissance sur 250 000.

La transmission dans les familles et les gènes

Le syndrome est lié au chromosome X et se transmet sur le mode dominant. Il est léthal chez les garçons, mais compatible avec la vie et la reproduction chez les sujets de sexe féminin. Le gène *CXORF5*, localisé sur le chromosome X, a été récemment impliqué. Le mécanisme par lequel l'anomalie génétique conduit à la maladie rénale est encore à l'étude, mais le rôle du cil primaire paraît établi.

L'atteinte rénale chez les femmes

Elle se traduit par des reins kystiques de taille variable, qui peuvent ressembler à une PKD. Le diagnostic est généralement évoqué devant les anomalies de la bouche, de la face et des doigts chez la patiente elle-même ou chez des femmes apparentées de sa famille.

ANNEXES

LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET SES « BLOQUEURS »

Le système rénine-angiotensine

La rénine est produite par le rein.

Comme le montre le schéma ci-dessous, la rénine coupe l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine I.

L'angiotensine I sera lui-même transformé en angiotensine II par une enzyme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II agit ensuite sur des récepteurs présents dans le rein et dans les vaisseaux de l'ensemble de l'organisme.

Elle joue un rôle crucial dans :

- la rétention de sel (sodium) par les reins ;
- l'augmentation de la pression artérielle dans l'organisme ;
- l'augmentation de la pression dans les glomérules des reins ;
- la production de facteurs jouant un rôle dans l'inflammation et la fibrose dans les reins.

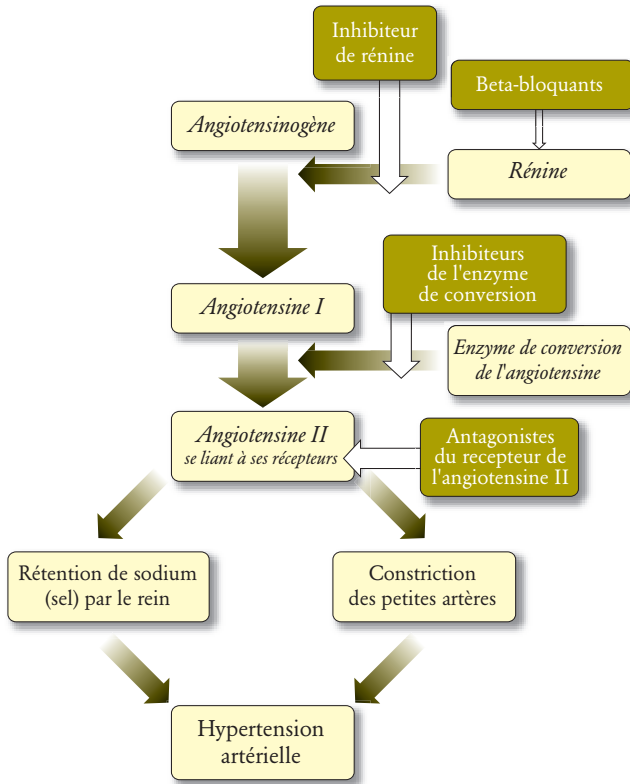
Toutes ces actions ont, à long terme, un effet néfaste qui est en partie contrebalancé par les nombreux médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine.

Les médicaments qui s'opposent au système rénine-angiotensine

Sur le schéma, différents bloqueurs du système rénine-angiotensine apparaissent dans les encadrés foncés.

Ces bloqueurs abaissent la pression artérielle. Ce sont :

- les bêtabloquants qui s'opposent à la libération de la rénine ;
- un inhibiteur de la rénine qui s'oppose à l'action de la rénine libérée ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou IEC) qui bloquent l'action de l'enzyme de conversion ;
- les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) qui empêchent l'angiotensine II de se fixer à ses récepteurs.



LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES (PHASE III)

Les essais thérapeutiques peuvent être conduits de diverses façons, selon le produit étudié, la maladie traitée et l'objectif de l'étude. Le choix de la méthodologie est très important pour s'assurer de la validité des résultats. Il est organisé par des spécialistes en méthodologie des essais cliniques.

Quels sont les buts ?

Un essai thérapeutique vise à préciser, dans une population de patients atteints d'une maladie précise, à un stade d'évolution bien défini, sélectionnés et particulièrement surveillés, les effets d'un médicament.

L'essai permet :

- d'établir l'intérêt d'un médicament nouveau (ou d'une autre forme de traitement) ;
- ou de comparer l'efficacité (et/ou la tolérance) de deux médicaments qui, tous deux, sont connus pour être efficaces séparément, afin de déterminer quel est le meilleur.

Le traitement évalué peut-être :

- soit un nouveau médicament ;

- soit un médicament déjà connu et qui n'avait pas encore été utilisé dans ce type de maladie ;
- soit, ce qui est de plus en plus rare, un médicament déjà ancien, dont l'intérêt n'avait jamais été prouvé selon les critères scientifiques actuels.

Comment conclure à son efficacité ?

Il ne suffit pas de constater la disparition d'un symptôme pour affirmer que le médicament est efficace. Cette amélioration ou guérison peut en effet être due à d'autres causes, par exemple :

- l'évolution spontanée de la maladie ;
- l'influence d'un autre facteur, qui n'est pas obligatoirement un médicament ;
- un effet placebo, c'est-à-dire un effet psychologique favorable qui peut faire disparaître certains symptômes ou au moins les faire passer au second plan.

D'où l'intérêt d'un groupe dit « contrôle ».

Essai prospectif, comparatif, contrôlé, randomisé, en double aveugle

C'est l'essai le plus puissant pour mettre en évidence l'efficacité d'une thérapeutique.

Que signifie essai contrôlé ?

C'est un essai dans lequel le médicament expérimental est comparé soit à un placebo, soit à un médicament d'efficacité connue, dit "de référence".

Que signifie essai randomisé ?

Randomisé vient de l'anglais "random" mot qui signifie hasard.

Une étude randomisée est une étude dans laquelle les participants sont répartis dans différents groupes par tirage au sort : par exemple, dans un groupe prenant le médicament A, ou dans un groupe prenant le médicament B ou dans un groupe ne prenant ni A ni B, mais un placebo.

Ce tirage au sort est fait pour deux raisons :

- il donne des chances égales à chaque participant d'être traité par A, B ou le placebo ;
- il permet de s'assurer que les groupes seront composés de façon comparable (même répartition en fonction du sexe, de l'âge, de la gravité de la maladie, de divers facteurs pouvant influencer le résultat comme la présence d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'anomalies des reins ou du foie, etc.). Ce tirage au sort est parfois très sophistiqué et repose sur des programmes informatiques. Il est indépendant du médecin qui ne peut le modifier.

Que signifie essai en double aveugle ?

Ni le patient, ni l'investigateur ne savent si le patient prend le médicament A ou B ou un placebo.

Pourquoi ? Parce que, comme le patient, le médecin peut avoir un jugement faussé, ou au moins un préjugé s'il doit analyser les effets du traitement en sachant qu'il s'agit d'un médicament actif ou d'un placebo. Pour la qualité d'une étude, il est préférable que le médecin soit aussi "aveugle", c'est-à-dire aussi ignorant que le patient pour ne pas introduire de subjectivité dans sa façon de conduire un examen, d'interroger le patient et de consigner les résultats.

Ce type d'étude s'oppose à une étude ouverte (le patient et l'investigateur connaissent tous deux le traitement qui est donné) et à une étude en simple aveugle (l'investigateur connaît le traitement qui est donné à chaque patient (A, B ou un placebo), mais pas le patient qui prend un traitement sans savoir si c'est A, B ou le placebo.

Comment décider du meilleur traitement ?

Avant sa prise de décision, le médecin est souvent confronté à une multiplicité d'informations. Lors du choix d'une thérapeutique, il dispose, fréquemment, des résultats de nombreux essais, parfois contradictoires. Avant de mettre en pratique ces informations, il est impératif de les trier et de les synthétiser. La méta-analyse permet de synthétiser les résultats des essais répondant à une question donnée. Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer l'impartialité et sa reproductibilité.

LA CONSULTATION DE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique est une démarche méthodique qui intègre des données médicales et est par conséquent fonction de l'état des connaissances et des techniques du moment.

Il s'adresse aux personnes confrontées, elles-mêmes ou dans leur famille, à une maladie d'origine génétique susceptible de se transmettre à d'autres membres de la famille qu'ils soient nés ou à naître.

Plusieurs situations amènent une personne, un couple, une famille, à consulter :

- la personne ou un membre du couple est atteint d'une maladie génétique ;
- un membre de la famille (grand-père, grand-mère, frère, sœur, oncle, ...) est atteint d'une maladie génétique ;
- le couple a déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants atteints ;
- les parents sont apparentés (par exemple cousins).

Le conseil génétique consiste leur communiquer les informations sur :

- la nature et la cause de la maladie, et son mode de transmission ;
- le risque pour une personne d'être porteuse d'une anomalie génétique lorsque cette anomalie existe dans la famille ;
- le risque pour cette personne de développer la maladie et/ou de la transmettre ;
- le risque pour les apparentés de la famille de développer la maladie et/ou de la transmettre ;
- les possibilités de dépistage pour un individu à risque ;
- la fiabilité et les limites des tests génétiques ;
- les moyens de prévention, de prise en charge ;
- les moyens de diagnostic prénatal.

L'encadrement juridique du conseil génétique, du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire varie selon les pays.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal comprend l'ensemble des moyens médicaux cliniques, biologiques et d'imagerie qui peuvent être mis en œuvre au cours de la grossesse pour détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité.

Les méthodes les plus utilisées sont :

- l'échographie obstétricale qui permet de visualiser les anomalies morphologiques de l'embryon, puis du fœtus, et sa mobilité ;
- la choriocentèse ou biopsie du trophoblaste (ce sont les cellules à l'origine du placenta) à 11-12 semaines d'absence de règles (aménorrhée) ou l'amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus permettant d'obtenir des cellules du fœtus) à partir de 16 semaines d'aménorrhée) ; ces cellules permettent de réaliser un caryotype ou une étude moléculaire ou biochimique.

Diagnostic préimplantatoire

Il s'agit d'une technique mettant en jeu d'une part une procréation médicalement assistée et d'autre part un savoir-faire et une technologie de biologie moléculaire très délicate consistant à travailler sur l'ADN d'une seule cellule. Le test consiste à rechercher la présence d'éventuelles anomalies génétiques ou chromosomiques dans les embryons conçus par fécondation *in vitro*.

Dans certains pays, ce diagnostic peut constituer une alternative au diagnostic prénatal.

LES TESTS GÉNÉTIQUES EN ACCÈS LIBRE VIA INTERNET

Ces tests constituent une pratique totalement déconnectée d'une démarche de soins. Les véritables motivations de développement de ces tests sont commerciales et bafouent les règles déontologiques et éthiques qui doivent entourer leur utilisation en génétique humaine.

Les problèmes posés sont les suivants :

- l'absence d'encadrement médical de la personne pour l'indication du test, pour établir que ces tests ont une utilité clinique, pour l'interprétation et le rendu des résultats, pour la prise en charge médicale du patient une fois le résultat connu, pour l'information à la famille ;
- l'absence d'encadrement éthique et juridique sur l'identité de la personne, la nature du consentement, le fait qu'il soit possible de tester les mineurs sans contrôle, le fait que ces résultats puissent conduire à des interruptions de grossesse, les risques d'utilisation des tests à des fins discriminatoires (pressions de l'entourage, d'un employeur, d'une compagnie d'assurances) ;
- l'absence d'encadrement technique pour éviter les erreurs au niveau du prélèvement, vérifier la validité des résultats, contrôler la qualité du laboratoire.

LEXIQUE

Abord vasculaire. Accès à une veine, d'un diamètre important, d'abord facile, capable de donner un débit suffisant pour que le sang puisse être mis en circulation dans le circuit d'hémodialyse.

Acide aminé. Unité de base des protéines. Vingt acides aminés permettent la construction de toutes les protéines. L'assemblage normal des acides aminés dans chacune des protéines est déterminé par la succession normale de trois bases sur le gène correspondant. La chaîne d'acides aminés est enroulée et repliée dans l'espace. Toutes ces caractéristiques permettent à la protéine d'assurer sa fonction normale dans l'organisme.

Acide urique. Produit de dégradation de certaines protéines. Une partie est normalement filtrée par le rein et éliminée dans les urines.

Acidose. Situation de l'organisme qui ne peut éliminer convenablement les déchets, sources d'un excès d'acide.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). Molécule géante (en forme de pelote microscopique) présente dans le noyau des cellules où elle est l'un des constituants essentiels des chromosomes. L'ADN est disposé en deux brins enroulés en hélice. Les unités qui le composent (appelées nucléotides) diffèrent par la présence d'une base : adénine, cytosine, guanine et thymine. Les séquences formant les gènes sont constituées par différentes combinaisons de ces bases. L'ADN contient les informations génétiques présentes dans les cellules de tous les êtres vivants. Ces informations sont nécessaires à la survie des cellules et se transmettent à chaque génération. Quand les cellules se divisent, l'ADN se reproduit à l'identique, et chaque cellule reçoit l'intégralité de l'information génétique.

Agent sclérosant. Substance (le plus souvent de l'alcool) instillée à l'intérieur d'un kyste (rénal ou hépatique) après l'avoir ponctionné.

Alcaliniser (les urines). Diminuer l'acidité des urines.

Allèles. Différentes variations possibles de l'ADN à un site (locus) donné. A ce site, de nombreux allèles peuvent exister en même temps dans une population. Mais seulement deux peuvent exister en même temps chez un individu au même locus, sur une paire de chromosomes. Les chromosomes allant par paires (l'un hérité du père et l'autre de la mère), chaque individu possède deux allèles qui peuvent être identiques ou différents.

Amniocentèse (ou ponction amniotique). Acte médical visant à prélever une petite quantité de liquide amniotique (le liquide dans lequel baigne le fœtus). Elle peut être pratiquée à partir de la 16^e ou 17^e semaine d'aménorrhée (arrêt des règles). Elle est prescrite lors d'une consultation spécialisée.

Analgésiques. Médicaments destinés à supprimer la douleur.

Anémie. Manque de globules rouges ou d'hémoglobine.

Anévrisme (ou anévrisme). Dilatation localisée de la paroi d'une artère aboutissant à la formation d'une poche de taille variable ; cette poche communique avec l'artère par une zone rétrécie appelée collet.

Angiocholite. Infection des voies biliaires.

Angio-IRM. Technique d'imagerie par résonance magnétique associée ou non à l'injection d'un produit de contraste, le gadolinium, et utilisée pour étudier les artères et les veines.

Angiomyolipome. Tumeur bénigne qui associe trois composants différents : musculaire, vasculaire et graisseux. Elle s'observe classiquement dans la Sclérose tubéreuse de Bourneville, mais peut aussi être découverte isolément.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Classe de médicaments qui réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation ; les termes « non stéroïdiens » sont utilisés pour les distinguer des médicaments « stéroïdiens », c'est-à-dire les corticoïdes.

Antigène carbohydate CA19-9. Protéine produit par les cellules bordant les voies biliaires. Classiquement, c'est un marqueur des cancers des voies biliaires et du pancréas. Mais son taux sanguin s'élève s'il y a une infection des voies biliaires.

Antipyrétique. Médicament dont le rôle est de combattre la fièvre.

Antiseptique. Substance qui tue les bactéries ou prévient leur croissance sur les surfaces externes du corps.

Apparentés de premier degré. Les parents, les frères et sœurs, et les enfants.

Aquarétique. Qui augmente la quantité d'eau éliminée, mais non celle d'éléments comme le sodium.

Arachnoïde. L'une des trois membranes (les méninges) qui entourent le cerveau et la moelle épinière. L'arachnoïde est la membrane intermédiaire.

Ascite. Accumulation de liquide dans l'abdomen.

Bases. Eléments azotés. Les bases entrant dans la constitution de l'ADN sont au nombre de quatre : adénine, thymine, guanine, cytosine. Comme l'ADN est formé de deux chaînes, les bases vont par paires. On pense qu'il y a environ 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains.

Bicarbonates. Eléments essentiels de l'organisme permettant de lutter contre les acides apportés quotidiennement par les aliments ; un apport supplémentaire est parfois recommandé en cas d'acidose.

Biopsie. Prélèvement sur un sujet vivant d'un fragment de tissu en vue d'une étude.

Blocage du plexus cœliaque. Destruction chimique des fibres nerveuses qui transmettent les douleurs des organes (par exemple les reins) vers le cerveau.

Bras (des chromosomes). Les chromosomes peuvent prendre un aspect caractéristique en forme de X avec deux bras courts et deux bras longs. Les gènes sont localisés soit sur le bras court, soit sur le bras long d'un chromosome.

Bronchiectasies. Dilatations bronchiques anormales permanentes, souvent responsables d'infections bronchiques ou pulmonaires.

Calcium. Élément indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os. Il participe également au contrôle du rythme cardiaque, à la contraction et la relaxation musculaires (par exemple, la couche musculaire de la paroi des artères).

Calcul (rénal). Résultat de la cristallisation de sels minéraux et d'acides en trop forte concentration dans l'urine. En adhérant les uns aux autres, ces cristaux peuvent former un calcul d'une grosseur allant d'un grain de sable à une balle de golf. Les très petits calculs peuvent traverser l'appareil urinaire sans problème, mais les calculs plus gros, en migrant du rein à la vessie, peuvent causer des douleurs intenses ; on parle alors d'une colique néphrétique.

Cathéter. Tube souple et stérile introduit dans un vaisseau sanguin ou une cavité dans le but de prélever ou d'injecter un liquide.

Cellule. Unité de base de tous les organismes vivants. Chez l'homme, les milliards de cellules sont réunies en tissus et en organes. Une cellule est composée de trois éléments principaux : la membrane externe qui l'entoure; le cytoplasme, semi-fluide dans lequel flottent les différents éléments qui assurent son fonctionnement ; le noyau qui contient l'ensemble du patrimoine génétique (ou génome). La cellule se nourrit, produit de l'énergie, échange des informations avec son entourage, se multiplie et meurt au bout d'un certain temps.

Cellules épithéliales. Cellules recouvrant la surface du corps (la peau) et les surfaces des cavités naturelles (bouche, tube digestif, bronches, appareil urinaire,...).

Cellules fœtales amniotiques. Cellules présentes dans le liquide amniotique et provenant de la peau du fœtus.

Cellules germinales. Cellules intervenant dans la fécondation.

Cellules somatiques. Ensemble des cellules d'un être humain à l'exception des cellules germinales.

Centre de procréation médicalement assistée. Equipe pluridisciplinaire clinique et biologique dont le rôle est de permettre d'assurer la naissance d'un enfant.

Cholangiocytes. Cellules épithéliales bordant les canaux biliaires. Comme pour les cellules tubulaires, un cil sort de la membrane de la cellule.

Cholestérol. Variété de matières grasses indispensable au fonctionnement des cellules. Il a deux origines : une partie est naturellement produite par l'organisme et une autre est apportée par l'alimentation. L'excès de cholestérol dans le sang est un facteur de risque de troubles cardiaques.

Choriocentèse. Acte médical visant à prélever les cellules des villosités choriales (le futur placenta) afin soit de vérifier les chromosomes de l'enfant à naître, soit de faire une étude moléculaire du gène impliqué. La choriocentèse est réalisée vers la 10 ou 11^{ème} semaine d'aménorrhée. Elle est prescrite lors d'une consultation spécialisée.

Cil primaire. Antenne de la plupart des cellules de l'organisme comme, par exemple, les cellules tubulaires rénales et les cellules épithéliales des canaux biliaires ou pancréatiques. Leur fonction est de capter des signaux à l'extérieur des cellules pour les transmettre à l'intérieur de ces cellules. De nombreuses protéines sont présentes dans les cils, comme par exemple les polycystines 1 et 2 (impliquées dans les maladies polykystiques rénales, qu'elles soient dominante ou récessive), la néphrocystine (impliquée dans une maladie rénale héréditaire, la néphronophthise) et la polyductine (impliquée dans la polykystose rénale autosomique récessive). Des anomalies de ces protéines peuvent perturber la transmission des signaux, entraînant des anomalies du développement des différents tissus. Ces différentes maladies sont appelées « ciliopathies ».

Code génétique. Ensemble des règles de correspondance permettant la traduction des messages inscrits dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises. A chaque groupe de trois bases consécutives correspond un acide aminé donné et un seul. Le code génétique est universel.

Cœlio-chirurgie. Technique chirurgicale sans large ouverture de la paroi de l'abdomen. Elle combine l'introduction dans la cavité abdominale, par de petites incisions, d'un système optique d'une part et de fins instruments permettant d'effectuer l'acte chirurgical (comme une néphrectomie par exemple) d'autre part.

Cœlioscopie (ou laparoscopie). Visualisation de l'intérieur de l'abdomen grâce à un système optique introduit par une petite incision (et non par une grande ouverture de l'abdomen). Cette méthode d'exploration peut éventuellement être complétée par un acte chirurgical.

Colique néphrétique. Crise douloureuse violente de la région lombaire, due à la dilatation de l'uretère au dessus d'un obstacle comme un caillot ou un calcul.

Collet (d'un anévrisme). Partie de l'anévrisme qui le fait communiquer avec l'artère.

Coloscopie. Examen visuel permettant, par l'intermédiaire d'une sonde, d'étudier la paroi interne du gros intestin afin d'y rechercher des anomalies et d'effectuer éventuellement des prélèvements pour les analyser.

Corticoïdes. Médicaments principalement utilisés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Créatinine. Substance provenant de la destruction normale des cellules musculaires de l'organisme et éliminée par les urines. Sa concentration dans le sang (créatininémie) dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine, ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale.

Cross match. Test réalisé avant transplantation et mettant en présence les lymphocytes (une variété de globules blancs qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme) du donneur et le sérum du receveur. Un cross match positif, traduit par la destruction des lymphocytes du donneur, indique la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur-et contre-indique la transplantation.

Cystite. Inflammation de la vessie, le plus souvent d'origine infectieuse.

Débit de filtration glomérulaire (DFG). Débit de formation de l'urine primitive dans les glomérules. C'est le reflet de la fonction rénale.

Déléters. Nuisibles.

Délétion. Suppression d'un ou de plusieurs nucléotides. Les délétions sont d'importance variable selon leur longueur.

Dénervation sympathique rénale. Destruction des fibres nerveuses sympathiques (c'est-à-dire issues du système nerveux dit sympathique) entourant les artères rénales.

de novo (mutation). Variant pathogène survenant spontanément au cours des divisions cellulaires durant la formation des spermatozoïdes ou des ovules.

Dépendance. Etat consécutif à la prise continue et prolongée de certaines substances, le sujet continuant à les consommer de manière irrépressible et impérieuse.

Diabète. Affection caractérisée par l'augmentation du taux de sucre dans le sang (ou glycémie). On distingue le diabète insulino-dépendant, imposant un traitement par l'insuline, et le diabète non insulino-dépendant, ne nécessitant pas l'administration d'insuline.

Dialyse. Processus de « nettoyage » artificiel des déchets du sang, en cas de dysfonctionnement des reins. C'est l'un des deux traitements de suppléance rénale (l'autre traitement étant la transplantation). La dialyse permet d'éliminer les déchets toxiques qui s'accumulent dans le sang et de maintenir l'équilibre de l'eau et de la composition du sang. Les deux techniques de dialyse sont la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Le passage de l'une à l'autre est possible.

Dialyse péritonéale. Technique de dialyse reposant sur des échanges à travers le péritoine (la membrane semi perméable située dans l'abdomen et tapissant les intestins). Une solution de dialyse (dialysat) est injectée dans l'abdomen grâce un cathéter implanté chirurgicalement plusieurs semaines avant son utilisation et laissé à demeure. Les liquides

et les déchets sont « piégés » dans la solution de dialyse qui est ensuite drainée hors de l'abdomen. La dialyse péritonéale se fait à domicile. Les techniques proposées sont : - la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) nécessitant des échanges manuels quotidiens des « poches » de liquides de dialyse ; - la dialyse péritonéale automatisée (DPA) nécessitant une machine et permettant de réaliser des échanges pendant la nuit (d'où une liberté pendant la journée).

Diaphragme. Muscle respiratoire qui sépare le thorax en haut de l'abdomen en bas.

Dissection d'une artère. Déchirure de la couche interne d'une artère.

Diurèse. Elimination urinaire de l'eau et des déchets.

Diurétiques. Médicaments qui augmentent l'élimination d'eau et de sel par les urines.

Diverticule. Cavité en forme de sac développée aux dépens d'un conduit naturel, comme le tube digestif, en particulier le côlon (ou gros intestin).

Donneur. Personne sur laquelle un prélèvement d'organes et/ou de tissus est effectué en vue d'une greffe.

Doppler. Technique d'imagerie utilisant les ultrasons et permettant d'étudier l'écoulement du sang dans les vaisseaux. Il est le plus souvent couplé à l'échographie.

Echographie. Technique d'imagerie médicale reposant sur l'émission d'un faisceau d'ultrasons par une sonde ; les ultrasons traversent l'organisme et sont renvoyés sous forme d'un écho (c'est le principe du sonar). Le signal est analysé par un système informatique qui transmet une image sur un écran. Les tissus et liquides composant l'organisme ont des propriétés acoustiques différentes qui expliquent l'intensité variable de l'écho réfléchi en fonction du milieu traversé par les ultrasons. C'est une méthode simple, indolore, peu coûteuse, sans danger et permettant d'obtenir un résultat immédiat. Elle permet l'exploration des vaisseaux sanguins et des organes. L'échographie des reins permet d'évaluer la localisation du rein, ses contours et sa taille ainsi que les voies urinaires supérieures (bassinets, partie supérieure de l'uretère). Elle est utilisée sans danger pendant la grossesse.

Education thérapeutique. Ensemble de pratiques visant à permettre à un patient d'acquérir des compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. Les activités peuvent être articulées sur un thème comme le régime alimentaire, l'hémodialyse, la greffe, ou le traitement immunosuppresseur après greffe.

Effet fondateur. Terme employé en génétique quand un variant pathogène est apparu chez un individu (le fondateur) qui l'a transmis à ses descendants au cours des générations suivantes, et que l'on retrouve chez différents patients.

Embolisation. Technique ayant pour but de boucher les artères, par exemple celles qui nourrissent les kystes afin d'obtenir leur effondrement et réduire le volume des reins.

Embryon. Nom donné à un organisme pendant les premiers stades de son développement. Chez l'humain, ce stade dure les huit premières semaines de la grossesse. Au delà, on parle de fœtus.

Enzyme. Protéine dont la fonction est de faciliter et accélérer les réactions biochimiques dans la cellule.

Epididymes. Canaux longs et fins situés le long de chaque testicule. Ils ont pour fonction de stocker les spermatozoïdes nouvellement formés.

Epuration extrarénale. Méthodes utilisées pour remplacer le travail des reins qui ne fonctionnent plus, en filtrant le sang chargé de déchets au travers de membranes, soit

naturelles comme le péritoine utilisé dans la dialyse péritonéale, soit artificielles utilisées dans l'hémodialyse.

Erythropoïétine (EPO). Hormone fabriquée par les reins et stimulant la production des globules rouges (appelés aussi hématies). Le défaut de fabrication de l'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale. L'EPO synthétique ou recombinante humaine, fabriquée par génie génétique, permet de traiter l'anémie.

Essais thérapeutiques de phase I. Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils ont deux objectifs : évaluer la tolérance du médicament ; analyser son devenir dans l'organisme. Il a lieu après l'étude de la molécule sur des cellules, puis chez l'animal.

Essais thérapeutiques de phase II. Essais cliniques effectués sur un petit groupe homogène de patients. L'objectif est de déterminer la dose optimale du médicament en terme d'efficacité. Il a lieu après la phase I.

Essai thérapeutique de phase III. Essais cliniques ayant pour but de comparer chez des patients l'efficacité d'une substance et d'un placebo ou d'un traitement déjà utilisé. Il a lieu après la phase II.

Examen cyto bactériologique des urines. Examen permettant d'étudier les cellules (globules blancs, globules rouges) et d'éventuelles bactéries présentes dans les urines. En cas d'infection urinaire, cet examen permet d'identifier le germe responsable et de guider le traitement antibiotique.

Exome. Partie du génome constituée par les exons, les parties codantes des gènes.

Faux-sens (mutation). Variant pathogène qui touche un exon et conduit à un changement d'acide aminé au niveau de la protéine qui est généralement complète (non tronquée). Il peut conduire à une protéine mal repliée si par exemple, le nouvel acide aminé est très différent de l'acide aminé initial en terme de taille ou de propriété physico-chimique ou si le changement touche un domaine particulier de la protéine. La modification de la structure tridimensionnelle de la protéine peut entraîner une altération de sa fonction, des domaines de liaison avec d'autres protéines devenant inaccessibles.

Fécondation. Fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule.

Fécondation *in vitro*. Technique de procréation médicalement assistée qui consiste à réaliser au laboratoire la formation de l'embryon pour le replacer ensuite dans l'utérus.

Fer. Élément indispensable à la formation de l'hémoglobine. Il permet le transport de l'oxygène dans l'organisme. Un déficit en fer est une cause fréquente d'aggravation de l'anémie.

Fibrose. Remplacement d'un tissu normal ou d'un organe par des constituants ayant perdu les propriétés d'un tissu sain.

Fistule artério-veineuse. Communication entre une artère et une veine superficielle créée chirurgicalement, le plus souvent au niveau de l'avant-bras (en choisissant le bras non dominant). L'intervention permet d'augmenter le débit et la pression du sang dans la veine ce qui provoque sa dilatation, la rendant accessible aux ponctions afin de permettre la dialyse.

Fœtus. Stade de développement d'un organisme, qui succède à l'embryon. Chez l'humain, ce stade dure de la 8^e semaine de la grossesse jusqu'à la naissance.

Formule MDRD (abréviation de Modification of Diet in Renal Disease). Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie, de l'âge et du sexe d'un patient adulte. Elle est exprimée en millilitres par minute.

Formule CDK-EPI. (abréviation de Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaborative).

Estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie, de l'âge et du sexe d'un patient adulte. Elle est exprimée en millilitres par minute.

Fosse iliaque. Partie basse de l'abdomen, en dehors de la région ombilicale.

Gadolinium. Métal utilisé comme agent de contraste dans l'IRM.

Gamma GT (gamma-glutamyl-transférases). Enzymes présents dans le foie, le rein et le pancréas. Elles sont élevées en cas d'obstruction des voies biliaires.

Gène muté. Gène porteur de la mutation. Il est préférable maintenant de dire « porteur du variant pathogène ».

Générique. Médicament copie d'un médicament princeps d'origine chimique. Il est constitué du même principe actif et s'administre par la même voie que le médicament princeps.

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant l'ADN des cellules ou des organismes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas normalement (l'érythropoïétine, par exemple).

Génome. Ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce codée par l'ADN.

Glucose. Source d'énergie pour tous les organes, notamment le cerveau. Le taux sanguin ou glycémie est régulé par plusieurs hormones, dont l'insuline.

Goutte. Inflammation aiguë d'une articulation (le plus souvent le gros orteil) qui devient rouge, chaude et douloureuse, à cause des dépôts de sels d'acide urique.

Greffe. Remplacement, au moyen d'un acte chirurgical, d'un élément du corps humain qui ne fonctionne plus, par un élément du corps humain qui fonctionne correctement.

Greffon. Élément du corps humain qui doit être ou est greffé : un organe, un tissu ou encore des cellules.

Hématurie. Présence de sang dans les urines. L'hématurie peut être visible (hématurie macroscopique) ou non visible (hématurie microscopique) n'étant alors détectée que par un examen des urines.

Hémodialyse. Technique de dialyse utilisant un dispositif (dialyseur) constitué d'une membrane séparant un compartiment sanguin et un compartiment de liquide de dialyse, et dans lesquels les deux liquides circulent à contre-courant. Les propriétés de la membrane autorisent les échanges entre le sang du patient et liquide de dialyse. Le dispositif doit être stérile et à usage unique. La technique nécessite d'avoir un abord au sang. Le sang est transporté jusqu'au dialyseur, puis après épuration, est restitué au patient. Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent alors quatre heures au minimum. D'autres modalités peuvent être proposées. L'hémodialyse peut être effectuée dans un centre de dialyse en milieu hospitalier, dans une clinique à l'extérieur de l'hôpital, dans un centre où le patient se traite lui-même (avec l'aide du personnel) ou à domicile.

Hémoglobine. Protéine présente à l'intérieur des globules rouges et dont la principale fonction est le transport de l'oxygène. L'hémoglobine est riche en fer. Le manque d'hémoglobine a pour conséquence de baisser l'apport d'oxygène dans les différents tissus de l'organisme.

Hépatite virale B. Maladie inflammatoire du foie due à un virus, le virus de l'hépatite B. Ce virus se transmet principalement par voie sexuelle ou sanguine. C'est une maladie sévère qui peut évoluer en infection chronique. Il existe un vaccin.

Hépatite virale C. Maladie inflammatoire du foie due à un virus, le virus de l'hépatite C. Ce virus se transmet par voie sexuelle ou sanguine. C'est une maladie sévère qui peut évoluer en infection chronique. Il n'existe pas de vaccin, mais un traitement récemment mis au point permet désormais de l'éradiquer.

Hernie. Anomalie de la paroi de l'abdomen entraînant le passage d'organes normalement situés à l'intérieur de l'abdomen.

Hormone. Molécule produite par un organe spécialisé et qui, transportée par le sang, va agir sur un organe ou un tissu situé à distance.

Hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH). Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes (situées au niveau du cou). Son effet est de diminuer l'excrétion dans les urines du calcium et d'augmenter l'excrétion de phosphore. Dans l'insuffisance rénale chronique, les glandes parathyroïdes secrètent plus de parathormone qui mobilise le calcium à partir des os. Ce phénomène est responsable de la fragilité osseuse observée chez les patients en insuffisance rénale.

Hyperglycémie. Concentration en sucre dans le sang anormalement élevée.

Hyperéchogènes (reins). Reins, qui renvoyant plus fortement l'onde d ultrasons, apparaissent « blancs », plus brillants sur l'écran d'échographie.

Hypoglycémie. Concentration en sucres dans le sang anormalement basse.

Hypertension portale. Augmentation de la pression qui s'exerce dans la veine porte, la veine irriguant le foie. Elle est responsable d'hémorragies digestives.

Immunosuppresseurs. Médicaments capables de diminuer ou de supprimer les réponses naturelles du système immunitaire, c'est-à-dire sa capacité à rejeter tout antigène reconnu comme étranger. Ils sont utilisés chez tout patient transplanté afin d'éviter un rejet d'organe ainsi que dans le traitement de certaines maladies immunologiques.

Inflammation. Ensemble des phénomènes réactionnels déclenchés, dans un organisme vivant, par un agent pathogène.

Insertion. Addition d'un ou plusieurs nucléotides à la séquence normale d'un gène.

Insuffisance rénale. Perte de la fonction rénale.

Insuffisance rénale chronique. Perte lente et progressive des fonctions rénales.

Insuffisance rénale terminale. Perte irréversible des fonctions rénales nécessitant le recours à une suppléance (dialyse ou transplantation), car le rein ne fait plus face aux besoins de l'organisme.

IRM (Imagerie par résonance magnétique). Technique d'imagerie médicale qui exploite les propriétés magnétiques des noyaux de l'atome d'hydrogène, abondants dans l'eau contenue dans le corps humain. En présence d'un champ magnétique, ces noyaux absorbent l'énergie délivrée par une onde radio. Les tissus vivants restituent l'énergie sous forme d'un signal qui est enregistré. Un traitement par ordinateur permet de faire la synthèse de tous les signaux recueillis et de construire une image. Ce n'est pas un examen invasif et il n'y a pas d'exposition à des rayons X.

Ischémie. Diminution de l'apport sanguin dans un organe.

Laparoscopie. Voir cœlioscopie

Liquide amniotique. Liquide dans lequel baigne le fœtus pendant toute la grossesse. Il contient de l'eau, des déchets provenant de la digestion du fœtus et des cellules provenant de sa peau. L'urine du fœtus constitue une partie importante de ce liquide. La diminution de liquide amniotique (sans cause obstétricale) correspond à une insuffisance rénale généralement létale. La fonction rénale du fœtus peut être cependant être altérée alors que le volume de liquide est normal.

Lithotritie. Technique thérapeutique permettant de casser les calculs urinaires à l'aide d'un appareil qui envoie des ondes de choc. Les fragments s'éliminent ensuite par les voies urinaires naturelles (vessie, urètre).

Lymphocytes. Variété de globules blancs dont il existe deux types, les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Moelle osseuse. Tissu situé au centre des os et produisant la majeure partie des différentes cellules du sang : les globules rouges (qu'on appelle aussi hématies), les globules blancs (qu'on appelle aussi leucocytes) et les plaquettes.

Mutagènes (agents) . Composés chimiques ou radiations susceptibles de provoquer des mutations de l'ADN.

Myorelaxant (médicament). Qui a pour effet de décontracter les muscles.

Néphrectomie. Ablation de la totalité ou d'une partie du rein.

Non tronquante (mutation). Variant pathogène qui conduit à une protéine complète. Cependant des changements d'acides aminés peuvent modifier sa fonctionnalité.

Noyau. Centre de commande de la cellule. Il est entouré d'une membrane et contient l'ADN sous forme de chromosomes.

Nucléotide. Unité élémentaire de l'ADN, formée de l'union d'un sucre, de phosphate et d'une base.

Œdème. Gonflement dû à la présence anormale de liquide dans l'organisme.

Ostéodystrophie. Remaniements anormaux des os responsables de douleurs, voire de déformation osseuse.

Palpables (reins). Perçus avec les mains. Normalement, les reins, organes profonds, ne sont pas perçus par les mains.

Pancréatite. Inflammation du pancréas.

Parathormone. Voir hormone parathyroïdienne.

Pénétrance. Proportion des individus qui, porteurs de l'anomalie génétique, responsable d'une maladie, développent cette maladie. Elle est dite complète si tous les porteurs sont malades ; une pénétrance incomplète signifie que certains porteurs de l'anomalie ne l'exprimeront pas.

Péritoine. Membrane semi-perméable tapissant les intestins, composée de deux feuillets, l'un tapissant la cavité abdominale, l'autre au contact direct des organes.

Péritonite. Infection sévère due à des bactéries provenant d'une suppuration ou perforation du tube digestif.

PET scan. Technique d'imagerie médicale associant le scanner à la Positron Emission Tomography (PET) ou Tomographie par Emission de Positrons (TEP en français). Cet examen fournit des informations sur le fonctionnement des tissus normaux et anormaux grâce aux émissions de positrons provenant de la dégradation d'un produit radioactif injecté préalablement.

Phosphatases alcalines. Enzymes présentes dans le foie et l'os. Elles jouent un rôle essentiel dans la calcification des os. Une élévation anormale se produit par exemple lors d'obstacles à l'évacuation de la bile.

Phosphore. Élément indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os.

Placebo. Préparation dépourvue de principe actif, et utilisée à la place d'un médicament dans un essai clinique.

Placenta. Organe reliant le fœtus et la mère au niveau de l'utérus, et permettant les échanges entre eux.

Plexus cœliaque. Groupement de ganglions nerveux, situé dans l'abdomen, d'où partent les nerfs innervant les organes abdominaux.

Ponction aspiration (d'un kyste). Ponction permettant d'aspirer le liquide qu'il contient. Puis mise en place d'un système (un drain) destiné à éviter la reconstitution ce liquide.

Ponction-sclérose (d'un kyste). Ponction d'un kyste à travers la peau permettant d'aspirer le liquide qu'il contient. Pour éviter la récurrence du kyste, le radiologue injecte ensuite une substance sclérosante (alcool le plus souvent) qui empêche la sécrétion de liquide par la paroi du kyste.

Potassium. Élément indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cœur, l'excitabilité des cellules nerveuses et la contraction des muscles.

Procréation médicalement assistée. Ensemble de pratiques cliniques et biologiques où la médecine intervient plus ou moins directement dans la procréation.

Produit de contraste. Médicament injecté pour augmenter la visualisation des organes peu contrastés qu'il serait difficile de distinguer des tissus voisins. Pour l'imagerie par rayons X (radiographie, scanner), on utilise des produits iodés. Ils peuvent être toxiques pour les reins, d'où un risque accru d'une insuffisance rénale préexistante ; une hydratation par perfusion permet de pallier cette toxicité. Pour l'IRM, on utilise le gadolinium, mais avec précautions s'il y a une insuffisance rénale sévère.

Prolifération cellulaire. Multiplication rapide et abondante des cellules.

Protéines. Molécules complexes et variées (peut-être 100.000 différentes dans l'organisme humain). Chacune est composée d'une chaîne d'acides aminés. Elles interviennent dans la structure ou dans le fonctionnement des cellules et de l'organisme. Elles assurent l'essentiel des fonctions de la cellule et peuvent être considérées comme des machines-outils qui font fonctionner l'organisme. Chaque protéine a une fonction qui lui est propre. On les retrouve sous différentes formes : enzymes, hormones, récepteurs, anticorps. Chacune est fabriquée par la cellule à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise. Les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Protéines alimentaires. D'origine animale (viande, poissons, fromages et œufs) ou d'origine végétale (céréales comme le blé, riz, maïs, légumineuses comme le soja, les lentilles, noix et graines). Elles fournissent des déchets comme l'urée et le phosphore éliminés par le rein.

Protéinurie. Présence de protéines dans l'urine en quantité supérieure à la normale.

Pyélonéphrite aiguë. Infection et inflammation (habituellement due à des bactéries) de la partie haute de l'appareil urinaire (le bassinet et le rein).

Radiologues interventionnels. Radiologues utilisant un ensemble de techniques guidées par des moyens d'imagerie dans le but de soigner et non plus de porter seulement un diagnostic. La radiologie interventionnelle représente une alternative aux traitements chirurgicaux. Elle s'est spécialement développée pour traiter les maladies des vaisseaux sanguins.

Récepteur. Protéine généralement située à la surface d'une cellule et dont le rôle est de recevoir un message spécifique émis par une autre cellule, puis de convertir ce message en un signal. Ce signal a des effets moléculaires variés et peut entraîner des changements de la cellule. On connaît de nombreux récepteurs par cellule, de natures différentes, adaptées aux messages qu'ils reçoivent. On peut comparer un récepteur à une serrure et les substances qui agissent par leur intermédiaire à des clés.

Récepteur V2 de la vasopressine. La vasopressine est une hormone produite dans le cerveau. Son rôle principal est de diminuer le volume des urines par réabsorption de l'eau au niveau du rein. Elle exerce ses effets par l'intermédiaire de récepteurs. C'est le

récepteur V2 (l'un des trois récepteurs) présent sur les tubes, qui est responsable de la réabsorption de l'eau au niveau du tube collecteur.

Receveur. Personne qui bénéficie d'une greffe.

Reflux gastro-œsophagien. Remontée du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage.

Rejet de greffe. Réaction immunitaire normale provoquée par l'introduction dans l'organisme d'un organe qui n'a pas le même système HLA et qui est immédiatement perçu comme une agression. Cette réaction peut aboutir à la destruction du greffon en l'absence de traitement approprié. Le rejet est un risque permanent. Il doit être contrôlé par des médicaments immunosuppresseurs pris tant que la greffe fonctionne.

Rénine. Hormone fabriquée par le rein, qui aide à réguler le volume en eau de l'organisme et la pression artérielle.

Repliée (protéine). Conformation tridimensionnelle caractéristique que prend la protéine pour exercer ses fonctions normales. Si un variant pathogène modifie la structure 3D de la protéine, il est possible que la protéine ne soit pas complètement fonctionnelle, des domaines de liaison avec d'autres protéines étant devenus inaccessibles.

Scanner (ou tomодensitométrie) (le mot scanner est seul utilisé dans le livret). Méthode d'imagerie médicale qui utilise des rayons X pour visualiser un organe par coupes. Cette technique permet de mesurer l'absorption des rayonnements selon le milieu traversé. Les informations recueillies sont traitées par ordinateur et reconstituent la partie du corps par tranches de quelques millimètres. Un examen approfondi des images obtenues est nécessaire. Généralement, un produit de contraste (à base d'iode) est utilisé pour améliorer la qualité des images. Les doses de rayons X utilisées sont faibles, mais il est nécessaire de prendre des précautions, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte.

Septicémie. Infection généralisée, due à des bactéries, qui se propage dans l'organisme par voie sanguine à partir d'un foyer infectieux initial.

Séquençage. Détermination de l'enchaînement des nucléotides sur l'ADN. Plusieurs méthodes ont été développées. La mise au point d'appareils de plus en plus performants a conduit au décryptage du génome humain à la fin des années 2000.

Séquençage haut débit (aussi appelée NGS pour next-generation sequencing). Apparue ces dernières années, cette nouvelle génération de séquenceurs permet de séquencer en routine les génomes entiers ou leurs régions codantes (les exomes), et ce pour un prix de revient de plus en plus faible.

Sodium. Élément qui régule les mouvements d'eau à travers les cellules et les tissus. Il joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle.

Sonde JJ. Sonde dite en "double J" à cause de la forme recourbée de ses extrémités. Elle est placée entre le rein et la vessie afin de permettre à l'urine de s'écouler librement.

Souffle cardiaque. Bruit anormal et supplémentaire que l'on entend à l'auscultation du cœur.

Spermogramme. Examen biologique des différents constituants du sperme, permettant l'évaluation de la fertilité masculine.

Spines. Éléments métalliques en forme de ressorts utilisés dans le traitement endovasculaire (c'est-à-dire non chirurgical) d'un anévrisme. Ces spines, introduites dans une artère, vont se déployer à l'intérieur d'un anévrisme et l'obturer.

Syndrome. Association de plusieurs signes cliniques reliés par un lien de cause et une même origine.

Système HLA (Human leucocyte antigen ou antigène leucocytaire humain). Système permettant à l'organisme de reconnaître « ce qui est soi » et « ce qui n'est pas soi ». Il regroupe des protéines présentes sur toutes les cellules de l'organisme (sauf les globules rouges), et spécifiques de l'identité de chaque individu. Ces protéines sont codées par un groupe de gènes. Les principaux gènes sont HLA-A, HLA-B, HLA-C (classe I) et HLA-DR, HLA-DQ, et HLA-DP (classe II); ils sont tous situés sur le chromosome 6. Pour chacun d'eux, on connaît de nombreux allèles. Ce système joue un rôle fondamental dans la tolérance à une greffe : il est à l'origine d'une réaction immunologique conduisant au rejet de l'organe greffé, en l'absence de traitement immunosuppresseur.

Système immunitaire. Système de défense qui protège l'organisme contre tout élément étranger (bactéries, virus) ou anormal (cellules cancéreuses).

Thérapie génique. Stratégie thérapeutique qui utilise les gènes comme médicaments pour traiter certaines maladies génétiques. Elle consiste à transférer le gène normal dans les cellules pour remplacer le gène défectueux.

Tissu. Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisées dans une même fonction. Un organe est généralement composé de plusieurs tissus.

Tolérance (médicament). Capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration d'un médicament.

Transplantation. Transfert d'un organe (le rein ou le foie par exemple) ou d'un fragment d'organe d'un individu à un autre.

Tronquante (mutation). Variant pathogène qui conduit à une protéine incomplète. Plusieurs mécanismes peuvent être à son origine. Il peut s'agir d'une mutation : 1. faux sens particulière, car induisant un codon stop (un ensemble de trois bases qui indique à la machinerie de la cellule la fin de la traduction de l'ADN en protéine) qui est anormalement situé ; 2. caractérisée par une délétion (perte d'un ou de plusieurs nucléotides) qui conduit à une protéine avec des acides aminés manquants ; 3. se produisant sur une position de l'ADN impliquée dans l'épissage (c'est-à-dire l'élimination des introns) ce qui conduit à la perte d'un exon qui aurait dû être normalement exprimé.

Trophoblaste. Tissu présent au tout début du développement de l'embryon et qui deviendra le placenta.

Urée. Déchet provenant de la dégradation des protéines. En cas de défaillance des reins, le taux d'urée dans le sang augmente.

Valves cardiaques. Structures élastiques séparant les différentes cavités du cœur et empêchant le reflux de sang d'une cavité dans l'autre. En position fermée, les valves empêchent le sang de refluer dans le mauvais sens. Au passage du sang, les valves s'écartent dans le sens du courant. Puis elles tentent à rapprocher l'une de l'autre de manière à éviter un reflux. L'examen de choix pour l'exploration est l'échocardiographie couplée au doppler permettant d'étudier la vitesse du sang dans les cavités cardiaques.

Valve mitrale. Structure élastique qui sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche et empêchant le sang de refluer dans le mauvais sens. Le sang repart du ventricule gauche dans l'aorte.

Variant (identification). Détermination du type de variation de séquence chez un patient. Certains variants ont un effet pathogène hautement probable (mutation était le terme couramment utilisé jusqu'à présent) alors que pour d'autres la conclusion peut être plus difficile. Deux situations sont possibles : la variation de séquence a déjà été décrite au préalable, ou non. L'information est obtenue par la consultation de bases de données dédiées spécifiquement à un gène donné (appelées « locus-spécifiques») et mises à jour par des spécialistes travaillant sur le gène concerné. Si la variation de séquence a été

rapportée, les informations disponibles permettent de savoir si elle a un caractère délétère déjà confirmé au préalable chez d'autres patients, ou au contraire si elle a été identifiée sans effets pathologiques dans la population générale (ce qu'on appelait polymorphisme). La situation est plus difficile pour les variations de séquence non rapportées. La conclusion sur le caractère délétère ou non doit prendre en compte différents éléments : type du variant, étude de sa répartition à l'intérieur de la famille, recherche dans une population de témoins sains. Il peut être nécessaire de recourir à des tests fonctionnels. Une progression importante a été possible grâce au développement d'outils bioinformatiques, permettant la modélisation et la prédiction de l'effet fonctionnel de variations de séquences. Ces outils deviennent de plus en plus performants, et apportent dorénavant une aide importante, voire incontournable, dans l'interprétation des données.

Variant (nomenclature). Nomenclature officielle internationale établie par la « Human Genome Variation Society » (www.hgvs.org/mutnomen) afin d'exprimer toutes les variations génétiques identifiées.

Varices œsophagiennes. Dilatations anormales des veines de la partie inférieure de l'œsophage.

Vasopressine. Hormone antidiurétique favorisant la réabsorption de l'eau.

Vésicules séminales. Deux petites glandes situées au dessus de la prostate. Elles secrètent un liquide entrant dans la composition du sperme.

Vitamine D. Vitamine indispensable au bon développement et au fonctionnement normal des os et des dents. Une partie est apportée par l'alimentation et l'autre est formée par la peau sous l'action des rayons solaires. Le rein la transforme en forme active.

Voies biliaires. Canaux qui collectent la bile sécrétée par le foie.

ASSOCIATION POUR L'INFORMATION ET LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES

Créée en 1988, régie par la loi de 1901, reconnue d'utilité publique en 2007

Association habilitée à représenter les patients auprès des Établissements de Santé
Composée de bénévoles animés par des valeurs d'écoute, de solidarité et d'espoir : chacun combat sa maladie et aussi celles dont souffrent les autres afin d'unir leurs forces contre toutes les maladies.

Ses objectifs

- Informer les patients sur tous les sujets afférents aux maladies rénales génétiques.
- Les aider dans le parcours du combattant lorsque survient la maladie.
- Soutenir la recherche médicale sur ces maladies.

Ses actions en faveur des patients

Information

Journées annuelles, Ateliers par maladie, Réunions spécifiques par maladie,
Conférences internationales (Syndrome d'Alport, Syndrome hémolytique et
urémique atypique, Cystinose).

Journal Néphrogène, Infolettre, page Facebook, site (www.airg-france.fr)

Livrets par maladie.

Aide au patient

Permanence, un lieu d'écoute et de réconfort (airg.permanence@orange.fr)

Présence dans les hôpitaux.

Dialogue entre les patients et les médecins.

Collaboration avec les centres de référence des maladies rares et le réseau
national des maladies rénales rares de l'enfant et de l'adulte (ORKID).

Participation à la Semaine du Rein.

Soutien à la recherche

Plus d'un million d'euros attribués en 8 ans pour aider la Recherche médicale sur
les maladies rénales génétiques.

Deux appels d'offres en 2015 (40000 € pour la polykystose autosomique dominante, 40000 € pour les maladies rénales génétiques).
Un appel d'offres international en 2016 (150.000 € pour le syndrome d'Alport).

Promotion du don d'organes, notamment de son vivant

Concertation avec les médecins

Le Conseil scientifique, rassemblant néphrologues et généticiens, oriente l'action scientifique et anime les réunions de patients.

Action régionale

Délégués et Correspondants, Antennes de l'AIRG-France et également Adhérents actifs mettant tous leur bonne volonté et leurs idées au service de l'Association.

Action internationale

Diffusion de son message en Europe et au Maghreb en aidant à la création d'AIRG-sœurs, AIRG-España, AIRG-Suisse, AIRG-Belgique et AIRG-Maroc.
Création de la Fédération des maladies rares, la FEDERG.

SOUTENEZ SON ACTION EN ADHÉRANT

Association AIRG-France - BP 78

75261 Paris Cedex 06

01 53 10 89 98 - www.airg-france.fr

BULLETIN D'ADHÉSION

Pour soutenir les efforts de l'AIRG-France dans son action d'aide, d'information aux malades et de soutien à la recherche sur les maladies rénales génétique (MRG).

Je demande ou renouvelle mon adhésion en tant que :

Membre actif (cotisation à partir de 30 €)	:..... €
Membre Bienfaiteur (cotisation à partir de 100 €)	:..... €
Membre Donateur (montant libre)	
pour l'AIRG-France	:..... €
pour la Recherche médicale	:..... €
pour une Maladie particulière	:..... €

Don ponctuel et occasionnel

pour l'AIRG-France	:..... €
pour la Recherche médicale	:..... €
pour une Maladie particulière	:..... €

MES COORDONNÉES

Nom : Prénom :
 Adresse :
 Code postal : Ville :
 Email :
 Téléphone :
 Date : Signature

Ci-joint mon règlement de €.

Chèques à libeller à l'ordre de l'AIRG-France

A renvoyer complété à :

AIRG-France BP 78

75261 Paris Cedex 06

**Les contribuables particuliers bénéficient
 d'une déduction fiscale égale à 66 % du montant de leurs dons**

(article 200) du code général des impôts).

Ainsi un don de 100 € ne coûtera au donateur que 34 €.

Pour les entreprises la déduction est de 60 % (article 238bis du code général des impôts).

Le conseil d'administration

BUREAU

Présidente

Sandra Sarthou

Trésorier

Jean-Pierre Schiltz

Secrétaire

Michel Laurent

ADMINISTRATEURS

Catherine Cabantous

Aquitaine

François Couppey

Languedoc - Roussillon

Catherine Jagu

Centre

Laetitia Lepoix

Ile de France

Nicolas Mullier

Nord - Pas de Calais

Nicole Patin-Raybaud

Midi Pyrénées

Roger Pierré

Ile de France

Daniel Renault

Délégué FEDERG

Michel Rocheteau

Ile de France

Dominique Rousiot

Ile de France

Valérie Slama

Bouches du Rhône

Carmen Valenzuela-Blanca

Ile de France

Contact : airg.permanence@orange.fr

En 2009, l'AIRG-France a obtenu les distinctions suivantes



Médaille Jean Hamburger
de la Société de Néphrologie



Médaille d'or
de l'Académie de Médecine

Le Conseil scientifique

PRÉSIDENT

Pr Dominique Chauveau Hôpital Rangueil-CHU de Toulouse

PRÉSIDENT D'HONNEUR

Pr Jean-Pierre Grünfeld Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris

MEMBRES

Pr Eric Alamartine Hôpital Nord-CHU de Saint Etienne-
Imagine, Institut des Maladies génétiques, Paris
Pr Corinne Antignac Hôpital Femme Mère Enfant-CHU de Lyon
Dr Aurélia Bertholet-Thomas Hôpital Femme Mère Enfant-CHU de Lyon
Pr Pierre Cochat Groupe hospitalier Pellegrin-CHU de Bordeaux
Pr Christian Combe Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris
Pr. Georges Deschênes Hôpital civil-CHU de Strasbourg
Pr Thierry Hannedouche Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Dr Laurence Heidet Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Pr Dominique Joly Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Pr Bertrand Knebelmann Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris
Pr Chantal Loirat Agence de la biomédecine, Paris
Pr Patrick Niaudet Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
Pr Yves Pirson Hôpital Maison Blanche-CHU de Reims
Dr Philippe Rieu Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, Paris
Dr Rémi Salomon Hôpital de la Timone-CHU de Marseille
Pr Michel Tsimaratos Centre hospitalier de Valenciennes
Dr Philippe Vanhille

ÉDITIONS AIRG-France
Livrets déjà parus

LE SYNDROME D'ALPORT
(Seconde édition)

-

LA CYSTINOSE
(Seconde édition)

-

LA MALADIE DE FABRY

-

LA NÉPHRONOPHTISE

-

LA NÉPHROPATHIE A IgA

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE
AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

-

LA CYSTINURIE

-

HYPEROXALURIES PRIMITIVES



AIRG
France

Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques

www.airg-france.fr

L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a trois missions principales :

Informer sur les maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients ainsi que sur le don d'organes et la greffe rénale.

Aider les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien réciproque.

Soutenir la recherche visant à comprendre les causes des maladies rénales génétiques et à lutter contre leurs conséquences.

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante et aux parents d'enfants atteints. Il détaille les aspects cliniques de la maladie, ses conséquences sur les reins et sur l'ensemble de l'organisme et explique les particularités de sa transmission héréditaire. Il précise aussi les mécanismes qui contribuent à la formation, puis à la croissance des kystes caractéristiques de la maladie. Il souligne la nécessité d'une prise en charge médicale précoce. Dans cette troisième édition, une large place est faite aux différents essais thérapeutiques destinés à s'opposer à la croissance des kystes, essais par conséquent porteurs d'espoir.

Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.