

SECONDE ÉDITION

Un livret pour les patients et leurs familles



www.airg-france.org

Certaines références dans le texte concernant les noms de médicaments et l'encadrement juridique (transplantation d'organes, tests génétiques, diagnostics prénatal et préimplantatoire) sont propres à la France.

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

Vous pouvez commander ce livret à l'adresse suivante :

Association AIRG-France BP 78 75261 Paris cedex 06

Tel: 01 53 10 89 98

ou le commander en ligne : www.airg-France.org

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris Imprimé en France par l'imprimerie Grangé, 64000 Pau.

Dépot légal : mars 2010.

e livret est conçu pour informer et aider au mieux les patients atteints de Polykystose Rénale Autosomique Dominante (en abrégé, PKD dans ce livret) 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. Enfin une large place est faite aux différents traitements opposables à la maladie.

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 médecins médecin référent bien sûr, et néphrologue ; certaines manifestations de la maladie étant 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 les 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 dépouillée de termes trop spécialisés pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardus 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.

1. Les mots techniques marqués d'un astérisque sont expliqués dans le lexique à la fin du livret.

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 l'ensemble du monde francophone, ou au-delà.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche dans les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité cette seconde édition du livret Polykystose Rénale Autosomique Dominante et assure sa diffusion, milite depuis 20 ans pour diffuser les savoirs et favoriser la solidarité auprès des patients et le soutien à la recherche dans les maladies rénales génétiques.

Bonne lecture

Les auteurs

Catherine Bonaiti Génétique épidémiologique et structure des

populations humaines, Unité Inserm 535. Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

Matthias Büchler Service de Néphrologie et Immunologie

CLINIQUE. CHU-HÔPITAL BRETONNEAU,

Tours, France

Dominique Chauveau Service de Néphrologie et Immunologie

CLINIQUE. CHU- HÔPITAL RANGUEIL,

Toulouse, France

Claude Ferec Génétique moléculaire et génétique

épidémiologique, Unité Inserm 613. Laboratoire de génétique moléculaire. CHU-Hôpital Morvan, Brest, France

Marie-France Gagnadoux Service de Néphrologie pédiatrique. CHU-

HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS, FRANCE

Laurence Heidet Centre de références Marhea (Maladies rénales

HÉRÉDITAIRES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE). CHU-HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS, FRANCE

Dominique Joly Service de Néphrologie Adulte. CHU-

HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS, FRANCE

MICHELINE LEVY COURBEVOIE, 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 Lévy

# S O M M A I R E

QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES SUR LES REINS Le rein normal	7
QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE Les chromosomes Les gènes Les protéines, produits des gènes La variabilité de l'ADN La transmission des maladies dans les familles	13
QU'EST-CE QUE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (PKD) ? Les kystes des reins L'atteinte des organes autres que les reins La transmission Les gènes et leurs protéines Sa fréquence	25
QUAND ET COMMENT DÉPISTER LA PKD ? Circonstances de découverte A quel âge les kystes sont-ils découverts ? Comment dépister les kystes ? A quel âge faut-il faire une échographie ? Quels sont les avantages et les inconvénients du dépistage ? Et le diagnostic génétique ?	35
L'ATTEINTE RÉNALE  Le développement et la croissance des kystes rénaux  L'analyse des urines  Les douleurs  L'hématurie  Les calculs (ou lithiase)  L'infection urinaire	47

Le cancer du rein L'hypertension artérielle L'insuffisance rénale	
L'ATTEINTE DES ORGANES AUTRES QUE LES REINS DANS LA PKD Les complications hépatiques Les complications cardiaques Les complications thoraciques Les anévrismes des artères du cerveau Les autres atteintes	65
PRISE EN CHARGE, SURVEILLANCE, TRAITEMENTS ET MODE DE VIE  Que savoir et que faire en cas de complication aiguë ?  J'ai une douleur abdominale. Que faire ?  J'ai de la fièvre. Que faire ?  Vivre avec la PKD  Les kystes sont connus, la pression artérielle est normale  Il existe une hypertension artérielle, la fonction des reins 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 et j'ignore si j'ai des kystes  La grossesse	79
DIALYSE ET TRANSPLANTATION  La dialyse  La transplantation ou greffe rénale  La transplantation du foie  La grossesse après transplantation rénale	103
LA PKD CHEZ L'ENFANT  La PKD est découverte chez un enfant  Cet enfant présente des manifestations rénales  Cet enfant ne présente aucune manifestion rénale	117

La PKD est découverte chez un fœtus La PKD est connue dans la famille La PKD n'est pas connue 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 Comment se forment les kystes rénaux ? Les théories sur la formation des kystes Le développement de nouveaux traitements Une cible de traitement « directe » Les cibles de traitement « indirectes » Perspectives	127
LES AUTRES MALADIES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES À DES KYSTES MULTIPLES DES DEUX REINS Polykystose rénale autosomique récessive Sclérose tubéreuse de Bourneville Maladie de von Hippel Lindau Anomalies du facteur HNF-1ß Syndrome oro-facio-digital de type I	141
ANNEXES Le système rénine-angiotensine et ses bloqueurs Les essais thérapeutiques L'encadrement juridique de la transplantation en France Le conseil génétique L'encadrement juridique des tests génétiques en France Les tests génétiques en accès libre sur Internet Le diagnostic prénatal en pratique Le diagnostic préimplantatoire en pratique L'encadrement juridique des diagnostics prénatal et préimplantatoire en France	147
LEXIQUE	161
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	177

# QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES SUR LES REINS

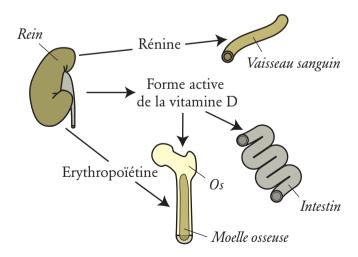
#### Le rein normal

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

#### Quelles sont leurs fonctions?

Les reins assurent trois fonctions importantes dans l'organisme :

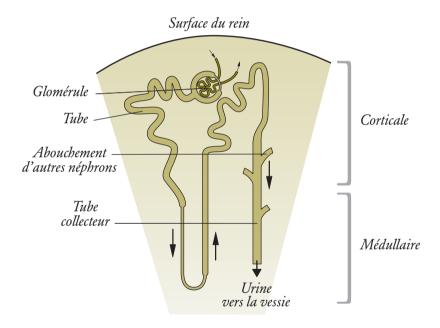
- 1 Une fonction essentielle est l'élimination de divers déchets, dont l'organisme veut se débarrasser : urée\*, créatinine\*, acide\* urique principalement.
- 2 Les reins maintiennent l'équilibre de la composition de l'organisme en contrôlant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en 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 la solidité des os.



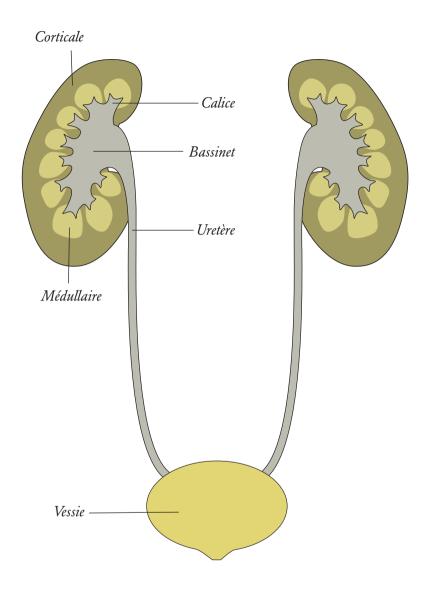
#### Ouelle est la structure des reins?

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 Henlé, 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 corticale). Le tube qui lui fait suite a un long trajet, d'abord dans la corticale près du glomérule, puis dans la zone interne du rein (ou médullaire), en épingle à cheveux, avant de revenir dans la corticale et s'aboucher dans le tube collecteur.



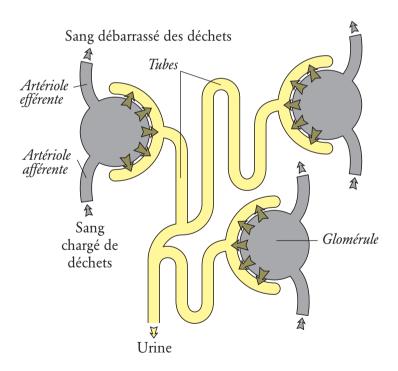
Les tubes des différents néphrons convergent vers des tubes collecteurs qui s'ouvrent dans les cavités urinaires des reins : calices et bassinet. L'urine s'écoule ensuite dans l'uretère, conduit qui relie le rein à la vessie.

#### Quelles sont leurs fonctions?

Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

#### Première étape.

Ce sont les glomérules qui filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive. Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins contenus dans un espace limité par une capsule (la capsule de Bowman). Comme le montre le schéma ci-dessous, le sang chargé de déchets 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 sanguins. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole efférente, par où sort le sang débarrassé de ses déchets.



Les flèches (celles qui sortent du glomérule vers le tube) symbolisent la formation de l'urine primitive. La sang chargé de déchets est filtré au niveau des glomérules. L'urine primitive s'écoule ensuite dans le tube.

#### 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 de 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.

# 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.

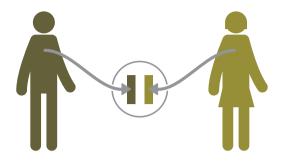
### Les chromosomes

#### 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-àdire 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 et identiques dans les deux sexes. La 23° 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.

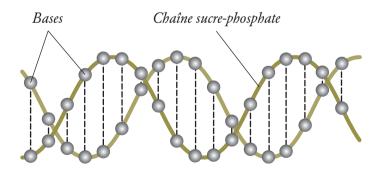
Les noyaux des cellules reproductrices sont les seuls dans l'organisme à posséder un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes : ils contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents, c'est-àdire deux fois 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) sur lesquels se branchent des éléments azotés, nommés bases\*. Ces bases, qui sont au nombre de quatre sur la molécule d'ADN, s'y succèdent en ordre précis.



L'ADN est disposé en deux brins se faisant face et enroulés en hélice ; les barreaux de l'hélice sont constitués d'associations deux à deux des bases azotées.

# Les gènes

#### Qu'est-ce qu'un gène?

Le gène est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. 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. Chaque gène est porteur d'informations, c'est-à-dire d'instructions lui permettant de diriger la fabrication de protéines\*. A chaque fois qu'une cellule se divise, l'information nécessaire à la formation de la protéine est reproduite intégralement, chacune des deux cellules contenant l'information qui était dans la cellule de départ.

On estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 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 (c'est la partie «codante » de l'ADN), séparés par des segments dont on connaît encore mal la fonction (partie «non codante »).

#### Comment se transmettent les gènes ?

Les gènes sont transmis par les gamètes d'une génération à l'autre.

# Les protéines, produits des gènes

### Qu'est-ce qu'une protéine?

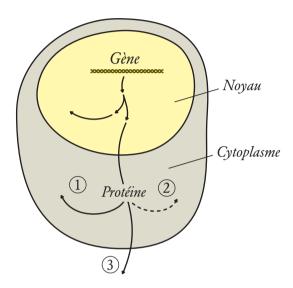
Les protéines peuvent être considérées comme les ouvriers des cellules : indispensables à leur structure, leur développement et leur fonctionnement. Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule 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.

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

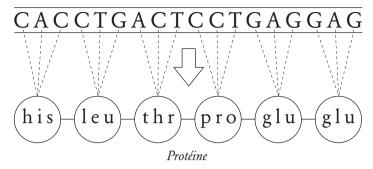
Le gène, présent dans le noyau de la cellule, gouverne la fabrication de la protéine dans le cytoplasme de la cellule. C'est un processus extrêmement complexe, se déroulant en plusieurs étapes et régulé à plusieurs niveaux.



La «fabrication » de la protéine par le gène passe par de nombreuses étapes dans le noyau. Dans le cytoplasme, la protéine peut être stockée (situation n°1), dégradée (situation n°2), exportée en dehors de la cellule (situation n°3).

Les généticiens ont découvert l'ensemble des règles de correspondance permettant au message génétique d'être traduit par une cellule. A chaque séquence de trois bases consécutives correspond un acide aminé donné et un seul. C'est ce «code\* génétique » qui permet la traduction des messages codés dans le génome\* en protéines ayant des fonctions bien précises.

La molécule d'ADN est un enchaînement de quatre variétés de nucléotides\* qui correspondent aux quatre types de bases A, T, C, G, (adénine, thymine, cytosine, guanine). Trois bases côte à côte forment des "syllabes". Chaque syllable correspond à l'un des 20 acides aminés utilisés pour construire les protéines.



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

### La variabilité de l'ADN

#### Les variants

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 normales que l'on retrouve dans la population générale, et qu'on appelle «variants ».

Certains de ces variants sont très fréquents, d'autres sont plus rares.

Ces variations sont responsables de la variabilité génétique des humains. Certaines peuvent ne pas entraîner d'altérations de la protéine fabriquée par un gène qui est toujours aussi efficace. D'infimes variations peuvent aussi se traduire par de légères modifications des propriétés physico-chimiques de la protéine sans altérer sa fonction. Ils peuvent donc augmenter légèrement le risque de maladie.

#### Les allèles\*

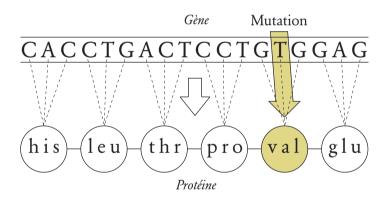
Les gènes présentent tous des variations normales.

C'est ainsi que chaque gène peut exister sous plusieurs formes qu'on appelle allèles<sup>2</sup>. Les allèles d'un même gène ont la même fonction, mais ne l'exercent pas forcément de la même façon.

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 individus qui portent le même allèle sont dits homozygotes\*. Les individus portant deux allèles différents pour une paire de chromosomes donnée sont dits hétérozygotes\*.

#### Les mutations\* « germinales »

Une mutation est une modification<sup>3</sup> du matériel héréditaire.



Le changement d'une seule base, la base G en base T, entraîne la formation de l'acide aminé Valine au lieu de l'Acide glutamique.

- 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. L'un des gènes du système\* HLA a plus de 200 allèles identifiés.
- 3. Ces modifications vont du simple remplacement d'une base par une autre à des changements touchant plusieurs milliers de bases (soit un gain, soit une perte). Certaines mutations sont spontanées; ce sont des erreurs survenant dans les processus complexes régissant la copie des chromosomes pendant les divisions cellulaires. D'autres sont provoquées par des substances physiques ou chimiques.

Cette modification peut concerner toute une région du gène ou ne porter que sur une seule base. Lorsqu'une mutation touche l'ADN d'une cellule reproductrice (on parle de mutation germinale), elle est transmissible selon les lois de l'hérédité<sup>4</sup>.

Parmi les mutations germinales, il faut distinguer :

- les mutations utiles qui permettent par exemple de répondre efficacement aux agressions d'organismes pathogènes, comme des virus ; elles participent à l'évolution des espèces ;
- les mutations dites délétères\*, conduisant à un dysfonctionnement d'une protéine ou à l'absence de la protéine ; ces mutations peuvent être responsables de maladie héréditaires.

#### Les mutations délétères

Selon les caractéristiques de la mutation et sa position dans le gène, l'information donnée par ce gène peut être altérée, ce qui peut entraîner :

- la fabrication d'une protéine défectueuse qui fonctionne mal,
- ou bien l'absence de cette protéine.

De telles altérations provoquent des perturbations des processus biologiques, perturbations responsables de la survenue de telle ou telle maladie héréditaire.

#### Les mutations dans les familles

Chez tous les individus atteints de la même maladie génétique dans une famille, c'est la même mutation germinale (elle a les mêmes caractéristiques, elle a la même position dans le gène) qui est responsable de la maladie. Mais d'une famille à l'autre, la nature de la mutation et/ou sa position sur le gène peuvent être différentes.

#### Mutations\* «somatiques»

A côté de ces mutations germinales (ou «constitutionnelles ») qui concernent toutes les cellules, y compris les cellules reproductrices, et sont transmissibles à la descendance, il existe des mutations dites «somatiques». Elles apparaissent dans quelques cellules et ne sont pas héréditaires.

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

# 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 cette famille. L'arbre généalogique résume cette information qui doit être la plus précise possible.

Selon les lois établies par Mendel, 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 sexe lorsque le gène est porté par le chromosome X.

Nous donnons ici quelques données générales concernant la transmission autosomique dominante et la transmission autosomique récessive.

#### La transmission autosomique dominante

#### Définition

Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant :

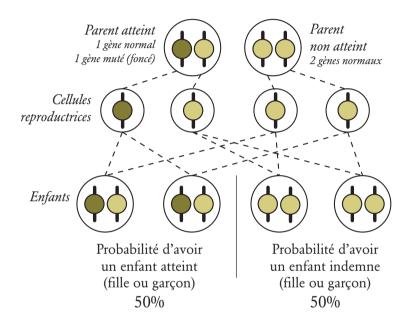
- si le gène en cause est porté par un autosome (l'un des 22 chromosomes) ;
- et si la présence d'un seul gène muté suffit pour que la maladie se manifeste. Le gène normal ne compense pas l'effet du gène muté qui «domine » le gène normal.

#### 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 maladie<sup>5</sup> 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.

<sup>5.</sup> En fait, ce n'est pas la maladie qui est transmise, mais le gène muté responsable de la maladie.

- 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.



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 pour cent, ayant deux gènes normaux, ne sont pas atteints et 50 pour cent, 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 :

- lorsque la mutation n'entraîne pas nécessairement l'apparition de la maladie (on dit que la pénétrance\* est incomplète);
- lorsqu'une néomutation survient (la maladie est absente chez les deux parents (voir le paragraphe suivant).

#### Et les patients sans histoire familiale?

Certaines mutations sont très anciennes, la maladie se transmettant depuis des générations dans la famille.

Parfois, au contraire, il arrive 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 mutation produisant un allèle délétère.

Ce phénomène de mutation nouvelle est appelé mutation *de novo* ou néomutation. Dans la descendance de ce sujet, on retrouve les caractères habituels du mode de transmission dominant autosomique.

#### La transmission autosomique récessive

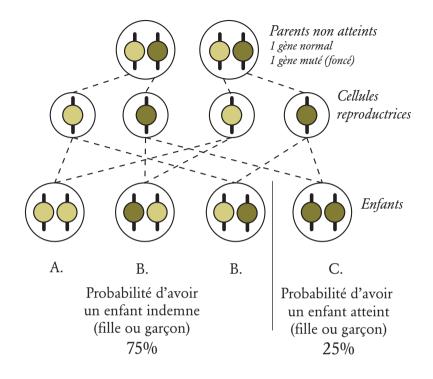
#### Définition

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 se manifeste lorsque les deux gènes portent la même 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 un risque sur deux de transmettre le gène muté et une chance sur deux de transmettre le gène normal.



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

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<sup>6</sup> 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 dans la famille de type autosomique dominant.

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

#### Quelques mots d'histoire

Le terme Polykystose signifie 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<sup>e</sup> siècle par des médecins français, Jean Cruveilhier (Anatomie pathologique du corps humain, publié en 1829-1835) et Pierre Rayer (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 Grosscystic Degeneration der Nieren und der Leber).

A la fin du 19<sup>e</sup> 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 gènes 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.

6. Elle peut être aussi spontanément présente chez l'animal, particulièrement chez le chat.

# Les kystes des reins

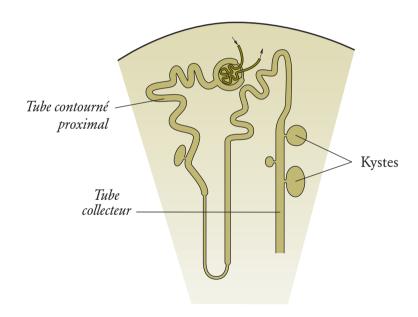
#### Qu'est-ce qu'un kyste?

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

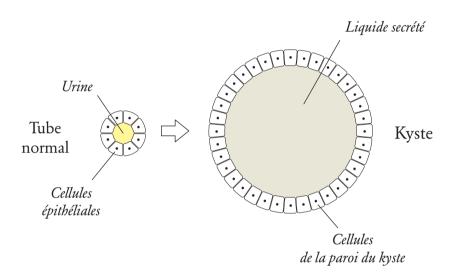
- se développent à partir de tous les segments du néphron, que ce soit le glomérule ou le tube ;
- ne touchent que 1 à 10 pour cent des néphrons ;
- se développement progressivement et lentement.



Quatre kystes se développent sur ce néphron : l'un aux dépens du tube contourné proximal et les trois autres aux dépens du tube collecteur.

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 peut perdre sa connexion avec le tube, mais continue à grossir.

Comme le montre le schéma ci-dessous, l'augmentation ultérieure de taille des kystes résulte d'une sécrétion de liquide par les cellules bordantes et d'une multiplication de ces cellules qui restent jointives.



#### A quel âge les kystes apparaissent-ils?

La majorité des kystes se formant 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 cm 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, 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 le développement des kystes, et de prévenir les complications associées.

# L'atteinte des organes autres que le rein dans la PKD

La PKD n'est pas une maladie restreinte aux deux reins. Diverses anomalies peuvent toucher d'autres organes :

· des kystes du foie sont fréquemment associés aux kystes des reins ;

- 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.

De même, 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

#### La PKD est une maladie familiale

On sait depuis le début du 20e 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 pour cent d'être atteint.

Ces constations 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 (voir Chapitre Quelques connaissances indispensables en génétique, page 21).

Parfois le malade 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 distincts 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 responsable de la PKD ; il était identifié et sa structure était comprise en 1996.

#### PKD1. PKD2 et la maladie

Les données génétiques ont établi que

- les mutations du gène *PKD1* sont responsables de PKD dans environ 80% des familles,
- et celles du gène PKD2 chez 20% des familles.

# Quelles sont les relations entre ces gènes et les manifestations cliniques ?

Les deux gènes *PKD1* et *PKD2* sont responsables d'une maladie similaire, mais non identique : il est clair que ces deux formes génétiques<sup>7</sup> de PKD différent l'une de l'autre par leur impact sur les reins, l'évolution de l'insuffisance rénale étant plus tardive et plus lente dans la forme PKD2.

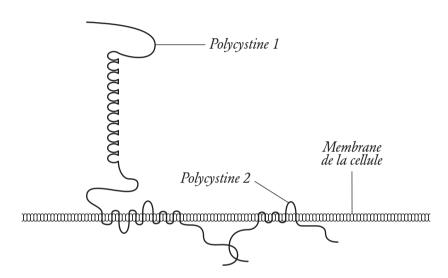
A 70 ans, la grande majorité des patients ayant une mutation de *PKD1* est déjà parvenue en insuffisance rénale terminale, alors que la moitié des patients ayant une mutation de *PKD2* a encore une fonction rénale suffisante pour ne pas avoir besoin d'un traitement de suppléance rénale (dialyse ou transplantation).

On a montré aussi que la localisation de la mutation sur le gène pouvait avoir une importance dans l'évolution de la forme PKD1. Certaines mutations situées au début du gène *PKD1* sont associées à une évolution plus précoce vers l'insuffisance rénale que les mutations situées en fin de gène.

7. Nous utiliserons 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*.

#### Quelles sont les protéines fabriquées par ces deux 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 (voir chapitre Recherche expérimentale et clinique, page 130). Leurs fonctions ne sont pas encore complètement comprises.



Les polycystines 1 et 2 sont de longues protéines, insérées dans la membrane des cellules tubulaires. 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.

# La fréquence de la PKD

La PKD est est la plus fréquente des maladies héréditaires touchant les reins. Les spécialistes estiment qu'elle touche 1 personne sur 1000, soit environ 60.000 personnes en France, 10.000 en Belgique et 6.000 en Suisse.

Plusieurs études effectuées dans le monde ont apporté des informations divergentes sur la fréquence de la maladie : 1/400 dans un comté aux Etats-Unis, 1/1100 en Bretagne, 1/2500 au Pays de Galles.

Mais la PKD ne fait pas partie des maladies «rares » qui sont définies par une fréquence inférieure à 1 personne sur 2000.

### Et quelle est la fréquence de l'insuffisance rénale terminale ?

On estime que la PKD est responsable de 8 à 10% des cas d'insuffisance rénale terminale en Europe.

Aux Etats-Unis, la PKD paraît responsable de 3% des causes d'insuffisance rénale terminale.

<sup>8.</sup> Ce plus faible pourcentage aux Etats-Unis est expliqué par la plus grande fréquence du diabète et de l'hypertension artérielle comme causes d'insuffisance rénale terminale.

# 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 de découverte

La PKD peut être découverte dans des circonstances variables, le plus souvent lors de manifestations de la maladie rénale :

- 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 ;
  - découverte d'une hypertension artérielle ;
  - exploration d'une insuffisance rénale ;
- souvent à l'occasion d'un dépistage familial ;
- rarement, lors de l'exploration d'anomalies survenues 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 décelés à un âge très variable.

Dans un petit nombre de cas, des kystes peuvent être décelés dès la grossesse, dans les reins du fœtus\* (voir chapitre La PKD chez l'enfant, page 122).

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 être décelés par l'échographie qu'entre 10 et 30 ans.

En grossissant, les kystes augmentent la taille des reins qui deviennent alors fréquemment palpables chez les patients minces.

## Qu'apportent les données de l'échographie?

Leur analyse chez un grand nombre de patients apporte les informations suivantes.

## Dans les familles PKD1.

On considère que les kystes sont visibles sur l'échographie :

- à l'âge de 10 ans chez environ 50 pour cent des patients,
- à l'âge de 20 ans chez 85 à 90 pour cent d'entre eux,
- et à l'âge de 30 ans chez la totalité des sujets.

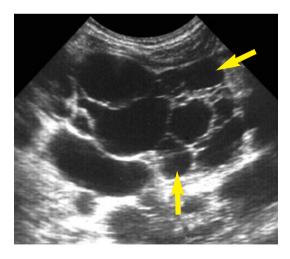
#### Dans les familles PKD2.

On manque d'informations aussi précises sur l'âge d'apparition des kystes, mais on sait qu'ils apparaissent plus tardivement et en nombre plus restreint que dans les familles PKD1.

## Comment dépister les kystes?

## L'échographie des reins et du foie

C'est le moyen le plus simple. L'examen est indolore, dépourvu de toxicité et peu coûteux.



Echographie rénale typique de PKD chez un homme de 45 ans. Les kystes (deux sont indiqués par les flèches) sont multiples, déforment les contours des reins et augmentent leur 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 le cas 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. Les critères diagnostiques faisant l'unanimité ont été établis par l'échographie. Ils ne sont pas connus avec le scanner ou l'IRM\*.

Critères diagnostiques de PKD selon les résultats de l'échographie

Le diagnostic de PKD est			
Age	retenu si	exclu si	
de 15 à 39 ans	au moins 3 kystes dans 1 ou 2 reins	pas de critère établi (3)	
de 40 à 59 ans (1)	au moins 2 kystes dans chaque rein	moins de 2 kystes	
après 60 ans (2)	au moins 4 kystes dans chaque rein	moins de 2 kystes	

- (1) Entre 40 et 59 ans, il est très rare que le diagnostic de PKD pose problème.
- (2) Après 60 ans, il est banal d'observer chez n'importe quel sujet normal un petit nombre de kystes dans les reins ou dans le foie. Par conséquent, pour porter à cet âge le diagnostic de PKD, il faut qu'au moins 4 kystes soient détectables dans chacun des 2 reins.
- (3) Entre l'âge de 30 et 39 ans, l'absence de tout kyste exclut néanmoins l'existence de la maladie avec une probabilité de 99.3%.

#### 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.
- Y a-t-il des kystes dans le foie ? Si oui, le diagnostic de PKD est très hautement probable.
- Y a-t-il des kystes dans les reins chez des apparentés\* 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 2 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 (voir chapitre Les autres maladies héréditaires associées à des kystes multiples des deux reins, page 141).

# Le scanner ou l'IRM des reins sont-ils utiles pour le dépistage ?

Certes, ces techniques d'imagerie permettent de voir des kystes plus petits que ceux vus par l'échographie. Mais elles ont des inconvénients : elles sont toutes deux coûteuses, le scanner nécessite l'injection d'iode et l'usage de rayons X. On n'y a recours que lorsque l'échographie n'apporte pas d'information claire et qu'il y a une bonne raison d'avoir un diagnostic formel comme par exemple :

- chez un membre de la famille apparenté au patient, candidat à un don de rein pour une greffe rénale familiale (voir chapitre Dialyse et transplantation, page 108);
- ou lorsqu'une personne jeune souhaite disposer de cette information pour son avenir.

#### Le scanner

Dans les cas où l'échographie laisse un doute sur le diagnostic de PKD, on peut recourir au scanner : le diagnostic de PKD est très peu probable si aucun kyste n'est mis en évidence chez un sujet de 20-25 ans.

#### L'IRM

Elle a une performance équivalente, voire un peu supérieure, à celle du scanner et a l'avantage sur ce dernier de ne pas nécessiter de produit de contraste iodé et d'exposition aux rayons X. Elle est en revanche encore plus coûteuse que le scanner.

## A quel âge faire une échographie?

Quelque soit l'âge, lorsqu'une manifestation anormale (douleurs, hématurie, calculs, hypertension) suggére la PKD chez un «sujet à risque» (une personne dont l'un des parents est atteint de PKD).

#### Et en l'absence de troubles particuliers?

L'âge auquel peut être effectuée la première échographie des reins est débattu. Il n'y a pas actuellement de bonne raison de recommander un dépistage (celui-ci étant proposé, jamais imposé) avant l'âge de 15-18 ans. Beaucoup préfèrent attendre l'âge de la majorité (18 ans). D'autres suggèrent que l'échographie pourrait être prescrite 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 un métier. Elle ne sera pratiquée qu'après un entretien apportant toutes les informations nécessaires, et expliquant en particulier qu'une échographie normale ne permettra pas de conclure.

## Faut-il ensuite répéter les échographies ?

Si l'échographie 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, dans le futur, un traitement efficace devait être mis en route 🕏

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 ralentir la croissance des kystes et instauré tôt aura fait la preuve de son efficacité.

# Quels sont les avantages et les 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.

#### Les 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 (voir chapitre Les atteintes des organes autres que les reins, page 73) ;
- de déconseiller éventuellement la pratique de sports très violents (sports de combat, hockey sur glace, rugby).

## 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.

#### Les 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 (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'examens radiologiques de l'abdomen), un entretien avec le néphrologue doit avoir lieu dès que possible après l'annonce du diagnostic.

## Et le diagnostic génétique?

Dans une maladie génétique comme la PKD, il y a deux manières d'effectuer un diagnostic génétique moléculaire<sup>9</sup>;

- soit en utilisant une stratégie indirecte à l'aide de marqueurs\*; ce sont des variants dont la localisation sur un chromosome est parfaitement connue et qui servent de «balises» pour localiser un gène dans leur voisinage immédiat.
- soit en recherchant directement dans le(s) gène(s) la mutation responsable de la maladie.

## La stratégie indirecte

Le but n'est pas de rechercher la mutation, mais d'identifier le chromosome porteur du gène muté et d'étudier sa transmission dans une famille, en comparant malades et non malades. Le principe consiste à montrer que, dans la famille étudiée, l'un des allèles du marqueur est transmis avec la maladie.

## Qu'implique cette technique en pratique?

Outre l'étude de l'ADN de la personne qui souhaite être informée, elle nécessite l'étude de l'ADN de plusieurs membres de la famille (atteints et non atteints). Il faut que la famille soit informative pour les marqueurs (c'est-à-dire que l'on puisse distinguer les allèles des différents membres de la famille).

9. La recherche s'effectue sur l'ADN issu d'un prélèvement de sang ou de salive. Il faut savoir que ces examens sont longs et coûteux.

Chacun d'eux doit avoir eu aussi un examen clinique et une échographie des reins, permettant de préciser son statut clinique (est-il atteint ou non atteint de la PKD?). Le fait qu'une échographie normale d'une personne de moins de 30 ans ne permette pas de conclure sur son statut (atteint ou non) peut rendre les choses difficiles. Le diagnostic n'est possible que si le nombre d'individus atteints dans la famille est important; il n'est pas possible si le patient est le seul atteint dans une famille.

La strategie indirecte est maintenant moins utilisée qu'auparavant.

## Le diagnostic direct : identification de la mutation familiale

#### Peut-on étudier le gène PKD1 ?

Malgré les progrès des techniques de génétique, malgré le développement de nouvelles méthodes, le nombre de laboratoires dans le monde<sup>10</sup> pouvant actuellement offrir une recherche directe des mutations du gène *PKD1* est encore restreint. L'identification de la mutation<sup>11</sup> est difficile pour plusieurs raisons:

- PKD1 est un très long gène ;
- une assez grande partie du gène est répétée plusieurs fois dans le chromosome, ce qui ne permet pas d'utiliser les techniques habituelles de recherche de mutations ;
- un grand nombre de mutations ont été décrites. Elles sont presque toutes différentes les unes des autres. On dit que ce sont des mutations « privées », lorsqu'elles ne sont découvertes que dans une famille ;
- les mutations sont réparties sur tout le gène : il n'y a pas de « région chaude » dans laquelle on pourrait les rechercher préférentiellement;

<sup>10.</sup> En France, un laboratoire (Laboratoire de génétique moléculaire, 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 (37 en 2010) accrédités pour le diagnostic génétique de la PKD est sur le site Orphanet (www.orpha.net).

<sup>11.</sup> Une liste de toutes les mutations ainsi que des variants connus de *PKD1* et de *PKD2* figure sur le site http://pkdb.mayo.edu/ (864 mutations de *PKD1* et 139 de *PKD2* en 2010). On constate que la signification d'un certain nombre de ces variants est encore indéterminée. Ceci signifie que le généticien ne peut dire si le variant trouvé est réellement cause de la maladie.

• le gène *PKD1* est très polymorphe, de nombreux variants ayant été mis en évidence. Il peut être difficile pour le généticien de prouver que le variant trouvé chez un patient est réellement la cause de la maladie et n'est pas un variant normal (voir chapitre Connaissances indispensables en génétique, page 18).

## Et le gène PKD2 ?

Le gène *PKD2*, moins long, est plus accessible. Quelques laboratoires de génétique recherchent seulement les mutations de *PKD2*.

## Comment 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 de *PKD1*;
- l'absence d'insuffisance rénale terminale chez un apparenté PKD âgé de plus de 70 ans suggère l'implication de *PKD2*.

## Quel est le taux de réponse?

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*, dans plus de 9 fois sur 10. Une fois sur 10, l'anomalie n'est pas mise en évidence. L'ADN des patients étant conservé, l'anomalie pourra être possiblement identifiée plus tard lorsque les connaissances sur les gènes se seront améliorées.

## 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 prénatal, ou éventuellement de diagnostic préimplantatoire, par des parents appartenant à une famille dans laquelle l'impact de la maladie est particulièrement sévère (voir chapitre la PKD chez l'enfant, page 124).

Le diagnostic prénatal est et doit rester un demande exceptionnelle (voir Annexes, page 159).

Le diagnostic préimplantatoire se met en place progressivement dans plusieurs pays européens (voir Annexes, page 159). 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. Ce diagnostic peut dans l'avenir constituer une alternative à la demande de diagnostic prénatal.

## Et dans le futur ?

Si un traitement devait être donné précocement, avant l'apparition des kystes, il est probable que la demande de diagnostic génétique augmentera.

## 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 (voir Annexes, page 156).

Quant aux tests génétiques en accès libre proposés sur Internet, ils n'offrent aucune sécurité (voir Annexes, page 157).

## En conclusion

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

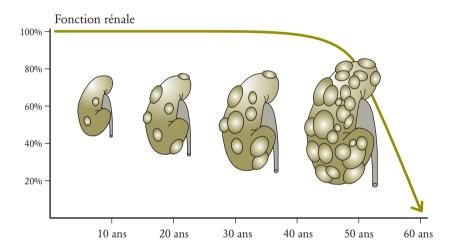
Il est essentiel d'être sûr du diagnostic si l'on veut être informé avec justesse. Le diagnostic de PKD n'est pas difficile dans la plupart des cas, et s'appuie sur les données familiales, les caractéristiques de l'imagerie des reins (avant tout l'échographie), ainsi que sur l'atteinte éventuelle d'autres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

Chez un petit nombre de patients, affirmer le diagnostic de PKD ou inversement exclure la maladie peut poser des difficultés. D'autres maladies héréditaires rares peuvent être en cause, et doivent être éventuellement évoquées par le néphrologue (voir chapitre Les autres maladies héréditaires associées à des kystes multiples des deux reins, page 141). Dans ces diverses affections, 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 en 10 à 15 ans.

## L'augmentation de volume des reins

Il est désormais possible d'évaluer avec précision le volume des reins 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.



Scanner de l'abdomen chez un homme de 45 ans (dont l'échographie a été montrée page 37). Les deux reins (situées 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'apporte cette mesure ?

La mesure du volume rénal (qu'on appelle volumétrie) par IRM ou par scanner est aujourd'hui utilisée dans les essais thérapeutiques visant à ralentir la croissance des kystes (voir chapitre Recherche expérimentale et clinique. Avancées dans le traitement, page 134).

La volumétrie rénale deviendra probablement un outil de référence dans le suivi clinique et dans les indications du traitement : en particulier, le taux de croissance du volume rénal (en comparant les résultats de deux IRM, par exemple à 12 mois d'intervalle) sera probablement le meilleur indicateur du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale.

## 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 et traitement

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 Phloroglucinol<sup>12</sup> ou le Tiémonium<sup>13</sup>. 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.

- 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 ; un examen\* cytobactériologique des urines et du sang est demandé avant d'instaurer un traitement antibiotique,
  - et débuter ensuite rapidement un traitement antibiotique.

L'idéal est de prélever les urines<sup>14</sup> et de commencer le traitement immédiatement après le prélèvement.

## 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.

La douleur chronique ou la gêne liée 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

- 12. Spasfon® Génériques\*
- 13. Viscéralgine simple® Génériques
- 14. La disponibilité à domicile d'un récipient stérile fourni par le laboratoire d'analyses est le moyen le plus commode.

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 tramadol<sup>15</sup> 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 ?

Reconnaissons que certains patients ont des douleurs chroniques, clairement dues aux kystes rénaux, non contrôlées par ces traitements. Il est conseillé de requérir l'avis et les conseils 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.

#### D'autres options?

Chez quelques patients dont les douleurs handicapent la vie quotidienne, et 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 (quelques uns peuvent atteindre la taille d'un pamplemousse), ou dont la localisation est particulièrement gênante, un traitement ciblé sur ce ou ces kystes peut être proposé, en premier lieu, une ponction-sclérose\*16. Ce traitement est efficace environ trois fois sur quatre. En cas d'échec, une seconde tentative peut être proposée. Il ne s'agit pas d'une procédure anodine : elle doit faire l'objet d'une concertation entre néphrologue, urologue et radiologue.
- 2. Au stade d'insuffisance rénale terminale, il peut être proposé d'effectuer une ablation d'un rein (néphrectomie\*), si possible par cœliochirurgie\*, ou une embolisation\* (une obstruction des artères qui nourrissent les kystes)

<sup>15.</sup> Topalgic®, Contramal® - Génériques

<sup>16.</sup> Le kyste est ponctionné à travers la peau et le liquide qu'il contient est aspiré. Pour éviter la récidive du kyste, le radiologue injecte une substance sclérosante qui empêche la secrétion de liquide par la paroi du kyste.

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 (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 cytobactériologique des urines pour rechercher une infection. Chacune de ces situations imposera un traitement particulier.

## Les calculs (ou lithiase). Prise en charge et traitement

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

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 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 scanner<sup>17</sup>. Ces calculs radio-transparents sont composés d'acide urique. Pour tenter d'obtenir leur dissolution ou pour prévenir la formation d'autres calcules, il est conseillé d'alcaliniser\* les urines (par exemple, en donnant à boire de l'eau riche en bicarbonates comme l'eau de Vichy) et parfois d'instaurer un traitement par Allopurinol<sup>18</sup>.
- 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.

<sup>17.</sup> Le scanner avec prise de densité permet éventuellement de préciser la nature du calcul.
18. Zyloric<sup>®</sup> - Génériques

## 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.

## Une recommandation simple pour éviter la formation de nouveaux calculs?

Il est utile de boire au moins 2 litres d'eau par jour, répartis sur l'ensemble de la journée.

L'eau du robinet est utilisable, des eaux minérales naturelles (faiblement minéralisées) peuvent être consommées.

## L'infection urinaire. Prise en charge et traitement

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 là, 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 antibiotique<sup>19</sup> 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 cytobactériologique 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 fluoroquinones comme la Ciprofloxacine<sup>20</sup> par exemple. Ces antibiotiques doivent être utilisés s'ils sont actifs sur les germes identifiés.

Si la fièvre persiste ou qu'un kyste rénal infecté est particulièrement douloureux, une ponction-drainage\* sera envisagée.

La durée du traitement anti-infectieux peut être plus longue (3 à 6 semaines) que chez un patient n'ayant pas de PKD.

Il est exceptionnel qu'une néphrectomie soit nécessaire pour venir à bout de kystes infectés.

<sup>19.</sup> Furado<br/>ïne $^{\tiny{\texttt{®}}}$  - Furadantine $^{\tiny{\texttt{®}}}$  - Génériques

<sup>20.</sup> 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. Mais leur prise en charge et leur traitement seront détaillés ultérieurement dans le chapitre Prise en charge et traitement, page 82 et 88).

## 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 (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 ou ce qui revient au même 14/9 cmHg 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 (voir Annexes, page 148).

# 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 (voir chapitre L'atteinte des organes autres que les reins, pages 70 et 73).
- 2. L'élévation de pression artérielle accélère la progression de l'insuffisance rénale.

## A quel niveau faut-il ramener la pression artérielle ?

## Objectif du traitement anti-hypertenseur ?

Maintenir une pression artérielle inférieure ou égale à 130 /80 mmHg.

L'objectif est d'abaisser la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg, à une valeur plus basse que ce qui est recommandé dans la population générale, où l'objectif est 140/90 mmHg. Cet objectif plus ambitieux est justifié par le souhait de différer l'apparition ou de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Une étude<sup>21</sup> est en cours afin de préciser si un abaissement encore plus vigoureux permettrait de ralentir davantage cette progression.

Il faut souligner que l'objectif d'abaisser la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg est identique dans d'autres maladies rénales, notamment au cours du diabète, où son avantage est bien établi.

21. Enquête (HALT-Polycystic Kidney Disease ou HALT-PKD).

## 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 (comme l'a montré l'illustration page 48). Lorsque l'insuffisance rénale débute, la fonction rénale diminue en moyenne d'environ 5 à 6 pour cent par an, et l'insuffisance rénale terminale est atteinte en 10 à 20 ans.

Plusieurs faits importants doivent être soulignés.

## Premier fait important.

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

## Deuxième fait important.

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 55 ans, et pour 90 pour cent des patients, il se situe entre 30 et 70 ans ; pour la majorité des patients, l'âge de début du traitement de suppléance rénale se situe entre 45 et 65 ans.

Comme il a été dit, l'insuffisance rénale survient plus tardivement dans les familles PKD2, en moyenne 15 ou 20 ans plus tard, c'est-à-dire autour de 70-75 ans.

Exceptionnellement, l'insuffisance rénale terminale peut survenir avant l'âge de 30 ans ou après 80 ans.

## Troisième fait important.

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.

## Comment la fonction rénale est-elle évaluée ?

## 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 (µmol/l) (ou 6-8 milligrammes par litre (mg/l)) et chez l'homme entre 70 et 100 µmol/l (ou 8-11 mg/l).

Pour estimer<sup>22</sup> 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.

Deux formules\* sont actuellement utilisées : celle de Cockcroft (qui tient compte du sexe, de l'âge et du poids) et celle de l'étude américaine dite MDRD<sup>23</sup> simplifiée (qui tient compte du sexe et de l'âge). Ces formules ne s'appliquent qu'à l'adulte.

<sup>22.</sup> Il y a quelques années, mesurer la capacité du rein à éliminer la créatinine nécessitait la collecte d'urines pendant 24 heures. Ce recueil étant un peu fastidieux et entaché d'erreur, des formules mathématiques ont été développées pour estimer la fonction rénale ; elles permettent dès lors de se passer du recueil d'urine et d'estimer la fonction rénale à partir du seul taux sanguin de créatinine.

<sup>23.</sup> La formule MDRD tend actuellement à remplacer la formule de Cockroft.

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

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

Ils peuvent être classés en facteurs modifiables (une intervention a 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. Pour rappel, l'évolution vers l'insuffisance rénale est un peu plus rapide chez les hommes.
- Les facteurs génétiques.
  - Le gène muté est certainement le facteur majeur : la progression est plus lente dans les familles dans lesquelles le gène responsable est *PKD2*.
  - Peut-être aussi, mais de façon beaucoup moins nette, la position de la mutation dans le gène ou sa nature (type de la mutation) pourraient avoir un effet sur la progression dans les familles liées à *PKD1*.

- 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*, gènes que ne partagent pas nécessairement les personnes atteintes de PKD dans une même famille. Ces gènes modificateurs font actuellement l'objet d'intenses recherches.

# Quelles sont les conséquences de l'insuffisance\* rénale chronique?

L'insuffisance rénale entraîne différents désordres :

- une anémie\* par défaut d'érythropoïétine ; elle est néanmoins souvent beaucoup moins marquée chez les patients ayant une PKD que chez 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.

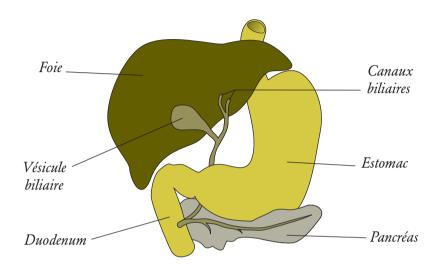
## Peut-on prévenir ces diverses complications?

Oui.

La plupart peuvent être prévenues aujourd'hui à condition d'une surveillance attentive et de certaines précautions (voir chapitre Prise en charge, surveillance, traitements et mode de vie, page 88).

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

## Les complications hépatiques



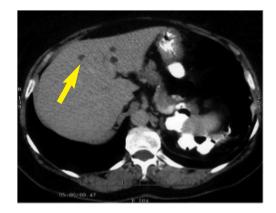
Le foie est un organe volumineux (le plus volumineux du corps). Il possède plusieurs fonctions, notamment la sécrétion de bile. La bile s'écoule dans un réseau formé de petits canaux à l'intérieur du foie. Ces canaux confluent finalement en un canal, à l'extérieur du foie, qui se jette dans le duodénum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

## Les kystes dans le foie

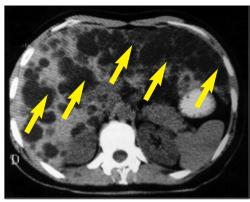
Les patients atteints de PKD, qu'ils aient une maladie liée au gène *PKD1* ou au gène *PKD2*, ont très fréquemment des kystes dans le foie. Ces kystes se développent aux dépens des canaux biliaires

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 montrent 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 forme PKD2.



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 les kystes du foie?

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 fréquentes 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.

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.

## Le très gros foie polykystique

Il ne s'observe que chez un petit nombre de femmes atteintes de PKD<sup>24</sup>.

L'augmentation progressive du volume du foie peut aboutir à une gêne importante, tantôt en rapport avec un nombre considérable de petits kystes dispersés dans l'ensemble du foie, tantôt en rapport 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);
- douleurs du dos ;
- essoufflement par compression du diaphragme\*;
- reflux\* gastroœsophagien;
- sensation de satiété rapide (par compression de l'estomac) pouvant aboutir à une restriction alimentaire responsable de dénutrition.

## Comment prendre en charge le gros foie polykystique?

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.

## Les kystes sont peu nombreux, de grande taille ou superficiels.

On peut envisager une ponction-sclérose d'un ou deux kystes, c'est-à-dire 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.

24. Il faut savoir que la polykystose hépatique peut être isolée, sans kyste rénal. IL s'agit alors d'une maladie génétiquement différente de la PKD, mais qui se transmet aussi selon le mode autosomique dominant. Deux gènes (*PRKCSH*, *SEC63*) responsables ont été identifiés ; un ou plusieurs gènes restent à découvrir. Les mécanismes de développement des kystes hépatiques ne sont sans doute pas éloignés de ceux de la PKD puisque 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.

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.

Les kystes sont nombreux et prédominent 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.

## Les kystes envahissent la totalité du foie.

La très grande taille du foie entraîne 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 est exceptionnelle, et 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.

La fonction du rein est elle aussi sévèrement altérée.

La transplantation du foie peut être éventuellement combinée à la transplantation rénale.

## Et dans le futur ?

Il est très probable que, dans un prochain avenir, on aura recours à des médicaments capables de ralentir la croissance des kystes hépatiques, voire même de diminuer la taille du foie (voir chapitre Recherche expérimentale et clinique. Avancées dans le traitement, page 136).

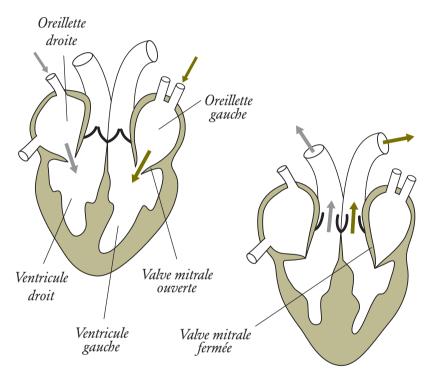
## Les complications cardiaques

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

En revanche, il est très fréquent que l'on détecte une augmentation modérée de l'épaisseur des parois du coeur chez les patients PKD : cette augmentation du muscle cardiaque survient notamment en cas d'hypertension artérielle non

maîtrisée. Il est néanmoins 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 (ou prolapsus) de la valve mitrale qui est détecté par une échographie du cœur ou échocardiographie.

Mais 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 correspondant à ce reflux. L'échocardiographie associée au doppler\* montre le prolapsus de la valve, 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 est sans danger.
- Mais, lorsqu'il existe une insuffisance mitrale associée, il faut prendre des précautions : le seul danger réel est le risque d'infection de la valve mitrale si des bactéries faisaient irruption dans la circulation sanguine. 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, on recommande 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.

### Les complications 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.

# Les anévrismes 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 générale<sup>25</sup>.

#### 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.

Il faut aussi dire 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.

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

#### 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.

Il faut savoir que certaines hémorragies peuvent être mortelles ou entraîner des séquelles neurologiques durables et sévères.

La rupture d'un anévrisme est favorisée par l'hypertension artérielle et par 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 faits en urgence permettent de faire le diagnostic de rupture.

Le traitement de l'anévrisme est proposé rapidement. L'anévrisme peut être traité :

- par chirurgie : une pince est placée sur le collet de l'anévrisme pour l'exclure de la circulation sanguine ;
- ou par voie radiologique endovasculaire : 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 moins brutale.

Elle est précédée, pendant quelques heures à quelques jours, par des maux de têtes inhabituels. 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 des progrès considérables, intervenir sur un anévrisme cérébral n'est pas sans danger, surtout à partir de l'âge de 60 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, ainsi que de l'âge du patient, de ses antécédents et enfin de ses préférences personnelles après qu'il ait 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 50-60 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.

#### Quels sont les examens de dépistage?

Le dépistage peut se fait par angio-IRM cérébrale, le néphrologue prescrivant l'examen étant en contact direct avec le radiologue recherchant spécifiquement un anévrisme cérébral.

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

- une abstention thérapeutique, mais un suivi par imagerie 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 colon

Ce sont des petites « niches » qui se développent dans la paroi du colon (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 la 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 de diverticulite. A distance, une coloscopie\* peut être indiquée. La récidive des épisodes de diverticulite nécessite parfois une intervention chirurgicale, pour supprimer la région du colon, 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, et 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. Ceci est 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.

Le kyste 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 et de la survenue de complications. Les propositions de votre médecin peuvent en conséquence différer des repères détaillés ci-dessous pour quelques situations choisies.

### 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 hépatique compliqué) ou une origine intestinale (diverticule du colon). 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.

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®.

#### VIVRE AVEC LA PKD

En l'absence de complication aiguë (douleur ou infection du rein), 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 (calculs ou infection) et peut-être à ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

### Les kystes sont connus, la pression artérielle est normale

Une consultation tous les ans ou tous les deux 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 artérielle<sup>26</sup>, 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 référent<sup>27</sup> (le généraliste) et du néphrologue. Il est judicieux de garder le lien avec le médecin de famille.

#### 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.

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

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

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, dans 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 alcaline<sup>28</sup> peut être recommandée par le médecin.

#### Et la caféine ?

Chez l'animal<sup>29</sup> ayant une polykystose rénale, la caféine stimule la croissance des kystes : en effet, la caféine augmente le taux d'AMP cyclique (voir chapitre Recherche expérimentale et clinique, page 136) et stimule la prolifération des cellules bordant les kystes. Chez l'homme, bien que nous n'ayons pas de preuve formelle, il paraît raisonnable de limiter le café à deux tasses par jour. 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 des reins est normale

#### Quand parler d'hypertension artérielle dans la PKD ?

Comme il a été écrit (voir chapitre L'atteinte rénale de la PKD, page 58), 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.

<sup>28.</sup> Eau de Vichy.

<sup>29.</sup> Dans cette situation, c'est probablement le blocage de la sécrétion de vasopressine, une hormone qui favorise la rétention d'eau, qui influence favorablement la polykystose de l'animal.

Dans la PKD, une élévation de la pression artérielle survient précocement, souvent dès l'adolescence. Elle s'accentue 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 13/8 : 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 consultation<sup>30</sup>), l'auto-mesure de pression artérielle ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle<sup>31</sup> (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.

### Quelles précautions sont-elles 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).
- Perdre du poids si celui-ci est excessif.
- Adopter un régime limité en sel<sup>32</sup>. En effet l'excès alimentaire de sel favorise l'élévation de la pression artérielle, et diminue l'efficacité des traitements.

<sup>30.</sup> Dite aussi hypertension de la blouse blanche. C'est un phénomène fréquent dû au stress provoqué par la vue du médecin !

<sup>31.</sup> Mesure ambulatoire de la pression artérielle : 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.

<sup>32.</sup> Le sel de l'alimentation est appelé par les chimistes chlorure de sodium, soit en abrégé NaCl.

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?

Notre alimentation « occidentale » est trop riche en sel : environ 10 à 12 grammes sont consommés en moyenne chaque jour par les Français. 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 (voir 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.

#### 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 13/8 cmHg, un médicament antihypertenseur sera prescrit.

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

#### Les familles de médicaments anti-hypertenseurs

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

Dans la PKD, il est souhaitable de débuter le traitement avec IEC ou ARA II (Voir Annexes, page 150).

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 de votre médecin habituel, il n'est pas utile de consulter un cardiologue : l'hypertension artérielle est la conséquence de la PKD, le cœur fonctionne bien.

Les médicaments anti-hypertenseurs 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!

IEC et ARA II sont formellement contre indiqués pendant la grossesse. Ils doivent être impérativement remplacés par un médicament antihypertenseur d'une autre classe chez une femme ayant un projet de grossesse.

#### 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.

### Quel est l'objectif du traitement anti-hypertenseur dans la PKD ?

Avoir une pression artérielle

- égale ou inférieure à 130/80 mmHg à l'occasion des consultations médicales,
- et inférieure à 125/75 mmHg en auto-mesure.

La surveillance portera éventuellement sur :

- la consommation de sel en mesurant le taux de sodium (Na) dans les urines de 24 heures ;
- 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.

# D'autres précautions de régime sont-elles utiles quand la fonction rénale est normale ?

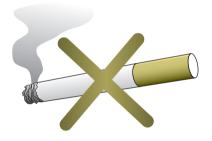
On a longtemps dit que diminuer la ration de protéines ralentirait la progression de l'insuffisance rénale. Mais cela n'est probablement pas exact dans la PKD. En pratique, aussi longtemps que la fonction rénale est normale le néphrologue conseillera de ne pas manger trop de protéines d'origine animale (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 des reins 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'accentue : 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.

Des mesures diététiques simples seront détaillées ; des médicaments seront éventuellement débutés (vitamine D, fer, calcium ; érythropoïétine<sup>33</sup> en cas d'anémie). L'éviction de certains médicaments peut contribuer à préserver la fonction rénale et à éviter certaines complications.

#### 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, voir Tableau page 62) le régime doit être modérément restreint en protéines animales, sans entraîner de dénutrition. A ce stade, il est 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.

33. 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®.

#### 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 (NaCl) 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 conservent le potassium sont déconseillés.

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 bicarbonate<sup>34</sup> ou l'apport de bicarbonate de sodium peut être utile ;
- la posologie de certains médicaments anti-hypertenseurs (IEC, ARA II) peut être diminuée ;
- une dose modérée de diurétique\* (Furosémide<sup>35</sup>) peut-être utile ;
- enfin le Kayexalate® sera éventuellement utilisé.

#### Les boissons

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

#### Quels traitements?

Les traitements anti-hypertenseurs.

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

#### Les autres médicaments.

Ils peuvent devenir nécessaire 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'està-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
- 34. Eau de Vichy
- 35. Lasilix® Génériques

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'Allopurinol<sup>36</sup> 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 récidive.

# 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 l'ignorent que vous avez une insuffisance rénale! Ceci évitera bien des intoxications médicamenteuses.

#### 2. Eviter 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 antibiotiques<sup>37</sup>. 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 que tout le monde consomme<sup>38</sup> ont une toxicité rénale un peu aléatoire. Il ne faut pas en consommer sans l'accord du médecin, et surtout éviter leur utilisation chronique.

<sup>36.</sup> Zyloric® - Génériques

<sup>37.</sup> 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.

<sup>38.</sup> Fréquemment, pour traiter des infections ORL, par exemple.

De même, il est préférable d'éviter l'aspirine® à forte dose qui 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 les avantages attendus de l'usage des produits iodés et l'inconvénient potentiel, une aggravation éventuellement irréversible de la fonction rénale, et décider l'option préférable. Une préparation soigneuse (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 (induration cartonnée de la peau des membres, limitant les mouvements).

Cette maladie apparaît dans des circonstances maintenant bien identifiées :

- l'existence d'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 d'utiliser le gadolinium 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. Eviter la mise en place de sondes ou de cathéters\* dans la vessie Ils peuvent être responsables d'infections.

#### 7. Préserver le capital veineux

On appelle « 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 conserver un bon réseau veineux au niveau des avant-bras<sup>39</sup> : 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 infection<sup>40</sup> autrefois fréquente chez les patients ayant une maladie rénale traitée par dialyse.

- 39. Les prises de sang doivent être faites au bras dominant. Pourquoi ? Si la personne est droitière et qu'elle soit un jour traitée par hémodialyse, il sera bien 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.
- 40. 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.

N'hésitez pas à en parler avec le néphrologue qui vous conseille : dans beaucoup de centres de Néphrologie ont été développés des programmes d'Education\* 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.

#### Les traitements hormonaux

La contraception féminine.

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, les pilules dites « œstroprogestatives » 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. Le stérilet peut être utilisé dans les conditions habituelles.

#### 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. On gardera cependant 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, on déconseillera de pratiquer la boxe, le rugby, le hockey sur glace, etc... 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 (tels que la marche, la natation, le cyclisme, etc.) 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

Il vaut mieux éviter de choisir un métier de sport de combat (boxe, judo), de contact (rugby, hockey, ou de chute (parachute, parapente).

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 l'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 A UNE FAMILLE PKD. J'IGNORE SI J'AI DES KYSTES. QUE FAIRE?

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 (pas de kyste des reins en échographie).

Il n'y a aucun risque que vous ayez vous même la PKD, 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 échographie, reportez-vous au chapitre Quand et comment dépister la PKD, pages 40-41. 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. N'hésitez pas 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.

#### 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 µmol/L ;
- 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.

# Pour une mère<sup>41</sup> 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° et le 9° mois, une élévation de la pression artérielle est parfois constatée, le plus souvent facile à contrôler avec un traitement anti-hypertenseur simple.

<sup>41.</sup> Si c'est le mari qui est atteint de PKD, la grossesse se déroule bien sûr chez la jeune femme comme dans la population générale.

# Que se passe-t-il si une hypertension artérielle ou une 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.

#### Il y a une hypertension artérielle avant la grossesse

#### 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 pendant toute la grossesse.

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 pendant la grossesse.

Le médecin doit être averti d'un projet de grossesse qui nécessite une modification du traitement anti-hypertenseur et son remplacement temporaire par une autre classe de médicament bien toléré par le fœtus (anti-hypertenseur central comme l'alpha-méthyl-dopa<sup>42</sup>, bêtabloquant ou inhibiteur calcique).

La découverte d'une 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'anti-hypertenseur.

La grossesse comporte un risque accru, souvent modéré car l'hypertension est rarement sévère.

En conséquence, des précautions doivent être prises.

#### 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.

#### 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.

## L'insuffisance rénale : 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.

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

Oui, le plus souvent, puisque, comme il a été dit, 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.

#### 42. Aldomet® - Génériques

#### 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 (voir Chapitre Quelques données indispensables de génétique, page 21).

#### Et l'allaitement maternel?

Pas de difficulté particulière.

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

#### Comment se passent les grossesses ultérieures?

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

# 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).

En fait, dialyse et transplantation ne sont pas concurrentes, mais plutôt complémentaires pour le traitement de l'insuffisance rénale grave.

La majorité des néphrologues débute l'information lorsque les reins n'assurent plus que 20 à 25% de leur activité normale (stade 4 de l'insuffisance rénale, page 62). Mais le moment optimal d'information dépend de l'activité personnelle et professionnelle du patient, de son histoire familiale, de sa demande, et aussi des habitudes du néphrologue.

Certaines équipes ont développé des programmes d'Education thérapeutique, auxquels participent infirmières, assistantes sociales et psychologues qui complètent utilement les informations médicales. Ces programmes ont pour but d'aider le patient à organiser au mieux ses activités, et décider quel traitement de suppléance lui paraît le plus adapté, dialyse ou transplantation.

Lorsque la dialyse est débutée, le traitement est définitif si une transplantation n'est pas effectuée. La dialyse peut être effectuée durablement, parfois pendant plus de 20 ans.

La transplantation est proposée à toute personne atteinte de PKD qui arrive en dialyse si son état le permet (âge inférieur à 75 ans ; et surtout un bon état cardio-vasculaire et pas d'autre maladie grave évolutive). En cas d'échec de la transplantation ou de rejet\* progressif, la dialyse peut être de nouveau utilisée. Parfois une deuxième ou une troisième greffe peuvent être proposées.

Une transplantation rénale préemptive, c'est-à-dire réalisée avant de débuter la dialyse, est de plus en plus souvent proposée. En effet, les patients atteints de PKD sont habituellement suivis pendant de nombreuses années par un néphrologue, ce qui permet d'envisager cette éventualité.

La succession des évènements médicaux 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, et l'angoisse du futur entraînent des perturbations émotionnelles pour le candidat, parfois une dépression, en tout cas une grande anxiété. 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 artérioveineuse qui est créée. Le développement de cette fistule s'étale sur plusieurs semaines, avant que son utilisation 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'autodialyse (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 diminution du débit de filtration glomérulaire autour de 10 millilitres par minute (ml/min). 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 peut parfois être commencée brutalement, sans préparation médicale ni psychologique, en urgence 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<sup>®43</sup>).
- 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 anti-hypertenseur peut souvent être diminué, voire arrêté.

<sup>43.</sup> C'est une poudre qui fixe le potassium des aliments dans l'intestin et l'expédie dans les selles.

# 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 sont parfois le siège de douleurs, de saignement ou d'infection. Il peut arriver que ces complications nécessitent une ablation du rein (ou néphrectomie).

# 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, en dehors des visites régulières et de la prise de médicaments quotidiens.

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.

# 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 75 ans dans la plupart des centres français).

Les principales contre-indications à la greffe rénale sont un mauvais état du cœur et des vaisseaux ou un antécédent récent de cancer indépendant de la PKD (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 (en état de mort cérébrale). C'est la variété de greffe la plus fréquente.

La transplantation de rein d'un donneur\* vivant, ou transplantation familiale. Au cas où un membre de la famille veut donner son rein, l'accord peut être donné après un parcours long impliquant les néphrologues, les psychologues, éventuellement des généticiens.

Le don de rein par un membre de la famille ne peut être envisagé qu'en l'absence d'anomalies pouvant faire suspecter une PKD chez ce donneur potentiel.

- Si le donneur potentiel est de la même famille, le risque qu'il soit atteint de polykystose rénale doit être impérativement écarté. L'absence de kystes rénaux en échographie au-delà d'un certain âge permet, a priori, d'écarter le diagnostic. Parfois des examens plus précis (scanner avec injection de produit de contraste iodé, ou IRM) sont nécessaires. Il est exceptionnel qu'une étude génétique soit demandée.
- Si le donneur est le conjoint, il n'a évidemment pas de risque d'être atteint de PKD.

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

# L'encadrement juridique

Les modalités du consentement au prélèvement d'organe après le décès, 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 (voir Annexes, page 154).

# Quelles précautions prendre avant la transplantation?

Qu'il s'agisse du rein d'une personne décédée ou d'un donneur vivant, il y a des impératifs.

- L'état de santé du patient qui bénéficiera de la transplantation (le receveur\*) 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.

# Faut-il envisager des examens particuliers avant transplantation rénale chez un patient atteint de PKD ?

Certaines équipes proposent la réalisation d'une coloscopie\* systématique de dépistage chez les patients atteints de PKD et âgés de plus de cinquante ans, parce qu'ils présentent plus fréquemment une diverticulose du colon. Toutefois celle-ci ne contre-indique pas le projet de greffe.

La recherche d'un anévrisme cérébral silencieux peut 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 un rein polykystique avant la greffe?

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

# Parfois l'ablation d'un rein est 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 bien 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 polykystique 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 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.

A l'avenir, pour réduire la taille des reins très volumineux, il est possible qu'une technique nouvelle soit utilisée. Il s'agit de l'embolisation\* des artères des reins : 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.

# Et les médicaments immunosuppresseurs?

# Pour quelles raisons faut-il les utiliser ?

La transplantation d'un rein déclenche automatiquement une réaction de rejet. En effet, le greffon est reconnu comme étranger à l'organisme par le système\* immunitaire du donneur. Pour réduire l'intensité du rejet et ses conséquences sur le rein transplanté, un traitement anti-rejet est débuté avant la greffe et indéfiniment prolongé, aussi longtemps que le greffon fonctionne : c'est le rôle des médicaments immunosuppresseurs.

# Quels sont les traitements prescrits?

Il n'existe pas de traitement immunosuppresseur idéal.

Le traitement initial est adapté aux caractéristiques du donneur, du receveur et du greffon. L'indication de tel ou tel traitement est aussi fonction des habitudes des centres de transplantation, et aussi du risque immunologique de ces médicaments.

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 du rein transplanté, et si la concentration est trop forte, il existe un risque de voir apparaître des effets indésirables de ce médicament.

A 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. Une Education 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.

# Le traitement immunosuppresseur

Il est définitif et ne doit pas être interrompu tant que le rein fonctionne. En l'absence de traitement, le risque de rejet de la greffe est très élevé.

# Le rejet de la greffe

Le terme de rejet est souvent mal compris. Le rejet correspond à une réaction normale du système immunitaire. Le plus souvent, il peut être traité efficacement par une réadaptation du traitement immunosuppresseur. Le risque de rejet est plus important au cours de la première année après la greffe, mais ce risque existe même au-delà de ce délai.

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 de rejet : leur identification ne peut être effectuée que par une biopsie\* du greffon.

# 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 observer la survie moyenne des greffons, et tenir cette information à jour : c'est l'intérêt des registres, nationaux<sup>44</sup> 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 la survie du greffon était de 62% cinq ans après la greffe. 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 !

Dans l'intervalle, les progrès accomplis en transplantation rénale (traitements anti-rejet 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 chiffre est d'environ 65%.

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

# Le succès de la transplantation

### Il nécessite :

- l'usage quotidien et définitif d'un traitement anti-rejet (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.).

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

# Quelles sont les complications après la greffe?

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, anti-parasite) entrepris dès le lendemain de la greffe, et poursuivi durablement.

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 favorisées par l'exposition au soleil. Elles sont facilement détectées par un examen dermatologique annuel qui permet un traitement précoce. Les patients candidats à la greffe et les patients transplantés doivent éviter de s'exposer au soleil.

Les complications spécifiques liées à la polykystose sont rares.

- Les infections de kystes et les hématuries peuvent encore survenir.
- Les diverticules du colon 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.
- Le risque de développer un diabète sucré est controversé.

# 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 transplantation du foie

Dans certains cas, heureusement très rares, de polykystose hépatique très volumineuse, une transplantation du foie peut être envisagée.

Chez les patients PKD candidats à une greffe du foie, la transplantation du rein est organisée conjointement s'il existe aussi une dégradation importante de la fonction rénale.

# 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. La connaissance de ces risques possibles impose des conditions très strictes de surveillance.

# Quelles sont les conditions de succès de la grossesse ? Le respect des critères énoncés ci-dessus.

### Le suivi.

La surveillance de la grossesse doit être assurée étroitement et 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.

### Le traitement.

# Attention, danger pour le fœtus!

Certains médicaments étant formellement contre-indiqués en raison du risque de malformations du fœtus, le traitement doit être nécessairement modifié avant la conception.

Parmi les médicaments anti-rejet, le Mycophénolate mofétil<sup>45</sup> et le Sirolimus<sup>46</sup> doivent être impérativement arrêtés et remplacés.

Parmi les médicaments anti-hypertenseurs, les IEC et ARA II doivent être arrêtés et remplacés.

# 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. 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.

Et ultérieurement, d'autres grossesses sont-elles possibles ? Oui, en respectant les mêmes critères.

- 45. Cellcept®
- 46. Rapamune®

# LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE CHEZ L'ENFANT

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 dans les 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.

Mais c'est souvent maintenant, l'échographie des reins qui permet de découvrir la maladie avant qu'elle ne donne des symptômes, parfois même 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 évènements 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.

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

# LA PKD EST DÉCOUVERTE CHEZ UN ENFANT

# Cet enfant présente des manifestations rénales

# A quel âge apparaissent-elles

En général, après l'âge de 10 ans.

# Quels sont les signes de découverte de la PKD

Les kystes rénaux peuvent être parfois responsables d'une hématurie, de douleurs abdominales ou lombaires, d'infections urinaires et de calculs. Mais l'hypertension artérielle<sup>47</sup>, 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 de ces enfants

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 mesurée<sup>48</sup> au moins une fois par an afin de :

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

Comme chez l'adulte, le traitement anti-hypertenseur repose sur la prise d'IEC ou d'ARA II à des doses adaptées à l'âge. Des études sont en cours pour savoir s'il peut être nécessaire d'associer la prise de deux médicaments anti-hypertenseurs chez cet 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.

# La fonction<sup>49</sup> 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 est suffisante. Dans un avenir proche, il est probable que des informations utiles soient apportées par la volumétrie pratiquée par l'IRM comme chez l'adulte.

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.

# Les atteintes autres que les reins.

Les kystes des autres organes. en particulier les kystes du foie, ne s'observent pas habituellement 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 anévrysme 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 ruptures d'anévrismes 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 conclusion essentielle

Ces enfants doivent mener une vie normale.

49. La fonction rénale peut être évaluée à partir du taux de créatinine sanguine selon une formule spéciale à l'enfant, la formule de Schwartz (qui tient compte de l'âge et du sexe et de la taille de l'enfant).

# 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 à tous les membres d'une famille atteinte de la forme PKD1, ont montré dans les reins de ces enfants n'ayant aucun symptôme :

- au moins un kyste chez 50% d'entre eux, à l'âge de 10 ans,
- et chez 70%, à 20 ans.

Dans la forme liée à la mutation PKD2, la détection de kystes avant 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 actuellement, il paraît inutile de dépister la PKD chez les jeunes enfants. Néanmoins, un contrôle de la pression artérielle chaque année est nécessaire chez ces enfants.

Comme cela été dit (voir chapitre Quand et comment dépister la PKD, page 40), l'âge de l'échographie des reins 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. Le scanner, examen comportant des rayons X, 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 du fœtus?

L'échographie prénatale<sup>50</sup> 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 de la corticale 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° trimestre de la grossesse. Elles peuvent être découvertes dans deux circonstances différentes selon que la maladie est connue on 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 du gène muté impliqué dans la PKD.

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 du gène PKD muté ont encore une échographie normale à 10 ans.

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

# La PKD n'est pas connue

Parfois le parent porteur du gène PKD muté, 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.

# 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 ces reins, pleins de petits kystes qui donnent un aspect très dense à l'échographie. 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 anti-hypertenseurs.

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 (voir chapitre Quand et comment dépister la PKD ?, page 45) et une interruption de grossesse plus précoce que précédemment au cas où un second enfant serait également porteur du gène muté.

Comme il a été dit plus haut, *PKD1* est le gène impliqué dans ces formes sévères. Les raisons de cette sévérité chez des enfants dont les parents présentent une forme « classique » de PKD sont actuellement à l'étude.

# 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.

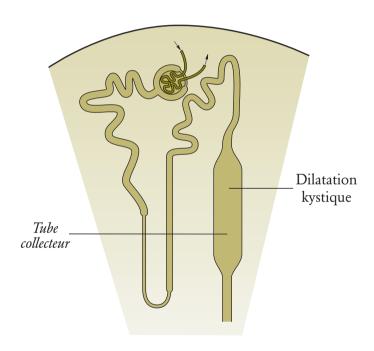
# Quels sont les autres diagnostics évoqués chez l'enfant?

L'aspect échographique de « gros reins hyperéchogènes peut s'observer dans des maladies rénales, d'origine génétique (voir chapitre, Les autres maladies héréditaires associées à des kystes multiples des deux reins, page 141).

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

Les parents ne présentent aucune anomalie clinique, mais sont tous deux porteurs 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 des 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 dilatations des voies biliaires à l'intérieur du foie.



La dilatation kystique du tube collecteur est bien différente des kystes de la PKD représentés page 27.

Les anomalies du facteur HNF-1ß codé par le gène TCF2.

Ces anomalies n'ont été que récemment caractérisées. 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 comme ces mutations sont 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 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 étude génétique moléculaire.

# LES TRAITEMENTS DANS LE FUTUR

Comme il est écrit dans le chapitre suivant, des essais cliniques sont actuellement menés 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 se préoccuper des effets secondaires possibles de médicaments donnés pendant des périodes très prolongées de la vie.

RECHERCHE
EXPERIMENTALE
ET CLINIQUE.
AVANCEES 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 25 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. 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 2007-2008. Un espoir se lève, mais la route à parcourir est encore longue.

# Rappelons quelques données d'observation :

- 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 forment les 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?

Les cellules qui tapissent les kystes sont particulières, et portent une mutation du gène *PKD1* ou du gène *PKD2*.

La mutation du gène *PKD1* ou du gène *PKD2*, héritée de l'un des parents est présente dans toutes les cellules tubulaires. Mais une mutation, seule, ne suffit pas puisqu'un petit nombre seulement de néphrons seront le siège d'un kyste.

Plusieurs théories sont actuellement proposées pour expliquer cette énigme.

- L'une fait intervenir une seconde mutation, d'où le nom de « modèle à deux coups »<sup>51</sup>. Pour que la cellule se transforme, il faut qu'une deuxième mutation, survenant au cours de la vie (et qu'on appelle mutation somatique par opposition à la mutation germinale (voir chapitre Quelques connaissances indispensables en génétique, page 19) touche l'autre gène dans quelques unes des cellules.
- Une deuxième théorie fait, elle, intervenir un mécanisme non génétique, responsable du second coup asséné aux polycystines, tel que l'action de protéines produites par l'inflammation\*.
- Enfin certains invoquent la possibilité d'un « troisième coup ».

<sup>51.</sup> La démonstration d'un tel évènement génétique additionnel a permis d'expliquer les mécanismes de survenue d'autres maladies.

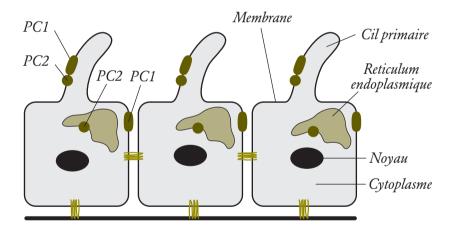
# Les théories sur la formation des kystes

# 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 primaire<sup>52</sup>. C'est une sorte d'excroissance, une antenne sortant de la membrane de la cellule, qui ressemble à un poil. 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 reticulum endoplasmique et qui sert de réservoir au calcium.

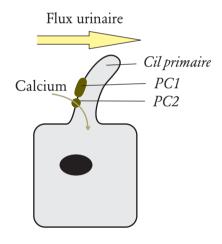
52. Les années 2000 ont été marquées par l'entrée de ce nouvel acteur dans la compréhension des mécanismes aboutissant à la formation des kystes des reins. Le cil primaire est une structure cellulaire connue depuis plus de 100 ans. On pensait qu'il s'agissait d'un vestige sans fonctions.

### 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\*, ces cellules du foie qui bordent les canaux biliaires et se trouvent elles 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, les polycystines, qu'elles soient absentes ou malformées, ne jouent plus leur rôle : le noyau de la cellule tubulaire privé du signal calcique normal, réagit et la cellule se transforme ; elle tend à se multiplier davantage, perd son organisation habituelle avec les cellules voisines et forme des kystes.

# 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'axe<sup>53</sup> 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.

Quelque 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.

53. 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.

# Une cible de traitement directe : 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 « indirectes ».

# Les cibles de traitements « indirectes »

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.

# 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.

Ces résultats très encourageants ont permis de débuter en 2007 des essais de traitement testant chez l'homme l'efficacité et la tolérance\* des produits actifs chez l'animal

### Chez l'homme

Après les expérimentations de phases I\* et II\*, des essais<sup>54</sup> de phase III\* sont actuellement en cours.

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) (voir Annexes, page 152)

# 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.

### Que pourra-t-on conclure?

Les essais seront à terme déclarés positifs si les médicaments réduisent ou bloquent la croissance des kystes, et donc du volume rénal, et stabilisent la fonction rénale. Ci-dessous sont détaillés deux exemples concrets de ces essais chez l'homme.

# Les inhibiteurs de mTOR55

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 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.

- 54. 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.
- 55. mTor est l'abréviation de mamalian target of rapamycin, ce qui signifie cible de la rapamycine chez le mammifère.

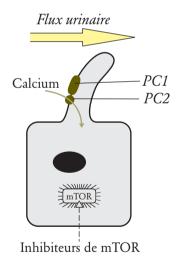
### Dans la PKD.

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'évérolimus<sup>56</sup>. 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.

# Quels sont les essais de phase III en cours ?

### Deux essais:

- prise de sirolimus<sup>57</sup> dans un groupe de patients comparé à la prise de placebo dans un autre groupe ;
- prise d'évérolimus<sup>58</sup> dans un groupe de patients comparé à la prise de placebo dans un autre groupe. Cet essai est le plus avancé, ses résultats seront connus en 2010.



L'activité de mTOR est freinée par des substances inhibitrices.

<sup>56.</sup> Ils sont utilisés en greffe d'organe pour leur effet immunosuppresseur et dans certains cancers pour lutter contre la prolifération des cellules.

<sup>57.</sup> Rapamune®

<sup>58.</sup> Certican®

# 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 (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 (« agonistes ») les récepteurs de la somatostatine, soit en bloquant (« 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 stomatostatine, on renforce ce freinage.
- Sachant, qu'au contraire, la vasopressine stimule la fabrication d'AMP cyclique, on comprend qu'en stoppant la vasopressine, on freine cette fabrication.

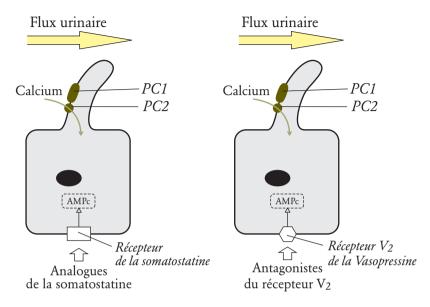
Dans les deux situations, l'information transmise par l'action sur le récepteur est une diminution de la quantité d'AMP cyclique à l'intérieur de la cellule. Des analogues de la somatostatine et des antagonistes du récepteur V2 de la vasopressine ont été utilisés avec succès dans les modèles expérimentaux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

# Quelques précisions

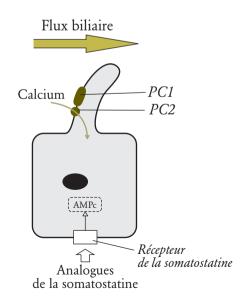
- Les récepteurs V2 de la vasopressine ne sont actifs que dans les cellules des reins pourvues d'un récepteur V2 : par conséquent un inhibiteur de ces récepteurs, le tolvaptan<sup>59</sup> ne devrait être efficace que sur les kystes rénaux
- Le récepteur de la somatostatine est présent et actif dans les cellules du rein et dans les cellules du foie : le produit qui les stimule, un analogue de la somatostatine, lanréotide ou octréotide s'avère, dans les premiers essais cliniques disponibles, aussi efficace sur les kystes hépatiques que sur les kystes rénaux.

<sup>59.</sup> Smasca® (non encore commercialisé)

<sup>60.</sup> Somatuline® LP et Sandostatine® LP



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.

# Quels sont les essais de phase III en cours ?

Dans la polykystose rénale

- tolvaptan versus placebo;
- octréotide versus placebo.

Ces essais ont inclus des patients dont la PKD est caractérisée par des reins volumineux et une fonction rénale normale ou modérément altérée.

# Dans la polykystose hépatique

- octréotide versus placebo : cet essai a montré une diminution d'environ 5% du volume du foie chez des patients ayant un foie volumineux ;
- lanréotide versus placebo : un essai récent a donné des résultats concordants chez des patients atteints de polykystose hépatique moins sévère.

# Que peut-on attendre des résultats de ces essais thérapeutiques dans la PKD?

Les réponses aux questions suivantes :

- 1) Le produit testé est-il plus efficace que le placebo?
- 2) Est-il efficace pour réduire la taille des kystes ?
- 3) Est-il aussi efficace pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale ?
- 4) A quel stade de la maladie est-il efficace ? précocement ? tardivement ?
- 5) Le produit testé est-il bien toléré à court terme et à long terme ? On connaît déjà les effets indésirables de ces médicaments. A long terme, ces effets seront-ils préoccupants chez le patient PKD ?

# Quels sont ces effets indésirables ?

- Le tolvaptan<sup>61</sup> provoque une augmentation impressionnante du débit de l'urine, qui peut atteindre 3 à 6 litres/jour avec une sensation de soif, et une augmentation de la fréquence des mictions : la tolérance du traitement estelle acceptable la vie durant ?
- Les analogues de la somatostatine ont peu d'effets secondaires ; les plus fréquents sont des troubles digestifs (flatulence et diarrhée).
- Le sirolimus et l'évérolimus, médicaments bien connus en greffe d'organe, ont un effet immunosuppresseur et peuvent rendre plus susceptibles à

<sup>61.</sup> C'est d'ailleurs un médicament utilisé comme « aquarétique »\* chez les patients retenant trop d'eau.

- certaines infections ; ils ont d'autres effets secondaires parfois gênants comme des œdèmes, des aphtes buccaux, une protéinurie.
- L'évérolimus a également des effets sur le système immunitaire ainsi que sur le taux de cholestérol dans le sang.

# Perspectives

Les essais cliniques actuellement en cours chez l'homme dans la PKD sont porteurs d'espoirs. 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.

# Les modifications des critères d'inclusion

Il faut souligner qu'en ce qui concerne la PKD, les critères d'inclusion dans les essais en cours concernent des patients dont les reins sont nettement augmentés de volume et dont la fonction rénale est normale ou modérément altérée (stades 1 à 3 de l'insuffisance rénale chronique).

Les résultats de ces essais (attendus dans l'année 2010 pour le premier d'entre eux) permettront, s'ils sont positifs, de proposer un traitement aux patients adultes dont la maladie rénale présente des caractéristiques similaires à celles des patients inclus dans les essais (patients ayant de gros reins, et dont la fonction rénale était normale ou peu altérée).

Si des résultats encourageants sont observés, des travaux complémentaires devront être ultérieurement menés dans trois directions :

- 1) Chez les patients ayant d'emblée une fonction rénale plus altérée (stades 3 à 5)
- 2) Chez les patients ayant au contraire des reins bien préservés : pas d'insuffisance rénale, et des reins de volume normal ou peu augmenté. Chez ceux-là, faut-il débuter un traitement ? Et si oui, quand faut-il le débuter ?
- 3) Cette dernière question concernera notamment les enfants/adolescents atteints de PKD. Dans cette tranche d'âge, une vigilance particulière sera portée aux effets indésirables des traitements.

A terme, une fois prouvée l'efficacité de différents médicaments, on peut penser qu'une combinaison de plusieurs de ces produits sera éventuellement utile.

# Les nouvelles pistes

Parallèlement, des laboratoires pharmaceutiques poursuivent une recherche intensive chez l'animal; au moins six autres molécules ont été développées et sont en cours d'évaluation dans la polykystose chez l'animal.

La recherche fondamentale, centrée sur les mécanismes cellulaires, poursuit l'élaboration d'autres pistes de traitements. L'élucidation des voies de signalisation décrites permettent aujourd'hui de tester l'effet de nombreuses autres molécules sur la croissance des kystes. Ainsi des travaux encore préliminaires démontrent l'effet favorable de certains inhibiteurs de la prolifération cellulaire (tels que la roscovitine<sup>62</sup>), et même de certains médicaments utilisés de longue date dans d'autres indications (par exemple la metformine<sup>63</sup> (qui régularise le métabolisme du sucre) ou l'étanercept<sup>64</sup> (un inhibiteur d'une protéine connue pour son rôle dans l'inflammation).

# 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 influer sur cette action jusqu'à la mise au point d'un médicament qui doit alors franchir toutes les phases de développement et des essais avant finalement sa commercialisation.

<sup>62.</sup> Cette molécule tire son nom de son lieu de recherche : Roscoff en Bretagne. Un composé, initialement mis au point pour ses propriétés anticancéreuses, a été ensuite montré avoir une action favorable chez la souris atteinte de polykystose rénale. Une phase d'expérimentation chez l'animal est en cours.

<sup>63.</sup> Molécule utilisée dans le traitement du diabète non insulino dépendant.

<sup>64.</sup> Molécule utilisée dans le traitement de certains rhumatismes inflammatoires.

# LES AUTRES MALADIES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES A 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. Certaines sont héréditaires ; d'autres sont acquises, succèdant 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.
- éventuellement des tests génétiques utiles pour confirmer définitivement la présence de la maladie, et améliorer la qualité du conseil génétique.

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 aux détriments de la portion terminale des tubes collecteurs (voir illustration, page 125) ;
- 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

Dans la majorité des cas maintenant, la maladie est découverte 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'urines (oligoamnios). Dans cette situation, une interruption de grossesse est éventuellement envisagée car ces fœtus ont peu de chances 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 anti-hypertenseurs 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 (cholangite).

## Les formes à révélation tardive

Elles sont découvertes devant l'augmentation de taille des reins, 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. 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 responsables de 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 « suppresseurs 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.

## Les manifestations cliniques

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.

### L'atteint 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 graisseuse (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 co-exister. 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).

# Anomalies du facteur HNF-1ß

Le facteur HNF-1ß (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. Les mutations du gène TCF2 ont été initialement (en 2001) 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). La transmission est autosomique dominante.

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 donc depuis peu 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.

La fréquence est encore inconnue, mais il est vraisemblable que les anomalies du facteur HNF-1ß soient fréquentes.

# 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 létal 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.

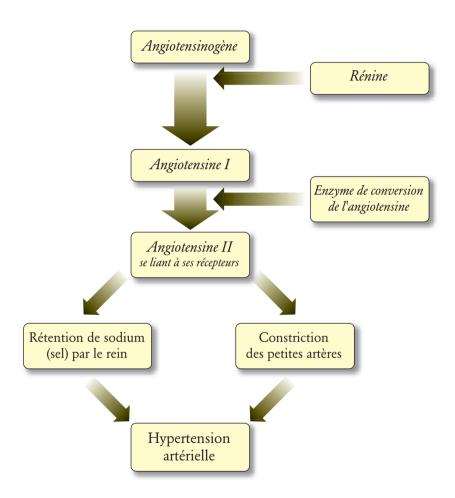
Comme le montre le schéma ci-contre, la rénine coupe l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine I.

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 rénineangiotensine.

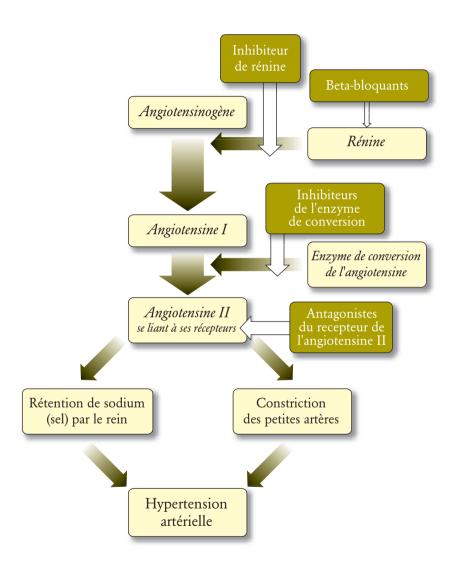


# Les médicaments qui s'oppposent au système rénineangiotensine

Sur le schéma ci-contre, différents bloqueurs du système rénine-angiotensine apparaissent dans les encadrés.

Ces bloqueurs abaissent la pression artérielle. Ce sont :

- les bêtabloquants qui s'opposent à la libération de la rénine (et sont les moins efficaces);
- 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 l'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.

# L'encadrement juridique de la transplantation rénale en France

En France, l'activité de prélèvement et de greffe est l'une des missions de l'Agence de la Biomédecine.

# La transplantation par rein de personne décédée (en état de mort cérébrale)

Les lois de bioéthique garantissent que les activités de prélèvement et de greffe soient réalisées dans les meilleures conditions d'égalité et de sécurité pour le patient en attente de greffe tout en respectant l'anonymat du donneur et la gratuité du don. L'inscription du patient receveur sur la liste nationale d'attente, faite par une équipe médico-chirurgicale de greffe autorisée, est un préalable nécessaire. L'attente avant transplantation peut être longue, en raison du nombre limité de greffons disponibles. L'inscription doit être faite très précocement, parfois avant même la mise en dialyse.

La répartition des greffons est organisée en fonction de règles définies par un texte réglementaire : arrêtés du 6 Novembre 1996 (Journal officiel du 10 Novembre), et arrêtés modificatifs du 30 août 2002 (Journal officiel du 10 septembre) et du 2 juin 2004 (Journal officiel du 17 juin).

Les receveurs de moins de 18 ans bénéficient d'une priorité. Ils sont prioritaires à l'échelon national pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de 18 ans, et à l'échelon interrégional chez les donneurs de moins de 30 ans : arrêté du 26 Février 2008 (Journal Officiel du 8 Mars).

Les patients inscrits pour une double greffe (foie et rein) bénéficient en France d'une priorité pour l'accès à la transplantation.

Ce mode de transplantation représente 80-85% des greffes en France.

# La transplantation de rein d'un donneur vivant, ou transplantation familiale

Non seulement le père ou la mère, mais aussi les frères et sœurs, les fils et filles, mais aussi les grands-parents, les oncles ou tantes, les cousins germains et cousines germaines ainsi que les conjoints ou personnes apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur, peuvent être donneurs (Décret 2005-420 Journal officiel du 5 mai 2005).

Les donneurs potentiels ont obligatoirement un entretien avec un comité d'experts qui vérifie la compréhension de l'information reçue et qui donne (ou refuse) son autorisation au don de rein.

Les donneurs doivent ensuite signer leur consentement devant le juge du tribunal de grande instance de leur domicile.

# La consultation de conseil génétique

Cette consultation a pour but d'aider les patients, les parents d'un sujet atteint, un couple, les apparentés dans une famille touchée par une affection génétique, en leur communiquant les informations concernant :

- la nature et la cause de la maladie, et son mode de transmission ;
- le risque de la transmettre ;
- le risque pour une personne de développer la maladie lorsque cette maladie est connue dans la famille ;
- 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.

# Quelle est sa place dans la demande de diagnostic prénatal<sup>65</sup>

Si un couple souhaite un diagnostic prénatal et est résolu à solliciter une interruption de grossesse au cas où l'enfant serait atteint, il lui faut s'en préoccuper avant même le début de la grossesse.

Le couple consultant rencontre un médecin généticien qui apporte les éléments leur permettant de bien comprendre la situation afin qu'ils puissent prendre les décisions qui leur conviennent le mieux. Lors de cette consultation de conseil génétique, le couple est informé des moyens disponibles, du risque pour le fœtus, de la fiabilité de la méthode de diagnostic, et de la nécessité de reprendre contact dès le début de la grossesse. Il est nécessaire que les informations familiales aient été rassemblées au moment où les prélèvements nécessaires chez le fœtus seront effectués.

# L'encadrement juridique des tests génétiques diagnostiques en France

La loi (code de la Santé Publique, décret du 23 Juin 2000, loi de bioéthique n°2004-800 du 6 Août 2004) définit le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques génétiques.

Le recours aux tests génétiques n'est possible que dans le cadre d'un suivi médical individualisé.

Le patient doit être informé de la portée du test. Il lui est proposé un conseil génétique, c'est-à-dire une information préalable appropriée qui l'aide à comprendre les implications des résultats pour sa vie, celle de sa famille, et à prendre les bonnes décisions (traitement, prévention, y compris les choix en matière de procréation) afin qu'il prenne une décision éclairée sur la réalisation ou non de ce test.

C'est alors que le patient doit donner son consentement libre et éclairé au test génétique. Le recueil du consentement libre et éclairé est obligatoire .

Une analyse génétique ne peut être prescrite que par un médecin. S'il s'agit d'une personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à "une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques".

65. Rappelons que dans la PKD, les demandes de diagnostic prénatal sont exceptionnelles.

Le diagnostic génétique chez un mineur, ne peut être prescrit que "si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates".

Seul le médecin prescripteur est autorisé à communiquer les résultats. Ces résultats peuvent être difficiles à interpréter et exigent des compétences spécifiques et la prise en compte de l'histoire du patient.

Le droit de "ne pas savoir" doit être respecté à tout moment.

# 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 résultat puissent conduire à des interruptions de grossesse, les risque 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.

# Le diagnostic prénatal en pratique

Le diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique :

- à 11-12 semaines d'absence de règles (aménorrhée) sur une biopsie du trophoblaste (les cellules à l'origine du placenta), ce qui permet, au cas où le fœtus serait atteint, une interruption de grossesse faite précocement.
- ou à partir de 16 semaines d'aménorrhée sur les cellules\* amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide dans lequel se développe le fœtus) ; dans cette situation, l'interruption de grossesse sera plus tardive et plus traumatisante.

Ces deux examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon l'examen, risque qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable.

# Le diagnostic préimplantatoire en pratique

Si la mutation est connue, le diagnostic préimplantatoire permet d'éviter d'avoir recours au diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse.

Il s'agit d'une technique exceptionnellement utilisée du fait de sa complexité. Elle nécessite une stimulation des ovaires, une ponction des ovaires, un recueil de sperme et une fécondation\* *in vitro*.

Ensuite, on prélève sur les embryons âgés de trois jours, deux cellules sur lesquelles on recherche l'anomalie génétique. Seuls les embryons n'ayant pas l'anomalie génétique sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. La probabilité de naissance après un diagnostic préimplantatoire est actuellement de l'ordre de 20% à chaque tentative.

C'est une démarche difficile à réaliser, fortement médicalisée, très lourde et contraignante pour la mère, et qui demande patience, constance et motivation.

# L'encadrement juridique des diagnostics prénatal et préimplantatoire en France

La loi (Loi de bioéthique n°2004-800 et décret n° 2006-1661, Journal Officiel du 23 Décembre 2006) précise que le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne peuvent être pratiqués que pour détecter chez l'embryon ou le fœtus (diagnostic prénatal) ou dans une cellule (diagnostic préimplantatoire), "une affection d'une particulière gravité".

Ils doivent être précédés d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée dans des centres pluridisciplinaires autorisés par l'Agence de la Biomédecine à délivrer l'attestation d'interruption médicale de grossesse.

Les analyses moléculaires ne peuvent être effectués que dans des laboratoires autorisés.

Seuls trois centres en France sont actuellement habilités à effectuer un diagnostic préimplantatoire.

# 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 anglosaxons). C'est une grosse molécule (en forme de pelote microscopique) présente dans le noyau des cellules où il 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. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes séparés par des segments dont on ne connaît pas encore bien la signification. Cette molécule contient les informations génétiques présentes dans les cellules des 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.

Alcaliniser (les urines). Diminuer l'acidité des urines.

Allèles. Différentes formes possibles de l'ADN à un site 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. 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° ou 17° semaine d'aménorrhée (arrêt des règles).

Analgésiques. Médicaments destinés à supprimer la douleur.

Anémie. Manque de globules rouges ou d'hémoglobine.

Anévrisme (ou anévrysme). 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.

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 graisseuse. 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 stéroïdien » sont utilisés pour les distinguer des médicaments « stéroïdiens », c'est-à-dire les corticoïdes. 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. Substance qui augmente la quantité d'eau éliminée, mais non celle du sodium.

**Arachnoïde.** L'une des trois membranes (les méninges) qui entourent le cerveau et la moelle épinière. L'arachnoïde est la membrane intermédiaire.

**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. **Bras (des chromosomes).** Les chromosomes peuvent prendre un aspect caractéristique en forme de X avec deux bras courts et deux bras longs. Les gènes peuvent être localisés sur le bras court ou le bras long d'un chromosome. **Bronchiectasies.** Dilatations bronchiques anormales permanentes, souvent responsables d'infections bronchiques ou pulmonaires.

Calcium. Elément 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 seis 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 dans le rein de l'uretère à la vessie, peuvent causer des douleurs intenses ; on parle alors d'une colique néphrétique.

Cathéter. Tube 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'humain, 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 malgré la stérilité de l'un des parents.

**Cholangiocytes.** Cellules épithéliales bordant les canaux biliaires. Comme 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.

Cil primaire. Appendice 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 néphronophtise) 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.

Code génétique. Ensemble des règles de correspondance permettant la traduction des messages codés 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 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 (néphectcomie 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 (créatininurie), 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 d'anticorps anti-HLA chez le receveur 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.

Délétères. Nuisibles.

**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.

Dialvse. 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 (cette 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.

**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 (bassinet, partie supérieure de l'uretère). Elle est préférentiellement utilisée pendant la grossesse.

Education thérapeutique. Ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. Les activités d'éducation thérapeutique peuvent être articulées sur un thème comme le régime alimentaire, l'hémodialyse, la greffe, ou le traitement immunosuppresseur après greffe.

**Embolisation.** Technique ayant pour but de boucher les artères 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.

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.

Examen cytobactériologique 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.

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. Elément 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<sup>e</sup> semaine de la grossesse jusqu'à la naissance.

Formule de Cockcroft et Gault. Estimation de la fonction rénale chez l'adulte à partir de la créatininémie, de l'âge, du sexe et du poids (en kilogrammes) d'un patient adulte. Elle est exprimée en millilitres par minute. 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. Cette formule, développée aux Etats-Unis, utilise un facteur supplémentaire pour les patients afro-américains. Ce facteur est en cours de validation en France pour les patients d'Afrique subsaharienne ou des Antilles.

Formule de Schwartz. Estimation de la fonction rénale chez l'enfant tenant compte d'une part de son âge, et d'autre part de la de la créatininémie et de la taille (en centimètres). Elle est exprimée en millilitres par minute.

Fosse iliaque. Partie basse de l'abdomen, en dehors de la région ombilicale.

Gamma GT (gammaglutamyl-transférases). Enzymes présents dans le foie, le rein et le pancréas. Elles sont élevées en cas d'obstruction des voies biliaires. 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 de l'information génétique d'un organisme.

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, due à 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.** Elément 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 fluides 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 l'on se traite soi-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.

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 secrétée 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.

Hyperéchogènes (reins). Reins trop denses en échographie car remplis de kystes microscopiques.

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. 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.

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.

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 voie urinaires naturelles (vessie, urètre).

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.

Mutations (germinales). Modification du matériel génétique survenant dans les cellules qui constitueront les cellules reproductrices ou gamètes (ovules et spermatozoïdes).

**Mutations (somatiques).** Mutations apparaissant dans les cellules autres que les cellules reproductrices. Elles ne sont pas transmissibles à la descendance.

Myorelaxant (médicament). Qui a pour effet de décontracter les muscles.

Néphrectomie. Ablation de la totalité ou d'une partie du rein.

**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. La pénétrance est dite complète si tous les porteurs sont malades et elle est dite incomplète dans le cas contraire.

Péritoine. Membrane semi-perméable tapissant les intestins.

PET-scan. Nouvelle technique d'imagerie médicale associant le scanner à la Positron Emission Tomography (PET) ou Tomographie par Emission de Positons (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.

Phase 1 (essai thérapeutique). Evaluation de la tolérance et l'absence d'effets secondaires d'une substance donnée à des sujets volontaires sains. L'étude permet aussi de connaître le devenir et le métabolisme chez l'homme de la substance étudiée. Elle a lieu après l'étude de la molécule sur les cellules et chez l'animal.

Phase 2 (essai thérapeutique). Détermination de la dose optimale d'un médicament donné à un petit nombre de patients et analyse des effets secondaires possibles. Elle a lieu après la phase 1.

Phase 3 (essai thérapeutique). Analyse comparative de l'efficacité d'une substance et d'un placebo ou un traitement déjà utilisé. Elle a lieu après la phase 2.

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.** Elément 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 pouvant être 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.

Ponction-drainage (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 rénal ou hépatique). Ponction d'un kyste à travers la peau permettant d'aspirer le liquide qu'il contient. Pour éviter la récidive du kyste, le radiologue injecte ensuite une substance sclérosante (alcool le plus souvent) qui empêche la secrétions de liquide par la paroi du kyste. Pour que la manœuvre soit efficace, le patient est mobilisé et maintenu

dans différentes positions afin de mettre en contact toute la surface de la paroi du kyste avec la substance sclérosante. La cavité du kyste est ensuite rincée et le liquide évacué. Ce traitement requiert une journée d'hospitalisation.

Potassium. Elément indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue une 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 en dehors du « processus naturel ».

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. Certaines sont d'origine animale (viande, poissons, fromages et œufs) et d'autres 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 réabsorbtion de l'eau au niveau du rein. Elle exerce ses effets par l'intermédiaire de récepteurs. C'est le recepteur V2, 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 contré par des médicaments pris pendant toute la vie de la personne greffée.

**Rénine.** Hormone fabriquée par le rein, qui aide à réguler le volume en eau de l'organisme et la pression artérielle.

Scanner (ou tomodensitométrie ; 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.

**Sodium.** Elément 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.

**Spires.** Eléments métalliques utilisés dans le traitement endovasculaire (c'està-dire non chirurgical) d'un anévrisme. Ces spires, introduites dans une artère, vont remplir l'anévrisme.

**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). Ce système majeur d'histocompatibilité permet 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, et caractéristiques de chaque individu ; ces protéines sont codées par un groupe de gènes. 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.

**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.

**Urine.** Liquide contenant l'eau et les déchets filtrés du sang par les reins. L'urine passe dans les uretères, est stockée dans la vessie avant d'être expulsée par l'urètre lors des mictions.

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.

**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.

# ASSOCIATION AIRG-FRANCE

### AIRG-France - Le Conseil scientifique

**Président** 

Pr Dominique Chauveau CHU-Hôpital Rangueil, Toulouse

Président d'honneur

Pr Jean-Pierre Grünfeld CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

**M**EMBRES

Pr Eric Alamartine CHU-Hôpital Nord, Saint Etienne

Dr Ginette Albouze Paris

Pr Corinne Antignac Inserm U 574, CHU-Hôpital Necker-Enfants

malades, Paris

Dr François Bouissou CHU-Hôpital des Enfants, Toulouse Dr Georges Brillet Centre de Néphrologie, Châteauroux

Pr Michel Broyer CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Pr Jacques Chanard CHU- Hôpital Maison Blanche, Reims Pr Pierre Cochat CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon

Pr. Christian Combe
CHU-Hôpital Pellegrin, Bordeaux
CHU-Hôpital Robert Debré, Paris
CHU-Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Stéphane Decramer CHU-Hôpital des Enfants, Toulouse

Pr Michel Fontes Inserm U 491, Faculté de Médecine de la Timone,

Marseille

Pr Thierry Hannedouche CHU-Hospices civils, Strasbourg

Dr Laurence Heidet Centre de références MARHEA, CHU-Hôpital

Necker- Enfants malades, Paris

Pr Bertrand Knebelmann
Dr Aurelia Liutkus
CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
CHU-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon

Dr Micheline Lévy Courbevoie

Pr Chantal Loirat CHU-Hôpital Robert Debré, Paris

Pr Patrick Niaudet CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Pr Hubert Nivet CHU-Hôpital Bretonneau, Tours

Pr Yves Pirson Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
Dr Philippe Rieu CHU- Hôpital Maison Blanche, Reims
Dr Rémi Salomon CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Dr Pierre Simon Hôpital la Beauchée, Saint-Brieuc

Pr Michel Tsimaratos CHU-Hôpital d'Enfants la Timone, Marseille

Dr Philippe Vanhille Centre hospitalier général, Valenciennes

### AIRG-France - Le Conseil d'administration

Bureau

Présidente Ghislaine Vignaud
Trésorière Marianne Worbe
Trésorière Adjointe Béatrice Sartoris
Secrétaire Jacques Vignaud
Secrétaire Adjointe Françoise Couppey

### ADMINISTRATEURS DÉLÉGUÉS

Ginette Albouze Fondatrice

### Délégations régionales

Catherine Cabantous Aquitaine Claude Chevalier Rhône

Marylise Clanet Ile-de-France

François Couppey Languedoc - Roussillon

Anne Graftiaux Bretagne Rémy Grebot Bourgogne

Nicolas Mullier Nord - Pas de Calais Valérie Slama Bouches du Rhône

Aimé Verlaque P.A.C.A. Raphaël Vite Rhône - Alpes

Contact: airg.permanence@orange.fr

### En 2009 l'AIRG-France a obtenu les distinctions suivantes :



Médaille Jean Hamburger La société de Néphrologie



Médaille d'or de l'Académie Française de Médecine



### BULLETIN D'ADHÉSION ET DE DON À L'AIRG-France

En devenant adhérent, vous recevrez deux fois par an Néphrogène, le bulletin d'information de l'Association et l'INFO-LETTRE tous les deux mois.

Vous désirez soutenir les efforts de l'AIRG dans son action d'aide et d'information aux personnes atteintes d'une maladie rénale génétique en tant que:
<ul> <li>Membre actif</li></ul>
Vous désirez soutenir la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques :
<ul><li>☐ Sur toutes les maladies rénales ?</li><li>☐ Ou sur une maladie rénale particulièrement. Laquelle ?</li></ul>
Don de€
Nom :
Adresse:
Courriel:
Date: Signature

Merci de faire un chèque pour chaque rubrique. Chèque à libeller à l'ordre de l'AIRG-France et à renvoyer avec ce bulletin à AIRG-France Boite postale 78 75261 Paris cedex 06

Les reçus correspondants aux versements seront expédiés après enregistrement des chèques.

# EDITIONS AIRG Livrets déjà parus

# LE SYNDROME D'ALPORT (SECONDE ÉDITION)

-

LA CYSTINOSE (SECONDE ÉDITION)

\_

LA MALADIE DE FABRY

\_

LA NÉPHRONOPHTISE

-

LA NÉPHROPATHIE À IgA ou maladie de berger



L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a pour missions :

- d'informer les patients et leurs familles sur tous les aspects afférents aux maladies rénales génétiques et leurs conséquences,
- d'aider les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien,
- de soutenir la recherche en finançant de nombreux projets sur les maladies rénales génétiques.

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients atteints de Polykystose rénale autosomique dominante et à leurs familles. Il détaille les aspects cliniques de la maladie, ses conséquences sur les reins et sur l'ensemble de l'organisme, 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 précoce et d'une surveillance régulière. Une large place est faite aux différents essais thérapeutiques actuellement en cours chez l'homme, destinés à s'opposer à la croissance des kystes, et par conséquent, essais porteurs d'espoir.

Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.