



LA POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

Un livret pour les parents
et les patients

AIRG
France

www.airg-france.org

Certaines références dans le texte
concernant les noms de médicaments
et l'encadrement juridique
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

Dépôt légal : janvier 2013

Ce livret est conçu pour informer et aider au mieux les parents des enfants atteints de **Polykystose Rénale Autosomique Récursive** (en abrégé, **PKR** dans ce livret) et les enfants eux-mêmes lorsqu'ils grandissent.

Il détaille les aspects cliniques de la maladie, ses conséquences sur les reins, le foie et sur l'ensemble de l'organisme ; il explique les caractéristiques de sa transmission héréditaire et tente de préciser les mécanismes qui contribuent à la formation des lésions.

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

- pour vivre avec la maladie, et élaborer malgré les difficultés des projets d'avenir ;
- pour faciliter le dialogue entre les parents, et les enfants eux-mêmes et les interlocuteurs médecins ; certaines manifestations de la maladie étant déconcertantes, ou sources d'un vrai handicap : comment y faire face ensemble ?

La rédaction de ce livret a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité et simplification. Malgré le parti pris d'une rédaction dépouillée de termes¹ trop spécialisés pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardu certains chapitres. 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 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 leurs médecins pour tirer au clair ce qui mérite de l'être.

Quelques mots des rédacteurs : médecins ou généticiens de différents horizons, impliqués durablement dans la Médecine d'enfants ou d'adultes, ils ont en commun une longue expérience de la prise en charge de patients atteints de PKR. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la PKR.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche dans les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité cette édition du livret Polykystose Rénale Autosomique Récursive et assure sa diffusion, milite plus de 20 ans pour transmettre les connaissances, favoriser la solidarité auprès des patients et soutenir à la recherche dans les maladies rénales génétiques.

Bonne lecture

1. Beaucoup de termes sont expliqués dans le Lexique à la fin du livret.

LES AUTEURS

CATHERINE BONAÏTI	GÉNÉTIQUE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET STRUCTURE DES POPULATIONS HUMAINES, UNITÉ INSERM 535. CHU - HÔPITAL PAUL BROUSSE. VILLEJUIF.
DOMINIQUE CHAUVEAU	NEPHROLOGIE ADULTE. CHU - RANGUEIL. TOULOUSE.
ERICK DENAMUR	UFR DE MÉDECINE. PARIS 7 DENIS DIDEROT. PARIS.
MARIE-FRANCE GAGNADOUX	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU - HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES. PARIS.
ODILE GORIA	HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE. CHU - HÔPITAL CHARLES NICOLLE. ROUEN.
DALILA HABES	HÉPATOLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU - HÔPITAL DE BICÊTRE. LE KREMLIN BICÊTRE.
LAURENCE HEIDET	CENTRE DE RÉFÉRENCES MARHEA (MALADIE RÉNALES HÉRÉDITAIRES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE). CHU - HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES. PARIS.
EMMANUEL JACQUEMIN	HÉPATOLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU - HÔPITAL DE BICÊTRE. LE KREMLIN BICÊTRE.
MICHELINE LEVY	COURBEVOIE.
CHANTAL LOIRAT	NÉPHROLOGIE. CHU - HÔPITAL ROBERT DEBRÉ. PARIS.
CAROLINE ROUSSET-RIVIERE	PÉDIATRIE MULTIDISCIPLINAIRE. CHU - HÔPITAL LA TIMONE ENFANTS. MARSEILLE.
MICHEL TSIMARATOS	PÉDIATRIE MULTIDISCIPLINAIRE. CHU - HÔPITAL LA TIMONE ENFANTS. MARSEILLE.

ONT ÉGALEMENT PARTICIPÉ À LA RÉDACTION

JEAN-LUC ANDRE	NÉPHROLOGIE. CHU - HÔPITAL D'ENFANTS DE BRABOIS. VANDŒUVRE LES NANCY.
MARIE-CECILE AUBRY	GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE. MÉDECINE DE LA REPRODUCTION. CHU - HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE. CLAMART.
GUILLAUME BOBRIE	MÉDECINE VASCULAIRE ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE. CHU - HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU. PARIS.
RAJA BRAUNER	ENDOCRINOLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU - HÔPITAL DE BICÊTRE, LE KREMLIN BICÊTRE.
FADI FAKHOURI	NEPHROLOGIE ET IMMUNOLOGIE. CHU DE NANTES.
MARIE-CLAIRE GUBLER	UNITÉ 574 INSERM. CHU - HÔPITAL NECKER ENFANTS MALADES, PARIS.
MERAL GUNAY-AGUN	MEDICAL GENETICS BRANCH, NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE, BETHESDA, ETATS-UNIS.
LAURENCE MICHEL-CALEMARD	ENDOCRINOLOGIE MOLÉCULAIRE ET MALADIES RARES. CENTRE DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE EST. GROUPEMENT HOSPITALIER EST, BRON.

COORDINATION : MICHELINE LÉVY

SOMMAIRE

QU'EST CE QUE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE ?	7
QUELQUES CONNAISSANCES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE	9
Les supports de l'information génétique La transmission des maladies dans les familles	
LES REINS NORMAUX	25
Quelques données indispensables Le développement normal des reins Aspects échographiques pendant la grossesse	
LE FOIE NORMAL	35
Quelques données indispensables Le développement normal des voies biliaires intra-hépatiques Aspects échographiques pendant la grossesse	
QU'EST-CE QUE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE (SUITE) ?	43
L'ATTEINTE RÉNALE	53
Les anomalies des reins Les aspects échographiques pendant la grossesse Les formes de PKR incompatibles avec la vie Les formes sévères de PKR chez le nouveau-né et le nourrisson Les formes de PKR de révélation tardive	
PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA MALADIE RÉNALE	63
Les formes de PKR incompatibles avec la vie Les formes sévères de PKR chez le nouveau-né et le nourrisson Les formes habituelles de PKR chez l'enfant	
DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE	91
Les formes sévères de PKR chez le nouveau-né et le nourrisson Les formes habituelles de PKR chez l'enfant	
L'ATTEINTE HÉPATIQUE	111
Les anomalies du foie La maladie hépatique	

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS DE LA MALADIE HÉPATIQUE. TRANSPLANTATION HÉPATIQUE La maladie rénale est connue La maladie hépatique est reconnue Transplantation hépatique	119
LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE CHEZ L'ADULTE La maladie rénale La maladie hépatique La grossesse	129
GROS REINS HYPERÉCHOGÈNES ISOLÉS	141
GÈNE ET DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE Gène, protéine et mutations Le diagnostic génétique moléculaire	145
LA RECHERCHE Recherche fondamentale. Les outils Recherche clinique. Les outils Étapes fondatrices de la recherche sur la PKR Étapes suivantes Perspectives pharmacologiques Recherche clinique. Résultats et perspectives	153
ANNEXES Encadrement juridique de la transplantation rénale en France La transplantation hépatique Encadrement juridique des diagnostics génétiques en France Encadrement juridique de la scolarisation de l'enfant ayant une maladie chronique Réglementation des échographies pendant la grossesse Réglementation du traitement par l'hormone de croissance Fonction rénale Pression artérielle Liquide amniotique	175
LEXIQUE	197
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	221

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

La Polykystose rénale autosomique récessive (l'abréviation PKR est utilisée dans ce livret) est une maladie rare. Elle se définit par sa transmission dans les familles et ses caractéristiques anatomiques.

Transmission dans les familles

- La PKR touche aussi bien les garçons que les filles.
- Dans une famille, un enfant (parfois plusieurs) est (sont) atteint (s).
- Les parents et les grands-parents sont indemnes : la maladie ne se transmet pas d'une génération à l'autre.

Ces constatations correspondent à un mode de transmission dans les familles appelé « autosomique récessif ».

Caractéristiques anatomiques

La PKR associe constamment des anomalies des deux reins et du foie. Elle n'est donc pas seulement une maladie rénale, mais une maladie à la fois rénale et hépatique. Les anomalies sont provoquées par des perturbations du développement des reins et du foie pendant la vie fœtale.

Bien que les anomalies rénales et anomalies hépatiques soient toujours présentes à la naissance, les manifestations cliniques qui en découlent surviennent à un âge variable selon les patients. Dans la grande majorité des cas, les anomalies rénales sont sévères dès la vie fœtale ; l'atteinte rénale domine le tableau clinique. Moins souvent, elles ne se manifestent que plus tardivement, dans l'enfance, parfois même à l'âge adulte. Les anomalies hépatiques, elles, ne provoquent de manifestations cliniques que plus tardivement, dans l'enfance ou à l'âge adulte. L'atteinte hépatique est rarement prédominante.

- Il n'y a aucune corrélation entre l'atteinte rénale et l'atteinte hépatique :
- les âges des premières manifestations cliniques sont indépendants l'un de l'autre ;
 - les évolutions sont indépendantes l'une de l'autre.

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 SUPPORTS DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

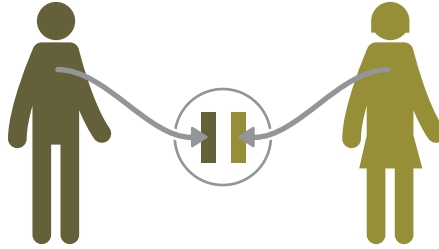
Les chromosomes

Les différents chromosomes

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

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

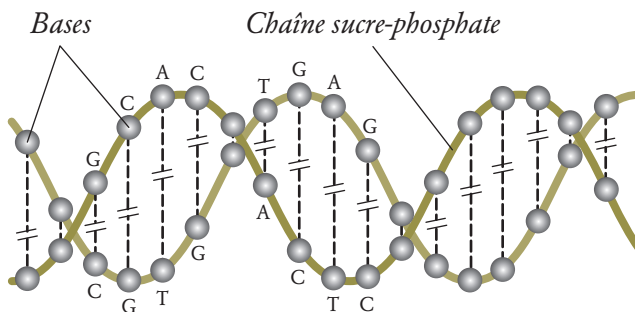
Les noyaux des cellules reproductrices sont les seuls dans l'organisme à posséder un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes : ils contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents, c'est-à-dire deux fois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



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

Comment est constitué un chromosome ?

C'est l'acide désoxyribonucléique, ou en abrégé 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. La molécule d'ADN présente la même structure chez tous les êtres vivants. L'union d'un sucre, d'un phosphate et d'une base est appelée nucléotide. Les bases entrant dans la constitution de l'ADN et s'y succédant dans un ordre précis sont au nombre de quatre. Ce sont l'adénine, la thymine, la cytosine, la guanine, désignées par leurs initiales A, T, C et G. Les bases ont la propriété de s'associer deux à deux : adénine avec thymine, cytosine avec guanine.



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. Le squelette sucre-phosphate, lui, est constant.

Les gènes

Qu'est-ce qu'un gène ?

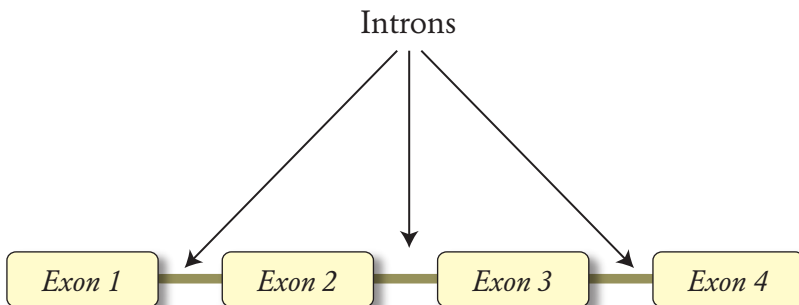
Le gène est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. A ce jour, on estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 gènes différents. Chacun d'eux occupe un emplacement particulier (appelé locus) sur un chromosome donné.

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.

Le gène est constituée d'un petit fragment de la molécule d'ADN. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes.

Chaque gène, lui-même, est constitué :

- de segments appelés exons, qui sont la partie codante du gène, lui permettant de diriger la fabrication d'une protéine,
- séparés par des segments, appelés introns, dont on connaît mal la fonction.



*Dans cet exemple, le gène ne comprend que quatre exons.
Mais de nombreux gènes comprennent des dizaines d'exons.*

Comment se transmettent les gènes ?

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

Les protéines, produits des gènes

Qu'est-ce qu'une protéine ?

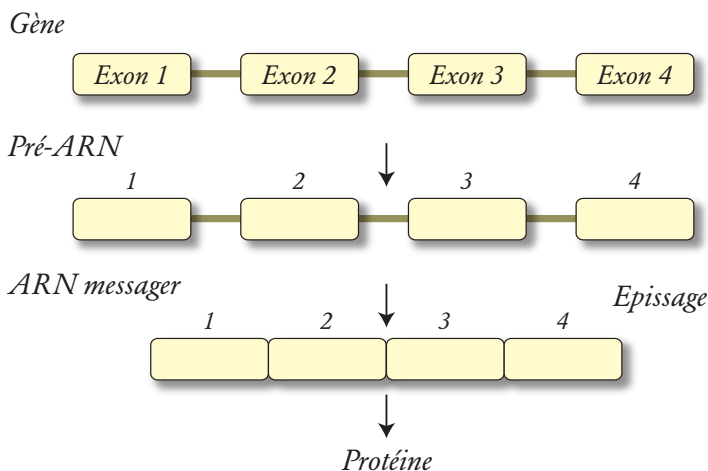
Les protéines peuvent être considérées comme les ouvriers des cellules : indispensables à leur structure, leur développement et leur fonctionnement. Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule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

Comment est constituée une protéine ?

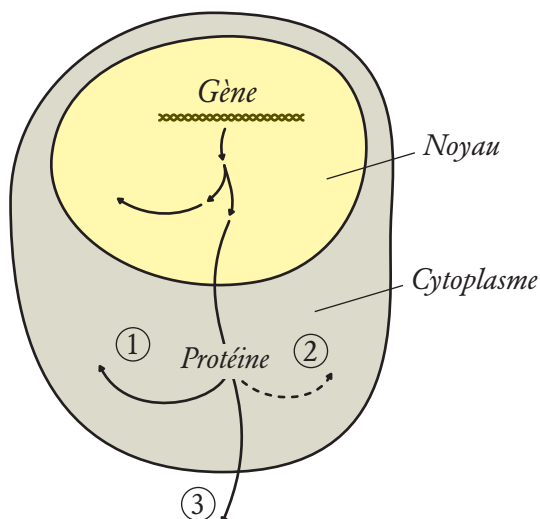
Chaque protéine est formée par un assemblage d'acides aminés qui se succèdent en un ordre précis afin que la protéine assure sa fonction normale dans l'organisme.

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.



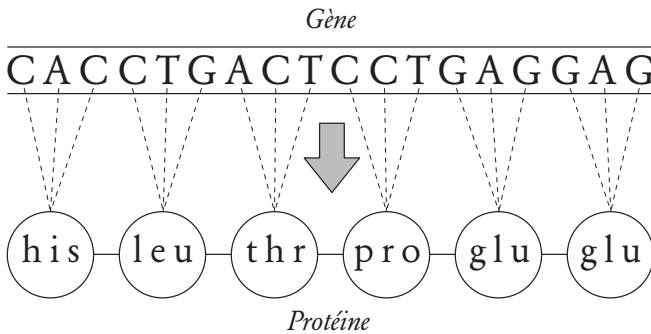
La cellule crée d'abord une copie du gène, appelé pré-ARN. Cette première copie n'est pas définitive. En effet, elle contient des informations qui ne sont pas nécessaires pour faire la protéine finale. Elle est donc découpée et recollée pour éliminer toutes les parties qui ne sont pas nécessaires au message final. Ce processus de coupure et recollage est appelé épissage. Une fois, la copie définitive obtenue, l'ARN messenger quitte le noyau et passe dans le cytoplasme où se déroulera la formation de la protéine par décodage de l'ARN.



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

Le code génétique

L'ensemble des règles de correspondance permettant au message génétique d'être traduit par une cellule a été déchiffré. Au sein d'un gène, c'est la succession ordonnée des nucléotides, ou séquence, qui constitue l'information génétique. Les généticiens ont compris qu'à chaque séquence de trois bases consécutives correspondait un acide aminé donné et un seul, parmi les vingt acides aminés utilisés pour construire les protéines. C'est ce « code génétique » qui permet la traduction des messages présents dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises.



On voit ici la correspondance normale entre trois bases 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 ». Ces variations sont responsables de la variabilité génétique des humains que l'on observe parmi les individus d'une même espèce. Certains de ces variants sont très fréquents, d'autres sont plus rares. Certains sont sans conséquences sur la protéine fabriquée par un gène qui est toujours aussi efficace. D'autres peuvent se traduire par de légères modifications des propriétés physico-chimiques de la protéine.

Les allèles

Les gènes présentent tous des variations normales. C'est ainsi que chaque gène peut exister sous plusieurs formes qu'on appelle allèles². Ils présentent des séquences nucléotidiques très proches. Les allèles d'un même gène ont la même fonction, mais ne l'exercent pas forcément de la même façon.

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

Les mutations

Une mutation est une modification³ du matériel héréditaire. Cette modification peut concerner toute une région d'un chromosome ou ne porter que sur une seule base.

Il faut bien distinguer :

- les mutations utiles qui permettent 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 maladies héréditaires.

Il faut aussi distinguer :

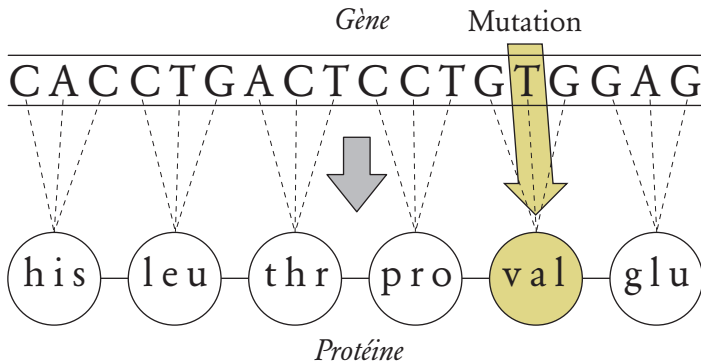
- les mutations constitutionnelles touchent l'ADN de toutes les cellules y compris les cellules reproductrices. Elles sont transmissibles à la descendance de l'individu selon les lois de l'hérédité⁴.
- les mutations dites « somatiques » apparaissent dans quelques cellules à l'exception des cellules reproductrices et ne sont pas transmissibles à la descendance.

2. Citons par exemple les trois allèles A, B et O du gène déterminant les groupes sanguins A, B, O et AB. Mais le nombre d'allèles peut être beaucoup plus important, atteignant plusieurs dizaines. L'un des gènes du système HLA a plus de 200 allèles identifiés.

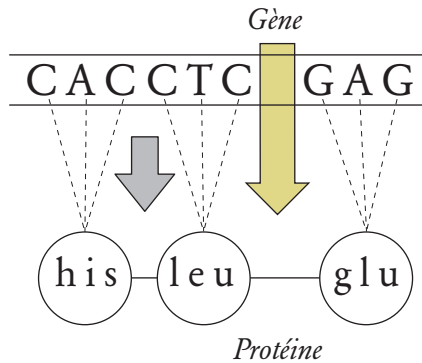
3. Certaines mutations sont spontanées ; ce sont des erreurs survenant dans les processus complexes régissant la copie des chromosomes pendant les divisions cellulaires. D'autres sont provoquées par des agents comme des radiations ou des produits toxiques.

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.

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).



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. Ce changement peut ou non avoir une répercussion sur la fonction de la protéine.



La perte de plusieurs nucléotides entraîne la formation d'une protéine très modifiée dont le fonctionnement peut être très altéré.

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.

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 les familles. L'arbre généalogique résume ces informations qui doivent être les plus précises possible.

Les généticiens ont décrit quatre grands modes de transmission. La transmission est dite autosomique lorsque le gène en cause est porté par un autosome. Elle est dite liée au sexe lorsque le gène est porté par le chromosome X.

Les études familiales dans la PKR ont montré que sa transmission dans les familles est autosomique récessive et que le gène impliqué *PKHD1* est localisé sur un autosome, le chromosome 6. Cependant, le diagnostic de PKR peut être difficile et d'autres maladies rénales dont la transmission dans la famille est autosomique dominante peuvent être évoquées.

La transmission autosomique récessive

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif :

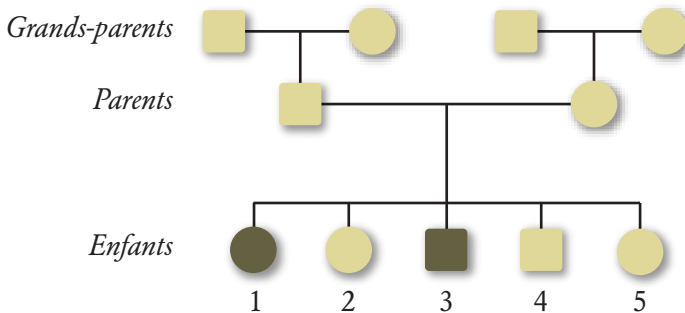
- si le gène en cause est porté par un autosome (l'un des 22 chromosomes non sexuels) ;
- et si la maladie se manifeste chez une personne ayant hérité de deux gènes porteurs d'une mutation, l'un venant du père, et l'autre de la mère.

Deux situations génétiques sont rencontrées selon que le père et la mère sont porteurs de :

- la même mutation ;
- mutations différentes.

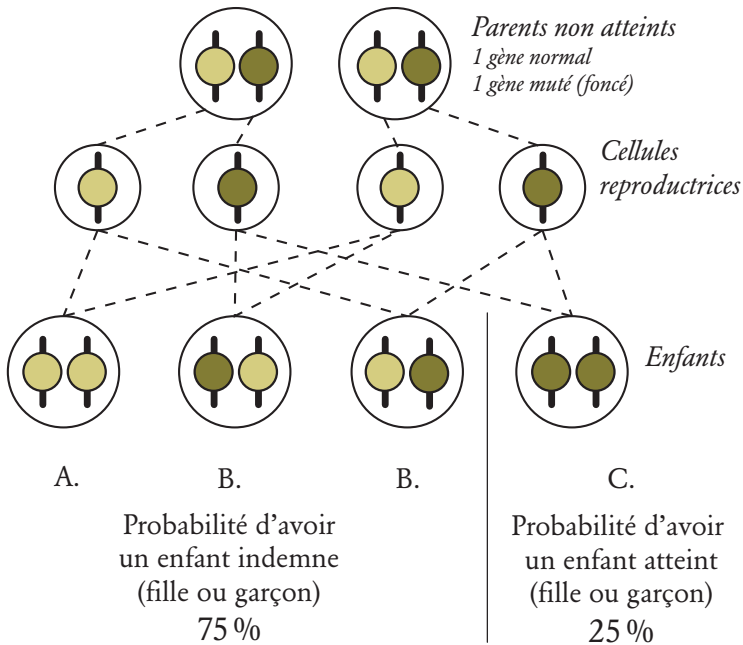
Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- La maladie ne se transmet pas d'une génération à l'autre (ni les parents, ni les grands-parents ne sont atteints), mais plusieurs enfants d'une fratrie peuvent être touchés ;
- Une personne malade naît de deux parents non atteints, mais tous deux porteurs d'un gène muté.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25 %.



Sur un arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des cercles. Les sujets atteints sont en foncé. Dans cette famille, les grands-parents et les parents sont indemnes. La maladie est apparue chez deux enfants : une fille (n°1) et un garçon (n°3). Les trois autres enfants sont indemnes. Les sujets atteints se retrouvent ici dans la même fratrie, ce qui donne une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.

Première situation génétique : l'union de deux parents qui ne sont pas malades, mais porteurs de la même mutation.



Chaque enfant hérite au hasard de l'un ou l'autre des chromosomes paternels et de l'un ou l'autre des chromosomes maternels.

Les enfants A, ayant reçu deux gènes normaux, sont indemnes. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants.

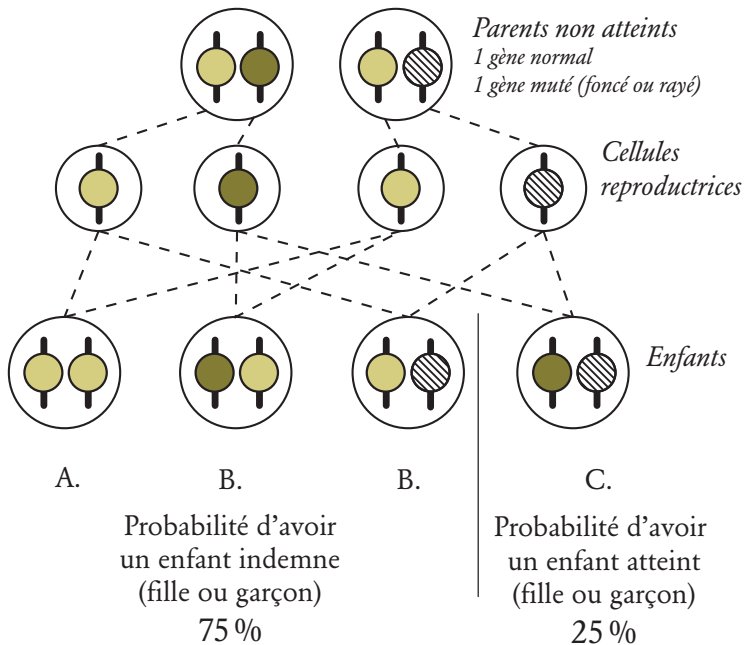
Les enfants B, ayant reçu un seul gène muté, sont indemnes comme leurs parents.

La maladie apparaît chez les enfants C qui, quel que soit leur sexe, ont reçu la même mutation de leur père et de leur mère.

Particularités de cette situation

La maladie est plus fréquente lorsque les parents ont un ancêtre commun. En effet, le père et la mère ont un risque plus grand d'avoir reçu la même mutation de cet ancêtre.

Seconde situation génétique : l'union de deux parents qui ne sont pas malades, mais sont porteurs de mutations différentes.



Les enfants A, ayant reçu deux gènes normaux, sont indemnes. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants.

Les enfants B, ayant reçu un seul gène muté soit de leur mère, soit de leur père (ils sont hétérozygotes) sont indemnes comme leurs parents.

La maladie apparaît chez les enfants C qui, quel que soit leur sexe, ont reçu à la fois une mutation de leur père et une mutation de leur mère (ils sont appelés hétérozygotes composites).

La transmission autosomique dominante

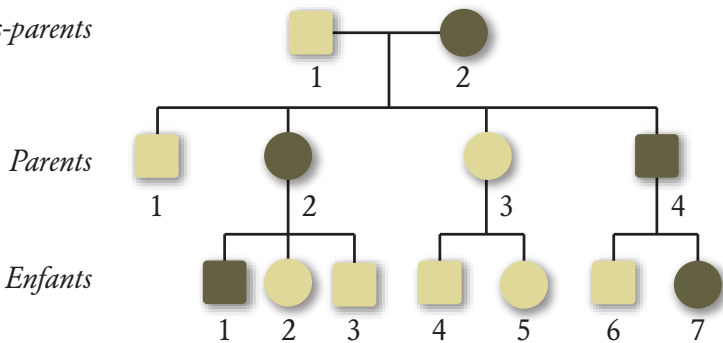
Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant :

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

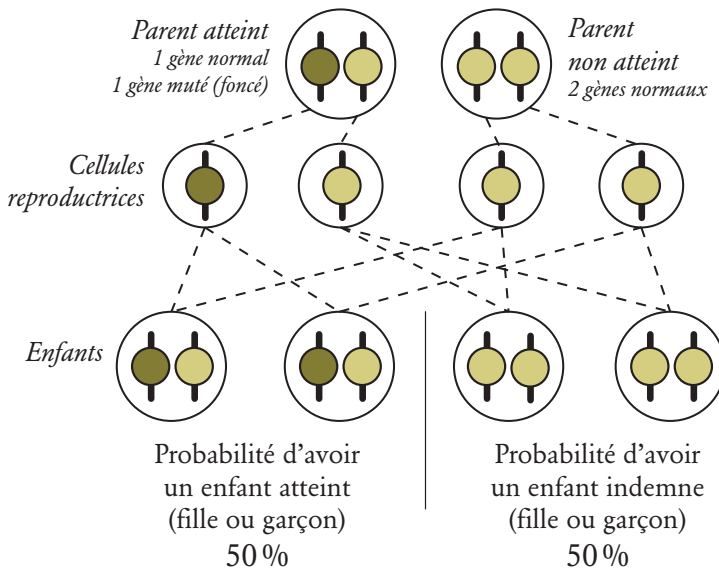
Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Une personne malade a l'un de ses deux parents (le père ou la mère) atteint.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50 %.
- Une personne qui n'a pas le gène muté ne peut pas «transmettre» la maladie à ses enfants.

Grands-parents



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



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 reçu 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.

Et les patients sans histoire familiale ?

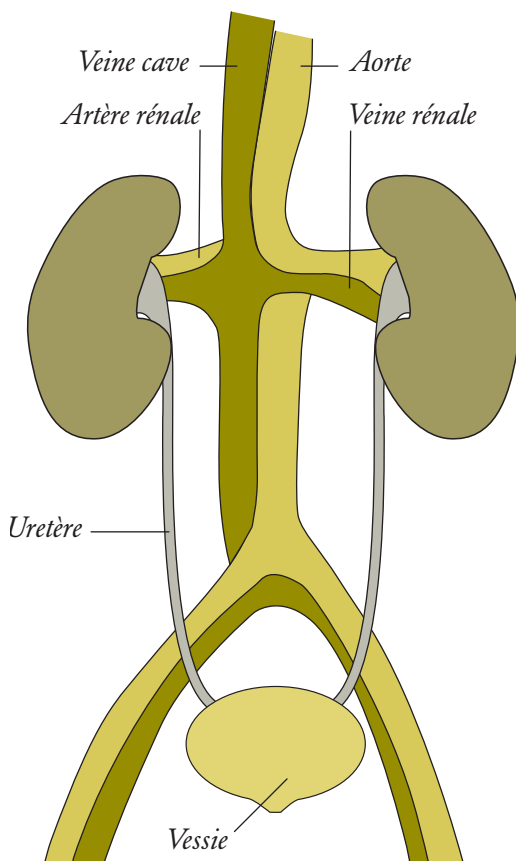
Certaines mutations sont très anciennes, la maladie se transmettant depuis des générations dans la famille.

Parfois, au contraire, il arrive qu'un sujet atteint naisse de parents indemnes (ce qui pourrait faire penser à une transmission autosomique récessive). Cette apparente exception aux règles est due au fait que, dans l'une des cellules reproductrices de l'un des parents, pendant la fécondation, le gène normal a subi une mutation. Ce phénomène de mutation nouvelle est appelé mutation de *novio* ou néomutation. Dans la descendance de ce sujet, on retrouve les caractères habituels du mode de transmission autosomique dominant.

LES REINS NORMAUX

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES

Les reins, normalement au nombre de deux, en forme de haricots, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau des régions lombaires. Leur rôle est de filtrer les substances qui se trouvent dans le sang, de réabsorber celles qui sont utiles et d'éliminer dans l'urine de l'eau et les déchets.



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

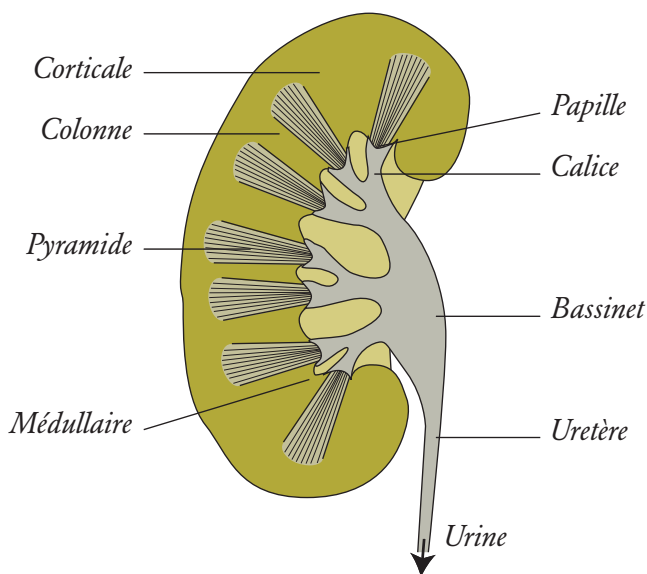
Les vaisseaux sanguins et les uretères

Comme tout organe, les reins disposent d'artères (les artères rénales) qui y entrent et de veines (les veines rénales) qui en sortent.

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

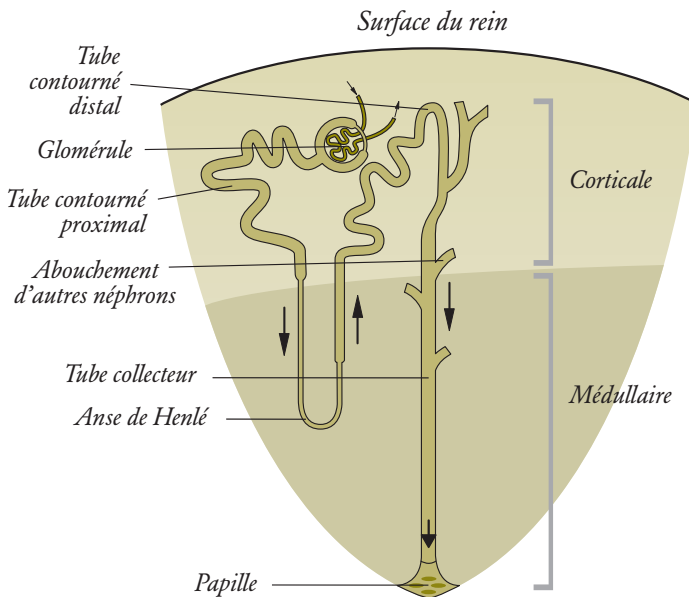
La structure des reins

Chaque rein comprend une zone périphérique, la corticale et une zone interne, la médullaire. L'urine sort par les orifices des papilles, est déversée dans des cavités, les calices, qui se réunissent pour former le bassinet.



Cette coupe de rein montre la corticale, située en périphérie, qui s'enfonce dans la partie interne du rein, pour former les « colonnes ». Entre ces colonnes, se trouvent les « pyramides » de la médullaire ; elles ont un aspect strié dû aux tubes rénaux qui les traversent. Les papilles, par où sort l'urine, sont situées à l'extrémité des pyramides. L'urine est recueillie par les calices, est déversée dans le bassinet, puis dans l'urètre.

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 différents segments appelés successivement le tube contourné proximal, l’anse de Henlé, le tube contourné distal. Enfin, comme son nom l’indique, le tube collecteur collecte l’urine de plusieurs néphrons afin de l’acheminer vers la papille. L’urine ainsi formée se déverse dans le calice.



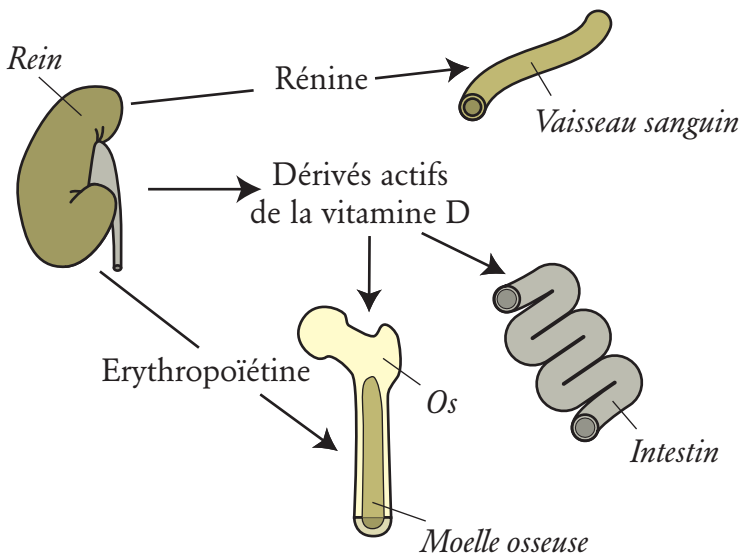
Un seul néphron est représenté. Les glomérules sont situés dans la corticale. Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins. La sang chargé de déchets y pénètre par une artériole (artériole afférente), puis passe dans de fins vaisseaux sanguins ou capillaires. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole (artériole éfférente) transportant hors du glomérule le sang débarrassé des déchets.

Les tubes, qui font suite au glomérule, ont un long trajet, d'abord dans la corticale, puis dans la médulla (en épingle à cheveux), avant de revenir dans la corticale et enfin rejoindre les tubes collecteurs. L'urine formée dans le glomérule passe dans les différents segments du tube pour être éliminée par la papille.

Les fonctions des reins

Les reins assurent plusieurs fonctions vitales pour l'organisme.

- Elimination de substances dans l'urine, en particulier les déchets toxiques transportés par le sang, dont l'organisme veut se débarrasser (urée, créatinine, acide urique principalement).
- Maintien de l'équilibre du milieu intérieur de l'organisme en régulant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en quantité variable par l'alimentation comme le sodium (le sel de l'alimentation), le calcium, le phosphore, le potassium, les bicarbonates.
- Fabrication de trois hormones :
 - l'érythropoïétine (EPO) indispensable pour stimuler la formation des hématies (ou globules rouges) du sang dans la moelle osseuse ;
 - la rénine qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle ;
 - la forme active de la vitamine D (vitamine antirachitique) qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et la solidification des os.



Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

L'urine est élaborée par deux opérations successives.

Première étape

Comme le montre le schéma du néphron, ce sont les glomérules qui filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive.

Seconde étape

L'urine primitive passe dans les tubes où sa composition (en eau, en sodium, en potassium) est modifiée progressivement pour aboutir à la formation de l'urine définitive. Chaque segment des tubes assure des fonctions précises. Le tube collecteur contrôle la réabsorption de l'eau selon les besoins de l'organisme. Le volume du liquide filtré par le glomérule est d'environ 150 litres par jour pour un adulte. Tout au long de son parcours dans les tubes, 99 % du volume de l'urine primitive est réabsorbé ; le volume d'urine émise est d'environ un litre par jour.

LE DEVELOPPEMENT NORMAL DES REINS

Le développement des deux reins et de l'appareil urinaire, c'est-à-dire les deux uretères, la vessie, et l'urètre, combine une série d'événements qui se déroulent pendant toute la durée de la grossesse. C'est un phénomène long et complexe⁵.

5. Cette complexité explique la fréquence élevée d'anomalies touchant les reins et/ou l'appareil urinaire.

Pendant la grossesse

Le développement du rein définitif débute à la 5^e semaine de la grossesse et s'achève à la naissance.

Il est provoqué par la rencontre de deux structures différentes :

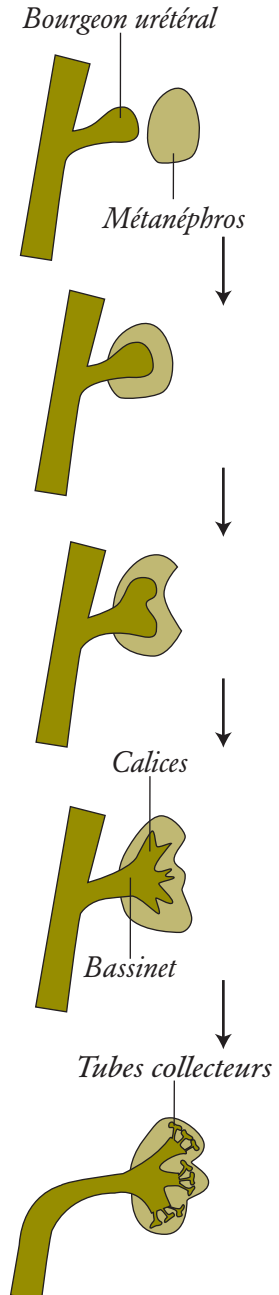
- d'une part, un amas de cellules, appelé métanéphros,
- d'autre part, un diverticule, appelé bourgeon urétéral, qui pénètre le métanéphros.

Après être entrées en contact, les deux structures interagissent.

- Les cellules du métanéphros se différencient et donnent l'essentiel de la partie des néphrons fabriquant l'urine : le glomérule, le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal. Environ, un million de néphrons apparaissent progressivement dans chaque rein.
- Le bourgeon urétéral grandit, se divise et donne l'uretère, le bassinnet, les calices ainsi que les tubes collecteurs.
- Les tubes collecteurs ouverts d'un côté dans les calices, se connectent aux extrémités des tubes distaux. Ils drainent chacun l'urine de 10 à 30.000 néphrons.

La filtration glomérulaire et la production d'urine

Elles commencent dès que les premiers néphrons sont formés, c'est-à-dire vers la 10^e semaine de la grossesse. Minimale au début, la filtration glomérulaire augmente progressivement et devient, à partir de 18-20 semaines, la source principale de liquide amniotique.



Le rein fœtal a un rôle capital dans la production et le maintien du liquide amniotique.

Le liquide amniotique est un liquide clair, abondant, dans lequel baigne le fœtus. Il a de multiples fonctions.

Sa quantité change tout au long de la grossesse. Une quantité normale de liquide amniotique est nécessaire au bon développement des poumons. Son absence, appelée anamnios, ou sa réduction, appelée oligoamnios, sont responsables d'un mauvais développement des poumons, appelé hypoplasie pulmonaire.

Après la naissance

La formation des néphrons s'arrête.

La taille des reins continue à augmenter : elle résulte d'une augmentation de la taille des néphrons, et non d'un accroissement de leur nombre.

ASPECTS ÉCHOGRAPHIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Les trois échographies effectuées en France pendant la grossesse, autour de 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée, permettent d'apprécier le développement normal des reins et de l'appareil urinaire.

Ces échographies successives permettent d'apprécier l'échogénicité des différents organes et leur développement.

En cas d'anomalie, l'aspect peut être qualifié d'hypoéchogène lorsque l'intensité des échos renvoyés par les différentes structures d'un organe est inférieure à la normale, ou d'hyperéchogène lorsque l'intensité est supérieure à la normale.

Que montrent-elles ?

Les reins sont visibles à partir de 12 semaines. La structure habituelle des reins avec des colonnes échogènes et des pyramides moins échogènes⁶ est trouvée lors de l'échographie de 22 semaines.

La différence entre la corticale et la médullaire s'accroît au cours des semaines. Les bassins peuvent être virtuels ou visibles. Les uretères normaux ne sont pas visibles, sauf parfois dans leur portion toute proximale.

Mesure-t-on les reins ?

En routine, aucune mesure des reins n'est effectuée.

En cas de doute sur la taille, les reins sont mesurés dans leurs trois dimensions, ce qui rend possible un calcul de leur volume.

Et la vessie ?

La vessie peut être visible dès la 14^{ème} semaine sous la forme d'une plage liquidienne ; mais son absence de visualisation n'a pas de valeur à cet âge de la grossesse.

La vessie doit être visible à l'échographie du deuxième trimestre.

Attention aux calculs de l'âge de la grossesse

Les obstétriciens calculent en semaines d'aménorrhée (ou arrêt des règles), ce qui signifie qu'ils comptent les semaines écoulées depuis le premier jour des règles (un jour fiable).

Les embryologistes calculent en semaines de grossesse, ce qui signifie qu'ils comptent les semaines écoulées depuis le jour supposé de la fécondation, soit le 14^{ème} jour des règles (un jour théorique).

6. Il existe normalement une différence entre la corticale et la médullaire : l'échogénicité de la corticale est supérieure à celle de la médullaire qui contient les tubes collecteurs.

LE FOIE NORMAL

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES

Le foie est l'organe le plus volumineux (2,5 % du poids du corps) et le plus complexe. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, presque entièrement derrière les côtes qui le protègent.

Il est formé de deux lobes principaux, les lobes droit et gauche, et de deux autres petits lobes. Chaque lobe est divisé en segments.

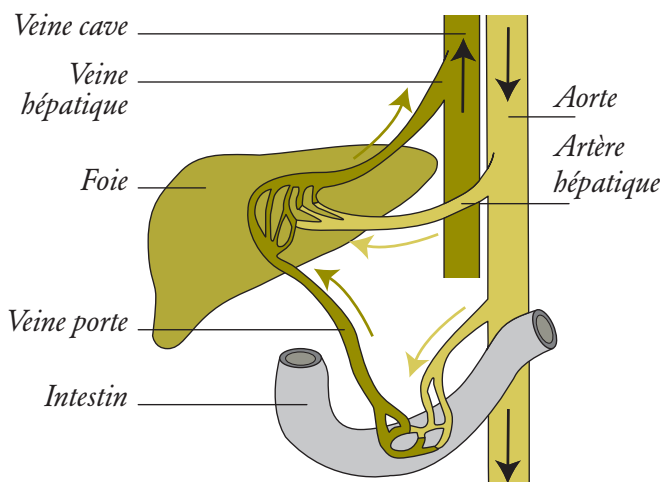
La vésicule biliaire, en forme de petit sac, est située sous le foie.

Les vaisseaux sanguins

Le foie est l'un des organes le plus richement vascularisé du corps humain. Comme tout organe, il dispose d'une artère (l'artère hépatique) qui y entre et de veines (les veines hépatiques) qui en sortent. L'artère hépatique apporte l'oxygène nécessaire.

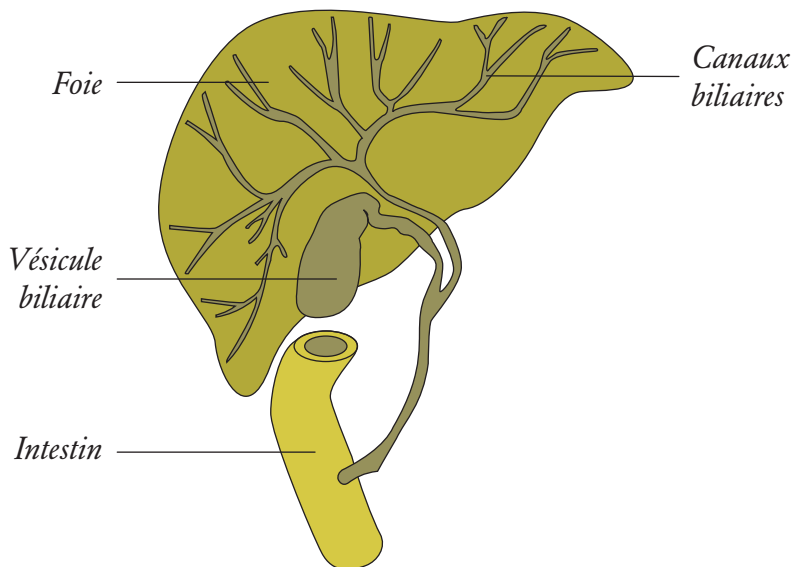
Mais, de façon unique dans l'organisme, le foie dispose également d'une veine qui le pénètre, la veine porte. Cette veine, issue de l'intestin et de l'estomac apporte des substances provenant de ces organes et qui seront transformées au cours de leur passage dans le foie.

La veine porte pénètre dans le foie, en se divisant en deux branches, puis en de multiples ramifications qui véhiculent le sang vers les cellules du foie (les hépatocytes) afin qu'il y soit remanié. En aval de ces cellules, ces ramifications, passant entre les hépatocytes, récupèrent le sang pour le conduire aux veines hépatiques qui ramènent le sang vers la veine cave, le cœur et la circulation générale.



Les canaux biliaires

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de canaux biliaires microscopiques qui collectent la bile de façon continue. Ils communiquent avec de plus gros canaux biliaires qui drainent le foie. Une partie de la bile est stockée, sous forme concentrée, dans la vésicule biliaire.



Les canaux biliaires, de différents calibres, d'abord microscopiques, puis plus gros mènent la bile à la sortie du foie dans le canal hépatique commun, qui prend plus loin le nom de canal cholédoque. Ce canal débouche dans le duodénum (la partie haute de l'intestin) où la bile favorise la digestion des aliments. La vésicule est reliée au canal cholédoque par le canal cystique.

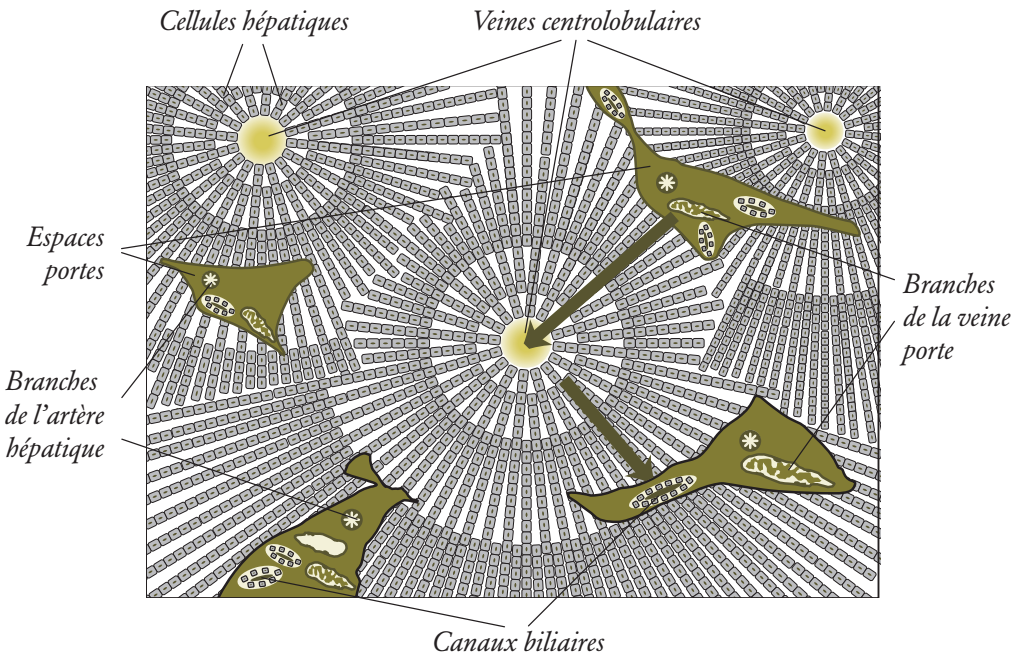
La structure du foie

Le foie est formé de millions d'unités fonctionnelles appelées lobules hépatiques. Chaque lobule est constitué de cellules, les hépatocytes, agencées comme les briques d'un mur.

Entre les lobules circulent les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires.

- Au centre de chaque lobule, une veine (la veine centro-lobulaire) collecte le sang qui quitte le lobule.
- Chaque lobule est limité à la périphérie par 4 à 5 espaces portes. Les espaces portes sont occupés par un tissu de soutien contenant des fibres et dans lequel se trouvent 3 éléments, les veines issues de la veine porte, les artères issues de l'artère hépatique, et les canaux biliaires.

Les hépatocytes, constituent la plus grande partie du foie, et sont disposés en lames irradiant de chaque espace porte vers les veines centrales. Les canaux biliaires sont bordés par des cellules épithéliales appelées cholangiocytes.



Sur ce schéma, plusieurs lobules hépatiques sont représentés. Quatre espaces-portes se trouvent à la périphérie du lobule central. Seuls un capillaire sanguin et un canal biliaire sont représentés par les deux flèches. Le sang venant des branches de la veine porte et des artères hépatiques circule depuis un espace-porte jusqu'à la veine centro-lobulaire (flèche supérieure). La bile, fabriquée dans les hépatocytes, est drainée en direction opposée du sang et est éliminée par les canaux biliaires (flèche inférieure).

Les fonctions du foie

Le foie est placé entre le tube digestif et le reste de l'organisme.

Le sang de la veine porte, chargé de nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité des organes digestifs, arrive au foie. Elles y sont transformées par des enzymes spécifiques. Le foie, qui apparaît comme un énorme filtre, contrôle le métabolisme des molécules absorbées par l'intestin afin de l'adapter aux besoins des autres organes. Pour assurer cette fonction, la totalité du sang issu du tube digestif est drainé par le système porte (veine porte) qui assure 75 % du débit sanguin hépatique, alors que le sang artériel oxygéné arrive par l'artère hépatique et représente 25 % du débit sanguin.

Le foie possède plusieurs fonctions vitales pour l'organisme.

- Sécrétion de la bile et synthèse des composants présents dans la bile (qui interviennent dans la digestion des graisses).
- Synthèse de nombreuses protéines sanguines.
- Utilisation des sucres apportés par le sang qui sont transformés en glycogène (c'est une longue chaîne de glucides, accolés les uns aux autres) et stockés dans les hépatocytes. Le glycogène sert de réserve : en fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme le glycogène en glucose et le libère dans la circulation sanguine.
- Utilisation des lipides (corps gras comme le cholestérol...) apportés par le sang. Ils sont transformés en triglycérides et stockés dans les hépatocytes : en fonction des besoins, ces triglycérides peuvent ensuite être retransformés et utilisés par l'organisme.
- Stockage de la vitamine B12 (qui joue un rôle dans la maturation des globules rouges) et du fer.
- Neutralisation des substances toxiques. Certaines substances arrivant au foie sont toxiques pour l'organisme. Le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non toxiques, qui seront éliminés dans la bile ou dans les urines. Ainsi l'ammoniac produite par le tube digestif, amenée au foie par la veine porte, est transformée en urée, puis apportée au rein et éliminée par les urines.
- Transformation et élimination des médicaments pris par voie orale.

LE DÉVELOPPEMENT NORMAL DES VOIES BILIAIRES INTRA-HÉPATIQUES

Le foie se forme pendant la quatrième semaine de la grossesse à partir d'un petit bourgeon de cellules qui se différencieront en cellules hépatiques d'une part et en cholangiocytes bordant les canaux biliaires d'autre part. Durant plusieurs semaines, des vaisseaux sanguins y pénètrent, mais jusqu'à la fin du deuxième mois, il n'y a pas de canaux biliaires à l'intérieur du foie.

La différenciation des voies biliaires à l'intérieur du foie se produit à partir des cellules embryonnaires entourant les ramifications de la veine porte.

Cette couche de cellules, doublée sur certains segments, aboutit à la création d'un véritable cylindre, appelé « plaque ductale », autour de chaque ramification de la veine porte.

Mais la plaque ductale est une structure transitoire qui est rapidement remodelée.

Le remodelage fait que des segments de la plaque ductale se dilatent et forment des structures tubulaires qui seront progressivement incorporées au centre de l'espace porte.

Les parties non tubulaires disparaissent, de cette façon, « l'espace porte » acquiert un canal biliaire de structure tubulaire.

Le développement des plaques ductales et leur remodelage se poursuivent durant toute la vie fœtale.

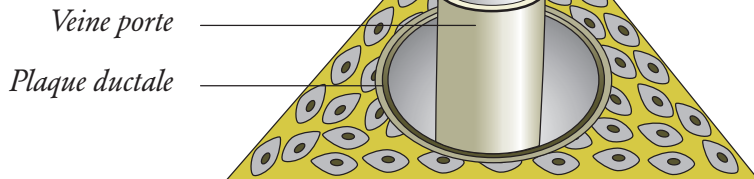
Ces trois schémas montrent l'évolution normale de la plaque ductale aboutissant à la formation des canaux biliaires.

N°1. La plaque ductale forme initialement un manchon autour de la branche de la veine porte.

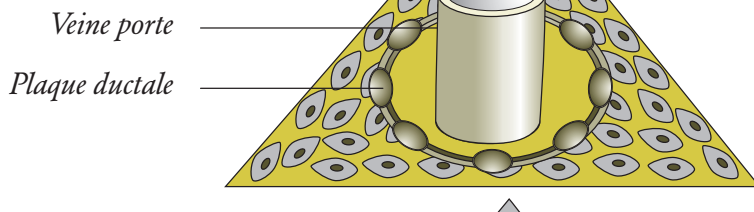
N°2. Plus tard, certains segments de ce manchon s'organisent en structures tubulaires.

N°3. Tandis qu'une grande partie des structures tubulaires disparaît, le canal biliaire s'incorpore dans l'espace porte, près de la veine ; une branche de l'artère s'y est également développée.

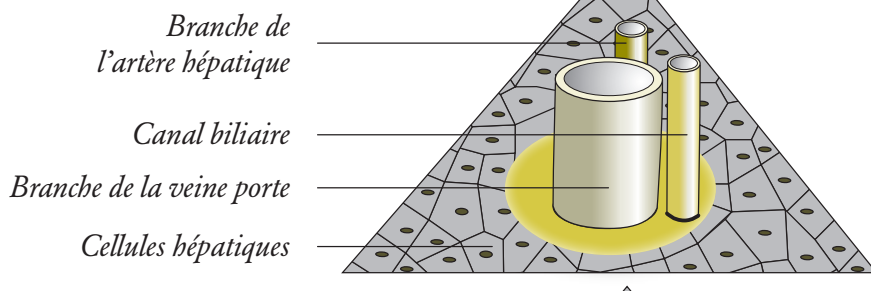
N°1



N°2



N°3



ASPECTS ÉCHOGRAPHIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Le foie est visible sur la seconde échographie.

C'est une grande masse (c'est le plus grand organe) fortement échogène (plus échogène que les reins) qui va occuper la partie droite haute de l'abdomen.

Les canaux biliaires ne sont pas visibles.

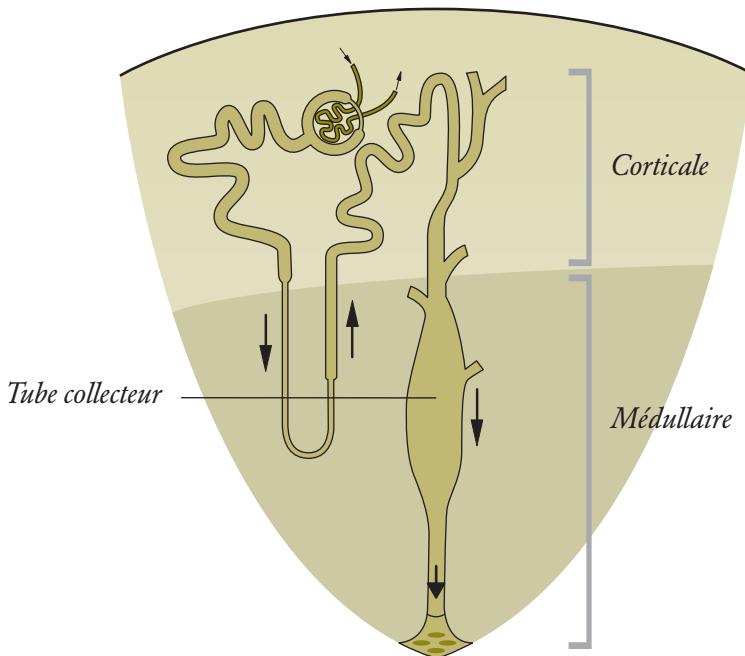
La vésicule biliaire est visible sous forme d'une petite structure remplie de liquide donc anéchogène.

QU'EST-CE QUE
LA POLYKYSTOSE RÉNALE
AUTOSOMIQUE
RÉCESSIVE (SUITE) ?

Les anomalies caractéristiques de la PKR se constituent pendant la vie fœtale et sont présentes à la naissance.

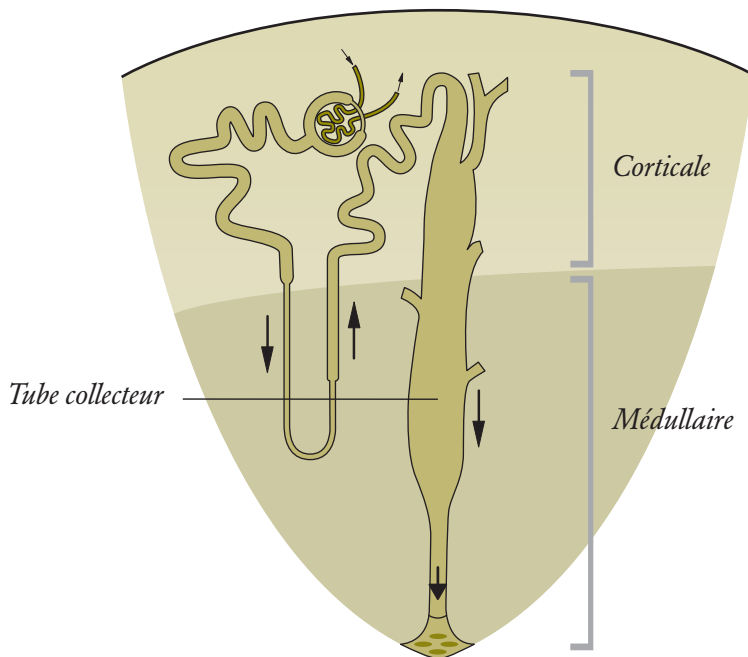
Ce sont :

- au niveau des reins : la dilatation et l'allongement fusiforme, non obstructifs, des tubes collecteurs ; ces anomalies sont de sévérité variable : plus ou moins étendues dans la corticale des reins ; plus ou moins diffuses, concernant un nombre plus ou moins important de tubes (10 à 100 %) ;



PKR. Un seul néphron est représenté sur ces deux schémas. Ils montrent deux aspects différents de la dilatation fusiforme, non obstructive du tube collecteur qui reste en relation avec le reste du néphron :

- *la dilatation est localisée dans la médulla uniquement (à gauche) ;*
- *la dilatation s'étend dans la corticale, atteignant presque la surface du rein (à droite).*



- au niveau du foie :
 - l'augmentation du nombre des canaux biliaires microscopiques, qui sont irrégulièrement dilatés et situés dans des espaces portes eux-mêmes élargis par une fibrose. Ces anomalies hépatiques sont appelées « fibrose hépatique congénitale » ;
 - des dilatations des canaux biliaires de plus gros calibre peuvent être associés. Leur association à la fibrose hépatique congénitale est appelée syndrome de Caroli.

Diversité des tableaux cliniques

La PKR a longtemps été considérée comme une maladie exclusivement pédiatrique de pronostic extrêmement sévère. On sait maintenant que sa présentation clinique peut parfois être différente.

La maladie rénale

La généralisation des échographies pendant la grossesse fait que les anomalies rénales de la PKR sont le plus souvent découvertes avant la naissance.

De leur importance (pourcentage de dilatations et étendue dans la corticale des reins) dépendent la précocité d'installation et la sévérité du tableau clinique.

Les anomalies importantes des reins sont responsables des formes de PKR de révélation précoce. Selon leur degré, la PKR peut être marquée par :

- une atteinte rénale incompatible avec la vie ;
- une atteinte rénale très sévère avec insuffisance rénale précoce chez un nourrisson ;
- une atteinte rénale sévère responsable de la forme habituelle de PKR chez l'enfant. L'évolution se fera progressivement vers l'insuffisance rénale terminale qui survient à un âge variable, parfois dans l'enfance, parfois tardivement à l'âge adulte. Les manifestations hépatiques sont de gravité variable et apparaissent secondairement.

Plus rarement, les anomalies rénales sont modérées, voire minimales responsables de l'apparition plus tardive d'une maladie rénale, chez un grand enfant, exceptionnellement à l'âge adulte.

La maladie hépatique

La sévérité de l'atteinte hépatique est due au développement progressif de la fibrose de l'espace porte qui augmente la pression dans les vaisseaux du foie (c'est l'hypertension portale) ainsi qu'à la survenue d'infections des canaux biliaires (ou angiocholites).

Les manifestations hépatiques qui en découlent peuvent survenir dans l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte.

Rarement, la maladie hépatique est prédominante.

La variabilité de la PKR

La PKR est marquée par :

- l'absence de corrélation entre la maladie rénale et la maladie hépatique ;
- la variabilité clinique d'un patient à l'autre ;
- la variabilité clinique entre frères et sœurs lorsque plusieurs enfants d'une famille sont atteints.

Prise en charge et traitements

Il n'y a aucun traitement spécifique.

Grâce aux progrès de la prise en charge ces dernières années, les enfants ayant débuté la maladie très tôt atteignent maintenant l'âge adulte.

Qui surveille ? Qui prend en charge ?

L'approche des patients et de leur famille a été complètement modifiée et leur prise en charge, multidisciplinaire, fait maintenant intervenir non seulement le néphrologue, l'hépatologue, le pédiatre ou le médecin de ville, mais également le généticien et le psychologue.

Mais la prise en charge est complexe. Elle diffère bien entendu selon la sévérité de chacune des atteintes.

La maladie rénale progresse vers une insuffisance rénale terminale nécessitant dialyse et/ou transplantation rénale. La sévérité de la maladie hépatique peut parfois nécessiter une intervention sur les vaisseaux du foie, exceptionnellement une transplantation hépatique.

Les anomalies des reins ou du foie ne se reproduisent pas sur l'organe greffé⁷.

7. Transplantation et greffe sont synonymes.

Quels sont les buts des traitements actuels ?

Ils visent à :

- ralentir la progression de l'insuffisance rénale et éviter ses complications ;
- éviter les complications de l'hypertension portale et des infections biliaires.

Le patient doit être surveillé conjointement par le néphrologue et l'hépatologue.

Gène et protéine

Quelle que soit la sévérité de la maladie rénale, quelle que soit la sévérité de l'atteinte hépatique, quel que soit l'âge de découverte, un seul gène muté semble impliqué.

Ce gène a été nommé *PKHD1* (initiales de Polycystic Kidney and Hepatic Disease). Il gouverne la fabrication d'une protéine nommée fibrocystine (ou polyductine). Cette protéine est localisée essentiellement dans le cil primaire, une sorte d'antenne de la cellule, présente au niveau des cellules qui bordent les tubes collecteurs et les canaux biliaires.

Les mécanismes par lesquels l'absence ou un défaut de la fibrocystine entraînent les anomalies rénales et hépatiques ne sont pas encore tous élucidés.

Fréquence

La PKR est une maladie rare.

Sa fréquence est généralement estimée à 1 sur 20.000 à 40.000 naissances.

La PKR fait partie des maladies rares définies par une fréquence inférieure à 1 personne sur 2000. Une étude récente (en Australie et Nouvelle-Zélande) a évalué sa fréquence à 3 cas pour 1 million d'enfants de moins de 20 ans. La PKR touche des patients de toutes origines ethniques.

Les maladies kystiques des reins

Qu'est-ce qu'un kyste ?

Une cavité anormale, isolée des tissus voisins par une paroi et contenant souvent un liquide.

Que signifie polykystose ?

Plusieurs kystes.

Dans la PKR, les dilatations des tubes collecteurs sont-elles des kystes ?

Non, pas au sens propre du mot kyste, car ces dilatations n'obstruent généralement pas la lumière des tubes.

Mais lorsqu'elles sont diffuses (100 % des tubes collecteurs), lorsqu'elles s'étendent dans la corticale, elles donnent aux reins un aspect « spongieux » qui avait fait autrefois suggérer qu'il s'agissait de très nombreux kystes, d'où le nom de Polykystose rénale. Cette dénomination est restée.

Y-a-t-il plusieurs polykystoses rénales

Bien que plusieurs maladies rénales soient caractérisées par la présence de kystes multiples dans les reins, les termes de Polykystose rénale sont réservés par convention à deux maladies, la PKR et la polykystose rénale autosomique dominante⁸ (PKD en abrégé).

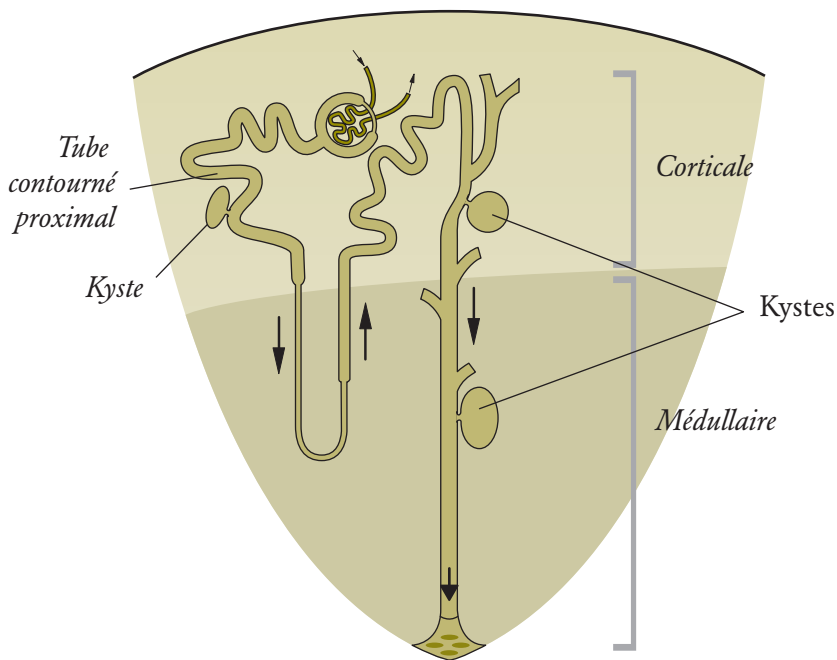
PKR et PKD sont-elles différentes ?

Pendant des années, une confusion a existé entre les deux maladies.

On sait maintenant qu'elles sont bien distinctes :

- La transmission de la PKD dans une famille est autosomique dominante, l'un des parents étant également atteint.
- Les kystes dans la PKD se développent à partir de n'importe quelle portion du néphron.

8. La PKD a été l'objet d'un livret d'informations édité par l'AIIRG-France en 2010.



PKD. Sur ce néphron, quatre véritables kystes se sont progressivement développés : l'un aux dépens du tube contourné proximal et trois aux dépens du tube collecteur.

PKR et PKD se différencient aussi par leur fréquence, l'âge habituel de survenue des premiers signes, les caractéristiques cliniques et leurs évolutions. L'identification des gènes *PKD1* et *PKD2*, impliqués dans la PKD et celle du gène *PKHD1* impliqué dans la PKR, 10 ans plus tard, ont mis un point final à la confusion possible entre les deux polykystoses.

Et les autres maladies kystiques des reins ?

Les kystes rénaux sont des anomalies fréquentes. Leur classification, souvent difficile, repose sur :

- l'analyse des anomalies (touchent-elles un rein ou bien les deux reins ?, dans quelle portion des reins sont situés les kystes ?) ;

- l'âge de découverte, les manifestations cliniques et l'évolution de la maladie rénale (vers l'insuffisance rénale ?) ;
- l'association à des atteintes d'autres organes (le foie, le cerveau, ...) ;
- les personnes atteintes de la famille (les parents ?, les frères et sœurs ?).

Pourquoi définir précisément la maladie rénale kystique ?

Affirmer un diagnostic peut être difficile, surtout à la période néonatale, mais essentiel pour :

- assurer un suivi néphrologique adapté ;
- organiser le conseil génétique précocement, avant toute nouvelle grossesse.

L'ATTEINTE RÉNALE

LES ANOMALIES DES REINS

Les reins sont volumineux, mais leur forme est normale.

La formation des néphrons (glomérule, tube contourné proximal, anse de Henlé, tube distal) s'est déroulée normalement.

Les anomalies rénales caractéristiques

Ce sont des dilatations fusiformes des tubes collecteurs qui touchent de façon symétrique les deux reins.

Elles n'obstruent pas le tube collecteur, mais restent en continuité avec le reste du néphron (le tube distal)

Elles sont variables d'un patient à l'autre :

- elles peuvent toucher un pourcentage plus ou moins important de tubes collecteurs (10 à 100 %) ;
- elles peuvent toucher uniquement la portion du tube collecteur située dans la médullaire ou concerner le tube collecteur dans son trajet dans la médullaire et dans la corticale, s'étendant alors plus ou moins loin dans la corticale et donnant au rein un aspect radié (en rayons) ; elles peuvent atteindre parfois la surface des reins qui présente des microbulles superficielles.
- leur taille est plus ou moins importante.

Les dilatations, lorsqu'elles sont importantes, vont s'accompagner d'altérations du tissu rénal adjacent et d'une fibrose progressive.

Ces variations sont responsables de la diversité des tableaux cliniques.

L'atteinte rénale est de gravité variable

- Dans la grande majorité des cas, les dilatations des tubes collecteurs sont diffuses à presque tous les néphrons et s'étendent dans la corticale : la maladie rénale se manifeste dès la vie fœtale, d'où l'ancienne dénomination de « Polykystose infantile ».
- Lorsque les anomalies sont moins diffuses et moins étendues, la maladie rénale se révèle dans les premières années de vie en général, rarement dans la grande enfance, et exceptionnellement à l'âge adulte.

De l'importance des dilatations des tubes collecteurs dépend la sévérité de la maladie rénale.

Les formes sévères se révèlent précocement, avant ou immédiatement après la naissance. Elles sont maintenant presque toujours découvertes à l'échographie prénatale.

ASPECTS ÉCHOGRAPHIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Dans les formes les plus sévères

L'échographie du deuxième trimestre de la grossesse révèle les anomalies rénales :

- des reins augmentés de volume dans leurs trois dimensions. Cette augmentation de volume peut être très importantes avec des dimensions très supérieures à + 2 déviations standards⁹ par rapport à la normale, parfois entre + 5 et + 8 déviations standards ;
- l'hyperéchogénicité¹⁰, et l'absence de la structure échogène habituelle des reins, c'est-dire l'alternance des colonnes qui sont échogènes et des pyramides moins échogènes ;
- rarement des images de véritables kystes, car les dilatations des tubes collecteurs sont habituellement de trop petit volume pour être directement visibles.

Dans ces formes typiques,

- la vessie est peu ou pas visible ;
- il existe déjà un oligoamnios ou un anamnios.

La découverte de ces « gros reins hyperéchogènes » nécessite une surveillance échographique rapprochée. Le bilan des anomalies, la surveillance, l'évaluation du pronostic en fonction des éléments échographiques, sont réalisés dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire.

9. Ce sont les écarts par rapport aux valeurs normales des courbes de croissance établies dans une population.

10. Dans la PKR, l'hyperéchogénicité est liée à la multiplicité des surfaces de séparation entre liquide et paroi, secondaire à la dilatation des tubes collecteurs.

L'aspect de « gros reins hyperéchogènes » permet-il d'affirmer la PKR ?

Non, sauf si la maladie a déjà touché un enfant précédent chez qui le diagnostic a été porté avec certitude.

Les éléments échographiques, même s'il sont évocateurs ne sont pas spécifiques. De gros reins hyperéchogènes peuvent être observés dans d'autres maladies rénales pendant la grossesse.

Un bilan fœtal échographique complet devra être réalisé à la recherche d'éléments pouvant modifier l'orientation diagnostique. En l'absence d'éléments d'emblée péjoratifs, un examen des chromosomes (le caryotype) pourra être réalisé.

Mais l'aspect peut être moins sévère

- L'augmentation du volume des reins peut être moindre ou de développement plus tardif.
- Dans certains cas, alors que les reins sont augmentés de volume, la vessie est repérable et la quantité de liquide amniotique est dans les limites de la normale.
- La constitution d'un oligoamnios peut être tardive.
- L'hyperéchogénicité du rein n'est pas aussi homogène que dans la forme typique.
- Parfois, les anomalies peuvent n'être apparentes que plus tardivement à la troisième échographie. Inversement, en cas d'antécédent familial, une échographie effectuée précocement (vers 18-20 semaines) peut montrer quelques anomalies rénales.

LES FORMES DE PKR INCOMPATIBLES AVEC LA VIE

Autrefois, beaucoup des fœtus atteints décédaient *in utero*. La plupart de ceux qui naissaient vivants décédaient peu après la naissance d'insuffisance respiratoire, l'absence ou le faible volume de liquide amniotique ayant empêché le développement normal des poumons.

La généralisation des échographies prénatales en France fait que ces cas sont presque toujours diagnostiqués avant la naissance.

La survenue d'un anamnios, l'absence de vessie visible et le volume des reins sont des arguments pronostiques péjoratifs.

La faible quantité ou l'absence de liquide amniotique ainsi que l'absence de vessie visible traduisent une altération sévère de la fonction rénale avant la naissance. Il n'y a pas d'autre moyen d'apprécier la gravité de l'atteinte rénale avant la naissance.

Lorsque le développement insuffisant des poumons paraît incompatible avec la survie ou lorsque les reins ne fonctionnent pas, une interruption de grossesse peut être envisagée.

Sauf exceptions (l'interruption de grossesse n'étant pas réalisée pour diverses raisons), seuls naissent les enfants atteints de formes de PKR compatibles avec une survie immédiate.

LES FORMES SÉVÈRES DE PKR CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET LE NOURRISSON

A la naissance, le nouveau-né peut être en détresse respiratoire transitoire nécessitant une réanimation respiratoire pendant quelques jours.

Le volume des reins

Les gros reins¹¹ remplissent l'abdomen.

Ils sont souvent immédiatement visibles, l'enfant ayant un « gros ventre ».

Au minimum, ils ne sont révélés que par la palpation de l'abdomen.

Une échographie rénale dans les premiers jours de la vie apprécie leur taille et leur structure.

11. L'accouchement peut être difficile en raison de la taille de l'abdomen de l'enfant ; l'échographie permet de prévoir cette complication nécessitant une césarienne. Ces gros reins peuvent atteindre la taille d'un rein adulte (10-12 centimètres au lieu des 5 centimètres, taille normale chez le nouveau-né).

Comment fonctionnent les reins après la naissance ?

Leur fonctionnement est apprécié :

1. sur l'émission d'urines et leur volume. Mais il faut savoir que la première miction peut être retardée jusqu'à 48 heures après la naissance chez un nouveau-né normal ;
2. surtout sur l'évolution du taux de créatinine sanguine (ou créatininémie). Normalement à la naissance, le taux de créatinine sanguine du nouveau-né est égal à celui de la mère. Ce taux décroît progressivement dans les jours suivants. Chez un nouveau-né atteint de PKR, l'absence de baisse de la créatininémie après la naissance, et à plus forte raison son augmentation traduisent une insuffisance rénale. Le degré de gravité de l'insuffisance rénale ne peut être apprécié qu'après quelques jours d'évolution.

Comment évolue la fonction rénale ?

Dans la plupart des cas, la fonction rénale est compatible avec une vie de nourrisson normal moyennant une alimentation adaptée.

Il est rare, dans ces formes qui n'ont pas donné lieu à une interruption médicale de grossesse, que l'insuffisance rénale nécessite le recours aux techniques d'épuration extra-rénale dans les premiers mois.

Même en cas d'insuffisance rénale grave ayant nécessité une dialyse pendant les premières semaines, on observe souvent une amélioration progressive de la fonction rénale pendant les premières années.

Les autres manifestations cliniques

Les autres signes fréquemment observés chez ces nourrissons sont :

- l'hypertension artérielle,
- un taux bas de sodium dans le sang,
- des infections urinaires.

L'hypertension artérielle

Elle est très fréquente.

Elle était autrefois (avant que les pédiatres n'aient à leur disposition des traitements efficaces) responsable de complications cardiaques et cérébrales. Ces complications étaient les causes principales des décès de ces nourrissons, beaucoup plus fréquemment que l'insuffisance rénale.

L'hypertension artérielle doit être dépistée par une surveillance régulière de la pression artérielle, car elle n'entraîne que peu de signes (mauvaise croissance, anorexie) avant que ne surviennent les complications.

Elle se traite très efficacement maintenant.

Les anomalies rénales peuvent entraîner une hypertension artérielle en provoquant une production excessive de rénine par les reins.

La baisse de la concentration de sodium dans le sang (ou hyponatrémie)

Elle est fréquente dans les premières semaines de vie.

Elle se corrige spontanément ensuite, car elle semble due à une rétention transitoire d'eau par les tubes rénaux dilatés.

Elle n'entraîne que peu de symptômes si elle reste modérée : elle est dépistée par les dosages systématiques du sodium (ionogramme sanguin).

Si elle devient importante, elle peut entraîner nausées, anorexie, troubles de la conscience et convulsions.

Les infections urinaires

Elles sont fréquentes chez les petits enfants atteints de PKR. Leur cause n'est pas claire.

Elles s'accompagnent ou non de fièvre.

Elles ne sont pas plus graves que chez les autres enfants,

Elles disparaissent en général après la petite enfance.

La quantité d'urines

Elle n'est habituellement pas diminuée. Elle peut même être augmentée (polyurie) reflétant un trouble de la capacité des tubes collecteurs à réabsorber l'eau suffisamment pour concentrer l'urine.

Le développement neurologique

Il n'y a pas d'atteinte neurologique : les enfants atteints de PKR ont un développement neurologique normal et une intelligence normale.

Comment évoluent ces formes ?

Pour des raisons qui ne sont pas encore comprises, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale. Mais son âge de survenue varie.

Autrefois, on pensait que les enfants ayant une forme précoce évoluaient rapidement vers l'insuffisance rénale terminale, nécessitant dialyse ou greffe, dans la petite enfance.

En réalité, plusieurs études ont montré que les enfants ayant survécu à la période néo-natale avaient :

- 60 % de chances d'avoir encore des reins fonctionnels à 15 ans,
- 50 % de chances d'avoir des reins fonctionnels à 20 ans.

Que se passe-t-il chez la majorité des enfants ?

Ils présentent la forme habituelle de PKR.

La fonction rénale

Elle est plus ou moins diminuée à la naissance.

Elle s'améliore progressivement dans les premières années, pour ensuite décroître lentement au fil des années.

Lorsque la fonction rénale devient inférieure à 15 à 20 % de la normale, il faut commencer à préparer le programme « Dialyse/Transplantation », la transplantation étant le but du traitement de toute PKR parvenue au stade terminal de l'insuffisance rénale.

Les gros reins

Ils deviennent de moins en moins apparents avec la croissance de l'enfant, car leur taille n'augmente guère et parfois même diminue avec les années.

L'hypertension artérielle

Elle s'atténue.

Mais elle nécessite presque toujours un traitement permanent qui a, en outre, un effet protecteur sur les reins.

Le traitement et le régime

Suivant le degré d'insuffisance rénale, le traitement et le régime sont plus ou moins contraignants. Ces enfants peuvent mener une vie normale.

La croissance

Elle est le plus souvent normale.

Mais lorsque l'insuffisance rénale est importante, la croissance peut être ralentie comme chez tout enfant en insuffisance rénale.

Que se passe-t-il dans une minorité de cas ?

Certains enfants atteints d'une forme plus sévère peuvent progresser vers l'insuffisance rénale terminale et avoir besoin de dialyse dès les premières années de la vie. La dialyse peut être nécessaire si l'on a dû enlever l'un des reins ou les deux. Cette intervention peut devenir indispensable en cas de compression pulmonaire et digestive persistante par d'énormes reins (parfois aussi gros qu'un rein d'adulte).

Quelle est l'espérance de vie ?

En dehors des nouveau-nés ayant une forme majeure, incompatible avec une survie prolongée, la mortalité des enfants nés vivants est quasiment nulle maintenant, grâce aux traitements efficaces de l'insuffisance rénale, de l'hypertension artérielle et des infections, urinaires et biliaires.

Dans une série de patients déjà ancienne, qui n'avaient pas bénéficié des traitements actuels, 80 % étaient vivants à l'âge de 40 ans.

FORMES DE PKR DE RÉVÉLATION TARDIVE

Ces formes, où l'atteinte des tubes collecteurs est moins diffuse, sont plus rares. Elles sont découvertes de plus en plus tôt depuis la généralisation du suivi pédiatrique et de la pratique de l'échographie à l'occasion de symptômes très divers en rapport ou non avec la PKR (des douleurs abdominales, par exemple).

Les formes à prédominance rénale

Quels sont les signes révélateurs ?

- Un « gros ventre », dû à l'augmentation de taille des 2 reins est le signe principal. Normalement les reins sont « enfouis » près de la colonne vertébrale.

Chez un enfant atteint de PKR, les reins sont aisément palpables, comme des masses fermes de chaque côté de l'abdomen.

- Une hypertension artérielle découverte à l'occasion d'une prise systématique de la pression artérielle ou de symptômes tels qu'un « mal de tête » persistant.
- Une infection urinaire sans cause urologique.
- Une polyurie (un volume excessif d'urines) modérée qui est fréquente.

Comment est la fonction rénale ?

Elle est le plus souvent normale ou peu altérée pendant l'enfance et l'adolescence. L'insuffisance rénale se développe en général à partir de la troisième décennie, pour atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale vers 40-50 ans.

Il est possible que des formes encore plus bénignes existent : les patients n'auront jamais d'insuffisance rénale sévère.

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle, présente dans la moitié des cas environ, est moins sévère que dans les formes précoces

Elle est sensible aux traitements hypotenseurs.

Que montre l'échographie des reins ?

Les reins sont augmentés de taille et hyperéchogènes, surtout au niveau de la médullaire. Avec l'âge, les dilatations tubulaires peuvent devenir de véritables kystes pouvant faire évoquer alors d'autres maladies kystiques rénales.

Mais elle peut aussi montrer des signes moins évidents :

- des reins de taille peu augmentée ou même normale ;
- une simple hyperéchogénicité prédominant dans la médullaire du rein.

Les formes à prédominance hépatique

L'atteinte rénale peut avoir tous les degrés de gravité, du plus grave avec insuffisance rénale précoce, au plus bénin avec des reins à peine augmentés de taille, découverts à l'échographie systématique, et sans symptômes rénaux.

PRISE EN CHARGE
ET TRAITEMENT
DE LA MALADIE RÉNALE

La gravité de la PKR est très variable, allant de formes très sévères dès la vie intra-utérine et donc incompatibles avec la vie, à des formes sans conséquences sur la fonction rénale, même à l'âge adulte.

La prise en charge et le traitement sont, bien sûr, tout à fait différents selon la gravité et l'âge de l'enfant.

LES FORMES DE PKR INCOMPATIBLES AVEC LA VIE

Ces formes représentent environ 50 % des cas de PKR.

Elles sont maintenant dépistées par les échographies prénatales qui montrent des reins énormes, remplissant tout l'abdomen et hyperéchogènes ; très peu ou pas de liquide amniotique ; un développement insuffisant des poumons.

Dans le passé, ces enfants décédaient d'insuffisance respiratoire à la naissance.

Quelle est la situation actuelle ?

Une seconde échographie est demandée et interprétée par un échographiste expert. Elle a pour but de confirmer l'existence de l'anomalie rénale, et de rechercher des malformations associées, de décider ou non de la réalisation d'un caryotype¹² fœtal.

Avec ces éléments, un avis est demandé au centre de diagnostic pluridisciplinaire.

On peut se trouver devant une forme manifestement létale.

- Une interruption de grossesse est proposée.
- Si les parents ne souhaitent pas interrompre la grossesse, leur choix est toujours respecté.

L'attitude qui sera adoptée à la naissance de l'enfant est définie avec eux, en concertation avec les services d'obstétrique et de réanimation néonatale. Elle comporte des soins de confort pour éviter à l'enfant toute souffrance pendant les quelques minutes ou les quelques heures précédant le décès, sans réanimation active.

12. Il n'y a pas d'anomalies des chromosomes dans la PKR. La découverte de telles anomalies oriente vers d'autres diagnostics

Il faut que le diagnostic soit certain

Quelle que soit la décision, il est indispensable d'avoir un examen de l'enfant décédé. Cet examen doit comporter un examen macroscopique complet des différents organes, et une étude du foie, des reins, du cerveau, du pancréas effectuée par un fœtopathologiste expérimenté.

Un prélèvement de sang et de tissu doit être conservé dans un laboratoire de génétique afin de pouvoir étudier l'ADN et de rechercher les mutations du gène *PKHD1*.

Une enquête familiale (interrogatoire, examen clinique, examens radiologiques) chez les parents (et les frères et sœurs) complète ces examens.

Ce sont les seuls moyens de guider le diagnostic en cas de souhait d'une nouvelle grossesse.

LES FORMES SÉVÈRES DE PKR DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Environ 10 % des enfants atteints de PKR ont une forme sévère, mais une fonction respiratoire suffisante leur permettant de survivre à la naissance.

L'atteinte rénale

- Certains nouveau-nés ont d'emblée une insuffisance rénale grave.
Une amélioration de la fonction rénale est possible après quelques semaines ou quelques mois, permettant alors d'espérer une autonomie rénale plus ou moins prolongée.
Inversement, l'aggravation peut conduire à la mise en dialyse. L'engagement dans un programme au long cours d'épuration extra-rénale est possible, mais il très lourd chez le nourrisson ; cet engagement doit être pris en concertation avec la famille.
- D'autres ont une insuffisance rénale modérée, nécessitant une prise en charge néphrologique adaptée.
- D'autres n'ont pas d'insuffisance rénale.
- Une hypertension artérielle sévère peut être présente, imposant d'urgence la mise en route d'un traitement antihypertenseur.

Les complications à craindre

Certaines peuvent entraîner le décès dans les premières semaines.

Des difficultés respiratoires sévères

Elles nécessitent parfois une ventilation assistée en réanimation.

Elles sont dues non seulement au mauvais développement des poumons, mais aussi à leur compression par ces énormes reins.

Des troubles du transit intestinal.

La compression par les énormes reins peut entraîner des vomissements malgré une alimentation par sonde gastrique.

Des accidents infectieux sévères

Ils imposent la mise en route d'un traitement antibiotique.

Il peut s'agir :

- d'infections urinaires avec fièvre (ou pyélonéphrites aiguës) ;
- d'infections des voies biliaires (ou cholangites) avec septicémie.

Les complications de l'hypertension artérielle sévère

Ces enfants peuvent présenter des convulsions.

Faut-il enlever les reins ?

Il faut exceptionnellement envisager cette procédure pour améliorer la fonction respiratoire, le transit intestinal, et normaliser la pression artérielle.

C'est une décision difficile. Elle doit être prise en pesant au cas par cas les chances de succès, compte tenu du risque possible d'une insuffisance respiratoire définitive, et des difficultés de dialyse chez les très jeunes enfants.

Une insuffisance rénale sévère, l'hypertension artérielle, des complications nutritionnelles chez ce petit enfant peuvent poser de difficiles problèmes nécessitant la prise en charge dans des services spécialisés.

LES FORMES HABITUELLES DE PKR CHEZ L'ENFANT

Chez les enfants qui franchissent le premier mois sans complications majeures, le pronostic de l'atteinte rénale est bien meilleur que ce qui était dit il y a une vingtaine d'années. En effet, la mortalité après l'âge de un mois est très faible. Cependant, la maladie rénale peut progresser vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant dialyse et transplantation.

Aucun traitement spécifique n'est aujourd'hui opposable à l'insuffisance rénale dans la PKR.

A quel âge peut survenir l'insuffisance rénale terminale ?

A un âge variable.

Environ 15 % des enfants en vie à un mois évoluent vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 5 ans, 15 % entre 5 et 10 ans, 30 % entre 10 et 20 ans. Les autres (40 à 50 %) n'atteindront ce stade qu'à l'âge adulte.

Quels sont les buts de la prise en charge ?

- Prévenir et traiter les éventuelles complications.
- Protéger les reins contre ce qui pourrait accélérer leur détérioration comme les pyélonéphrites et l'hypertension artérielle.
- Obtenir un développement physique, intellectuel et psychologique normal.

L'enfant doit-il être suivi par un néphrologue pédiatre ?

Oui. Pour plusieurs raisons.

1. Il faut être sûr du diagnostic de PKR

L'échographie des reins permet-elle toujours d'affirmer avec une certitude absolue le diagnostic de PKR ?

Non, en particulier dans les formes peu sévères dans lesquelles les reins sont moins volumineux que précédemment.

Comment confirmer le diagnostic de PKR ou orienter vers un autre diagnostic ?

- *Par l'interrogatoire des parents*

Cet interrogatoire recherche l'existence d'une maladie (rénale ? hépatique ? ou autre ?) dans la famille.

- *Par l'échographie des parents*

Si l'enfant a une PKR, les échographies rénales du père et de la mère (voire des grands-parents) ne montrent aucune des anomalies rénales caractéristiques.

Si la maladie de l'enfant est provoquée par une autre maladie kystique, comme par exemple la polykystose rénale dominante autosomique ou une maladie due à une mutation d'un autre gène (en particulier le gène *HNF-1 β /TCF2*), l'échographie peut révéler des kystes chez l'un de ses parents ou chez l'un des grands-parents.

- *Par éventuellement le recours à des examens d'imagerie complémentaires*

Un uro-scanner ou une uro-IRM peuvent montrer un aspect « en rayons de miel », aspect caractéristique de la PKR, lié à la dilatation des tubes collecteurs.

- *Et par l'étude génétique*

Elle est indispensable pour le conseil génétique.

2. Il faut préciser le plus exactement possible le pronostic

Des informations bien documentées permettent souvent de rassurer les parents.

Plus de la moitié de ces enfants n'auront pas atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale à l'âge de 20 ans.

3. Il faut informer les parents et le médecin traitant de la survenue éventuelle de complications, en particulier des complications infectieuses

Pyélonéphrites aiguës et cholangites nécessitent la mise en route très rapide d'un traitement antibiotique.

4. Il faut mettre en route précocement le traitement de l'hypertension artérielle.

5. Il faut mettre en route précocement le traitement des conséquences de l'insuffisance rénale.

L'enfant doit-il être hospitalisé ? Et quand ?

Beaucoup d'enfants atteints de PKR ne sont jamais hospitalisés : ils sont simplement suivis en consultation par le néphrologue pédiatre. Toutefois, une hospitalisation peut être nécessaire dans certaines circonstances.

Une hospitalisation est nécessaire à la naissance

- S'il existe des difficultés respiratoires transitoires. Elles nécessitent une surveillance continue et parfois une ventilation assistée en réanimation pour passer le cap des premiers jours.
- S'il existe une hypertension artérielle
- S'il existe des désordres hydro-électrolytiques Il s'agit principalement d'un taux trop bas de sodium dans le sang, en règle lié, au début de la vie, à une rétention d'eau qui dilue les électrolytes sanguins tels que le sodium.
- S'il existe une insuffisance rénale

Une hospitalisation est nécessaire en cas de complications infectieuses

Toute fièvre dépassant 38°C nécessite que l'enfant soit examiné par son médecin.

L'hospitalisation est décidée

- S'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un nourrisson : les infections sont en règle plus sévères chez les plus jeunes enfants ;
- si aucune explication banale comme une infection virale, une infection ORL..., ne semble être en cause ;
- si des frissons, un mauvais teint, une altération de l'état général suggèrent une infection microbienne.

Pourquoi hospitaliser ?

Pour réaliser très rapidement les prélèvements d'urines et de sang nécessaires afin de préciser l'origine de la fièvre.

- L'examen cytot bactériologique des urines permet de dépister une infection urinaire responsable d'une pyélonéphrite aiguë (diffusion aux reins des microbes). Simultanément, sont effectués les prélèvements nécessaires pour rechercher si la fièvre n'est pas due à une infection des voies biliaires.
- L'hémoculture permet de dépister une septicémie (présence de microbes dans le sang).
- La numération formule sanguine permet de dépister une augmentation des polynucléaires neutrophiles, évocatrice d'une infection microbienne, et non d'une infection virale.
- Les dosages sanguins de la C réactive protéine (CRP) dont les taux augmentent en cas d'infection et de la procalcitonine (PCT) dont l'élévation signifie une infection par des bactéries.

Et pour mettre rapidement en route un traitement

Si le tableau clinique est évocateur d'une pyélonéphrite aiguë (ou d'une cholangite), un traitement antibiotique par voie intraveineuse (la voie la plus rapidement efficace) est mis en route dès les prélèvements urinaires et sanguins faits, avant même d'avoir les résultats des examens pratiqués.

L'hospitalisation peut être nécessaire s'il existe une hypertension artérielle

La mise en route du traitement antihypertenseur, en particulier chez le nourrisson ou le petit enfant peut nécessiter une hospitalisation.

Comment s'organise la surveillance ?

Qui assure la surveillance ?

Elle est assurée principalement par le néphrologue pédiatre, en collaboration avec le pédiatre de l'enfant en ville.

L'échographie du foie permet de savoir si une atteinte hépatique est présente ou non. Si oui, l'enfant est envoyé en consultation chez un hépatologue pédiatre qui assure la surveillance conjointement.

Quelle est la fréquence des consultations avec le néphrologue pédiatre ?

Elle varie selon l'âge et la gravité de la maladie. Les consultations sont fréquentes au début de la vie, une fois par mois ou deux fois par mois, en particulier pour vérifier la pression artérielle.

- Si l'enfant n'a pas d'insuffisance rénale ou s'il a une insuffisance rénale modérée, ou si la pression artérielle est équilibrée par le traitement, les consultations sont espacées progressivement : une fois tous les 3 ou 4 mois, puis après l'âge de 1 an environ, tous les 6 mois.
- Lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave, les consultations deviendront plus fréquentes au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Que contrôle-t-on à chaque consultation ?

- L'interrogatoire précise la forme générale, l'activité, l'entrain, et l'appétit de l'enfant. L'interrogatoire recherche aussi si l'enfant présente une soif excessive, des douleurs abdominales évoquant des troubles du transit intestinal (en fait exceptionnels en dehors des formes sévères du tout petit), des poussées de fièvre inexpliquées, ou des symptômes évocateurs d'hypertension artérielle.

- L'enfant est pesé et mesuré. Son poids et sa taille sont reportés sur les courbes de croissance¹³ de référence afin de vérifier le gain de poids et de taille.
- Le périmètre crânien est mesuré chez les enfants de moins de 3 ans. La mesure est reportée sur les courbes de référence¹⁴.
- Les tailles des reins, du foie et de la rate sont contrôlées par la palpation de l'abdomen. Le plus souvent, les reins, très volumineux au début de la vie, n'augmentent pas de volume au fur et à mesure de la croissance ; leur volume diminue progressivement par rapport à celui de l'abdomen et le gros ventre s'estompe.
- La pression artérielle est mesurée.

Un problème particulier : la surveillance de la pression artérielle

L'hypertension artérielle est fréquente chez les enfants atteints de PKR : elle est constatée chez 75 % d'entre eux. Elle peut se manifester chez l'enfant plus grand par des manifestations diverses : maux de tête, saignements de nez, « mouches volantes », diminution de la vision, fatigue, essoufflement.

Il est en règle nécessaire, pour les nourrissons, d'organiser la surveillance de la pression artérielle à l'hôpital ou dans le service de Pédiatrie le plus proche du domicile.

Le plus souvent, l'hypertension artérielle ne donne pas de troubles.

C'est la prise systématique de la pression artérielle qui permet de la dépister.

La surveillance régulière de la pression artérielle, même sous traitement antihypertenseur, est indispensable.

13. Des courbes de poids et de taille ont été établies chez les enfants français bien portants en fonction du sexe et de l'âge.

Ces courbes de croissance de référence sont présentes dans le carnet de santé et dans le dossier médical de l'enfant ; le poids et la taille de l'enfant y sont régulièrement rapportés.

14. Le périmètre crânien augmente normalement les 3 premières années parallèlement au développement du cerveau.

Des courbes de périmètre crânien ont été établies chez les enfants bien portants.

Quels sont les examens demandés lors des consultations ?

1. Des examens biologiques

Les examens demandés par le néphrologue pédiatre

Dans le sang

Dosage de la créatinine

Ionogramme, c'est-à-dire dosage des taux de sodium, chlore, potassium, bicarbonates

Dosage des protides

Numération Formule Sanguine (plaquettes, globules rouges, globules blancs) avec dosage de l'hémoglobine

Dosage de la ferritine

Dosage des taux de calcium, phosphore, phosphatases alcalines, parathormone et vitamine D

Dans les urines (sur une miction)

Rapport protéine / créatinine urinaire

Taux de sodium

Une simple prise de sang¹⁵ suffit pour contrôler la fonction rénale. Cette prise de sang suffit aussi à obtenir les prélèvements nécessaires au suivi de la maladie hépatique éventuelle.

Attention !

Ne pas multiplier les prises de sang afin de préserver les veines d'un membre supérieur non dominant¹⁶ (pas de ponction veineuse, pas de perfusion sur ce côté).

15. Les prises de sang sont faites une heure après pose de pommade ou d'un patch Emla®, qui permet que la piqûre soit indolore, y compris sur les veines du dos des mains.

16. Pourquoi ? Si l'enfant est droitier et qu'il soit mis un jour en hémodialyse, il est bien que son bras droit soit libre pour écrire, travailler, jouer, manger... La fistule artério-veineuse sera faite au bras gauche.

- *Le taux de créatinine sanguine.* Il permet de savoir s'il y a ou non une insuffisance rénale. Il est d'autant plus élevé que l'insuffisance rénale est plus grave. Les complications de l'insuffisance rénale apparaissent partir du stade d'insuffisance rénale modérée.
- *Le ionogramme sanguin, c'est-à-dire la mesure des taux de sodium, chlore, potassium, bicarbonates, protides.* Leurs résultats guident les éventuelles prescriptions.
- *La recherche de protéinurie ou albuminurie sur une miction d'urines.* Normalement, il n'y a pas de protéines (pas d'albumine) dans l'urine. L'apparition d'une protéinurie signifie que les glomérules sont en train de s'abîmer, en particulier lorsqu'il existe une hypertension artérielle mal contrôlée par le traitement antihypertenseur. Il est habituel maintenant de rapporter la protéinurie au taux de créatinine urinaire.
- *La mesure du taux de sodium (sel) dans les urines ;* Cette mesure permet de savoir quelle est l'importance de la perte de sodium dans les urines et par conséquent de guider le régime alimentaire (faut-il ou non donner ou non un supplément de sel ?).

2. Une échographie des reins et du foie

Elle permet de préciser leurs volumes. Elle est faite une fois par an ou une fois tous les deux ans.

3. Une échographie du cœur

Elle est demandée chez l'enfant qui présente une hypertension artérielle.

Elle a pour but de préciser :

- *L'épaisseur du muscle du ventricule gauche.* Existe-t-il ou non une augmentation du ventricule gauche ?
- *La qualité de la contraction du ventricule gauche* à chaque battement cardiaque. La diminution de la contraction traduit une insuffisance cardiaque provoquée par l'hypertension artérielle.

Comment traiter l'hypertension artérielle ?

Autrefois, l'hypertension artérielle était une cause fréquente de décès des enfants atteints de PKR. Actuellement, les médicaments antihypertenseurs utilisés sont très efficaces et bien tolérés.

Le traitement antihypertenseur permet de :

- ramener les chiffres de pression artérielle à la normale,
- prévenir ou corriger l'hypertrophie ventriculaire gauche et la détérioration de la fonction du ventricule gauche. La surveillance du cœur par échographie (ou échocardiographie) est indispensable.

Quels sont les médicaments antihypertenseurs les plus efficaces ?

Ce sont ceux qui bloquent les effets de l'excès de rénine, soit :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)¹⁷,
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II¹⁸ (ARAII).

Ces médicaments sont les plus utilisés.

Intérêts des IEC et ARA II ?

- Leur efficacité sur le contrôle de la pression artérielle est remarquable ; une seule prise par jour est suffisante pour contrôler la pression artérielle.
 - Leur tolérance est excellente.
 - Ils diminuent la protéinurie.
 - Ils ont un effet protecteur contre le vieillissement rénal.
 - Ils contribuent à retarder l'insuffisance rénale et à en ralentir l'évolution.
- Pour toutes ces raisons, ce sont les médicaments de premier choix.

17. Renitec®, Triatec®, Coversyl®, en comprimés.

18. Tareg®, Aprovel®, Cozaar®, en comprimés.

Faut-il cependant prendre des précautions ?

Oui.

Les IEC et les ARA II peuvent provoquer une augmentation du taux de potassium sanguin. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les enfants qui ont une insuffisance rénale sévère exposant elle-même au risque d'une élévation excessive du taux de potassium sanguin.

Peut-on utiliser d'autres classes d'antihypertenseurs ?

Oui.

Certains sont souvent utilisés en association aux précédents.

Ce sont : • les inhibiteurs calciques¹⁹,
• les bêtabloquants²⁰;
• les alpha bloquants²¹.

Quelles sont les particularités du traitement chez l'enfant ?

- Pour la plupart des médicaments cités, les comprimés du commerce sont inadaptés pour les jeunes enfants : le néphrologue pédiatre est amené à faire fabriquer des gélules spéciales par le pharmacien.
- Assez souvent, un seul médicament suffit. Mais certains enfants ont besoin d'une association de 2 ou de 3, voire 4 antihypertenseurs pour être bien équilibrés.
- Lorsqu'existe une atteinte hépatique avec hypertension portale, l'utilisation de bêtabloquants est indiquée.

Comment évolue l'hypertension artérielle au fil des années ?

Assez souvent, elle devient moins sévère. Les doses de médicaments peuvent être diminuées.

Mais la surveillance au long cours de la pression artérielle est obligatoire.

19. Adalate LP® en comprimés ; Amlor® en gélules.

20. Sactal® en solution liquide délivrée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux, ou en comprimés. Ténormine®, Avlocardyl®, en comprimés.

21. Prazosine® en comprimés.

La prise en charge nutritionnelle

Le régime alimentaire est discuté avec le (la) diététicien (ne) :

- chez les petits enfants ;
- s'il existe une hypertension artérielle ;
- s'il existe une insuffisance rénale.

A chaque consultation, il est indispensable de faire préciser comment est l'appétit, si l'enfant vomit, quelle est la quantité et quelle est la nature des aliments ingérés. Les réponses à ces questions permettent de dépister une éventuelle insuffisance d'apports caloriques.

Le (la) diététicien(ne) a un rôle important : c'est lui (elle) qui met sur pied le régime éventuellement nécessaire en fonction des directives données par le médecin.

En discutant avec l'enfant et ses parents, il (elle) peut aussi adapter ses conseils aux goûts de l'enfant.

1. Faut-il limiter les boissons ? ou au contraire faire boire l'enfant abondamment ?

Il peut arriver que certains nouveau-nés présentent une phase de rétention d'eau nécessitant de limiter les apports d'eau et éventuellement de donner des diurétiques. Le plus souvent les enfants ont besoin de boire des quantités d'eau plus importantes que normalement, car leurs reins ont perdu leur capacité normale à concentrer les urines.

Il est important de leur offrir à boire souvent.

Dès l'âge de 5 à 6 mois, la soif est fiable :

- un enfant qui a soif est un enfant qui a besoin de boire ;
- un enfant non assoiffé n'a pas à être forcé à boire.

2. Comment établir la ration en sel (chlorure de sodium) ?

Faut-il mettre l'enfant à un régime sans sel ?

Non.

Les enfants perdent souvent trop de sel dans leurs urines et ne doivent donc pas être mis à un régime sans sel.

Mais alors faut-il leur apporter du sel ?

Certains enfants ont besoin d'un supplément²² de sel, donné sous la forme de chlorure de sodium ou de bicarbonate de sodium.

Si les reins sont incapables d'acidifier les urines, ce qui entraîne une acidose sanguine (baisse du taux de bicarbonates sanguins), un supplément de bicarbonate de sodium est donné.

Que faire s'il existe une hypertension artérielle ?

Un régime pauvre en sel est justifié, à condition que l'enfant n'ait pas de perte de sel dans ses urines.

- *Chez les jeunes enfants*

La limitation des apports de sel ne pose pas de difficultés, car l'apport de sodium des laits maternisés est faible.

- *Chez les enfants plus grands*

Le régime sans sel peut être difficile à suivre et mal accepté. Si nécessaire, un diurétique est associé aux médicaments antihypertenseurs, pour faciliter l'élimination urinaire du sodium. En réalité, l'efficacité des IEC et des ARAII pour contrôler l'hypertension artérielle est telle que le néphrologue peut être actuellement beaucoup moins strict à l'égard des apports de sel que dans le passé.

3. Faut-il suivre un régime alimentaire ?

Faut-il un régime tant qu'il n'y a pas d'insuffisance rénale ?

Non.

L'enfant a un régime normal.

22. Les suppléments de chlorure ou de bicarbonate de sodium sont préparés par le pharmacien sous forme de sachets ou de gélules qui contiennent les quantités prescrites par le médecin.

Des conseils diététiques sont donnés pour que l'enfant prenne l'habitude d'avoir un régime équilibré, apportant les quantités de calories et de protéines (viande, poisson, œufs, lait, fromages, laitages) recommandés pour les enfants du même âge.

Et en cas d'insuffisance rénale ?

Il faut limiter les apports de protéines, et cependant maintenir les apports suffisants de calories indispensables à la croissance. L'apport suffisant de calories est parfois difficile, en particulier chez les très jeunes enfants qui, en cas d'insuffisance rénale, ont peu d'appétit.

Comment augmenter l'apport calorique ?

En augmentant les apports de lipides²³ (ce sont les graisses), qui apportent beaucoup de calories et en apportant des suppléments de calories sous forme de polymères de glucose qui n'ont aucun goût et sont donc bien acceptés.

4. Le problème du potassium

Le potassium dans le sang (ou kaliémie)

Lorsque l'insuffisance rénale devient sévère, l'élimination par les reins du potassium apporté par les aliments devient insuffisante. Une augmentation du taux de potassium sanguin (hyperkaliémie) peut survenir. Le taux normal est entre 3,5 et 5 millimoles par litre (mmol/l). Les taux de 6 mmol/l ou plus sont très dangereux, car ils entraînent des troubles du rythme cardiaque (parfois mortels).

Que faire tant que l'insuffisance rénale est modérée ?

Éviter que l'enfant ne mange une grande quantité d'aliments riches en potassium en une seule fois : par exemple, des bananes, des fruits secs comme les cacahuètes, les noix, les noisettes..., le muesli, du chocolat, les avocats, des légumes secs comme les haricots, les lentilles...

23. Il faut éviter les graisses animales comme le beurre et la crème fraîche qui entraînent une augmentation du « mauvais » cholestérol. Il faut utiliser des lipides qui apportent les « bonnes » graisses : huile de tournesol, huile Isio4, huile de colza, huile d'olive (pas pour la cuisson), margarine de type Fruidor (non utilisable pour la cuisson).

Et lorsque l'insuffisance rénale atteint le stade sévère ?

Les aliments riches en potassium sont interdits et des précautions de préparation et de cuisson sont prises.

Attention aux aliments riches en potassium !

- 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, avocat),
- marrons et châtaignes ;
- chocolat, produits chocolatés et à base de cacao ;
- fruits frais (bananes, cerises, raisin, oranges...) ;
- produits « sans sel » (le sel, le chlorure de sodium, y est remplacé par du sel de potassium ;
- sel de régime (chlorure de potassium).

Les précautions prises pour réduire l'apport de potassium par les aliments sont :

- limiter les apports de légumes et fruits frais ;
- faire tremper 12 heures les pommes de terre, ce qui permet qu'une partie du potassium parte dans l'eau de trempage ;
- 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 ;
- peler les fruits. 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.
- la cuisson à la vapeur, la cocotte-minute ou le micro-ondes qui conservent le potassium sont déconseillés ;
- donner de préférence des féculents pauvres en potassium²⁴.

24. Pâtes, riz, aliments dérivés du blé (Ebly®). Certaines céréales apportent peu de potassium : Smacks®, Froot Loops®, Rice Krispies®, Miel Pops® (Kellogg's).

Et si le taux de potassium reste élevé (supérieur à 5.8 mmol/l) malgré ces précautions?

Il est nécessaire de prescrire des résines échangeuses²⁵ de potassium.

5. L'enfant peut-il manger à la cantine ?

Les repas de cantine sont autorisés, sauf chez les très jeunes enfants s'approchant du stade d'insuffisance rénale terminale. Il devient alors préférable que l'enfant apporte de la maison son repas préparé selon les recommandations de la diététicienne.

Comment prévenir et traiter les conséquences de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale, quelle que soit sa cause, a des conséquences qu'il faut prévenir, et qu'il faut traiter.

1. Il faut prévenir les complications osseuses dès le stade d'insuffisance rénale modérée

Comment se manifestent les complications osseuses ?

Elles associent :

- des lésions de rachitisme : les extrémités des os sont mal calcifiées et les os longs (comme ceux des jambes) peuvent se déformer ;
- un fonctionnement excessif des glandes parathyroïdiennes qui fabrique trop de parathormone.

Quelles sont leurs causes ?

- l'augmentation du taux de phosphore dans le sang, due à l'élimination insuffisante de phosphore dans les urines ;
- la diminution de la fabrication par les reins des dérivés actifs de la vitamine D, dite vitamine antirachitique, qui solidifient les os et augmentent l'absorption du calcium par l'intestin.

25. Ce sont des poudres prises par la bouche, qui captent une partie du potassium des aliments dans l'intestin et l'éliminent dans les selles (Kayexalate® ou Calcium Sorbistéril®). Elles sont données à la fin des repas, pour qu'elles se mélangent aux aliments. Elles ont un goût et une consistance désagréables (ressemblant à du sable) et peuvent entraîner une constipation. Pour éviter la constipation, un laxatif doux comme le Sorbitol® peut être prescrit.

Peut-on les prévenir ?

Oui.

La prévention est facile. Il faut donner :

- de la vitamine D²⁶ ou l'un ses dérivés actifs²⁷,
- et un supplément de calcium sous forme de carbonate de calcium²⁸.
Le carbonate de calcium fournit un supplément de calcium, ce qui favorise la solidification du squelette. De plus, il se fixe au phosphore des aliments et l'élimine en partie dans les selles, ce qui a pour intérêt de diminuer le taux de phosphore sanguin.

On comprend pourquoi le régime limité en protéines (viande, œufs, poisson) est important, car le phosphore est apporté par les mêmes aliments que les protides.

Comment adapter les doses des médicaments ?

Les doses de calcium et de vitamine D ou de dérivés actifs de vitamine D sont adaptées par le néphrologue pour avoir :

- des taux normaux de calcium, de phosphore, de phosphatases alcalines (les phosphatases alcalines augmentent en cas de rachitisme) et de vitamine D dans le sang ;
- un taux sanguin normal ou discrètement augmenté de l'hormone parathyroïdienne).

Une difficulté, normaliser le taux de phosphore

Il est possible de donner des médicaments²⁹ qui fixent le phosphore des aliments et l'expédient dans les selles :

- si le taux de phosphore reste excessif malgré la prise de carbonate de calcium,
- ou si le carbonate de calcium doit être arrêté, parce que le taux de calcium dans le sang est trop haut.

26. Vitamine D : Sterogyl® ou Dedrogyl® (gouttes), Uvedose® (ampoules).

27. Dérivés actifs de la vitamine D : Un-Alpha® ou Rocaltrol®. Le Un-Alpha® existe soit en gouttes (à mettre directement sur la langue ou sur un morceau de pain ou de sucre, mais pas dans un verre car le produit colle à la paroi), soit en gélules. Le Rocaltrol® n'existe que sous forme de gélules.

28. Carbonate de calcium : soit en gélules fabriquées par le pharmacien, soit sous des formes commerciales diverses (Caltrate® (comprimés), Calciforte® (solution buvable), Cacit 500 ou 1000® (comprimés effervescents), Calprimum®) (comprimés à croquer), Orocal® (comprimés), Sandocal (poudre pour suspension buvable), Calcidia® (granules pour suspension buvable). La plupart des enfants n'aiment pas le carbonate de calcium, qui a une consistance et un goût désagréable (un peu comme de la craie).

29. Renagel® (comprimés).

2. Il faut corriger l'anémie

Les reins fabriquent normalement l'érythropoïétine, une hormone qui stimule la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse.

Quelles sont les conséquences de l'insuffisance rénale ?

La fabrication d'érythropoïétine par les reins diminue.

Le patient devient anémique : le taux d'hémoglobine, principal constituant des globules rouges, diminue en dessous de 11 grammes par décilitre (g/dl).

De plus, il y a souvent un manque de fer. Or le fer est indispensable pour fabriquer l'hémoglobine.

Comment surveiller ?

Par une mesure régulière des taux dans le sang

- de l'hémoglobine,
- et de la ferritine (la ferritine est le reflet du stock de fer de l'organisme).

Quand et comment traiter ?

- Un supplément de fer³⁰ est prescrit si le taux de ferritine est bas et si le taux d'hémoglobine en dessous de 11 ou 12 g/dl.
- Un traitement par l'érythropoïétine³¹ est commencé lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl. Son but est à remonter l'hémoglobine entre 12 et 13 g/dl.

30. Supplément de fer : Fumafer® (poudre ou comprimés), Ferrostrane® (sirop).

31. Un immense progrès qui date des années 1990 a été la fabrication de l'érythropoïétine par les techniques de biologie moléculaire. L'érythropoïétine est administrée par une injection sous cutanée une fois par semaine ou une fois tous les 15 jours à une fois par mois une fois l'anémie corrigée. Il existe plusieurs marques d'érythropoïétine pour injections sous cutanées : Néorecormon® ou Aranesp® ou Eprex®. Les injections sont faites à l'aide d'un stylo injecteur (comme pour les injections d'insuline chez les diabétiques), par les parents ou par l'enfant lui-même. Il est important de changer le point d'injection régulièrement. Au début, les parents préfèrent souvent que les injections soient faites par une infirmière. Bien souvent, leur appréhension à faire une piqûre à leur enfant disparaît une fois qu'ils ont vu que l'injection était très facile. La réserve d'érythropoïétine doit être conservée à 4°C au frigidaire. Pendant les voyages ou les vacances, cette « chaîne du froid » doit être respectée, en mettant l'érythropoïétine dans une glacière.

Qu'apporte la correction de l'anémie ?

Elle améliore l'état général, l'appétit, l'aptitude à faire du sport et les capacités d'attention à l'école.

3. Il faut corriger le ralentissement de la croissance

Quels sont les facteurs responsables ?

Au stade d'insuffisance rénale sévère, mais parfois plus tôt, il est fréquent que la croissance ralentisse. Chez les jeunes enfants, le ralentissement peut être dû à :

- une insuffisance des apports caloriques,
- un manque d'eau, de sel ou de bicarbonate,
- un rachitisme.

En corrigeant ces différents facteurs, la croissance redémarre.

Mais l'insuffisance rénale elle-même peut ralentir la croissance³² : elle provoque une résistance du squelette à l'hormone de croissance (dont la fabrication est normale en cas d'insuffisance rénale).

Comment corriger le ralentissement de la croissance ?

Par le traitement par l'hormone de croissance³³. Les doses et les conditions de prescription sont très encadrées sur le plan réglementaire.

Il est démontré que ce traitement :

- accélère la croissance des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique,
- permet de rattraper le retard de taille,
- puis de maintenir une croissance normale.

Les taux sanguins sont surveillés régulièrement afin de vérifier d'une part que les doses utilisées ne sont pas trop élevées et d'autre part l'observance.

32. Comme dans toutes les maladies qui entraînent une insuffisance rénale chronique.

33. Un des grands progrès des 20 dernières années a été la possibilité de synthétiser l'hormone de croissance par les techniques de biologie moléculaire. Le traitement consiste en une injection sous-cutanée tous les jours. Il est important de changer le site d'injection (bras, cuisses, fesses, abdomen). Les injections sont faites le soir, par l'enfant ou ses parents, parfois au début par une infirmière. Un stylo injecteur facilite l'injection. Il est important que les injections soient faites très régulièrement, sans oublis. Le produit doit être conservé au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Plusieurs marques d'hormone de croissance existent : Génotonorm®, Norditropine®, Umatrope®, Saizen®].

La vie quotidienne

Faut-il vacciner ces enfants ?

Oui.

Les vaccins doivent tous être faits comme chez les autres enfants bien portants. L'enfant recevra les vaccins anti-diphtérie, anti-tétanos, anti-poliomyélite, anti-haemophilus, anti-rougeole, anti-oreillons, anti-rubéole.

Il doit par ailleurs recevoir tous les ans le vaccin contre la grippe.

Le vaccin contre l'hépatite B, non obligatoire chez les enfants bien portants, est indispensable chez un enfant qui aura un jour une greffe. En effet, en cas d'insuffisance rénale, le patient, s'il est infecté par le virus, reste souvent porteur, ce qui peut entraîner des complications hépatiques graves sous traitement immunosuppresseur.

Avant la greffe, l'enfant sera également vacciné contre l'hépatite A.

Enfin, il sera bien qu'il ait la varicelle avant la greffe. S'il n'a pas eu la varicelle, il sera vacciné avant la greffe.

Les maladies infantiles sont-elles plus graves ?

La plupart des maladies infantiles se passent sans problèmes particuliers.

Toutefois, si elles entraînent des vomissements ou une diarrhée, une déshydratation peut survenir plus rapidement que chez un enfant bien portant.

Il est donc important de veiller à ce que l'enfant boive suffisamment. Une perfusion intraveineuse d'eau et sel peut être nécessaire pendant quelques jours.

Et les médicaments ?

Comme chez tous les patients qui ont une insuffisance rénale, certains médicaments doivent être utilisés avec prudence,

Certains antibiotiques³⁴ ne sont pas utilisés pour les infections banales de l'enfant, mais sont utilisés pour les infections urinaires avec fièvre et pour les infections graves.

Ils sont normalement éliminés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. Or, si leur taux sanguin est excessif, ils peuvent être toxiques pour le rein et l'oreille.

34. Les aminosides comme la Gentalline® doivent être utilisés avec prudence.

Ces antibiotiques peuvent tout de même être utilisés même en cas d'insuffisance rénale,

- en diminuant les doses ou en espaçant les injections,
- et en surveillant les taux sanguins pour qu'ils ne soient pas toxiques.

Les médicaments interdits

Il faut interdire à tout âge les médicaments potentiellement toxiques pour les reins. Ces médicaments sont formellement défendus chez un enfant qui a une atteinte du foie.

Il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène³⁵. En cas de fièvre ou de douleur, il faut impérativement préférer le paracétamol³⁶.

L'aspirine et ses dérivés sont également interdits en raison de l'atteinte hépatique.

Les autres facteurs de risque

Il faudra expliquer plus tard à l'enfant quels sont les autres facteurs de risque : le tabagisme, le surpoids, l'absence d'activité physique, les excès alimentaires qui doivent être évités pour protéger à la fois ses reins mais aussi son « capital santé ».

Les jeunes filles peuvent-elles prendre la pilule ?

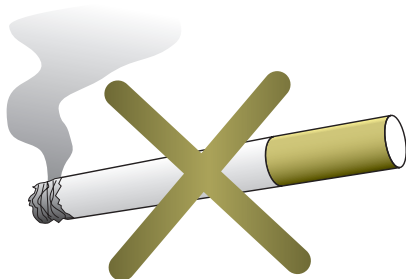
Une contraception par pilule est tout à fait possible.

S'il y a une hypertension artérielle, il faut éviter les pilules qui contiennent beaucoup d'œstrogènes.

Comment organiser la vie de l'enfant ?

A la maison

La vie et l'éducation de l'enfant doivent être normales.



35. Advil®, Nureflex® en vente libre

36. Doliprane®, Efferalgan®, etc.

Les parents ont à veiller à ce que le régime alimentaire et la prise des médicaments soient respectés. En règle générale, si les parents ne maintiennent pas à cet égard une discipline stricte, l'enfant aura lui même des difficultés pour suivre les prescriptions médicales.

Une bonne information aux parents et à l'enfant sur la maladie, les médicaments et l'avenir, aident l'enfant et ses parents à travailler ensemble pour que les contraintes de régime et les médicaments soient acceptées.

A l'approche de l'adolescence, l'information déjà donnée aux parents devra être reformulée pour l'enfant, de manière à ce qu'il devienne petit à petit responsable de lui même.

A l'école

La scolarité doit être conduite normalement.

Toutes les activités doivent être libres.

La seule précaution est que l'enfant puisse boire à sa soif.

Les voyages scolaires (classe verte, classe de neige) sont tout à fait possibles. Il faut simplement prévoir la quantité de médicaments nécessaires, prévoir qu'un adulte veille à ce que les médicaments soient pris, confier aux accompagnateurs un compte-rendu résumant les problèmes de l'enfant au cas où un médecin ne le connaissant pas soit amené à s'occuper de lui, fournir les coordonnées du service hospitalier où il est suivi et éventuellement d'un service de Pédiatrie à proximité du lieu de vacances.

Si les parents en sont d'accord, il est bien d'organiser avec l'école un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui permet le lien entre le pédiatre néphrologue, le médecin scolaire, les enseignants et la famille. Si l'enfant a des difficultés scolaires, les aides éducatives et psychologiques nécessaires sont mises en route.

En vacances

Les vacances doivent être organisées normalement, avec les mêmes précautions que celles indiquées ci-dessus pour les voyages scolaires.

Y a-t-il des sports interdits par l'atteinte rénale ?

Parmi les sports, on déconseille les sports exposant à un risque de choc violent sur l'abdomen (rugby, sports de combat) si les reins sont très volumineux. Mais les reins ne sont très volumineux que chez les très jeunes enfants.

Chez les plus grands, les reins sont certes plus gros que normalement, mais rarement au point d'être exposés en cas de choc sur l'abdomen. En pratique, les activités sportives sont libres.

Et après la greffe rénale ?

Le bon sens est d'éviter des sports qui risqueraient d'entraîner des coups sur le rein greffé (qui est juste sous la paroi de l'abdomen). C'est pourquoi on déconseille les sports de combat, le rugby. Beaucoup d'enfants souhaitent faire de l'équitation, ce qui n'est pas interdit.

Tous les métiers sont-ils possibles ?

Aucun métier n'est contre-indiqué.

La sagesse est tout de même d'éviter des métiers qui imposeraient des voyages fréquents et prolongés dans des pays où la médecine est peu développée.

A-t-on besoin du psychologue ?

L'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre peut être indiquée pendant les périodes difficiles. Le psychologue ou le psychiatre aideront l'enfant à exprimer ses difficultés et à y faire face.

Les parents et l'enfant vont d'abord devoir trouver la force psychologique pour faire face à l'annonce de la maladie et des échéances possibles (dialyse, transplantation). Les éventuelles complications, l'angoisse du futur, peuvent entraîner des perturbations émotionnelles, parfois une dépression ou en tout cas une grande anxiété. Dans ces circonstances, une aide psychologique est nécessaire. Conserver un équilibre de vie personnel et familial, continuer à avoir des relations avec des amis, à avoir des projets, rencontrer d'autres familles vivant des situations similaires peut aider à mieux vivre les périodes difficiles.

Enfin, il est de toute façon nécessaire que l'enfant et ses parents connaissent avant la greffe le (ou la) psychologue du service où la transplantation rénale sera réalisée.

Comment gérer le passage en Médecine d'adultes ?

La transition, c'est-à-dire le déplacement de la prise en charge en Pédiatrie vers un secteur de Médecine d'adultes, doit être particulièrement vigilante.

Outre le patient, les partenaires sont multiples : les parents, le plus souvent ; les médecins habituellement concernés (hépatologues et néphrologues pédiatres ; hépatologues et néphrologues d'adulte), et leurs équipes paramédicales.

Les modalités de la transition varient d'une équipe médicale à l'autre, et sont sujettes à des ajustements individuels. Les enjeux sont considérables, et chaque partenaire doit se préparer, sans appréhension excessive, à ce tournant.

Dès la première consultation en Médecine d'adultes, il est souhaitable que ce soit l'adolescent lui-même qui rende compte des grandes lignes de l'histoire de sa maladie, les détails étant complétés par les parents et le dossier pédiatrique. Cette prise de parole inaugurale est l'occasion d'une manifestation importante d'autonomie.

Et la fratrie ?

La maladie étant autosomique récessive, un autre enfant de la fratrie peut être atteint d'une PKR encore non détectée.

La prise en charge des frères et sœurs asymptomatiques doit être discutée au cas par cas avec les parents. Elle peut nécessiter l'aide d'un psychologue, surtout s'il s'agit d'adolescent.

Lorsque les échographies prénatales habituelles de dépistage n'ont montré aucune anomalie chez un enfant, la PKR si elle est présente, ne peut être que peu sévère.

En accord avec les parents, une surveillance clinique (taille des reins, taille du foie, taille de la rate, pression artérielle, numération formule sanguine) et échographique (reins, foie, rate) peut être organisée régulièrement (vers l'âge de 5 ans, 10 ans et 15-18 ans, par exemple).

En cas d'anomalie clinique, un diagnostic génétique peut être proposé.

DIALYSE ET TRANSPLANTATION RÉNALE

FORMES SÉVÈRES DE PKR DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

Lorsqu'un enfant vient au monde avec une PKR, il arrive que sa fonction rénale soit très réduite et nécessite la mise en route d'une épuration extra-rénale. Les solutions techniques pour compenser la perte de la fonction rénale chez ces petits enfants existent.

La dialyse péritonéale

C'est le mode de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale le plus utilisé chez le nourrisson.

Une décision multidisciplinaire

Sa mise en route fait l'objet d'une décision impliquant les néonatalogues, les neurologues pédiatres, les néphrologues et les hépatologues pédiatres. L'objectif est de permettre à ces enfants de passer le cap de la période néonatale et d'envisager une période de développement avec une fonction rénale parfois réduite, mais ne nécessitant pas le recours à des séances de dialyse.

Ses difficultés chez le nourrisson

Pour être efficace, cette méthode suppose de remplir la cavité péritonéale avec une petite quantité de liquide et d'attendre que ce liquide soit chargé des toxines et déchets. Au bout de 20 à 40 minutes, on vidange le liquide éliminant ainsi les substances indésirables. Un cycle est donc fait de trois périodes : période de remplissage, à laquelle fait suite une période d'échanges (aussi appelée stase) et enfin drainage de la cavité (ou vidange). Le cycle dure environ une heure. La répétition des cycles permet, au terme d'une journée, d'éliminer une quantité non négligeable de toxines et de déchets. C'est une méthode bien maîtrisée sur le plan technique, mais qui pose chez le nourrisson un certain nombre de difficultés.

Les difficultés respiratoires

Lorsque ce nouveau-né est très petit ou prématuré ou a du mal à s'adapter sur le plan respiratoire, les équipes médicales collaborent pour permettre la meilleure adaptation à la vie extra-utérine.

La quantité de liquide mis dans la cavité péritonéale peut gêner la respiration. La solution consiste à diminuer le volume de liquide et à augmenter le nombre de cycles. Mais dans certains cas, les problèmes respiratoires sont tels qu'ils peuvent nécessiter une ventilation assistée pendant plusieurs jours.

Les difficultés digestives

Lorsque les volumes de liquide sont trop importants, l'enfant peut être gêné par un reflux gastro-œsophagien, notamment au moment des repas. Il présente alors des signes d'inconfort qui peuvent nécessiter l'arrêt des séances de dialyse au moment des repas.

Si la dialyse est utilisée de façon chronique, les repas sont adaptés et les séances sont prescrites plutôt la nuit de manière à ne pas interférer avec les activités de la journée.

Le risque d'infections

Au tout début de la vie, la dialyse péritonéale comporte un risque infectieux, en raison de l'introduction d'un cathéter dans la cavité péritonéale, habituellement close. Les mesures d'asepsie lors de la pose du cathéter, et les consignes de désinfection sont fondamentales.

Les difficultés si les reins sont très gros

Dans quelques rares cas, lorsque le volume des reins gêne le remplissage, l'ablation d'un rein (qu'on appelle néphrectomie unilatérale) peut être proposée. Le plus souvent, cette intervention permet la reprise des séances de dialyse péritonéale.

Les particularités chez le nourrisson

1. La perméabilité du péritoine est plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. Cette perméabilité accrue entraîne une réabsorption d'une grande quantité des sucres présents dans le liquide de dialyse. Or, la présence de sucres dans le liquide est nécessaire : ce sont eux qui sont responsables du transfert d'eau à travers le péritoine, permettant à la dialyse d'être efficace. Il est parfois indispensable de raccourcir la durée des cycles afin de limiter l'absorption des sucres tout en permettant une dialyse efficace.

2. Lors de la pose du cathéter chez le nourrisson, il est souvent utile de réaliser une ablation partielle des franges graisseuses (cette intervention est appelée omentectomie partielle) qui recouvrent normalement les intestins ; ces franges de petite taille chez le nouveau-né pourraient être aspirées lors de la vidange³⁷.

La répartition des séances de dialyse

Les séances de dialyse peuvent être réparties sur dix-huit ou vingt heures au début afin de déterminer le rythme le plus utile.

Lorsque la dialyse sera poursuivie plus longtemps, le temps de dialyse total est ramené à dix à douze heures par jour. Chaque cycle est d'une durée moyenne de quarante minutes à une heure.

L'alimentation de ce nourrisson

Elle est basée sur des laits pauvres en protéines, au mieux du lait maternel.

L'alimentation discontinue par biberons est privilégiée afin de maintenir le réflexe de téter. Lorsque les enfants sont trop fatigués pour téter, ou lorsque la dialyse péritonéale ne permet pas l'absorption de biberons de volume normal, le recours à la nutrition entérale ou aux gavages peut être privilégié par les équipes médicales. Elle consiste à infuser lentement dans l'estomac (par l'intermédiaire d'une petite sonde gastrique) de petits volumes de lait, afin de répartir le volume total dans un temps plus long, au moment ou à la fin des repas qui n'ont pu être absorbés totalement. Cette technique permet de garder le rythme des biberons.

L'hypertension artérielle

Elle est fréquente au cours de la période néonatale chez les nourrissons atteints de PKR et est plus difficile à prendre en charge chez un nourrisson en dialyse péritonéale. Elle peut nécessiter le recours à des médicaments antihypertenseurs donnés par voie intraveineuse d'abord, puis par voie orale.

Au total, une prise en charge lourde et difficile pour l'enfant et sa famille

Elle peut associer dialyse, ventilation assistée, nutrition entérale. L'ensemble de ces techniques implique des équipes multidisciplinaires de pédiatres, et sont en général mises en œuvre dans une unité de réanimation néonatale.

37. Chez l'enfant plus grand, ces inconvénients sont rares : les franges graisseuses étant plus volumineuses, ne rentrent pas dans les petits trous du cathéter péritonéal.

Le mauvais fonctionnement de plusieurs organes comme les reins, les poumons ou le foie entraîne un risque important qui peut aboutir au décès. La maladie est extrêmement grave lorsque tous ces organes sont défaillants dès la naissance.

Évolution

Si l'évolution est favorable

La prise en charge en dialyse péritonéale peut durer plusieurs jours pour permettre à l'organisme du nouveau-né de s'adapter.

Lorsque l'amélioration de la fonction rénale et de la respiration permettent d'envisager l'arrêt de la dialyse et de la respiration artificielle, les enfants sont transférés vers les services de pédiatrie. Ils restent à l'Hôpital encore quelques semaines. La surveillance médicale s'organise ensuite le plus souvent dans les services de néphrologie pédiatrique.

Lorsque la dialyse péritonéale peut être arrêtée, le retour à domicile peut être envisagé.

Mais une insuffisance rénale peut persister. Le suivi spécialisé en néphrologie pédiatrique doit être alors organisé et la prise en charge adaptée à chaque enfant.

Si l'insuffisance rénale est définitive

En l'absence d'amélioration, il est difficile d'envisager une poursuite des techniques de réanimation au-delà de quelques semaines.

Si la poursuite de la dialyse péritonéale sur un mode chronique peut être envisagée sur le plan technique, elle doit être réfléchi en fonction des capacités de récupération pulmonaire et du risque de séquelles neurologiques possibles en rapport avec une difficile période néonatale.

La décision de poursuivre la dialyse est prise avec les parents qui doivent comprendre qu'il s'agit d'une démarche qui s'inscrit dans un processus de prise en charge de maladie chronique. L'engagement de l'enfant et de sa famille dans ce parcours est difficile.

L'objectif est d'obtenir une croissance en taille et en poids ainsi qu'un développement psychomoteur normaux. Le projet thérapeutique est fait d'une alternance de prise en charge en dialyse péritonéale, en hémodialyse et en transplantation rénale. L'importance de l'atteinte hépatique doit être prise en compte, en raison du risque d'évolution de la fibrose hépatique congénitale.

Un pronostic très mauvais peut faire arrêter tout traitement

Lorsque la période néonatale est difficile sur le plan pulmonaire ou neurologique et que le risque de séquelles à long terme est important, l'abstention thérapeutique peut être proposée. Il s'agit là encore d'une décision multidisciplinaire, associant non seulement tous les praticiens en charge des soins, mais aussi les équipes d'infirmières, les psychologues, et bien sûr les parents.

L'hémodialyse

Si la dialyse péritonéale ne peut être faite, le recours à l'hémodialyse est possible. Mais pendant la période néonatale, elle est techniquement difficile et ne peut être utilisée plus de quelques jours d'affilée.

Le gabarit et la taille des nouveau-nés rendent difficile l'accès aux vaisseaux sanguins ; il faut utiliser un cathéter veineux central qui permet un débit suffisant de sang dans la machine d'hémodialyse.

La transplantation rénale

Elle est proposée à partir de l'âge de 6 à 12 mois et d'un poids de 5 à 10 kilogramme par certaines équipes.

LES FORMES HABITUELLES DE PKR CHEZ L'ENFANT

Lorsque l'enfant est atteint d'une forme moins sévère, l'insuffisance rénale chronique peut survenir dans les dix premières années, parfois un peu plus tard avant l'adolescence.

La maladie rénale chronique est suivie régulièrement par les équipes de néphrologie pédiatrique auxquelles s'associent les spécialistes d'autres d'organes comme les hépatologues pédiatres. L'élargissement de l'arsenal thérapeutique permet de mener ces enfants dans le meilleur état nutritionnel possible au stade de l'épuration extra-rénale.

Cette période dite de « traitement conservateur » permet d'informer les enfants et leurs familles sur la dialyse péritonéale et l'hémodialyse ainsi que sur la transplantation rénale et de les préparer sur le plan médical et psychologique. C'est aussi le moment de la réflexion sur le recours à la transplantation rénale. Sauf quelques cas extrêmement rares, il n'y a pas de situation qui contre-indique définitivement la transplantation rénale chez l'enfant.

La dialyse

Choisir le type de dialyse

Une discussion sur les modes d'épuration extra-rénale avec la famille permet de définir, en tenant compte du cas particulier de chaque enfant, le type de prise en charge le plus adapté au projet familial.

Sur le plan technique, les deux modalités thérapeutiques sont aujourd'hui bien maîtrisées et les équipes de néphrologie pédiatrique savent les mettre en œuvre chez l'enfant. Les associations de dialyse peuvent aider les familles dans la mise en œuvre du traitement à domicile que représente la dialyse péritonéale.

Des éléments cliniques orientent le choix

Ce sont :

- les éléments anatomiques, comme la taille et le poids de l'enfant ;
- les caractéristiques cliniques de la maladie : diurèse conservée (les reins produisent encore des urines) ?, hypertension artérielle ?, hypertension portale ?, etc...

Plus les enfants sont jeunes, plus la fonction rénale résiduelle est importante, plus le choix se porte vers la dialyse péritonéale. Lorsque le volume des reins ou le volume du foie sont importants, le choix s'oriente vers l'hémodialyse.

L'impact sur la vie familiale peut également influencer le choix

Lorsque le mode d'expression de la maladie et le retentissement de la maladie sur l'enfant permettent d'envisager les deux modalités, l'éloignement du domicile, la fréquence des visites à l'Hôpital, la tolérance de l'enfant en milieu hospitalier, peuvent être des éléments influençant le choix.

Peut-on changer de mode de dialyse ?

Oui.

La famille et l'équipe médicale peuvent changer d'option et passer de la dialyse péritonéale à l'hémodialyse si nécessaire, et inversement.

Quand commencer la dialyse ?

La décision s'appuie sur un faisceau d'arguments cliniques (qualité de la vie, humeur, croissance, fatigue,...) plus que sur les chiffres de créatinine ou sur la diminution du débit de filtration glomérulaire.

Le début de la dialyse peut être précipité par une hypertension artérielle ou des anomalies biologiques comme une augmentation des taux de phosphore ou de potassium dans le sang.

Les autres traitements quel que soit le type de dialyse ?

Il est important de corriger les effets collatéraux de la perte de la fonction des reins.

L'arsenal thérapeutique, aujourd'hui bien développé, comprend :

- l'érythropoïétine injectable qui corrige l'anémie ;
- le traitement antihypertenseur ; la pression artérielle étant généralement mieux contrôlée qu'auparavant, le traitement peut parfois être diminué.
- l'hormone de croissance injectable³⁸ ;
- la vitamine D et le calcium absorbés oralement qui permettent de prévenir la fragilisation du squelette.

Ces thérapeutiques permettent de viser une taille-cible³⁹ normale.

Si les reins sont trop volumineux et gênent l'enfant dans sa vie courante, ils peuvent être enlevés chirurgicalement.

La scolarité et les sports

Avant le stade de l'insuffisance rénale terminale, la maladie et le traitement ont habituellement peu de conséquences sur la vie scolaire qui doit être la plus normale possible.

Ce n'est qu'au stade de l'insuffisance rénale terminale que l'absentéisme scolaire devient notable.

38. L'hormone de croissance n'est pas autorisée après la greffe en France.

39. Taille cible : taille que l'enfant aurait eu s'il n'avait pas eu d'insuffisance rénale.

La dialyse péritonéale, faite à domicile tous les soirs, ne perturbe pas la vie scolaire, sauf en cas de complications.

L'hémodialyse peut être en revanche source d'absentéisme. Cependant, l'école primaire, le collège et le lycée ne s'arrêtent pas lorsque les enfants sont en dialyse. Les cours sont faits pendant la séance d'hémodialyse par des enseignants de l'hôpital, toutes les classes étant représentées. L'organisation du temps scolaire doit en tenir compte avec des échanges entre l'enseignant de la classe et celui du centre de dialyse.

Le sport fait aussi partie de l'emploi du temps. Bien entendu, les sports violents avec de nombreux contacts sont interdits. Il n'y a pas de règle précise.

L'accompagnement psychologique

L'accompagnement psychologique de l'enfant et de ses parents est permanent. La situation psychologique de l'adolescent peut poser problème. En outre, le passage en secteur adulte doit être soigneusement maîtrisé.

La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est souvent choisie chez le jeune enfant. Le cathéter de dialyse est posé chirurgicalement dans l'abdomen quelques jours ou quelques semaines avant le début prévu de la dialyse, lors d'une courte hospitalisation.

L'enfant est dialysé à la maison

La maison, lieu de vie, devient un lieu de soins. Les parents deviennent des auxiliaires de soins en contribuant aux mesures thérapeutiques de leur enfant. Tous les soirs, l'enfant est « branché » à la machine de dialyse péritonéale par un parent ; la séance se déroule dans sa chambre pendant qu'il dort. Il est « débranché » au petit matin. Il peut aller à l'école.

Ce traitement ne peut être mis en œuvre à domicile qu'après la formation des parents assurée par les équipes médicales de néphrologie pédiatrique à l'Hôpital. Lorsque l'équipe médicale juge que le père et/ou la mère sont prêts, le retour à domicile peut être envisagé. La qualité des séances de dialyse à la maison est contrôlée grâce à une puce électronique

Les consultations à l'hôpital

Elles sont fréquentes au début, de l'ordre d'une fois par semaine, puis s'espacent au fur et à mesure.

Ses avantages

La dialyse péritonéale permet de bien respecter les rythmes familiaux.

Elle diminue le nombre de visites à l'hôpital.

Elle permet un régime alimentaire souple, mais précisément défini.

La dialyse étant nocturne, elle permet une scolarisation normale et une vie familiale et sociale presque normale, si l'on excepte les activités nautiques qui sont interdites et les sports violents.

Ses risques

Essentiellement, le risque d'infections du péritoine (ou péritonite) qui impose l'instauration rapide et prolongée d'un traitement antibiotique. Les mesures strictes d'asepsie lors de la pose du cathéter, et les consignes de désinfection sont fondamentales.

A la longue, le péritoine peut perdre de son efficacité, imposant alors l'arrêt de la dialyse.

L'hémodialyse

L'enfant est dialysé à l'hôpital

L'hémodialyse nécessite la confection chirurgicale d'un abord vasculaire permettant l'accès facile à la circulation sanguine.

L'hémodialyse se déroule trois, quatre parfois cinq fois par semaine. Chaque séance dure de trois à cinq heures.

Les séances ont lieu le plus souvent dans le centre de dialyse pédiatrique⁴⁰ d'un centre hospitalo-universitaire (C.H.U.) situé le plus près de la maison, structure habilitée à prendre en charge en hémodialyse les enfants de moins de dix-huit ans.

Est-il possible d'être dialysé plus près du domicile ?

L'éloignement du domicile par rapport au C.H.U. peut constituer une charge supplémentaire pour la vie familiale.

40. Si les centres de dialyse d'adultes sont largement répandus sur tout le territoire, les centres de dialyse pédiatriques sont eux représentés le plus souvent dans les C.H.U.

La possibilité pour la famille de recourir à un centre de dialyse d'adultes situé plus près de la maison est rendue possible par la loi. La loi prévoit des adaptations lorsque les séances d'hémodialyse se passent bien, que l'enfant (de plus de 8 ans) et sa famille sont demandeurs d'un rapprochement familial, et qu'un centre de dialyse adultes près du domicile est susceptible d'accueillir l'enfant et souhaite s'investir dans le projet thérapeutique. Cette modalité nécessite une collaboration étroite entre le centre de dialyse d'adultes et le centre de dialyse pédiatrique, la responsabilité du traitement et du projet thérapeutique incombant au néphrologue pédiatre.

Le régime alimentaire et les boissons

Les apports en sel sont limités, pour éviter l'hypertension artérielle. Les apports en potassium et phosphore sont également contrôlés et encadrés. Lorsque les reins ne fonctionnent plus, il faut limiter le volume des boissons pour ne pas prendre trop de poids entre deux dialyses. Le (la) diététicien (ne) aide à transformer les prescriptions en menus.

Avantages et inconvénients

Les avantages de l'hémodialyse sur la dialyse péritonéale sont :- une meilleure épuration ; - l'absence de soins à domicile ; - la possibilité de poursuivre la dialyse pendant des années.

Les inconvénients sont : - la fréquence des visites à l'hôpital ; - le régime alimentaire associant un régime contraignant et parfois une limitation des boissons.

La transplantation rénale

Une transplantation rénale est le remplacement des reins insuffisants par un rein fonctionnel prélevé chez quelqu'un d'autre.

C'est le meilleur traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale. Le rein transplanté prend en charge les fonctions d'épuration, mais également de régulation de la pression artérielle, de synthèse des hormones et de maintien de l'équilibre en eau.

La survie des patients et des greffons s'est améliorée au cours des dix dernières années en raison des progrès dans la prise en charge des très jeunes patients et des nouveaux traitements immunosuppresseurs.

Une transplantation rénale réussie permet de retrouver une autonomie remarquable.

Elle permet au patient de mener une vie normale, en dehors des consultations 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.

Cette thérapeutique nécessite une intervention au cours de laquelle le chirurgien va réaliser les gestes nécessaires pour la liaison du greffon d'un donneur à l'organisme du receveur.

L'information aux parents et à l'enfant

L'information concernant les avantages et les contraintes est donnée le plus tôt possible tant aux parents qu'à l'enfant avec des documents écrits explicatifs.

Les soignants ont un rôle d'éducation thérapeutique afin de prévenir le risque de dysfonctionnement de la transplantation et de repérer les problèmes qui vont se poser au long des années.

Parmi ceux-ci, le risque de survenue d'un rejet doit être soigneusement expliqué. Parents et enfant doivent comprendre que la surveillance après greffe impose l'obligation d'un traitement immunosuppresseur des prises de sang fréquentes, permettant de détecter rapidement les anomalies de la fonction du greffon, quelquefois dues à un rejet de greffe.

Quel est le meilleur moment pour envisager la greffe ?

Lorsque l'état physique et psychique le permet, l'équipe médicale composée de médecins, mais également d'infirmières, de psychologues, de diététiciens, va juger du meilleur moment pour l'inscription sur la liste de transplantation rénale auprès de l'Agence de la Biomédecine.

Et la greffe préemptive ?

Lorsque la fonction rénale décline lentement, la transplantation peut être réalisée avant le début de la dialyse si l'enfant et les parents sont prêts, et notamment si un donneur vivant est identifié dans la famille. Une greffe préemptive n'est cependant pas toujours possible.

Comment est organisée la période précédant la transplantation rénale ?

La greffe est organisée localement par une équipe multidisciplinaire regroupant des médecins néphrologues, des chirurgiens et des anesthésistes réanimateurs. Au plan national, toute l'activité de greffe est coordonnée par l'Agence de la Biomédecine.

L'équipe médicale a réalisé un bilan complet comportant la mise à jour des vaccinations, le recensement des maladies infantiles, une consultation avec une psychologue, la recherche d'allergies, la recherche de troubles de la coagulation, l'établissement du groupe sanguin (A, B, AB ou O), l'établissement des groupes HLA (ce qui permettra de trouver un rein le plus ressemblant possible). Une évaluation soigneuse de la maladie hépatique (recherche de varices œsophagiennes, mesure de la pression artérielle pulmonaire) est effectuée par les hépatologues en charge du suivi.

Le patient (le receveur) n'est mis sur la liste d'attente de greffe que lorsque sa situation clinique est stable et maîtrisée. Le bilan comprend alors une consultation d'anesthésie, et une discussion avec le chirurgien qui peut proposer d'enlever un rein natif trop volumineux. Cette néphrectomie peut avoir lieu avant la greffe, par coelioscopie, ou le jour de la greffe.

Qui « donne » le rein qui sera transplanté ?

Deux possibilités sont à discuter avec la famille et avec l'enfant lui-même lorsqu'il est en âge de comprendre.

La transplantation de rein d'un donneur vivant

Comme la loi le permet, le donneur du rein, s'il est en bonne santé, peut être un membre adulte de la famille ; on parle de donneur vivant apparenté.

Au cas où un membre de la famille voudrait donner son rein, l'accord est donné après un long parcours impliquant les néphrologues, les psychologues, éventuellement des généticiens. La démarche est très encadrée sur le plan légal et se prépare longtemps à l'avance. Il faut que tout le monde (donneur, enfant receveur, famille) soit d'accord et il faut donc prendre le temps nécessaire pour préparer cette greffe.

Il faut que les groupes sanguins du donneur et du receveur soient compatibles, que les deux reins du donneur soient normaux, que le receveur n'ait pas d'anticorps dirigés contre le donneur.

Il s'agit d'une « greffe sur rendez-vous », la date étant choisie en fonction des impératifs médicaux.

Particularités de la greffe en cas d'une maladie autosomique récessive comme la PKR

Le donneur présumé doit être indemne de tout symptôme.

Deux situations génétiques sont possibles : le donneur n'a aucun gène muté ; le donneur est porteur du gène muté sur un chromosome. Dans ces deux situations, la transplantation est possible.

La transplantation par rein de donneur anonyme

C'est le mode de transplantation le plus fréquent en France.

La procédure est très encadrée sur le plan légal.

Il s'agit d'une « greffe à l'appel », sans rendez-vous.

Le rein est prélevé chez une personne en situation de « mort encéphalique ». Plus récemment et dans certains centres, on peut recourir à des reins prélevés sur des personnes décédées après arrêt cardiaque.

Son organisation

Le test de compatibilité entre les cellules du donneur et du receveur, le cross-match, est réalisé. Si celui-ci est négatif, la greffe a lieu. Si le cross-match est positif, la greffe n'a pas lieu, en raison du risque très élevé de rejet. Le greffon est proposé à un autre receveur.

L'intervention elle-même dure quelques heures.

Dans les premiers jours, quelques séances d'hémodialyse sont parfois nécessaires en attendant que le rein soit fonctionnel. En général, les suites postopératoires ne sont pas compliquées. L'enfant peut rentrer à la maison après quelques jours d'hospitalisation.

L'accompagnement médical

Le néphrologue pédiatre assure le suivi et coordonne les avis des autres spécialistes. Le suivi est régulier et fréquent, trois fois par semaine au début de la greffe, puis il s'espace progressivement. Lorsque la situation clinique est stable, les visites à l'hôpital ont lieu toute les 4 à 6 semaines. La surveillance s'appuie sur l'examen clinique et la réalisation d'examens biologiques pour mesurer la fonction du greffon, comme la créatinine et l'urée. L'efficacité du traitement est surveillée.

Des hospitalisations peuvent être nécessaires pour faire le point sur les traitements et la tolérance, ou pour prendre en charge des complications. Les autres organes, en particulier le foie, sont aussi sous surveillance.

L'accompagnement psychologique

Les rencontres de l'enfant, ou de l'adolescent, avec le psychologue ou le pédopsychiatre sont indispensables dans un but d'évaluation avant la greffe et d'accompagnement après. Après la sortie de l'hôpital, des consultations peuvent être proposées en fonction des besoins, mais il est conseillé de revoir le psychologue ou le pédopsychiatre lors du premier bilan, trois mois après la transplantation, et lors du bilan annuel.

Lorsqu'il s'agit d'une transplantation à partir de donneur vivant, l'encadrement psychologique doit avoir lieu d'une part avec l'enfant, mais aussi avec le donneur ; il semble que le parent donneur doive être pris en charge par un psychologue ou un psychiatre différent de celui de l'enfant.

Régime et traitements

Les apports en sel sont limités. Les boissons sont libres en général.

Le traitement antihypertenseur est poursuivi.

L'hormone de croissance ainsi que l'érythropoïétine sont arrêtées.

La maladie récidive-t-elle sur le greffon,

Non.

La PKR est une maladie génétique qui ne récidive pas sur le greffon.

Le rejet et les complications de la greffe

L'acceptation par l'organisme d'un organe étranger (ici un rein) est difficile et justifie la prescription de médicaments antirejet (car l'organisme reconnaît ce nouveau rein comme « différent » au plan immunologique).

Le rejet est une réaction immunitaire normale.

Le risque est plus élevé au cours de la première année après la greffe, mais il persiste au delà de ce délai.

Même quand les enfants vont bien, le traitement est indispensable ne doit pas être interrompu : c'est un traitement permanent qui conditionne un suivi à vie.

Quels sont les médicaments antirejet prescrits ?

Les médicaments, dits immunosuppresseurs, sont indispensables à la survie du greffon et s'ils n'étaient pas pris, l'organisme du receveur rejetterait en quelques semaines ou en quelques mois, parfois en quelques jours, l'organe transplanté. Mais il n'existe pas de traitement immunosuppresseur idéal.

Le choix des médicaments dépend des caractéristiques de l'enfant, des caractéristiques du greffon et des habitudes de l'équipe de transplantation. Mais les principes actifs et les stratégies thérapeutiques sont largement partagées, souvent discutées dans les réunions scientifiques, et diffèrent assez peu entre les équipes.

Le traitement anti-rejet doit être pris à vie.

Il combine la prise de plusieurs médicaments pris chaque jour. En général, deux ou trois médicaments sont indispensables pour lutter contre le rejet. Le plus souvent il s'agit de ciclosporine⁴¹, de Tacrolimus⁴², de corticoïdes⁴³ et de Mycophénolate mofétil⁴⁴, d'azathioprine⁴⁵.

Les taux de médicaments dans le sang sont contrôlés à chaque visite à l'hôpital.

Le traitement s'allège avec le temps

Lorsque les paramètres de surveillance est satisfaisante et que la fonction du greffon est bonne, le néphrologue peut diminuer le traitement, sans toutefois pouvoir l'arrêter.

41. Néoral®

42. Prograf®

43. Cortancyl®

44. Cellcept®

45. Imurel®

Le rôle des équipes médicales est de permettre la meilleure tolérance possible du greffon rénal en évitant la survenue d'effets secondaires liés à un excès des médicaments utilisés contre le rejet.

Le rejet

Le rejet peut survenir même si le traitement immunosuppresseur a été pris régulièrement.
La survenue d'un rejet ne signifie pas la fin de la transplantation.

Lorsqu'un rejet de greffe est diagnostiqué, l'équipe médicale augmente les doses de médicaments immunosuppresseurs. Le plus souvent, ces adaptations thérapeutiques permettent de maîtriser le phénomène de rejet.

Le diagnostic de rejet se fait sur une biopsie du greffon. Celle-ci peut être réalisée à n'importe quel moment de la transplantation lorsque la survenue du rejet est suspectée.

De nombreuses équipes de transplantation réalisent des biopsies systématiques du greffon, à des dates précises (par exemple trois mois, six mois, un an après la transplantation) afin de vérifier si des signes prédictifs du rejet sont détectés sur le greffon.

La dysfonction chronique du greffon

Dans certains cas, et bien que les premières années aient été couronnées de succès, le temps agit sur les greffons rénaux et entraîne progressivement une dysfonction chronique du greffon qui peut amener le patient à recourir une nouvelle fois à l'hémodialyse. Les traitements anti-rejet peuvent également être toxiques pour les reins.

Plusieurs greffes sont-elles possibles ?

Oui.

En cas d'échec d'une greffe, une deuxième, parfois une troisième greffe, peut être envisagée.

Les infections

Certaines sont prévenues par un traitement pris dès la greffe, et poursuivi ensuite.

Il s'agit aussi de prendre en charge des infections comme la grippe ou l'infection par le cytomégalo virus. Ces maladies, banales dans la population générale, peuvent être difficiles à supporter pour l'enfant sous traitement antirejet. Ce traitement diminue les défenses immunitaires et fragilise l'organisme qui a plus de mal à se défendre.

Il faut également craindre chez les patients atteints de PKR, des complications infectieuses d'origine biliaire.

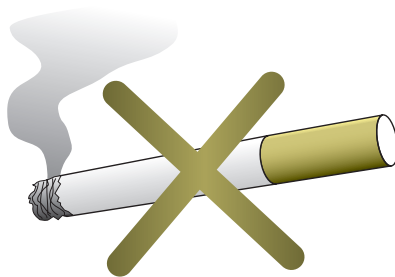
L'exposition prolongée au soleil

Le traitement immunosuppresseur augmente le risque de tumeurs de la peau, ce risque augmentant avec le temps. Les tumeurs cutanées sont facilement détectées par un examen dermatologique annuel qui permet un traitement précoce (ablation de la tumeur). Les patients candidats à la greffe et les patients transplantés doivent éviter l'exposition prolongée au soleil et prendre des précautions de protection (vêtements, crème solaire).

Les vaccinations

Elles peuvent être poursuivies pour tous les vaccins à virus tués.

Les vaccins issus d'agents vivants (rougeole, oreillons, fièvre jaune, varicelle, tuberculose, poliomyélite par voie orale, gastroentérites à rotavirus) sont contre-indiqués.



Vie quotidienne

La vie normale de l'enfant, c'est l'école, et aussi le sport

La vie quotidienne de l'enfant greffé devient aussi proche de la normale que possible, compte tenu du traitement.

Après la greffe, au bout de quelques jours, les enfants sont moins fatigués et leur croissance reprend.

La scolarité peut reprendre rapidement, ainsi que les sports, s'ils ne présentent pas de risque de contusion pour le greffon.

Il faut éviter les sports violents (football, rugby), dangereux pour le rein greffé.

L'avenir

Il est extrêmement variable d'un enfant à l'autre car il dépend à la fois de la réussite à l'école et de la réussite du programme de dialyse-transplantation.

L'objectif que se fixe l'équipe médicale est celui d'un avenir qui se rapproche de celui des autres enfants : insertion la meilleure possible dans la société, par l'accès à un métier et grâce à une vie affective épanouie.

Cet objectif sera d'autant mieux atteint que l'enfant aura suivi un parcours scolaire réussi et correspondant à son projet de vie. La qualité de la scolarisation, en termes d'aménagements répondant aux besoins particuliers des jeunes atteints d'insuffisance rénale est donc un élément fondamental de leur accompagnement, parallèlement à leur prise en charge thérapeutique.

Les « ados » et la greffe

L'adolescence est une période difficile. L'habituelle crise de l'adolescence s'exprime parfois contre la prise de traitements et de ses contraintes comme la surveillance de la consommation de sel et l'interdiction du tabac : les jeunes hommes et jeunes femmes greffés ont souvent la tentation de contester ainsi l'autorité. Certains arrêtent tout traitement, prenant ainsi le risque de voir survenir un rejet.

L'arrêt du traitement est la principale cause de perte de greffon chez le sujet jeune.

Lorsque cet arrêt est long, le rejet peut ne plus être maîtrisé.

Ce risque peut être prévenu par les équipes médicales qui doivent anticiper ces problèmes de communication entre l'adolescent et les adultes. Les équipes médicales sont entourées de psychologues et psychiatres qui connaissent bien ces risques et des consultations d'éducation thérapeutique autour du traitement immunosuppresseur sont utiles.

Devenir adulte

Au moment du passage à l'âge adulte et du transfert des dossiers vers des équipes de néphrologues adultes, certaines équipes pédiatriques organisent des consultations de transition (regroupant psychologues, diététiciens, néphrologues pédiatres et néphrologues d'adultes) ; ces consultations permettent de faire le point l'organisation du suivi de la greffe dans les services d'adultes.

L'ATTEINTE HÉPATIQUE

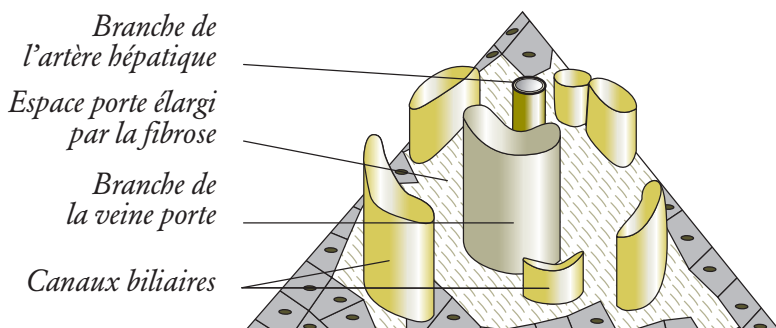
Les anomalies de développement de la plaque ductale, entraînent :

- des anomalies des canaux biliaires,
- et une fibrose qui se développe et augmente progressivement à partir des espaces portes, sans entraîner d'altérations des cellules hépatiques.

Ces anomalies se traduisent sur le plan clinique par une atteinte particulière du foie dénommée la fibrose hépatique congénitale.

LES ANOMALIES DU FOIE

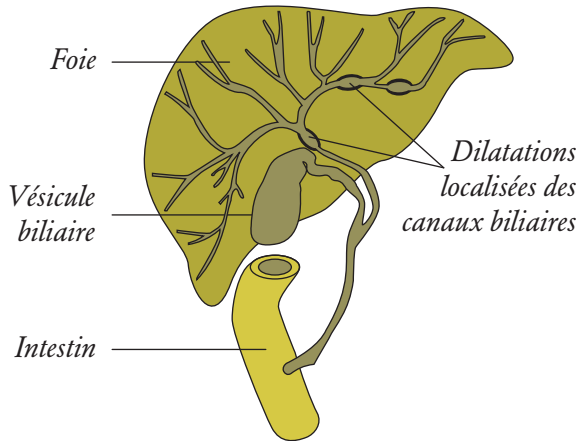
La fibrose existe à la naissance (elle n'est pas détectée sur les échographies prénatales).



Ce schéma montre un nombre augmenté de canaux biliaires microscopiques (ils sont seulement visibles au microscope), irrégulièrement dilatés ; ils siègent dans un espace porte anormal, élargi par de la fibrose. Les cellules hépatiques bordant l'espace porte sont normales.

La fibrose hépatique congénitale est souvent (dans 46 % à 83 % des cas selon les séries de patients) associée à la PKR. Elle peut être présente dans d'autres maladies rénales héréditaires.

Les anomalies des espaces portes peuvent être associée à une dilatation des canaux biliaires de plus gros calibre dénommé syndrome de Caroli. Les canaux dilatés forment des kystes de tailles variées communiquant avec l'arbre biliaire. Ces anomalies kystiques peuvent affecter l'ensemble du foie ou seulement une partie, le lobe gauche généralement.



Des dilatations pseudo-kystiques des canaux biliaires de gros calibre touchent une partie du foie (syndrome de Caroli). Ces anomalies peuvent être découvertes par différentes techniques d'imagerie.

LA MALADIE HÉPATIQUE

- La conséquence principale est une hypertension portale, c'est-à-dire une augmentation de la pression dans la grosse veine qui arrive au foie, la veine porte, et dans ses branches qui drainent tout le tube digestif. Cette augmentation de pression est liée à l'obstacle à l'écoulement du sang dans le foie par la fibrose qui se développe et comprime les veines.
- Les anomalies des voies biliaires sont responsables d'une stagnation de la bile.
- L'atteinte clinique du foie devient symptomatique avec l'âge.

1. L'augmentation de la pression du sang dans la veine porte

Elle a plusieurs conséquences.

- La constitution de varices œsophagiennes. Ce sont des dilatations permanentes, anormales des veines de la partie inférieure de l'œsophage et parfois de l'estomac. Elles sont dues au développement de veines dérivant le sang

de la circulation propre du foie (c'est le système porte) vers la circulation générale (les systèmes veineux caves inférieur et supérieur). Leur rupture est responsable d'hémorragies à l'intérieur du tube digestif.

- Le développement d'une « circulation veineuse collatérale ». Des veines deviennent anormalement visibles, de coloration bleutée, sous la peau de l'abdomen et du thorax.
- L'augmentation de taille de la rate (dénommée splénomégalie) qui peut ou non s'accompagner d'une séquestration de différents éléments du sang responsable d'une diminution du nombre des globules rouges (ou hématies), du nombre des plaquettes, du nombre des globules blancs (ou leucocytes) dans le sang circulant. Ces anomalies sanguines sont dénommées hypersplénisme.

2. La stagnation de la bile dans les canaux biliaires

Elle peut être cause d'une infection par des bactéries ; l'infection peut toucher l'ensemble des voies biliaires : c'est la cholangite (on parle parfois d'angiocholite).

A quel âge et comment est découverte la fibrose hépatique congénitale ?

A quel âge ?

L'âge de découverte peut varier de la petite enfance à l'âge adulte.

Le diagnostic est porté chez la plupart des patients pendant l'adolescence.

Comment est-elle découverte ?

Les circonstances de découverte sont variables.

1. La maladie rénale est connue

Le néphrologue pédiatre recherche systématiquement et régulièrement les signes de l'atteinte hépatique, en particulier une hépatomégalie (un gros foie) ferme, prédominant sur le lobe gauche.

2. La maladie rénale n'est pas connue

Différentes situations cliniques peuvent amener à la découverte de l'hypertension portale :

Une baisse des plaquettes sanguine.

Un gros foie, une grosse rate, la circulation veineuse collatérale abdominale.

Un épisode d'hémorragie digestive due à la rupture de varices oesophagiennes.

Il peut s'agir d'un vomissement de sang (appelé hématomèse) ou bien de l'émission de sang noir mélangé aux selles (appelée méléna ou melaena). En cas d'hémorragie très abondante, le sang émis dans les selles peut être noir et rouge. La première hémorragie peut être notée dès l'âge de trois ans, mais elle survient le plus souvent entre 5 et 20 ans.

On estime que 50 % des enfants atteints de fibrose hépatique risquent de saigner au moins une fois. Le risque de saignement augmente avec l'âge.

Une infection des voies biliaires marquée cliniquement par une fièvre importante à 39°C, des frissons, une douleur abdominale intense.

Les examens biologiques

Les tests hépatiques sont généralement normaux mais il peut exister une augmentation modérée de certaines des enzymes produites par le foie : les phosphatases alcalines et les gamma-GT.

Les examens radiologiques

L'échographie du foie et des reins

C'est le premier examen radiologique⁴⁶ à pratiquer. L'échographie du foie est systématiquement couplée au Doppler.

1. L'échographie peut montrer les anomalies caractéristiques de la PKR :
 - un foie et une rate augmentés de volume,
 - des dilatations d'allure kystique des voies biliaires intra-hépatiques,
 - et les dilatations des tubes collecteurs dans les reins.
2. Elle permet d'affirmer le diagnostic d'hypertension portale en révélant la présence de veines dérivant le sang de la circulation propre du foie (système porte) vers la circulation générale.
3. Parfois elle met en évidence une thrombose de la veine porte pouvant accompagner l'hypertension portale.

46. Ces examens permettent d'étudier la taille, les contours et la structure du foie, l'aspect de la veine porte, les artères hépatiques et les veines hépatiques ainsi que les voies biliaires si elles sont dilatées. Normalement les voies biliaires ne sont pas visibles chez l'enfant. Ils permettent aussi d'apprécier la taille de la rate

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

Dans le cadre de l'exploration de la maladie hépatique, l'IRM est réalisée dans un deuxième temps. L'examen peut être adapté à l'étude complète de l'arbre biliaire (d'où le nom de cholangiographie-IRM). Elle permet d'observer les dilatations des voies biliaires et éventuellement la présence de kystes.

Elle semble être la méthode la plus sensible pour mettre en évidence les anomalies des reins et des voies biliaires.

La visualisation des vaisseaux sanguins (par angio-IRM ou par angio-scanner) nécessite l'injection d'un produit de contraste.

La fibroscopie œso-gastro-duodénale

Elle est essentielle.

Elle peut mettre en évidence les varices (des gonflements bleutés des veines), de tailles variables siégeant sur la partie inférieure de l'œsophage et parfois de l'estomac.

Elle permet d'apprécier le risque de rupture et définir ainsi la conduite thérapeutique et le mode de surveillance.

Le risque de rupture est lié à l'aspect des varices et leur taille ainsi qu'à l'aspect de la muqueuse œsophagienne qui les recouvre.

Différents grades ont été définis :

- grade 1 : petites varices s'aplatissant à l'insufflation d'air ;
- grade 2 : grosses varices présentes par petits paquets et ne s'aplatissant pas à l'insufflation d'air;
- grade 3 : gros paquets de grosses varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation.

La présence ou non de « signes rouges » (des taches, des zébrures) sur la muqueuse œsophagienne est également prise en compte.

La biopsie du foie

Comme il a été dit, la découverte d'un gros foie associé à aux lésions rénales caractéristiques suffit à évoquer le diagnostic de fibrose hépatique congénitale, diagnostic qui sera confirmé par les examens radiologiques. Dans la plupart des cas, les résultats dispensent de réaliser une biopsie du foie.

Si la biopsie paraît cependant nécessaire, le prélèvement d'un fragment de foie peut être réalisé par voie transpariétale (à travers la peau) ou par voie transjugulaire (en passant par une veine du cou, la veine jugulaire) s'il existe une baisse du nombre des plaquettes (pouvant être responsable d'un saignement anormal).

Que montre l'examen du foie ?

L'examen du foie au microscope montre des espaces portes élargis par la fibrose, de nombreux canaux biliaires plus ou moins dilatés qui communiquent avec les voies biliaires intra-hépatiques

La mesure de la fibrose par fibroscan

Cette méthode évalue le degré de fibrose et permet de suivre l'évolution de certaines maladies du foie.

Elle est largement utilisée chez l'adulte.

La mise au point sur le marché des appareils adaptés à l'enfant permet son utilisation en pédiatrie.

PRISE EN CHARGE
ET TRAITEMENTS
DE LA MALADIE
HÉPATIQUE.
TRANSPLANTATION
HÉPATIQUE

Une surveillance régulière permet de prévenir certaines complications.

LA MALADIE RÉNALE EST CONNUE

Cet enfant est régulièrement suivi par le néphrologue pédiatre, la fréquence des consultations variant selon la gravité de l'atteinte rénale.

La surveillance repose sur l'examen clinique (tailles du foie et de la rate) associé à des examens biologiques simples (numération formule sanguine et enzymes hépatiques).

La découverte d'un foie et d'une rate augmenté de taille impose l'envoi de l'enfant dans un service spécialisé en hépatologie pédiatrique.

La surveillance sera par la suite effectuée conjointement par le néphrologue pédiatre et l'hépatologue pédiatre.

LA MALADIE HÉPATIQUE EST RECONNUE

Les signes d'hypertension portale peuvent apparaître chez un enfant ayant une atteinte rénale connue ou bien être révélateurs.

Comme dans la situation précédente, l'enfant est adressé dans un service spécialisé en hépatologie pédiatrique pour évaluation de l'hypertension portale.

Les examens sont organisés afin d'évaluer le risque d'hémorragie digestive lié à la présence de varices œsophagiennes.

Un protocole de prise en charge (rythme des consultations et/ou hospitalisation, suivi en collaboration avec le service de pédiatrie le plus proche du domicile) est établi en fonction des résultats.

Vie quotidienne

Organisation de la vie

En l'absence d'insuffisance rénale et de nécessité de séances d'hémodialyse, les enfants atteints de fibrose hépatique congénitale peuvent mener une vie normale avec scolarisation régulière.

Les sports

Une activité sportive peut être pratiquées, mais il faut éviter les sports violents, de contact, en cas de grosse rate.

Vacances

En l'absence de varices œsophagiennes menaçantes et d'épisodes récurrents de cholangites, les vacances à l'étranger peuvent être autorisées en évitant néanmoins les pays où le niveau médical est insuffisant.

Vaccinations

Les vaccinations doivent être réalisées selon le calendrier habituel avec recommandations des vaccinations contre l'hépatite A, l'hépatite B et contre les bactéries, particulièrement le pneumocoque.

Contraception

La contraception chez les jeunes adolescentes doit être prescrite par des spécialistes ; le choix de la pilule doit éviter les œstrogènes en préconisant les progestatifs ou les pilules (œstro-progestatifs les moins dosés possible) minidosées.

Une complication majeure, l'hémorragie digestive

Les progrès dans la prise en charge des patients, la prévention des différentes complications, l'utilisation de médicaments vaso-actifs, les possibilités de la radiologie interventionnelle font que le pronostic des hémorragies digestives liées à une hypertension portale se soit amélioré.

Les différents traitements des varices œsophagiennes

Plusieurs traitements peuvent être actuellement utilisés et parfois associés. Leurs indications diffèrent.

1. Ligature élastique et/ou sclérose des varices

Ce sont des techniques réalisées par voie endoscopique par un gastroentérologue spécialiste. Les progrès récents de ces techniques, la miniaturisation des instruments font qu'elles peuvent être généralement pratiquées chez le petit enfant.

Selon l'aspect des varices et les résultats obtenus, le médecin détermine les délais de surveillance et décide ou non de la nécessité d'autres séances et de l'intervalle entre les séances.

2. Bêtabloquants

Certains médicaments antihypertenseurs, comme le propranolol⁴⁷, permettent d'abaisser la pression dans la veine porte, et donc de réduire le risque de saignement.

Ce traitement peut être poursuivi pendant des années. S'il y a une indication d'arrêter le traitement, celui-ci doit être progressif.

Attention !

Le traitement par bêtabloquants ne doit jamais être arrêté brutalement. Un arrêt brutal peut favoriser une hémorragie digestive.

3. TIPSS (transjugular intrahepatic portosystemic shunting) ou anastomose porto-cave intra-hépatique par voie jugulaire

Ce geste palliatif est réalisé par les radiologues interventionnels.

Il consiste à mettre en relation (anastomoser) sous contrôle radiologique une grosse branche de la veine porte à une veine sus-hépatique à l'aide d'une prothèse intra-hépatique ; cette prothèse est posée par voie transjugulaire (vaisseau du cou).

Elle permet de diminuer la pression dans la veine porte.

47. Avlocardyl® en gélules. Ce traitement impose une surveillance du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

4. Anastomose porto-cave chirurgicale

Cette intervention chirurgicale peut devenir nécessaire devant une hémorragie incontrôlable ou récidivante et/ou des difficultés d'éradication des varices après ligature ou sclérose.

C'est le seul traitement qui permet de faire baisser la pression portale de façon définitive.

Elle met à l'abri des hémorragies digestives mais elle ne met pas à l'abri des complications cardio-pulmonaires de l'hypertension portale.

Elle est contre-indiquée chez un enfant qui présente une insuffisance rénale voir ou des manifestations cardio-pulmonaires.

Surveillance et traitement préventif

Le suivi endoscopique régulier permet la mise en place d'un traitement préventif.

La découverte de varices exposant à un risque hémorragique permet de mettre en place un protocole de traitement endoscopique préventif. Il est nécessaire, même chez les enfants qui n'ont pas saigné, de suivre l'évolution des varices par des endoscopies régulières.

Éviter l'hémorragie digestive

Le rythme du suivi endoscopique, l'indication d'un traitement médical ou d'un traitement endoscopique dépendent du risque hémorragique.

Le risque hémorragique est lié à l'aspect endoscopique des varices et de la muqueuse œsophagienne. Sachant que le risque de rupture est craindre lorsque la fibroscopie révèle soit un stade II avec « signes rouges » sur la muqueuse œsophagienne, soit un stade III, la surveillance schématiquement proposée est la suivante.

- La fibroscopie ne montre pas de varices : une nouvelle fibroscopie est prévue deux ans plus tard.
- La fibroscopie montre des varices :
 - de stade I : une fibroscopie est prévue 18 mois plus tard ;
 - de stade II avec une muqueuse normale : une fibroscopie est prévue 1 an plus tard ;
 - de stade II avec des signes rouges ou des varices de stade III : un traitement endoscopique des varices, c'est-à-dire une ligature ou une sclérose, est envisagé. Une surveillance endoscopique régulière s'impose afin de consolider le traitement et prévenir la réapparition des varices.

Attention !

Les médicaments contenant l'aspirine⁴⁸ et les anti-inflammatoires non stéroïdiens⁴⁹, pouvant provoquer une hémorragie digestive, sont formellement contre-indiqués. Le traitement de choix en cas de fièvre et/ou de douleurs est le paracétamol.

Traiter d'urgence l'hémorragie digestive

Une hémorragie digestive peut survenir spontanément. Elle peut aussi être déclenchée par la prise de médicaments à base d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont donc à proscrire.

Un enfant ayant une hématomèse ou un méléna doit être hospitalisé et traité d'urgence.

Le transport du domicile à l'hôpital le plus proche doit faire appel au service d'aide médicale urgente ou SAMU qui assurera les premiers soins et transportera l'enfant dans l'unité de soins adéquate pour poursuite de la prise en charge.

Quelle est l'évolution ?

Souvent, une stabilisation et un arrêt de l'hémorragie sont obtenus.

En l'absence d'arrêt de l'hémorragie, la ligature ou la sclérose peuvent être réalisées en urgence.

Comment prévenir les récidives hémorragiques ?

L'évolution est dominée par la possible survenue d'épisodes hémorragiques.

En cas de récurrence des hémorragies, malgré un traitement endoscopique (ligature ou sclérose) et un traitement médicamenteux (bêtabloquants) bien conduits, la mise en place d'une anastomose portocave par voie transjugulaire ou la réalisation d'une anastomose porto-cave chirurgicale peuvent être envisagées.

48. Sont à proscrire les médicaments à base d'aspirine parfois prescrits chez l'enfant en cas de fièvre comme l'Aspegic®, la Catalgine®, le Solupsan® et d'autres souvent en vente libre.

49. Sont à proscrire les médicaments parfois prescrits chez l'enfant en cas de fièvre et de douleur comme le Nureflex®, l'Advil® et d'autres souvent en vente libre.

La seconde complication majeure, la cholangite

Il faut d'urgence traiter l'infection.

Comment traiter un premier épisode ?

Un enfant qui a une fièvre à 39°, des frissons, doit être rapidement examiné par un médecin et être admis dans l'hôpital le plus proche de son domicile si aucune explication à cette fièvre ne peut être trouvée.

Le diagnostic doit être évoqué afin de mettre en place un traitement adapté en urgence. L'hospitalisation permet de réaliser les prélèvements nécessaires : hémocultures, numération formule sanguine et de mettre en route par voie intraveineuse un traitement associant diverses classes d'antibiotiques (on dit qu'il s'agit d'antibiotiques à large spectre). Ce traitement peut par la suite être adapté aux résultats de l'antibiogramme si les hémocultures permettent d'isoler un germe. L'évolution est souvent rapidement favorable. Le traitement antibiotique est poursuivi pendant quelques semaines par voie orale.

Comment traiter la récurrence ?

La récurrence de peut faire discuter le recours à une ponction des cavités biliaires pour prélèvement de bile et/ou une biopsie hépatique pour culture bactériologique du fragment de foie prélevé afin d'identifier l'agent infectieux causal. Un traitement antibiotique préventif au long cours est alors indiqué.

Quelles sont les conséquences de ces infections ?

Chez certains enfants, dans certaines situations, un traitement par l'acide urso-déoxycholique⁵⁰ permet d'améliorer la cholestase.

La fréquence et la gravité des épisodes infectieux peuvent menacer la vie des patients aussi bien avant qu'après la greffe rénale.

50. Delursan®, Ursolvan®

Les autres complications

Complications cardio-pulmonaires liées à l'hypertension portale

L'apparition d'une dyspnée (un essoufflement) à l'effort, d'une cyanose, parfois de malaises, ou de toux évoquant un asthme, doit faire évoquer ces complications. Mais ce sont des signes qui peuvent survenir plus tard au cours de l'évolution.

Mais l'atteinte cardio-pulmonaire peut être asymptomatique, et doit être dépistée par deux examens :

- L'oxymétrie de pouls ou mesure de la saturation en oxygène qui recherchera une diminution chronique de la quantité d'oxygène arrivant aux cellules de l'organisme).
- L'échographie du cœur (ou échocardiographie), effectuée annuellement, recherchera l'hypertension artérielle pulmonaire : augmentation de la pression veineuse dans l'artère pulmonaire qui entraîne une insuffisance cardiaque ; sa découverte impose l'envoi dans un service de cardiologie.

Ces complications cardio-pulmonaires sont une indication de greffe du foie

Ce sont des contre-indications à la réalisation d'une anastomose porto-cave qui peut les aggraver.

Tumeurs hépatiques après dérivation porto-systémique

Il est important de dépister l'apparition de formations nodulaires hépatiques par une surveillance échographique et un dosage de l'alphafoetoprotéine.

TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Malgré les possibles complications, la transplantation hépatique offre un espoir de survie à long terme et une qualité de vie relativement satisfaisants.

Comme pour le rein, le donneur peut être un donneur décédé ou exceptionnellement un donneur vivant apparenté (l'un des parents).

Quels sont les risques

La transplantation hépatique nécessite une hépatectomie.

Risque vital

Le foie est un organe essentiel. Contrairement au rein, on ne peut pas remplacer ses fonctions, quelques jours avec une dialyse. Si la greffe de foie ne marche pas, le patient doit être greffé en urgence.

Risque lié aux traitements antirejet

Il faut obligatoirement prendre les médicaments immunosuppresseurs. Mais ils diminuent les défenses contre les infections.

En cas de transplantation hépatique chez un patient ayant des reins fonctionnels, certains (comme la Ciclosporine ou le Tacrolimus) provoquent une réduction de la fonction rénale. Par conséquent, chez ces patients, leur utilisation doit être limitée, ces médicaments étant remplacés par d'autres.

Dysfonction tardive du greffon

C'est un problème majeur lié à l'inobservance thérapeutique qui survient souvent à l'adolescence.

Les indications

Les décisions doivent être prises conjointement par les équipes d'hépatologie et de néphrologie.

Transplantation hépatique isolée

Ses indications sont exceptionnelles.

La transplantation hépatique peut se discuter en cas de :

- cholangites récurrentes réfractaires au traitement médical ;
- complications cardio-pulmonaires liées à l'hypertension portale

Chaque situation doit être envisagée en tenant compte de la fonction rénale résiduelle.

Transplantation rénale et hépatique

Selon la sévérité de l'atteinte du rein et du foie, et que l'un et l'autre des deux organes doive être remplacé, les médecins peuvent envisager :

- une greffe de rein, et ultérieurement une greffe de foie ;
- une greffe première de foie, et une greffe de rein plus tardive ;
- une greffe simultanée foie-rein.

En cas d'insuffisance rénale, la réalisation d'une dérivation porto-systémique semble contre-indiquée, car elle risque de provoquer l'apparition de complications neurologiques sévères liées à l'apparition d'ammoniac dans le sang. Dans cette situation, une greffe combinée foie-rein peut être envisagée.

En cas de greffe simultanée, il est préférable que les greffons hépatique et rénal proviennent d'un même donneur. Cela réduit le nombre d'antigènes HLA contre lesquels le receveur pourrait déclencher un rejet.

LA POLYKYSTOSE
RÉNALE AUTOSOMIQUE
RÉCESSIVE
CHEZ L'ADULTE

LA MALADIE RENALE

Exceptionnellement, l'atteinte rénale de la PKR n'est reconnue que tardivement chez un jeune adulte.

Le plus souvent, deux situations se présentent :

1. Le patient a une atteinte rénale, mais n'est ni dialysé, ni transplanté du rein.
2. Le patient est déjà transplanté ; environ un tiers des patients atteints de PKR ont bénéficié d'une transplantation rénale avant l'âge de 15 ans.

Quelle que soit la situation rénale, l'exploration précise et périodique du foie est nécessaire chez tout patient adulte ayant une atteinte rénale. Elle est obligatoire lorsqu'une transplantation rénale est envisagée. Le foie doit également être exploré si une intervention chirurgicale est programmée pour une autre raison.

Les reins fonctionnent

C'est la situation dans laquelle sont au moins la moitié des patients parvenant à l'âge adulte. Mais l'histoire de la maladie rénale n'a pas fait l'objet d'études très prolongées chez les patients adultes.

A 18-20 ans, et plus tard, on sait que :

- La situation rénale est très hétérogène, y compris entre deux membres de la même famille, et par conséquent ayant les mêmes mutations du gène *PKHD1*.
- La gravité de l'atteinte rénale est totalement dissociée de la sévérité de l'atteinte hépatique.

L'atteinte rénale

Les symptômes

Dans la PKR, les reins ne sont habituellement pas douloureux, sauf à l'occasion de migration d'un calcul (lithiase), une complication rare, ou d'une infection d'un rein (pyélonéphrite).

L'hypertension artérielle

Elle existe chez environ la moitié des patients. En l'absence d'hypertension artérielle à l'adolescence, il est rare qu'elle se développe ultérieurement à l'âge adulte. Son traitement peut nécessiter d'associer la prise de deux ou trois médicaments. L'objectif est de maintenir la pression artérielle en dessous de 14/9 (ou 140/90 millimètres de mercure).

L'imagerie des reins

Echographie, scanner ou IRM montrent des reins ayant habituellement une taille augmentée, mais cette augmentation dépend de la localisation des dilatations tubulaires :

- l'augmentation de taille est franche si les dilatations sont réparties dans la corticale et la médullaire des reins ;
- l'augmentation est plus modérée si les dilatations sont exclusivement médullaires.

Les adultes indemnes d'insuffisance rénale définitive n'ont habituellement pas de très gros reins. Quelques uns ont même des reins de taille diminuée.

La taille des reins reste stable au fil du temps chez les adultes.

La fonction rénale

Quelques patients ont une fonction rénale normale et stable entre 20 et 30 ans. Mais chez la majorité des patients, l'atteinte rénale est de sévérité variable. La fonction rénale s'altère progressivement : la créatinine sanguine s'élève ; le débit de filtration glomérulaire s'abaisse. La perte de fonction rénale est en moyenne de 2-3 millilitres par minute par an.

De rares patients peuvent atteindre 50-55 ans, voire plus, sans être en insuffisance rénale terminale.

L'insuffisance rénale au cours de la PKR n'a pas de spécificité, mais a une particularité : le trouble de concentration de l'urine persiste, de sorte que le débit d'urines est abondant.

Les traitements

Avant le stade d'insuffisance rénale terminale

Ce traitement est symptomatique et associe :

- apport de bicarbonate de sodium, de vitamine D et de calcium ;
- recours à des produits limitant l'absorption du phosphore si nécessaire ;
- utilisation d'érythroïétine en cas d'anémie marquée.

L'insuffisance rénale terminale

Lorsque l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale, deux approches peuvent être envisagées :

1. La dialyse.

Selon que les complications hépatiques antérieures, notamment infectieuses, ont été sévères ou ne l'ont pas été, la possibilité de recours à la dialyse péritonéale sera contre-indiquée ou envisagée. La maladie du foie ne contre-indique jamais l'hémodialyse périodique. Il n'y a pas d'information spécifique sur le suivi d'un patient PKR en dialyse chronique.

2. La transplantation rénale

Tout projet de greffe dans la PKR doit être individualisé. Il faut, selon l'état du foie, considérer chez chaque patient le bien fondé :

- d'une greffe isolée du rein ;
- d'une greffe de rein et d'une greffe du foie.

Une greffe de foie isolée est projetée

Chez un patient indemne d'insuffisance rénale, une dégradation nette de la fonction rénale est habituellement observée dans la première année de greffe du foie ; la perte de fonction rénale est d'environ 25 millilitres par minute /1,73m². Cette dégradation doit être anticipée et prise en compte dans le projet de transplantation rénale ultérieure. Il a été montré que certains médicaments antirejet⁵¹ jouent un rôle dans le mécanisme de cette dégradation. D'autres stratégies immunosuppressives peuvent être mises en jeu.

Le patient a été transplanté

La transplantation rénale peut avoir eu lieu dans l'enfance ou l'adolescence. La PKR représente moins de 0,5 % des motifs de greffe rénale en France. C'est une très rare cause d'insuffisance rénale terminale, en raison de la rareté de la maladie. Comme chez l'enfant, la greffe rénale est certainement la meilleure option de traitement. En moyenne, le rein greffé fonctionne bien et longtemps : après 1 an de greffe, 92 % des greffons sont encore fonctionnels ; après 5 ans de greffe, 78 % sont encore fonctionnels.

51. Ciclosporine ou Tacrolimus.

Quelles complications spécifiques à la PKR faut-il craindre ?

Les complications infectieuses

Elles constituent une préoccupation très sérieuse.

Les patients greffés du rein pour PKR ont un taux élevé de complications infectieuses graves, notamment d'origine hépatique (angiocholites) en rapport avec les anomalies des voies biliaires.

Ces infections sévères sont facilitées par le traitement immunosuppresseur nécessaire pour prévenir le rejet de greffe.

Les autres complications hépatiques

Lorsque l'atteinte hépatique devient menaçante chez un patient PKR transplanté du rein, une greffe du foie peut également être envisagée.

LA MALADIE HÉPATIQUE

L'atteinte hépatique peut être déjà connue depuis l'enfance, et s'être progressivement aggravée jusqu'à avoir éventuellement nécessité une greffe de foie. Elle peut aussi se révéler plus tard.

La maladie hépatique n'est pas connue

Les manifestations cliniques

Comme chez l'enfant, la maladie est le plus souvent reconnue à l'occasion d'une hémorragie digestive qui peut s'accompagner d'une baisse de la pression artérielle plus au moins sévère. Une hémorragie digestive impose une hospitalisation urgente dans une unité de soins intensifs habituée à la prise en charge des complications de l'hypertension portale.

Plus rarement, la maladie est reconnue à l'occasion de la découverte d'une baisse du taux des plaquettes, des globules blancs et/ou des globules rouges. L'examen recherche une grosse rate, un gros foie et des veines visibles sous la peau de l'abdomen.

Encore plus rarement, ce sont les infections des voies biliaires qui la révèlent.

Quels examens pratiquer ?

Les tests hépatiques sanguins

Les taux de bilirubine, les enzymes hépatiques sont généralement normaux en dehors des épisodes infectieux.

Le fonctionnement du foie est le plus souvent relativement bien préservé avec des taux d'albumine et un taux de prothrombine (reflétant les capacités de synthèse par le foie) peu perturbés.

L'imagerie

Echographie-doppler abdominale, scanner ou IRM mettent en évidence un gros foie, une grosse rate, une veine porte non obstruée et dilatée.

Ils peuvent aussi mettre en évidence la dilatation de canaux biliaires de gros calibre (syndrome de Caroli). Les zones dilatées de taille variée communiquent avec l'arbre biliaire. Ces anomalies peuvent affecter l'ensemble du foie ou seulement une partie, généralement le lobe gauche.

Enfin, ils peuvent mettre en évidence les altérations rénales caractéristiques de la PKR pouvant avoir été jusque là méconnues.

La biopsie hépatique

Si nécessaire, la preuve formelle de la maladie est apportée par l'analyse d'un fragment de foie.

La biopsie permet d'affirmer le diagnostic de fibrose hépatique congénitale et d'écarter le diagnostic possible chez un adulte de cirrhose dont certaines des manifestations sont proches.

La fibroscopie œsogastroduodénale

Si le diagnostic de fibrose hépatique congénitale est suspecté (gros foie, grosse rare, circulation collatérale abdominale et/ou imagerie anormale et/ou certains désordres sanguins comme la baisse du taux de plaquettes chez un adolescent ou jeune adulte, il est impératif de la réaliser rapidement afin de rechercher des varices œsophagiennes ou gastriques.

Si des varices sont mises en évidence, le risque hémorragique peut être prédit en fonction de leur volume et de l'aspect de la muqueuse qui les recouvre. En fonction de ce risque, un traitement par médicaments bêtabloquants (Propanolol, Naldol en l'absence de contre-indication) et/ou une ligature des varices par voie endoscopique peuvent être proposés afin d'éviter une première hémorragie digestive.

La maladie hépatique est connue

Quelles complications craindre ?

Plusieurs sont à prévenir et à traiter d'urgence.

Les hémorragies digestives

Lorsque les varices ont déjà saigné, une ligature ou une obturation à la colle biologique associé à un traitement bêtabloquant sont proposés. Plusieurs séances (3 à 6 en moyenne) sont parfois nécessaires. Une surveillance endoscopique ultérieure plus espacée doit être maintenue.

En cas de récurrence malgré un traitement bien conduit, une anastomose porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire ou une anastomose porto-cave chirurgicale peuvent être envisagées.

Les infections des voies biliaires

Elles se révèlent le plus souvent par de la fièvre, mais pas toujours, et des douleurs abdominales.

Un traitement antibiotique par voie veineuse, intramusculaire, sous cutanée, ou orale, en milieu hospitalier ou à la maison est en règle proposé.

L'évolution est dominée par le risque de récurrences des infections des voies biliaires dont la fréquence et la gravité peuvent menacer la vie des patients que ce soit avant et après la greffe rénale. En outre, diverses complications infectieuses sévères peuvent survenir : abcès du foie, septicémie.

Pour prévenir ces infections, la prise périodique d'antibiotiques peut être utile.

Lorsque les dilatations des gros canaux biliaires prédominent dans une partie du foie, leur ablation peut être envisagée (hépatectomie partielle). Une transplantation hépatique peut être exceptionnellement proposée en cas de forme diffuse à l'ensemble du foie compliquée d'angiocholite sévère et récidivante.

L'hypertension portale

Plus souvent chez l'adulte que chez l'enfant, l'hypertension portale se complique de manifestations cardiaques et respiratoires (c'est le syndrome hépato-pulmonaire ou syndrome porto-pulmonaire).

Il s'agit le plus souvent d'essoufflement à l'effort ou au repos (dyspnée). Mais l'atteinte cardio-respiratoire peut ne pas donner de symptômes et doit être dépistée.

Ces complications justifient la mesure régulière de la saturation en oxygène du sang (à l'aide d'un capteur au bout du doigt, procédure parfaitement indolore) et une échographie cardiaque régulière à la recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Autres complications

Le développement de calculs dans le foie est fréquent avec risque de migration dans les voies biliaires. Un traitement par l'ursodésoxycholique peut être proposé.

Enfin, plus fréquemment chez l'adulte, la maladie hépatique peut se compliquer par l'apparition d'une tumeur maligne des voies biliaires ou cholangiocarcinome.

Quelles précautions prendre ?

Proscrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine qui peuvent provoquer des hémorragies digestives.

Proscrire l'alcool et lutter contre l'obésité.

Vacciner contre les hépatites A et B en raison du risque surajouté de lésions hépatiques dues à une hépatite virale.

Eviter les sports de contact lorsque la rate est de taille augmentée.

LA GROSSESSE

Tout projet de grossesse chez une femme atteinte de PKR doit faire l'objet d'informations précises sur les risques possibles, informations qui doivent être données à la patiente avant la conception.

Le rôle des médecins (néphrologue et hépatologue) est d'encadrer le désir d'enfants de la jeune femme, de l'adresser à une équipe d'obstétriciens et d'encadrer la coopération multidisciplinaire autour de son projet de grossesse.

Qui assure la surveillance ?

Elle doit être assurée conjointement par les équipes de néphrologie et d'hépatologie en concertation étroite avec un obstétricien d'une maternité habilitée à la prise en charge de grossesses à risque et en rapport avec un département de néonatalogie où l'accueil du nouveau-né doit être prévu.

L'enfant à naître risque-t-il de développer une PKR ?

Non.

La transmission de la PKR étant autosomique récessive, ce risque est nul.

Quels sont les risques si les reins sont fonctionnels ?

Il n'y a aucune information précise dans la littérature médicale.

Néanmoins, les néphrologues ont pu suivre des patientes atteintes de PKR et ayant mené à bon terme une (ou deux) grossesses, avant ou après greffe rénale. Par analogie avec ce qui est connu au cours d'autres maladies des reins, il y a probablement avant la conception deux facteurs de risque à prendre en considération :

- l'existence d'une hypertension artérielle ;
- la sévérité de l'insuffisance rénale.

Le risque de survenue de complications est certainement élevé si :

- l'hypertension artérielle est mal contrôlée ;
- de multiples médicaments antihypertenseurs sont nécessaires ;
- l'insuffisance rénale est marquée (créatinine sanguine supérieure à 150-180 millimoles par litre).

Quels sont les risques pour la mère ?

Il faut craindre une aggravation de l'hypertension artérielle (responsable de pré-éclampsie), ou une aggravation de l'insuffisance rénale.

Quels sont les risques pour le fœtus ?

Il faut craindre une croissance insuffisante in utero (hypotrophie fœtale), ou parfois une mort fœtale.

Quels sont les médicaments potentiellement toxiques pour le fœtus ?

En raison du risque de malformations, les antihypertenseurs, (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) doivent impérativement être interrompus et remplacés avant la conception.

Quels sont les risques si l'insuffisance rénale progresse ?

Lorsque la patiente est en insuffisance rénale avancée, l'obstétricien et le néphrologue doivent se résoudre à déconseiller un projet de grossesse.

Une greffe rénale réussie rétablira ultérieurement la possibilité d'une grossesse à dénouement favorable.

Quels sont les risques si la femme est transplantée rénale ?

La grossesse est possible, mais comme pour les autres maladies rénales, elle doit être planifiée :

- il faut un délai de plusieurs mois après la transplantation ;
- il faut que la fonction rénale soit satisfaisante.

Par conséquent, une contraception efficace est instituée immédiatement après la transplantation.

Quels sont les risques pour la mère ?

Il faut craindre l'altération de la fonction rénale et l'aggravation de l'hypertension artérielle.

Quels sont les risques pour le fœtus ?

Il faut craindre la prématurité.

Quels sont les médicaments potentiellement toxiques pour le fœtus ?

Certains médicaments antirejet (le Mycophénolate mofétil et le Sirolimus) doivent impérativement être remplacés avant la conception.

Quels sont les risques si la femme a une atteinte hépatique ?

Avoir une fibrose hépatique congénitale ne contre-indique pas une grossesse. Mais il s'agit d'une grossesse à haut risque nécessitant surveillance et collaboration étroites entre les équipes d'obstétrique, d'anesthésie, d'hépatogastro-entérologie et néphrologie.

Quels sont les risques pour la mère ?

Il existe très probablement une augmentation de la pression dans la veine porte en cours de grossesse d'où un risque accru d'hémorragies digestives liées à la rupture de varices œsophagiennes.

La prise en charge de l'hypertension portale avant le début de la grossesse réduit ce risque :

Surveiller et prendre en charge les varices œsophagiennes

Il est recommandé de les rechercher par fibroscopie œso-gastro-duodénale avant le début de la grossesse.

Leur découverte impose un traitement préventif adapté à leur volume et à leur aspect.

Parfois, une nouvelle fibroscopie œsogastroduodénale peut être proposée au cours du troisième trimestre de la grossesse à la recherche d'une augmentation de volume des varices. Une ligature des varices peut être nécessaire.

Le risque d'hémorragie digestive n'est pas majoré par l'accouchement par voie basse, sous réserve de la mise en œuvre des procédures favorisant une extraction rapide. La césarienne est, sauf exception, réservée aux seules indications obstétricales.

Quels sont les risques pour le fœtus ?

Le taux de prématurité est deux ou trois fois plus grand que dans la population générale.

Quels sont les médicaments potentiellement toxiques pour le fœtus ?

L'utilisation des bêtabloquants comme traitement des varices n'est pas contre-indiquée en France par la grossesse.

Mais ce traitement nécessite une surveillance attentive du nouveau-né, notamment sur le plan cardiaque (fréquence des battements du cœur) et glycémique (taux de sucre dans le sang) durant ses premiers jours de vie.

GROS REINS
HYPERÉCHOGÈNES
ISOLÉS

Devant ces gros reins hyperéchogènes isolés, des pathologies autres que la PKR sont à évoquer, en particulier la polykystose rénale dominante autosomique et les anomalies rénales liées aux mutations du gène *HNF-1 β /TCF2*.

Ces deux pathologies sont bien plus fréquentes que la PKR.

Il est essentiel de les distinguer de la PKR puisque leur évolution, leur prise en charge et le conseil génétique diffèrent.

Dans la grande majorité des cas, la PKR est découverte sur les échographies prénatales qui révèlent deux reins de taille très augmentée (leur taille dépasse 5 à 6 déviations standards, atteint parfois 10 déviations standards) et hyperéchogènes.

La situation est simple lorsqu'ils sont découverts lors d'une échographie orientée chez un couple ayant déjà eu un enfant atteint de PKR.

A l'inverse, la découverte inopinée de gros reins hyperéchogènes chez un fœtus sans risque génétique connu pose des problèmes diagnostiques et pronostiques souvent difficiles. Les moyens diagnostiques sont limités et reposent sur l'échographie réalisée un expert spécialisé dans la prise en charge des malformations rénales,

Cet examen a pour but de préciser

- 1) la taille des reins, l'hyperéchogénicité, la présence ou non d'une différence échogénique entre la corticale et la médullaire, la présence de kystes,
- 2) l'absence d'anomalies des voies urinaires,
- 3) l'absence de malformation associée,
- 4) d'apprécier la quantité de liquide amniotique reflétant la quantité d'urines éliminées par les reins du fœtus et son évolution dans le temps.

Au terme de ce bilan, le pronostic est parfois catastrophique. L'absence de liquide amniotique permet d'affirmer l'anurie fœtale et est responsable d'une lourde mortalité. L'examen de l'enfant décédé est fondamental pour établir rétrospectivement un diagnostic précis, base du conseil génétique ultérieur. Il est nécessaire aussi de garder l'ADN fœtal dans le but d'effectuer un diagnostic moléculaire.

Dans d'autres cas, aucun élément péjoratif n'est retrouvé.

Polykystose rénale dominante autosomique

La PKD est caractérisée par le développement habituellement lent et progressif de multiples kystes dans chacun des deux reins. Ces kystes se développent à partir de tous les segments du néphron, que ce soit le glomérule ou le tube et ne touchent que 1 à 10 % des néphrons.

L'atteinte rénale se révèle généralement chez un adulte jeune, exceptionnellement dans l'enfance, par des hématuries (sang dans les urines), des calculs, une hypertension artérielle. Les reins augmentent progressivement de taille. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale habituellement à l'âge adulte. Des kystes hépatiques peuvent se développer tardivement.

La possible découverte avant la naissance

Néanmoins des formes découvertes en période prénatale sont possibles.

Assez souvent, les reins sont hyperéchogènes, modérément augmentés de taille (autour de 4 déviations standards) ; la différenciation cortico-médullaire est conservée. Des kystes peuvent être visibles ou apparaître après la naissance ; ils sont de préférence situés dans la corticale. La quantité de liquide amniotique est le plus souvent normale.

Plus rarement, comme dans la PKR, la PKD se manifeste par de gros reins et une réduction de la quantité de liquide amniotique. Ces formes ont un pronostic immédiat sévère.

Anomalies rénales liées aux mutations de HNF-1 β /TCF2

Ces anomalies sont de découverte récente. Les données accumulées ces dix dernières années ont établi que *HNF-1 β /TCF2* est l'un des principaux gènes du développement des reins et du pancréas.

Ses mutations sont responsables d'atteintes du rein et de la partie haute des voies urinaires chez 90 % des patients. Mais les anomalies rénales sont extrêmement hétérogènes. Hyperéchogénicité des reins, kystes rénaux essentiellement dans la corticale, reins de petite taille, anomalies des voies urinaires, reins en fer à cheval, kystes multiples en grappes unilatéraux sont les diverses anomalies

rénales rencontrées. La grande variabilité des atteintes d'un patient à l'autre et même d'un apparenté à l'autre dans une famille peut rendre le conseil génétique difficile.

L'évolution vers l'insuffisance rénale est variable, parfois précoce dans la petite enfance, parfois plus lente, progressant vers l'insuffisance rénale terminale à l'âge adulte.

A ces anomalies rénales s'associent des atteintes non rénales, rares en pédiatrie, fréquentes chez l'adulte. Il s'agit d'un diabète de la maturité du jeune (nommé diabète MODY), d'anomalies hépatiques et d'anomalies génitales dans respectivement 45 %, 30 % et 45 % des cas.

La possible découverte avant la naissance

Les mutations du gène *HNF-1 β /TCF2* peuvent s'exprimer dès la période anténatale sous forme de reins hyperchogènes bilatéraux avec ou sans microkystes corticaux.

Le plus souvent, la taille des reins est normale ainsi que la quantité de liquide amniotique.

Néanmoins, une présentation sévère comme dans la PKR avec des gros reins hyperéchogènes ou kystiques et un oligoamnios est possible. Le pronostic est alors sévère.

Leur transmission dans les familles

Leur transmission est autosomique dominante.

Les échographies rénales systématiques des parents, et parfois celles des grands-parents jusque là asymptomatiques, peuvent révéler des anomalies rénales. L'interrogatoire recherche aussi des anomalies non rénales dans la famille, un diabète par exemple, qui oriente vers une mutation du gène *HNF-1 β /TCF2*.

Cependant l'absence d'anomalies dans la famille n'exclut pas ces deux diagnostics. Il existe une possibilité de mutation de novo des gènes *PKD1* ou *PKD2* impliqués dans la PKD ou du gène *HNF-1 β /TCF2* ; une mutation survenue dans l'une des cellules reproductrices lors de la fécondation se transmet ensuite à la descendance.

GÈNE
ET DIAGNOSTIC
GÉNÉTIQUE

GÈNE, PROTEINE ET MUTATIONS

Le gène

Les mutations d'un seul gène appelé « Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 » ou *PKHD1* sont responsables de la survenue de la PKR.

Un gène a d'abord été identifié chez une variété de rats (le rat PCK) présentant spontanément l'atteinte rénale de la PKR et un syndrome de Caroli avec fibrose hépatique congénitale.

Puis, les études génétiques entreprises chez des sujets atteints de PKR montraient que le gène impliqué dans la maladie humaine présentait des similitudes avec le gène découvert chez le rat.

Le gène chez l'homme a été identifié en 2002.

Il est situé sur le bras court du chromosome 6 (en position 6p12)⁵².

C'est un grand gène s'étendant sur une région de près de 500 kilobases (un kilobase représente 1000 paires de bases) et possédant 67 exons ou parties codantes.

La protéine

PKHD1 code pour une protéine appelée fibrocystine (« fibro » pour fibrose et « cyst » pour kyste) par certaines équipes et polyductine par d'autres équipes.

Cette protéine (en abrégé FPC) comprend 4074 acides aminés.

Elle est fortement exprimée dans le rein et dans le foie au niveau du cil primaire des cellules des tubes rénaux et des canaux biliaires.

Le cil primaire

Le cil primaire est une antenne présente à la surface de presque toutes les cellules de l'organisme, intervenant par des mécanismes complexes dans de multiples fonctions cellulaires. Les cils étant présents dans la plupart des cellules, les anomalies qui leur sont dues touchent un grand nombre d'organes et de tissus (non seulement les reins et le foie, mais aussi les os, le cerveau, le pancréas...).

52. Un gène est localisé selon la dénomination suivante : le chromosome ; le bras du chromosome (le bras court est appelé p et le bras long est appelé q) ; la position sur des bandes observées lorsque le chromosome est teinté. *PKHD1* est sur le bras court du chromosome 6 en position 12.

On a démontré ces dernières années que :

- de nombreux gènes (*PKHD1* et aussi *PKD1* et *PKD2*, les gènes impliqués dans la PKD) étaient localisés dans les cils ;
- qu'une dysfonction des cils était responsable d'une grande variété d'anomalies et collectivement appelées « ciliopathies »

La fibrocystine

Une grande portion de la protéine est située en dehors de la cellule et peut interagir avec d'autres protéines ; une seconde portion traverse la membrane de la cellule et une courte portion est située à l'intérieur de la cellule.

Les mécanismes par lesquels les mutations du gène *PKHD1* provoquent la maladie et ses différentes manifestations sont encore largement inconnus.

Elucider les mécanismes moléculaires responsables est l'un des buts principaux des recherches actuelles.

Les mutations

Plus de 300 mutations ont été rapportées dans le gène *PKHD1*.

- Elles sont distribuées tout le long du gène.
- Les mêmes mutations sont retrouvées dans plusieurs familles. Mais bien souvent les familles ont leurs propres mutations (qu'on appelle des mutations privées).
- Les mutations du gène *PKHD1* sont classées en deux grands groupes :
 - celles qui tronquent la protéine (on parle de « mutation tronquante ») aboutissant à une absence de protéine ;
 - celles qui modifient seulement la séquence au niveau d'un acide aminé (on parle de « mutation non tronquante ») ; la protéine est fabriquée, mais elle a une fonction moindre que la protéine normale.

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Le diagnostic génétique moléculaire ne fait pas obligatoirement partie du bilan de PKR.

Même si le test génétique révèle qu'un enfant à naître ou qu'un enfant est porteur de l'anomalie en cause, la gravité de la maladie est difficile, voire impossible à prévoir.

Les stratégies de recherche

Les deux stratégies obéissent à des contraintes précises.

Recherche directe des mutations du gène PKHD1

C'est une étude délicate et longue pour plusieurs raisons :

- la très grande taille du gène *PKHD1* ;
- le grand nombre de mutations ;
- la répartition des mutations sur tout le gène : il n'y a pas de « point chaud » au niveau duquel on pourrait les chercher préférentiellement ;
- les nombreux variants du gène dont il est difficile de savoir s'ils sont réellement impliqués dans la maladie ;
- le fait que les patients peuvent être des hétérozygotes composites, ayant hérité de leur père et de leur mère de mutations différentes sur chaque allèle.

La recherche directe de mutations est la seule approche possible :

- si l'ADN du cas index (un premier enfant atteint dans la famille) n'a pas été étudié,
- si le diagnostic de PKR est incertain.

Il s'agit le plus souvent d'une recherche longue pouvant durer quelques mois avant l'obtention des résultats.

Dans près de 90 % des cas, l'étude génétique permet de détecter au moins l'une des deux mutations, ce qui rend la PKR hautement probable.

Dans quelques cas, les mutations ne sont pas identifiées à partir de l'ADN des cellules sanguines. Il est alors possible de proposer une analyse moléculaire complémentaire à partir de fragments des tissus rénal ou hépatique.

Enfin, l'ADN des patients étant conservé, l'anomalie moléculaire pourra être identifiée plus tard lorsque les connaissances sur le gène se seront améliorées. Malgré les progrès en génétique et le développement de nouvelles méthodes, le nombre de laboratoires⁵³ dans le monde pouvant actuellement offrir une recherche directe des mutations du gène est encore restreint.

Stratégie indirecte à l'aide de marqueurs génétiques

La stratégie indirecte n'est valide que si le diagnostic a été affirmé avec certitude chez un premier enfant atteint, par l'étude clinique et l'examen anatomopathologique d'un premier enfant atteint réalisé par un expert.

Elle est possible si la laboratoire dispose de l'ADN prélevé chez le cas index et dans la famille (parents).

Les marqueurs génétiques sont des variants, non pathogènes, situés dans le gène *PKHD1* et les régions adjacentes. L'approche indirecte consiste à repérer les chromosomes associés à la maladie à l'aide de ces marqueurs. Elle nécessite obligatoirement d'avoir pu prélever l'ADN d'un premier sujet atteint (parfois décédé) ce qui permettra d'identifier les chromosomes porteurs de la mutation. Elle permet de connaître lequel des deux chromosomes maternels et lequel des deux chromosomes paternels est porteur de la mutation, et de savoir si un enfant à naître a hérité ou non des allèles délétères. Dans certaines familles cependant, cette stratégie n'est pas possible.

La réponse est donnée en 10 jours.

53. En France, deux laboratoires (Lyon, Paris) sont habilités à faire la recherche directe des mutations du gène *PKHD1* s'il y a indication à pratiquer ce test. La liste de tous les laboratoires européens accrédités pour le diagnostic génétique de la PKR est sur le site Orphanet (www.orphanet).

Dans quelles circonstances envisager un diagnostic génétique moléculaire

Ses indications sont : - une demande de diagnostic prénatal en vue d'une grossesse ultérieure ; - une confirmation du diagnostic.

Diagnostic prénatal

Il est demandé par la plupart des couples ayant un enfant atteint, surtout celles qui ont perdu un enfant décédé d'une forme incompatible avec la vie.

Une échographie effectuée précocement (vers la 18^{ème} semaine d'aménorrhée) peut permet de repérer des reins hyperéchogènes. Mais les formes moins sévères peuvent échapper au diagnostic échographique.

Le diagnostic génétique par biologie moléculaire permet un diagnostic plus précoce. Il peut avoir lieu vers 11 à 13 semaines d'aménorrhée par biopsie du trophoblaste.

Quelle stratégie utiliser ?

Certains laboratoires couplent les deux stratégies.

La recherche directe de mutations est souhaitable.

Les résultats sont donnés rapidement, en une semaine, si les mutations du gène *PKHD1* ont été préalablement recherchées et identifiées dans la famille.

La recherche est beaucoup plus longue si le cas index n'a pas été étudié. Elle peut cependant être parfois effectuée en urgence.

Par conséquent, il est essentiel pour un couple, après la naissance d'un enfant atteint de prévoir suffisamment à l'avance un conseil génétique et d'envisager la possibilité d'un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Il est essentiel de conserver l'ADN sanguin ou des tissus congelés d'un premier enfant atteint.

La stratégie indirecte est envisagée si les mutations du gène *PKHD1* n'ont pas été préalablement identifiées chez un premier enfant. Mais elle exige que le diagnostic de PKR chez le premier enfant ait été certain.

Confirmer le diagnostic

Chez une personne atteinte (enfant, adulte), le diagnostic génétique permet d'affirmer qu'il s'agit ou non d'une PKR.

Lorsque l'histoire clinique ainsi que l'imagerie donnent des renseignements complexes, les généticiens peuvent envisager d'étudier d'autres gènes que *PKHD1* : par exemple les gènes *PKD1* et *PKD2* si le diagnostic évoqué peut être celui d'une polykystose rénale dominante autosomique ou d'anomalies rénales liées aux mutations du gène *HNF-1 β /TCF2*.

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 que dans le cadre d'un suivi médical individualisé. Plusieurs étapes (information, consentement) sont obligatoires avant le prélèvement qui ne peut être prescrit que par un médecin. Quant aux tests génétiques en accès libre proposés sur Internet, ils n'offrent aucune sécurité.

LA RECHERCHE

Les efforts de recherche en Médecine ont pour objectif ultime de guérir radicalement, ou au minimum d'infléchir la gravité des conséquences d'une maladie, à l'échelon individuel ou collectif.

Pour parvenir à un progrès réel dans une maladie, la recherche médicale doit élucider les défaillances, proposer les pistes pour y remédier, évaluer leur efficacité, et enfin définir les possibilités de prévention.

La recherche médicale s'appuie donc sur deux volets étroitement complémentaires : la recherche clinique et la recherche fondamentale.

- La recherche clinique est initialement mobilisée pour démembrer la diversité d'une maladie, repérer ses circonstances de survenue et préciser sa fréquence (épidémiologie). La recherche clinique accomplit fréquemment les pas initiaux décisifs pour éclairer un mécanisme lésionnel ou une voie de traitement.
- La recherche fondamentale prend le relai, pour systématiser les efforts de recherche, identifier le « coupable » (dans la PKR, le gène défaillant *PKHD1*), comprendre les cascades de conséquences à l'échelon de la protéine déficiente, produit du gène (ici la fibrocystine/polyductine), puis des cellules et des organes concernés (ici les reins et le foie), et suggérer des pistes d'amélioration pour remplacer (thérapie génique) ou, plus classiquement, atténuer ou compenser les conséquences des désordres (traitements pharmacologiques).
- Et finalement, la recherche clinique est re-sollicitée pour tester l'impact des traitements et évaluer leur tolérance : c'est le temps des essais thérapeutiques.

RECHERCHE FONDAMENTALE LES OUTILS

La recherche fondamentale s'appuie sur les modèles animaux ainsi que sur la biologie cellulaire et la biologie moléculaire.

Le concept de modèle animal

On désigne sous ce terme des animaux qui développent une maladie analogue à la maladie humaine, et qui peuvent être utilisés pour comprendre les mécanismes responsables et tester l'impact de traitements en vue de leur usage ultérieur chez l'homme.

Les analogies qui existent entre les gènes de l'homme et les gènes de la souris et du rat sont exploitées pour expliquer certaines maladies génétiques. De nombreux gènes humains ont en effet des homologues dans ces deux souches, c'est-à-dire des gènes dont la structure est très proche du gène humain, et qui fabriquent une protéine dont la composition et le rôle sont voisins de ceux de la protéine humaine. La mutation spontanée ou la mutation provoquée d'un gène homologue chez la souris ou le rat aboutit à une altération de la protéine codée par ce gène, et éventuellement entraîne l'apparition d'une maladie proche de la maladie humaine.

Les modèles animaux de la PKR humaine

*La mutation spontanée du gène homologue *Pkhd1* chez le rat*

Elle est responsable d'une souche de rats appelés PCK (*polycystic kidney*), apparue au Japon⁵⁴. Leur maladie ressemble à la forme modérée de la PKR chez l'homme. Ils développent une maladie des reins (des kystes apparaissent à 3 semaines) progressant lentement vers l'insuffisance rénale terminale et une maladie du foie (des anomalies de la plaque ductale chez le fœtus) évoluant vers la fibrose portale et l'apparition de kystes.

*Les mutations provoquées de *Pkhd1**

Les manipulations génétiques effectuées par les chercheurs donnent lieu à des conséquences variées :

- l'inactivation complète (c'est-à-dire l'inactivation totale du fonctionnement) du gène *Pkhd1* chez la souris provoque la survenue tardive d'une maladie kystique rénale modérée, les reins étant normaux à la naissance ; dans le foie, les canaux biliaires sont dilatés et sont associés à une fibrose.
- la délétion de certains exons de *Pkhd1* chez la souris, comme par exemple l'exon 2 (souris *Pkhd1*^{del2/del2}) ou l'exon 4 (souris *Pkhd1del4/del4*) entraînent des lésions du foie proches de la maladie humaine, mais épargnent les reins. La délétion des exons 1 à 3 entraîne la formation de kystes du rein et de malformations de la plaque ductale.

54. Cette nouvelle souche est apparue dans une colonie de rats élevés dans un laboratoire spécialisé dans le commerce d'animaux de laboratoire.

Biologie moléculaire et cellulaire

De très nombreuses techniques ont été mises au point pour suivre :

- l'élaboration du produit du gène ;
- ses modifications successives ;
- la variabilité de son expression dans le temps (pendant la vie fœtale ?, après la naissance ?, à l'âge adulte ?) ;
- la variabilité de son expression dans l'espace (dans quels organes est-il exprimé ?) ;
- son expression à l'échelle cellulaire (dans quelle cellule ?, à quel endroit de la cellule ?) ;
- et finalement appréhender sa fonction.

RECHERCHE CLINIQUE LES OUTILS

La recherche clinique s'appuie sur :

- la constitution de cohortes de patients ;
- la description des différentes formes de la maladie, des formes les plus sévères aux formes atténuées ;
- l'identification des différentes mutations.

ETAPES FONDATRICES DE LA RECHERCHE SUR LA PKR

1994. Localisation du gène *PKHD1* sur le chromosome 6 chez l'homme.

2000. Découverte de la souche de rats PCK.

2002. Identification du gène *PKHD1* chez l'homme par deux groupes travaillant indépendamment l'un de l'autre et utilisant des stratégies différentes :

- Groupe 1. Localisation du gène impliqué dans une région du chromosome 9 chez le rat PCK, puis mise en évidence de mutations de la région homologue du chromosome 6 chez des patients atteints de PKR ; le produit du gène est nommé fibrocystine .

- Groupe 2. Identification du gène à partir des ADN de plusieurs familles de patients atteints de PKR ; le produit du gène est nommé polyductine.

ETAPES SUIVANTES

D'une part, le gène étant identifié, le diagnostic génétique moléculaire chez les patients est devenu possible. Mais ce diagnostic, effectué seulement par quelques laboratoires dans le monde demeure difficile, le gène *PKHD1* étant l'un des plus longs gènes identifiés (67 exons à étudier pour trouver les deux mutations responsables chez un patient).

Le développement récent de nouvelles technologies (Next Generation Sequencing ou Séquençage nouvelle génération) est un progrès pour la recherche et le diagnostic. Elle permet en quelques jours seulement l'investigation simultanée de tout le gène *PKHD1* ainsi que l'étude d'autres gènes si le diagnostic n'est pas affirmé.

D'autre part, des équipes regroupant des chercheurs de tous pays tentent de comprendre :

- Les relations précises entre les mutations du gène *PKHD1* et les lésions anatomiques rénales et hépatiques.
- Les mécanismes responsables des anomalies des tubes collecteurs et des canaux biliaires : prolifération cellulaire aberrante, associée sans doute à une apoptose ?
- Le rôle normal de la fibrocystine.

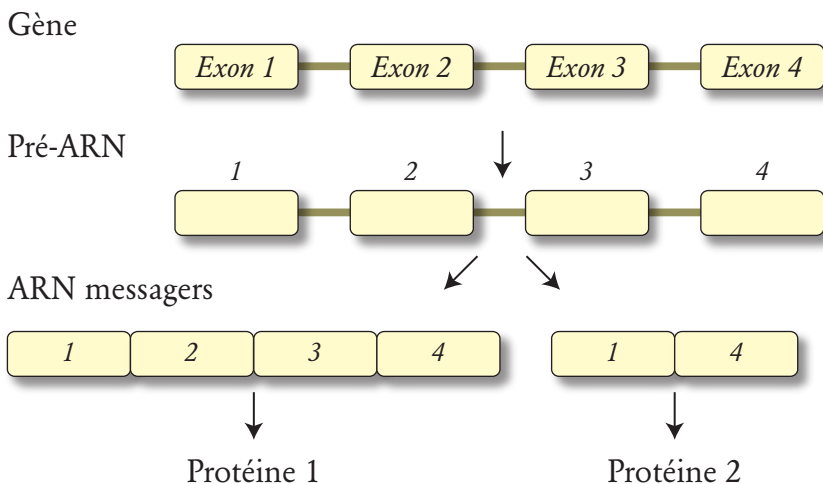
Les avancées actuelles résultent :

- du développement accéléré des techniques de biologie moléculaire et cellulaire ;
- de l'accroissement des connaissances sur l'apparition et le développement des lésions rénales et hépatiques dans les modèles animaux de PKR et d'autres pathologies ;
- de l'accroissement des connaissances sur les récepteurs cellulaires qui, interagissant avec les molécules situées en dehors de la cellule, transmettent des informations à l'intérieur de la cellule, laquelle fournit ou non une réponse appropriée ;

- de l'accroissement des connaissances sur les mécanismes intracellulaires responsables de la prolifération cellulaire excessive et désordonnée s'associant à l'apoptose ;
- de l'accroissement des connaissances sur le cil primaire, sur son rôle dans le développement des organes
- de l'accroissement des connaissances sur le dysfonctionnement du cil primaire dans les pathologies humaines et dans les pathologies proches des modèles animaux ;
- de l'accroissement des connaissances sur les pathologies qui, bien que cliniquement et génétiquement différentes, sont regroupées sous le nom de ciliopathies.

Que sait-on de la synthèse de la fibrocystine ?

La traduction du gène *PKHD1* en fibrocystine est un phénomène compliqué. Les ARN transcrits à partir du gène *PKHD1* (comme cela se produit pour d'autres gènes, subissent un épissage différentiel (ou alternatif), aboutissant à la formation d'un grand nombre de formes clivées de la fibrocystine.



Certains gènes peuvent conduire à la production de plusieurs ARN messagers différents, qui codent des protéines ayant des fonctions et des destins différents. Dans cet exemple, la protéine 2 est dépourvue des domaines codés par les exons 2 et 3.

Ces différents transcrits joueraient-ils un rôle dans la PKR ?

Il avait été suggéré que les formes clivées de la fibrocystine auraient une activité partielle ou pourraient même s'opposer à l'activité de la forme complète de la protéine. Ainsi, elles seraient responsables de la grande variabilité des formes de la maladie humaine.

Cette hypothèse n'a actuellement pas été confirmée puisque, chez la souris Pkhd1, l'épissage alternatif du gène n'apparaît pas être un fait majeur et que les formes alternatives de la protéine n'ont pas été détectées dans les reins.

Où va la fibrocystine ?

Dans quels organes ?

La distribution de la fibrocystine dans les différents organes est un phénomène compliqué à étudier car elle varie avec le temps.

Sa présence a été démontrée dans le rein, le foie, le pancréas, le poumon.

Et au niveau cellulaire ?

Les molécules de fibrocystine ont été repérées dans les cellules épithéliales tubulaires et les cholangiocytes.

Dans ces cellules, elles sont présentes au niveau du cil primaire et du corps basal ainsi que dans de petites vésicules, les exosomes. Elles ne sont pas présentes dans les membranes cellulaires.

Quelle est sa structure supposée ?

La fibrocystine s'insère dans la membrane du cil : une grande portion est située en dehors de la cellule et peut interagir avec d'autres protéines ; une très courte portion est à l'intérieur de la cellule.

Que savoir sur le cil primaire ?

Le cil primaire est une structure cellulaire connue depuis la fin du 19^{ème} siècle. On a longtemps pensé qu'il s'agissait un vestige sans fonction. On sait maintenant que les cils coordonnent jouent un rôle dans la formation de l'embryon, dans la formation des différents organes et dans le fonctionnement de ces organes. Mais ce sont des structures cellulaires complexes dont l'implication dans la machinerie cellulaire n'est pas encore complètement éclaircie.

Les années 2000 ont été marquées par l'entrée de ce nouvel acteur dans la compréhension des mécanismes aboutissant à la formation des kystes. Comment une anomalie des cils peut-elle conduire-elle à la formation de kystes ? Perturbation de l'orientation de la division cellulaire ? Anomalies de la réponse aux signaux extérieurs ?

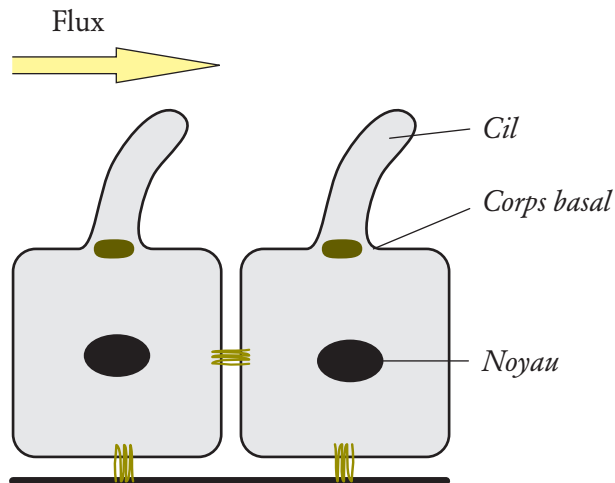
Localisation

Les cils sont présents à la surface de la majorité des cellules de l'organisme. Les cellules épithéliales bordant la lumière des tubes et les cholangiocytes sont des cellules ciliées.

Structure normale

C'est une expansion unique ressemblant à un cheveu long de quelques microns (2 à 8).

Chaque cil est formé d'un long microtubule s'élevant à partir d'un centre organisateur, le corps basal. Il est recouvert d'une membrane prolongeant la membrane cellulaire.



Chaque cellule épithéliale (bordant les tubes ou les canaux biliaires) a un cil ; ce cil s'étend depuis la membrane cellulaire vers la lumière du tube urinaire, ou du canal biliaire, et se trouvant donc au contact de l'urine, ou de la bile.

Que se passe-t-il si la fibrocystine est anormale ?

Le cil primaire est désorganisé.

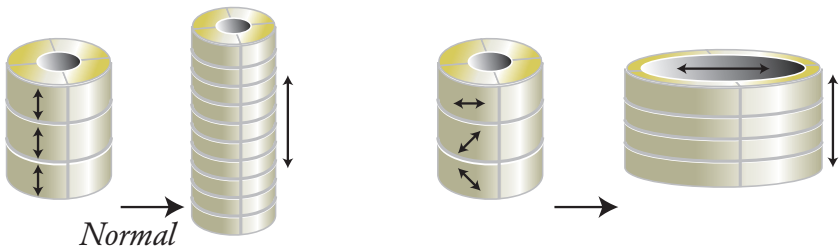
Chez le rat PCK, les cils ont un aspect anormal : très courts ou très longs, parfois multiples par cellules, parfois gonflés ou bifides. Ils sont dépourvus de fibrocystine.

L'invalidation du gène *Pkhd1* chez la souris reproduit les mêmes anomalies.

Cils et polarité planaire

Ce qui est connu

La polarité planaire désigne un processus d'organisation des cellules suivant le plan d'un organe (ici, le rein ou le foie). Ainsi s'organise un comportement cellulaire coordonné, qui se manifeste par la division cellulaire orientée et aboutit au développement, puis au maintien d'une polarité dans l'organe entier. Dans le rein, la polarité planaire est responsable des mécanismes d'élongation des tubes et du maintien d'un diamètre fixe au cours de la formation du rein. L'orientation des cils joue un rôle essentiel. Tous les cils sont orientés dans la même direction. Les cils recourbés dans le sens de l'écoulement de l'urine, pourraient indiquer l'axe selon lequel les cellules épithéliales doivent se diviser.



Division cellulaire normale (à gauche). La division coordonnée des cellules tubulaires, toutes suivant le même axe, entraîne un allongement du tube.

Division cellulaire anormale (à droite). Si la division coordonnée est défectueuse, les tubes se dilatent. (Les flèches indiquent le sens de la division des cellules).

Que se passe-t-il en cas d'anomalie de la fibrocystine ?

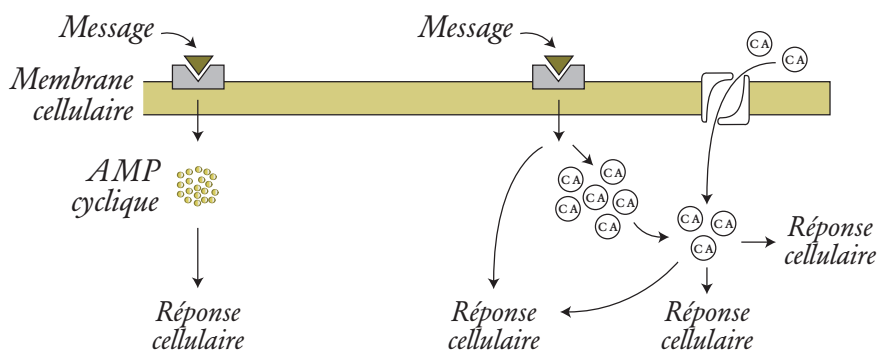
Un défaut d'inclinaison des cils due à une anomalie de la fibrocystine pourrait « tromper » les cellules et leur ordonner de se diviser de façon désordonnée, selon des axes différents, ce qui aboutirait à la formation d'un kyste.

Cils et signaux extracellulaires

La membrane cellulaire joue un rôle dans la transmission de l'information entre les milieux extra- et intracellulaire. Après un signal venant de l'extérieur de la cellule, une cascade de réactions se met en place dans la cellule afin que celle-ci fournisse une réponse appropriée au signal reçu.

Les nombreuses études portant sur les cellules tubulaires rénales et/ou les cholangiocytes ont montré que :

- les cils « ressentent » des modifications (physiques, chimiques,...) apparues dans l'urine ou la bile ;
- en réponse à un signal extérieur, ils transmettent à la cellule des informations faisant intervenir la voie de l'AMP cyclique ou la voie de l'ion calcium. L'activation de l'une et/ou des deux voies peut, en réponse à un signal entraîner la prolifération des cellules épithéliales bordant les tubes urinaires et les canaux hépatiques.



Action intracellulaire de l'AMP cyclique (à gauche). En réponse à un signal, la voie de l'AMP cyclique est activée ce qui, après une cascade de réactions, provoque une réponse de la cellule.

Action intracellulaire du calcium libre (à droite). L'augmentation du calcium libre intracellulaire peut être liée à l'activation des canaux calciques qui, lorsqu'ils sont ouverts, laissent passer le calcium venu de l'extérieur de la cellule, ou bien à la libération de calcium stocké dans la cellule. Cette augmentation aboutit elle aussi après une cascade de réactions à une réponse de la cellule.

(Les différentes flèches symbolisent les nombreuses voies de signalisation).

La fibrocystine a-t-elle des « liens » avec les polycystines

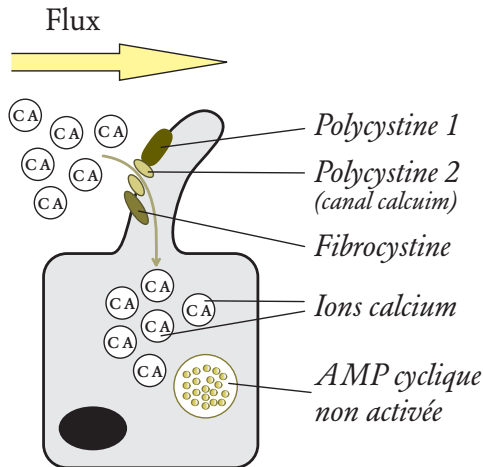
Ce qui est connu

Comme on le sait depuis plus de 10 ans, les protéines fabriquées par les gènes *PKD1* et *PKD2* (impliqués dans la PKD), c'est-à-dire la polycystine-1 et la polycystine-2, sont localisées au niveau du cil primaire et au niveau du corps basal ; elles sont également présentes dans les membranes cellulaires.

- L'ensemble de sa structure donne à la polycystine-1 les propriétés d'un récepteur capable de capter les signaux extracellulaires par l'intermédiaire d'une portion située en dehors de la cellule et de les transmettre à la cellule par l'intermédiaire de sa portion intracellulaire ; celle-ci interagit d'une part avec de nombreuses voies de signalisation intracellulaire et d'autre part avec l'extrémité de la polycystine-2 pour former un complexe.
- La polycystine-2 est un canal qui permet le passage du calcium.

Et la fibrocystine ?

On pense qu'elle interagit avec l'autre extrémité de la polycystine-2 et régule son activité de canal calcium.



Le cil primaire ressent les modifications du flux de l'urine ou de la bile.

Normalement, quand le cil se courbe sous l'action du flux liquidien, le calcium entre dans la cellule en traversant le complexe polycystine 1 - polycystine 2 - fibrocystine au niveau de la polycystine 2 ; l'AMP cyclique n'est pas activée ; la cellule reste calme.

Que se passe-t-il si la fibrocystine est anormale ?

Une anomalie du complexe polycystine 1 - polycystine 2 - fibrocystine entraîne une baisse du calcium intracellulaire ce qui va augmenter l'AMP cyclique⁵⁵. Les cellules tendent à se multiplier et à perdre leur organisation normale avec les cellules voisines.

Quelles sont les protéines localisées dans le cil ?

Plusieurs centaines de protéines différentes spécialisées (récepteurs, canaux ioniques, enzymes, ...) sont localisées dans le cil.

Sont aussi présents les produits de gènes (une cinquantaine) dont les mutations « troublent » la structure et le fonctionnement des cils et sont responsables de ce groupe hétérogène de pathologies, les ciliopathies. Les cils étant présents dans de nombreuses cellules de l'organisme, les mutations de ces gènes touchent une grande variété de tissus et d'organes pour lesquels les fonctions du cil sont essentielles. Ces désordres vont des maladies rénales kystiques (les polycystines impliquées dans la PKD étant les premières protéines démontrées dans le cil) à des atteintes (non kystiques) rétinienues, neurologiques, squelettiques, à l'obésité ou au diabète.

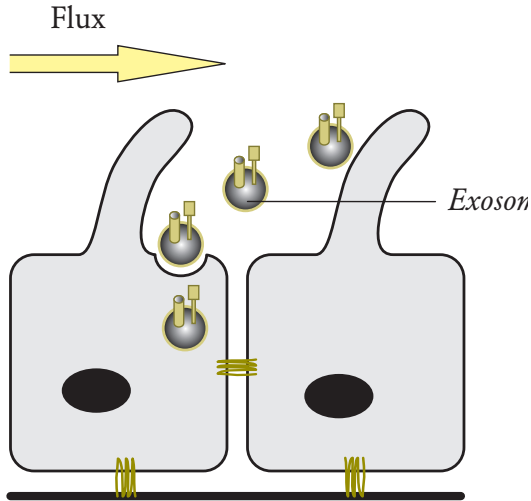
Ces différentes protéines interagissent pour former des complexes moléculaires dynamiques permettant aux cils de se maintenir et de fonctionner normalement.

Que savoir sur les exosomes ?

Structure

Ce sont des vésicules de très petite taille, mesurant de 30 à 100 nanomètres de diamètre sécrétées par la plupart des cellules de l'organisme.

55. On a montré chez le rat PCK que l'accumulation d'AMP cyclique jouait un rôle majeur dans la formation des kystes rénaux. Cette accumulation peut être freinée par certaines molécules; l'apparition des kystes est retardée et leur croissance sont ralenties. Le Tolvatan utilisé dans un essai thérapeutique permet de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale chez des patients atteints de PKD.



Les exosomes contiennent des protéines, des acides nucléiques qu'elles déchargent aux cellules avoisinantes ou même éloignées, ce qui a pour effet de déclencher un signal dans ces cellules et de provoquer leurs réponses.

Rôle

Ils sont impliqués dans les communications entre les cellules.

Leurs dimensions sont suffisantes pour leur permettre d'emporter un échantillon assez riche de protéines et d'acides nucléiques (comme l'ARN présent à un moment donné dans la cellule productrice) vers d'autres cellules ou à l'extérieur de la cellule.

Ce qui est connu

Dans la PKR, des exosomes contenant de la fibrocystine (ainsi que les polycystines 1 et 2) sont observés dans l'urine et la bile. Ils entourent le cil primaire, et paraissent adhérer à sa membrane.

Mais que se passe-t-il si la fibrocystine est anormale ?

Une distribution inadéquate des vésicules contenant une fibrocystine anormale pourrait jouer un rôle dans la perte du diamètre tubulaire et l'organisation kystique.

Enfin, connaît-on le rôle de la fibrocystine ?

Non, pas encore.

Dix ans après l'identification du gène, malgré la multiplication des travaux, les chercheurs ne disposent pas d'une vue synthétique du rôle de la fibrocystine.

PERSPECTIVES PHARMACOLOGIQUES

Diverses protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire sont apparues comme des cibles de choix dans le cadre du développement de nouvelles molécules utilisables comme traitements. Sans décrire tous les efforts de recherche fondamentale menés ces dernières années sur des modèles animaux de PKR, on peut mentionner trois perspectives pharmacologiques testées chez l'animal, et les portes entrouvertes pour l'homme.

Inhibition pharmacologique des phosphatases par la vitamine K3

Les phosphatases sont des enzymes qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire en contrôlant l'activité de protéines bien particulières, les Cdk (Cyclin-dépendent-kinases). La prolifération cellulaire nécessite l'action des Cdk. Depuis plusieurs années, de nombreuses approches visent à inhiber de manière directe ou indirecte leur activité.

Ce qui est connu

On a montré que, chez le rat PCK, la prolifération des cellules épithéliales bordant les tubes et les canaux biliaires était liée à l'augmentation des divisions cellulaires provoquée par la « surexpression » d'une phosphatase, la phosphatase Cdc25A.

Que se passe-t-il après inhibition des phosphatases ?

Parmi les nombreux agents pharmacologiques inhibant son action, la vitamine K3 a l'action la plus importante.

Son utilisation chez le rat PCK a permis de réduire la prolifération des cholangiocytes et de réduire notablement le nombre et la taille des kystes hépatiques et rénaux ; le même résultat est observé chez les souris *Pkhd1^{del2/del2}*. D'autres inhibiteurs sont actuellement développés et leur action anti-prolifération est à l'étude.

Activation pharmacologique des canaux calciques Trpv4

Des protéines appelées Transient Receptor Potential (TRP) (ou canaux potentiel dépendants⁵⁶) sont présents au niveau du cil primaire des cellules tubulaires rénales et des cholangiocytes. Ces canaux agissent comme des filtres. L'ouverture des canaux Trpv4 laissant passer sélectivement le calcium, entraîne une modification du flux du calcium à travers la membrane cellulaire. La cellule, en réponse, va élaborer une réaction appropriée, c'est-à-dire la prolifération. Cette ouverture est transitoire, le canal pouvant ensuite se refermer.

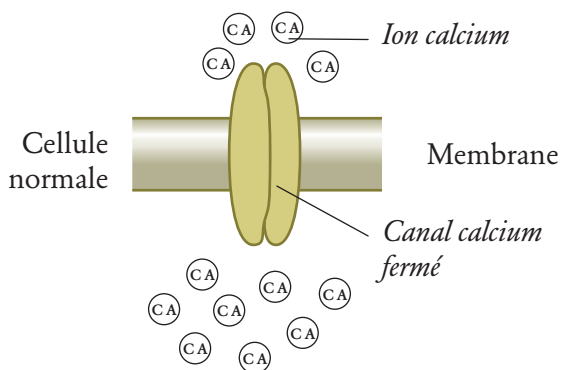
Ce qui est connu

On a montré que, dans les cellules kystiques, les taux de calcium étaient abaissés.

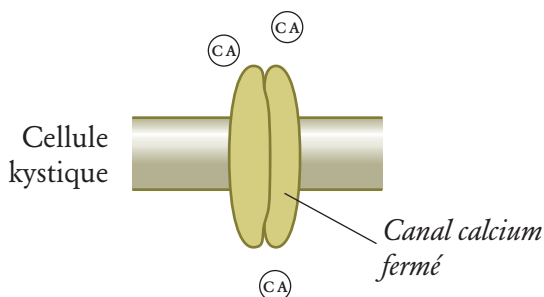
Que se passe-t-il après activation des canaux calciques ?

Des chercheurs ont montré que, chez le rat PCK, l'augmentation du calcium dans la cellule, survenant après activation et ouverture des canaux Trpv4, entraînait une réduction des kystes rénaux et de la prolifération des cholangiocytes. Quatre substances médicamenteuses différentes sont actuellement à l'étude.

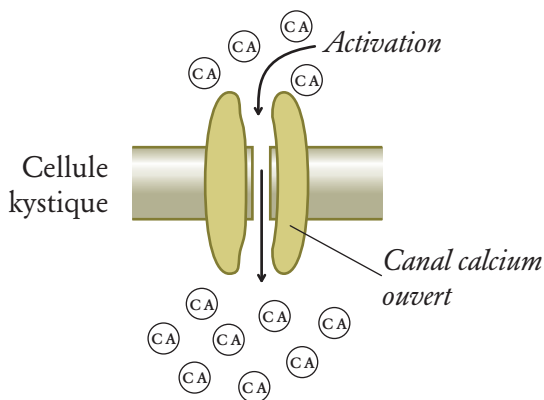
56. La polycystine-2 appartient aussi à cette famille de TRP.



Le canal calcium est fermé. Le taux de calcium intracellulaire est normal.



Le canal calcium est fermé. Le taux de calcium intracellulaire est bas.



L'activation du canal TrpV4 restaure un taux de calcium normal.

Activation pharmacologique de récepteurs responsables de prolifération

Les PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma) forment une famille de récepteurs nucléaires jouant un rôle important dans la prolifération cellulaire, la fibrose et l'inflammation. Ces récepteurs sont présents dans beaucoup de tissus dont le rein et le foie.

La Pioglitazone⁵⁷ se lie avec ces récepteurs et augmente leur réponse.

Ce qui a déjà été montré

Son utilisation chez des souris mutées pour le gène *Pkhd1* a permis une survie prolongée de leurs embryons et une diminution du développement des kystes.

Que se passe-t-il chez le rat ?

La Pioglitazone ajoutée au régime alimentaire du rat PCK a entraîné une diminution de la taille des kystes rénaux et une diminution de la fibrose hépatique. L'étude montre en outre que les voies de signalisation mises en jeu sont différentes dans le foie et le rein.

Et chez l'homme ?

Jusqu'à présent, aucun essai thérapeutique n'a été proposé.

RECHERCHE CLINIQUE RESULTATS ET PERSPECTIVES

Recherche génétique

Reconnaître les formes modérées de PKR

La détection de mutations du gène *PKHD1* chez des adultes ayant une fibrose hépatique congénitale de cause incertaine a permis de reconnaître des formes de PKR modérées, jusqu'à présent insoupçonnées, avec des conséquences rénales modestes.

57. La Pioglitazone a été utilisée dans le traitement du diabète. La survenue de cancers de la vessie chez les patients traités l'a fait interdire récemment.

Approfondir les corrélations entre mutation et sévérité de la PKR

La sévérité de la PKR dépend du type de la mutation et non de sa place dans le gène :

- deux mutations dites « tronquantes » (entraînant une perte de la fonction du gène) sont responsables des formes sévères ;
- les mutations « faux sens » (la protéine résiduelle est encore un peu fonctionnelle) sont habituellement associées à des formes modérées, d'apparition tardive et progressant lentement ; elles peuvent cependant aussi être responsables de forme sévères.

Plusieurs études sont en cours.

D'autres pistes génétiques sont ouvertes.

- Chez certains patients, la sévérité du tableau clinique pourrait dépendre de la présence conjointe de trois mutations : deux mutations touchant le gène *PKHD1* et une troisième touchant un autre gène, *PKD1* ou *PKD2* par exemple.
- La variabilité du tableau clinique pourrait dépendre de gènes dits « *modificateurs* ». Des études sont en cours dans des modèles animaux.

Comprendre les variations d'évolution dans une famille

Dans la majorité des familles, frères et sœurs atteints (ayant par conséquent les mêmes mutations du gène *PKHD1*) ont la même évolution.

Mais dans vingt pour cent des familles environ, l'évolution est variable (par exemple dans une famille, un enfant décédé à la période néonatale et un autre atteint d'une forme moins sévère, atteignant l'âge adulte).

Ces variations sont-elles dues aux gènes « *modificateurs* » ?

Caractériser le spectre des mutations du gène PKHD1

Une base de données (<http://www.humgen.rwth-aachen.de/>) répertoriant tous les variants du gène est mise régulièrement à jour par l'apport des différents laboratoires dans le monde. Cet apport permet d'améliorer la caractérisation des mutations délétères et de trancher entre mutations délétères et variants qui existent normalement dans les populations.

Lors de la dernière mise à jour, plus de 300 mutations différentes avaient été documentées. Le défaut moléculaire reste cependant à définir dans une proportion encore considérable de chromosomes.

Découvrir avec quelles autres protéines peut interagir la fibrocystine
Comme il a été dit, la fibrocystine forme un complexe avec les polycystines.
Mais interagit-elle avec d'autres protéines localisées dans le cil primaire ?

Découvrir si d'autres gènes ne pourraient pas être impliqués
Chez quelques patients, aucune mutation du gène *PKHD1* n'est retrouvée.
Contrairement aux notions admises jusqu'à présent (*PKHD1* seul responsable),
des généticiens suggèrent que, dans une très petite proportion de familles
chez qui le diagnostic de PKR paraît certain, un autre gène ou d'autres gènes
pourrai(en)t être impliqué(s).

Comprendre les mécanismes de la fibrose portale

La fibrose hépatique est caractérisée par le dépôt excessif d'un tissu conjonctif anormal entre les diverses cellules du foie. On sait que, en réponse à une « agression », certaines cellules du foie sont activées, se différencient et acquièrent la propriété de sécréter un tissu fibreux.

Jusqu'à présent, la plupart des études sur la PKR ont tenté de comprendre pourquoi les cellules proliféraient.

La sévérité de la maladie hépatique dans la PKR est due au développement progressif de la fibrose portale. Les liens existant entre les cholangiocytes et la fibrose portale sont loin d'être clairs.

Dans la PKR, quelle est l'agression ? La fibrocystine anormale est-elle responsable ? Quelles sont les cellules qui se différencient pour donner cette fibrose ?

Les études menées par plusieurs groupes portent sur les caractéristiques de la fibrose elle-même, sur les cellules qui deviennent « fibrogéniques » et sur les molécules intermédiaires.

La connaissance des mécanismes initiant et faisant progresser la fibrose portale permettrait de développer des traitements arrêtant ou peut-être annulant le processus. Plusieurs agents ont été étudiés chez l'animal dans des maladies hépatiques autres que la PKR.

Comprendre les mécanismes de l'hypertension artérielle

Comme dans toutes les maladies rénales chroniques, le remaniement des reins s'accompagne du déclin progressif de la fonction rénale. Il y a une accumulation de tissu fibreux entre les néphrons entraînant une diminution de la vascularisation à l'intérieur des reins. Le traitement actuel pour lutter contre la progression de la maladie rénale chronique repose principalement sur les médicaments antihypertenseurs, en particulier les bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Dans la PKR, l'hypertension artérielle survient habituellement précocement et peut être sévère. Jusqu'à présent, les études sur les mécanismes responsables ont donné des résultats opposés.

Le système rénine-angiotensine, régulateur de la pression artérielle, est-il activé dans la circulation générale ? Ou bien son activation est-elle locale, par exemple au niveau du rein ? D'après les conclusions d'une étude menée chez les rats PCK, l'activation est locale.

Dans la PKR, les inhibiteurs de l'angiotensine (à côté de leur rôle anti-hypertension) protègent-ils également les reins (comme cela a été prouvé dans des maladies rénales chroniques et la PKD) ?

Aller plus loin dans l'étude des parents

Alors qu'il est dit que, dans une maladie autosomique récessive comme la PKR, les parents sont indemnes, une étude échographique systématique récente a montré des anomalies du foie ou des reins :

- dix pour cent ont des kystes multiples du foie ;
- cinq pour cent ont un aspect hyperéchogène de la médullaire des reins.

Pourquoi ?

Faut-il tenir compte de ces données lors de la discussion du diagnostic de PKR chez un enfant ?

Accumuler des informations cliniques et génétiques

Citons deux projets menés aux Etats Unis.

- Evaluation of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Congenital Hepatic Fibrosis

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00068224>

Son but est de comprendre la progression des lésions rénales et hépatiques à partir du recueil d'informations et du suivi régulier de 500 patients (enfants, adultes) présentant diverses ciliopathies.

- The Hepato/Renal Fibrocystic Diseases Translational Resource
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01401998>

Son but est d'identifier les mutations et d'établir une banque de données clinique et génétique à partir du recueil d'informations sur 200 patients (enfants, adultes) ayant une PKR ou une autre ciliopathie avec atteinte rénale et hépatique.

ANNEXES

A. ENCADREMENT JURIDIQUE DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE EN FRANCE

Les premières lois de bioéthique de 1994 garantissaient 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'activité de prélèvement et de greffe devint l'une des missions de l'Agence de la Biomédecine, née de la loi de Bioéthique du 6 août 2004 et créée en 2005.

La révision des lois de Bioéthique de 1994 et 2004 a été promulguée le 7 juillet 2011 (Loi n° 2011-814. Journal officiel du 8 juillet 2011)⁵⁸.

L'Agence de la Biomédecine a pour mission d'enregistrer l'inscription des patients en attente de greffe, d'assurer la gestion de celle-ci et de celle du registre des paires associant donneurs vivants et receveurs potentiels ayant consenti à un don croisé d'organes (voir ci-dessous) ainsi que l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national, ainsi que d'élaborer les règles de répartition et d'attribution des greffons en tenant compte du caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications, lesquelles règles sont approuvées par arrêté du ministre chargé de la santé .

La transplantation par rein de personne décédée

Liste nationale d'attente

L'inscription du patient receveur sur la liste nationale d'attente est faite par une équipe médico-chirurgicale de greffe autorisée. Cette inscription est obligatoire si la transplantation est décidée après information et examen du patient (Article L.1251-1 du code de santé publique).

58. Vous pouvez consulter les modifications introduites par la loi sur le site www.espace.ethique.org/doc2011/lois_bioethique.pdf

L'attente avant transplantation peut être longue, variant d'un centre de transplantation à l'autre ; elle dépend du nombre limité de greffons disponibles, du nombre de malades inscrits et de facteurs biologiques propres à chacun. Il est préférable que l'inscription sur la liste d'attente soit faite précocement, parfois avant même la mise en dialyse.

Répartition des greffons

Les règles de répartition et d'attribution des greffons doivent respecter les principes d'équité, l'éthique médicale et viser l'amélioration de la qualité des soins. Elles sont conçues pour maximiser les chances de succès de chaque greffe, tout en étant le plus équitable possible dans la distribution des organes. Elles se basent sur de nombreux critères adaptés à chaque organe.

La répartition des greffons est organisée en fonction de règles strictes, définies par des textes réglementaires. Elle tient compte des priorités médicales et des déplacements géographiques auxquels seront soumis les greffons.

Certains patients sont prioritaires :

- les enfants de moins de 18 ans (arrêté du 26 Février 2008. Journal Officiel du 8 Mars.) Ils sont prioritaires à l'échelon national pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de dix-huit ans et à l'échelon interrégional pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de trente ans ;
- les receveurs dont la vie est très menacée à court terme et pour qui la greffe est la seule solution de traitement ;
- les patients devant bénéficier d'une double greffe (foie et rein par exemple) ;
- les patients dont la probabilité d'obtenir un greffon est très faible du fait de caractéristiques morphologiques ou immunogénétiques.

En l'absence de receveur prioritaire, l'attribution se fait par échelons géographiques successifs, local, régional, national.

Chez qui prélever le rein ?

La transplantation par rein de personne décédée en état de mort cérébrale représente 85 % des donneurs de rein en France.

Depuis 2005 (décret 2005-949 du 2 août 2005), la transplantation d'un rein de personne décédée d'un arrêt cardiaque est autorisée.

La transplantation de rein d'un donneur vivant

Certaines dispositions des lois de bioéthique de 1994 concernant ce mode de transplantation ont été modifiées en 2005, puis en juillet 2011.

Situation législative en 2005 (article L 1231-1 du code de la santé publique)

« Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. »

« Aucun prélèvement d'organe, en vue de don, ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale ».

- Le donneur doit avoir la qualité de père ou mère du receveur. *« Par dérogation, peuvent être autorisés à se prêter à un prélèvement d'organe dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur : son conjoint, ses frères ou sœurs, ses fils ou filles ; ses grands parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains ou cousines germaines, le conjoint de son père ou de sa mère, toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. »* (Décret n° 2005-420, Journal officiel du 5 mai 2005).

Le parcours des donneurs

Lorsque le donneur n'est pas le père ou la mère, 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. Ils doivent ensuite signer leur consentement devant le juge du tribunal de grande instance de leur domicile.

Qu'apporte la révision des lois de bioéthique en 2011 ?

L'article L.1231-1 de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011
(Journal Officiel du 8 juillet 2011) apporte des modifications suivantes.

Le cercle des donneurs

Il est élargi à *« toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur »*, ce qui rend concrètement possible le don provenant d'un ami proche. La loi a été d'application immédiate.

Les dons croisés sont autorisés.

Cette technique consiste à faire appel à un autre couple en vue d'un échange d'organes. Lorsqu'un don d'organe n'est pas possible pour des raisons d'incompatibilité, il est possible à deux couples donneur / receveur présentant une compatibilité croisée, d'envisager un « don croisé ». Les actes de prélèvement et de greffe sont effectués simultanément sur les deux donneurs et les deux receveurs. L'anonymat entre donneur et receveur doit être respecté. Le décret d'applications est paru (Décret 2012-1035 du 7 septembre 2012 ; JO du 9 septembre 2012).

B. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La transplantation hépatique est soumise à un encadrement juridique commun aux autres greffes d'organes qui définit précisément les l'organisation des activités de prélèvement et de greffe : inscription sur la liste nationale des patients en attente de greffe hépatique gérée par l'Agence de la Biomédecine ; information des patients compte tenu des risques liés à l'intervention et aussi aux contraintes liées au traitement immunosupprimeur.

Ses particularités

La transplantation hépatique pose cependant des questions spécifiques. Certaines des règles d'attribution des greffons sont communes à tous les organes susceptibles d'être greffés. Mais la greffe prioritaire est faite au bénéfice des receveurs dont la vie est menacée à court terme (superurgence), et des enfants de moins de 18 ans. En complément à ces catégories de superurgence, un score d'attribution prend en compte la sévérité de la maladie hépatique initiale, la durée d'attente et des aspects logistiques (distance entre le lieu de prélèvement et le lieu de greffe). S'il n'y a pas de malade prioritaire dans le cadre des superurgences, tout greffon hépatique prélevé sur le territoire national est proposé au malade ayant le score le plus élevé en France.

Et la greffe hépatique à partir d'un donneur vivant ?

C'est une chirurgie complexe, nécessitant une équipe médico-chirurgicale expérimentée ; elle n'est réalisée que dans deux centres. Son développement pose des questions éthiques liées au risque encouru par le donneur.

C. ENCADREMENT JURIDIQUE DES DIAGNOSTICS GÉNÉTIQUES EN FRANCE

Le conseil génétique

Consultation de Conseil génétique

Le conseil génétique est une démarche méthodique qui intègre des données médicales et est par conséquent fonction de l'état des connaissances et des techniques du moment.

Il s'adresse aux personnes confrontées, elles-mêmes ou dans leur parenté, à une maladie d'origine génétique susceptible de se transmettre à d'autres membres de la famille, qu'ils soient nés ou à naître.

Plusieurs situations amènent une personne (un couple, une famille) à consulter :

- la personne ou un membre du couple est atteint d'une maladie génétique ;
- un membre de la famille est atteint d'une maladie génétique (père, mère, frère, sœur, oncle,...) ;
- le couple a déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants atteints ;
- les membres du couple sont apparentés (par exemple cousins...).

Le conseil génétique consiste à informer une personne :

- sur son risque d'être porteuse d'une anomalie génétique lorsque cette anomalie existe dans la famille,
- et du risque de développer la maladie et/ou de la transmettre.

Aspects pratiques

Les médecins qui prescrivent un examen des caractéristiques génétiques appartiennent à une équipe pluridisciplinaire (comportant généticien, psychologue, spécialiste de la pathologie,...).

Les consultations de génétique existent dans tous les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) mais également dans certains grands centres hospitaliers généraux (CHG).

Les consultations spécialisées dans les maladies rénales et hépatiques collaborent avec elles.

Tests génétiques diagnostiques

Le code de la Santé Publique, le décret du 23 juin 2000 et la loi de bioéthique révisée en août 2004, puis en juillet 2011 réglementent les activités de génétique et définissent le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques :

- le recueil du consentement libre et éclairé (expliqué par une information préalable comportant des indications sur la portée de l'examen), écrit, signé, est obligatoire ;
- le droit de "*ne pas savoir*" doit être respecté à tout moment ;
- seul le médecin prescripteur est autorisé à communiquer les résultats du test lors d'un entretien ; les résultats s'accompagnent d'une proposition d'accompagnement psychologique ;
- pour la personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à "*une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques*" et après une période de réflexion obligatoire ;
- chez le mineur, le diagnostic génétique n'est prescrit que "*si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates*" ;
- la personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernées dès lors que des mesure de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.

Le diagnostic prénatal

Il s'agit de toute technique permettant « *de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité* ».

Les méthodes les plus utilisées sont : - l'échographie obstétricale qui permet de visualiser les anomalies morphologiques de l'embryon, puis du fœtus, et sa mobilité; - l'amniocentèse et la choriocentèse qui permettent d'obtenir des cellules du fœtus pour réaliser un caryotype ou une étude moléculaire ou biochimique.

Le diagnostic est encadré par les lois de bioéthique de 1994 modifiées par la nouvelle loi de 2011 (Loi n° 2011-814. Journal officiel du 8 juillet 2011).

« En cas de risque avéré, la femme enceinte et, si elle le souhaite, l'autre membre du couple sont pris en charge par un médecin et, le cas échéant ou à sa demande, orientés vers un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Ils reçoivent, sauf opposition de leur part, des informations sur les caractéristiques de l'affection suspectée, les moyens de la détecter et les possibilités de prévention, de soin ou de prise en charge adaptée du fœtus ou de l'enfant né. Une liste des associations spécialisées et agréées dans l'accompagnement des patients atteints de l'affection suspectée et de leur famille leur est proposée. »

« En cas de risque avéré, de nouveaux examens de biologie médicale et d'imagerie à visée diagnostique peuvent être proposés par un médecin, le cas échéant membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, au cours d'une consultation adaptée à l'affection recherchée. »

Les examens biologiques ne peuvent être effectués que dans des laboratoires *« faisant appel à des praticiens en mesure de prouver leur compétence, autorisés ... et accrédités ... »*

Les décisions d'interruption éventuelle de grossesse (à toute époque de la grossesse) *« au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic »*, ne peuvent être prises qu'après consultation dans un centre multidisciplinaire de diagnostic prénatal.

Le diagnostic préimplantatoire

« On entend par diagnostic préimplantatoire le diagnostic biologique réalisé à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro. »

L'anomalie moléculaire responsable de la maladie doit avoir été préalablement et précisément identifiée.

La technique, complexe, nécessite une stimulation des ovaires, une ponction des ovaires afin de recueillir des ovocytes ainsi qu'un recueil de sperme pour réaliser une fécondation in vitro. Une ou deux cellules sont prélevées sur les embryons âgés de trois jours sur lesquelles on recherche l'anomalie responsable. Seuls les embryons n'ayant pas l'anomalie génétique sont réimplantés dans l'utérus maternel. La probabilité de naissance est de l'ordre de 20 %.

Le diagnostic préimplantatoire permet d'éviter d'avoir recours au diagnostic prénatal et à une interruption de grossesse. Mais c'est une démarche fortement médicalisée, difficile à réaliser, très lourde et contraignante pour la mère, et qui demande constance, patience et motivation.

Il n'est autorisé en France qu'à titre exceptionnel (article L 2131-4 du code de la santé publique, modifié par la loi n° 2011 du 7 juillet 2011) et réalisé sous certaines conditions dans un établissement spécifiquement autorisé par l'Agence de la Biomédecine.

Quatre centres en France sont habilités⁵⁹.

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, constitués par la loi de bioéthique de 1994, fonctionnent depuis 1999. Ils participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal et de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro (diagnostic préimplantatoire). Ils sont surveillés par l'Agence de la Biomédecine.

Concrètement, ils ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (art. R. 2131-10 du Code de la Santé Publique).

Lorsque l'anomalie fœtale détectée est considérée comme ayant une « *forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic* » (art. L. 2231-1 du Code de la Santé Publique), les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal ont la charge de l'attester. Ceci rend alors possible, si les parents le souhaitent, l'interruption volontaire de la grossesse pour motif médical. Dans le cas contraire, les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal ont la charge de contribuer au suivi de la grossesse, à l'accouchement, à l'orientation vers des structures spécialisées dans la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soins possibles.

Chaque région française est couverte par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Chaque centre est constitué d'une équipe travaillant sur un site ayant une unité d'obstétrique et composée d'un gynécologue-obstétricien, d'un spécialiste de l'échographie du fœtus, d'un pédiatre, d'un

59. La législation sur le diagnostic préimplantatoire est plus libérale dans d'autres pays. Les centres sont ceux de Strasbourg, Clamart/ Paris, Montpellier et Nantes.

généticien, ainsi que d'un psychiatre ou psychologue, d'un fœtopathologiste, de praticiens pouvant procéder à des analyses et d'un conseiller en génétique. Leurs compétences en diagnostic prénatal leur permettent de répondre aux questions des médecins et aussi des patientes. Ils émettent des avis d'expertise qui sont ensuite transmis aux différents correspondants, principalement au médecin qui a sollicité l'avis et qui a charge de transmettre l'information.

D. ENCADREMENT JURIDIQUE DE LA SCOLARISATION DE L'ENFANT AYANT UNE MALADIE CHRONIQUE

Pour éviter des difficultés scolaires, la prévention reste la meilleure solution.

C'est dès la période de l'insuffisance rénale chronique que la scolarité doit être aménagée.

L'objectif que se fixe l'équipe médicale est celui d'un avenir qui se rapproche de celui des autres enfants: insertion la meilleure possible dans la société, par l'accès à un métier et grâce à une vie affective épanouie. Cet objectif sera d'autant mieux atteint que l'enfant aura suivi un parcours scolaire réussi et correspondant à son projet de vie. La qualité de la scolarisation, en termes d'aménagements répondant aux besoins particuliers des jeunes atteints d'insuffisance rénale est donc un élément fondamental de leur accompagnement, parallèlement à leur prise en charge thérapeutique.

Une étroite collaboration entre l'école et l'hôpital doit améliorer la situation en réduisant les conséquences de l'absentéisme. Différents acteurs peuvent intervenir pour la faciliter : le médecin scolaire, les enseignants de l'hôpital qui peuvent accompagner l'enfant pour qu'il réalise son travail scolaire pendant l'hospitalisation (les séances de dialyse en particulier).

La loi

La loi n° 2005-102 du 11 février 2005 (Journal officiel du 12 Février 2005) affirme le droit des enfants présentant un handicap ou un trouble de santé invalidant à l'éducation ainsi que la responsabilité du système éducatif français comme garant de la continuité du parcours de formation de chacun (Décret d'application n° 2005-1752 du 30 Décembre 2005, Journal officiel du 31 Décembre 2005).

Les obligations

- Assurer à l'élève, le plus souvent possible, une scolarisation en milieu ordinaire au plus près de son domicile.
- Associer étroitement les parents à la décision d'orientation de leur enfant et à toutes les étapes.
- Garantir la continuité du parcours scolaire, adapté aux compétences et aux besoins de l'élève.
- Garantir l'égalité des chances entre les candidats handicapés et les autres candidats en donnant une base légale à l'aménagement des conditions d'examen.

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Lorsque la situation d'un élève présentant un trouble de santé n'a pas de répercussions notables sur la poursuite de la scolarité, mais nécessite la prise d'un traitement médicamenteux pendant le temps scolaire, la mise en place d'un régime ou des précautions particulières, ces mesures peuvent être formalisées dans un PAI (Circulaire n° 2003-135 du 9 septembre 2003- Décret n° 2005-1752 du 30 décembre 2005).

Ce projet résultant d'une réflexion commune des différents intervenants impliqués dans la vie de l'enfant, est simplement passé entre l'école et la famille, avec l'aide du médecin de santé scolaire ou du médecin de PMI pour les enfants de moins de trois ans afin de déterminer les aménagements susceptibles d'être mis en place. Il doit faire l'objet d'un document écrit. Il est mis au point à la demande de la famille ou en accord avec la participation de celle-ci par le directeur d'école ou le chef d'établissement.

Aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur le document
Il est possible qu'un élève faisant l'objet d'un PAI puisse bénéficier de l'aménagement de passation des examens.

Projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Mais lorsque la situation le nécessite et que les parents le demandent, l'évaluation des besoins (pédagogiques, psychologiques, éducatifs, sociaux, médicaux et paramédicaux) est réalisée par une équipe pluridisciplinaire d'évaluation placée auprès de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) et de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Chaque enfant élève dispose d'un enseignement spécialisé, référent pour l'accueil, l'information, le relais et l'évaluation.

Aménagement des examens et concours

La loi décrit des aménagements : conditions de déroulement des épreuves, majoration du temps imparti, conservation pendant 5 ans des notes, étalement sur plusieurs sessions du passage des épreuves, adaptation ou dispenses d'épreuves (décret n° 2005-1617 du 21 décembre 2005).

E. RÉGLEMENTATION DES ÉCHOGRAPHIES PENDANT LA GROSSESSE EN FRANCE

Les échographies sont pratiquées sur prescription médicale. Lorsque la grossesse se passe normalement, trois échographies, dites de dépistage sont recommandées et prises en charge par la sécurité sociale⁶⁰.

La première est réalisée au cours du premier trimestre de la grossesse (autour de 12 semaines d'aménorrhée). Elle permet de détecter une éventuelle grossesse multiple et de mesurer l'embryon, précisant ainsi l'âge de la grossesse.

60. Ces trois échographies de suivi d'une grossesse classique sont prises en charge par l'assurance maladie et remboursées par la sécurité sociale (70 % pour les deux premières, 100 % pour la troisième).

La deuxième est réalisée au cours du deuxième trimestre (autour de 22 semaines d'aménorrhée). Les organes sont suffisamment développés pour qu'un examen complet, organe par organe, puisse être réalisé. L'échographiste peut détecter d'éventuelles anomalies. Il prend des mesures du fœtus qui sont comparées aux normes et courbes de croissance de référence.

L'échographie du troisième trimestre (autour de 32 semaines d'aménorrhée) poursuit l'étude morphologique des différents organes, l'étude des mouvements respiratoires et la croissance. Elle permet aussi de préciser la présentation du fœtus et la localisation du placenta. Le sexe est clairement défini. Si un suivi plus approfondi est nécessaire devant la découverte d'un risque, une ou plusieurs échographies supplémentaires peuvent être nécessaires et seront prises en charge par la sécurité sociale.

Lorsqu'une anomalie est suspectée par l'échographie de dépistage, une échographie dite de diagnostic est demandée. En pratique, la femme est adressée à un centre pluridisciplinaire ou à un échographiste référent. L'objectif est d'infirmier ou de confirmer la réalité d'une pathologie. Le pronostic de l'anomalie décelée ne sera parfois établi que par d'autres tests diagnostiques ou par l'allure évolutive de l'imagerie

F. RÉGLEMENTATION DU TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE EN FRANCE

Ce traitement est autorisé chez les enfants :

- âgés de plus de 2 ans ;
- présentant une insuffisance rénale chronique avec une fonction rénale diminuée de 50 % par rapport à la normale ou dialysés ;
- présentant un retard de croissance ;
- n'ayant pas débuté leur puberté ou étant au début de la puberté.

Quelle que soit leur taille, les enfants transplantés ne peuvent recevoir le traitement.

La décision du traitement est prise par un médecin spécialiste hospitalier en accord avec les parents. La prescription est soumise au contrôle du Médecin Conseil de la Sécurité sociale.

La demande est faite par un spécialiste en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques. Elle doit être renouvelée au moins une fois par an par ce même médecin. Entre temps, un autre médecin peut renouveler l'ordonnance. En général, c'est le médecin qui a initié le traitement qui assure le suivi de l'enfant, à raison de deux consultations par an par moyenne. La décision de poursuivre le traitement dépend de l'observance, de la tolérance au traitement et du rattrapage statural.

La surveillance des taux d'hormone de croissance dans le sang est indiquée afin de vérifier d'une part, que les doses utilisées ne sont pas trop élevées et d'autre part, que les injections sont faites.

Le traitement est arrêté s'il paraît peu ou non efficace.

Le traitement est prescrit sur une ordonnance dite "ordonnance pour médicament d'exception", valable 6 mois à partir de la date de prescription. Avec cette ordonnance, la famille se procure l'hormone de croissance dans n'importe quelle pharmacie. Le pharmacien délivre le traitement pour une période de 1 mois. C'est un traitement cher, pris en charge à 100 % par la caisse de Sécurité sociale après accord.

G. FONCTION RÉNALE

La créatinine sanguine

La créatinine est un déchet non toxique provenant de la dégradation des muscles⁶¹; elle est éliminée par les reins dans les urines. La quantité de créatinine formée chaque jour, et par conséquent son taux dans le sang (appelé créatininémie) dépend de :

- sa production par la masse musculaire,
- son élimination par le rein.

La créatinine dans le sang est exprimée en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$) ou en milligrammes par litre (mg/l).

La créatininémie chez l'enfant

Le taux de créatinine augmente progressivement en raison du développement musculaire. Il atteint les valeurs analogues à celles de l'adulte à la fin de l'adolescence, lorsque la masse musculaire définitive est constituée.

61. La créatinine est plus élevée chez une personne très musclée.

Les taux considérés comme normaux sont : 20 à 40 $\mu\text{mol/l}$ avant 1 an, soit 2 à 4 mg/l ; 40 à 50 $\mu\text{mol/l}$ de 1 à 6 ans, soit 4 à 6 mg/l ; 50 à 60 $\mu\text{mol/l}$ de 6 à 16 ans, soit 5 à 7 mg/l.

La créatininémie chez l'adulte

Elle est variable d'un individu à l'autre. Les valeurs usuelles correspondant à des sujets d'âge moyen et de musculature « normale » sont : 60 à 120 $\mu\text{mol/l}$ (7 à 13 mg/l) chez l'homme et 50 à 100 $\mu\text{mol/l}$ (6 à 11 mg/l) chez la femme.

Fonction rénale et insuffisance rénale

La créatininémie augmente quand le travail d'épuration assuré par les reins devient moins bon, c'est-à-dire quand il y a une insuffisance rénale.

Évaluation de la fonction rénale

Mesurer la créatinine sanguine n'est pas suffisant pour apprécier la fonction rénale. Le débit de filtration glomérulaire » (DFG) est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Son évaluation est une étape indispensable de la prise en charge. Des recommandations pour son évaluation ont été proposées par les autorités de santé chez l'enfant et chez l'adulte.

Le débit de filtration glomérulaire est exprimé en millilitres par minute pour une surface corporelle de 1.73 m² (ml/min/1.73 m²) (ce qui veut dire qu'il est ramené à celui d'un sujet idéal de 1.73 m² de surface corporelle).

La mesure classique

La clairance de la créatinine permet d'estimer la filtration glomérulaire. Elle nécessite un recueil des urines de 24 heures. La principale cause d'erreur est liée aux recueils urinaires incomplets (en particulier chez l'enfant).

L'estimation de la fonction rénale

Pour éviter les erreurs liées au recueil urinaire, différentes formules d'estimation ont été établies tenant compte du taux de créatinine dans le sang et utilisant des coefficients pour pondérer la créatininémie. Les formules utilisées chez l'enfant sont différentes de celles utilisées chez l'adulte.

Chez l'enfant jusqu'à l'adolescence

La formule de Schwartz, couramment utilisée, prend en compte la taille de l'enfant et utilise un coefficient dépendant de l'âge et du sexe.

Au cours des premiers mois de la vie, le débit de filtration glomérulaire est très bas, puis il augmente rapidement : de 20 ml/min/1.73 m² à la naissance, il atteint une valeur comparable à celle de l'adulte (100-120 ml/min/1.73 m²) vers l'âge de 2 ans.

Chez l'adulte (plus de 18 ans)

Plusieurs formules ont été successivement utilisées :

- la formule de Cockcroft (qui estime la clairance de la créatinine) tient compte du sexe, de l'âge et du poids ; elle disparaît actuellement des recommandations des autorités de santé et est maintenant remplacée par la formule suivante ;
- la formule de l'étude américaine dite MDRD (ce qui signifie Modification of the Diet in Renal Disease) ;
- en 2009, la formule de l'étude CDK-EPI (ce qui signifie Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) a été proposée

Ces deux dernières formules estiment le débit de filtration glomérulaire et tiennent compte du sexe, de l'âge et l'origine (africaine ou non).

Classification d'une maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque la diminution progressive de la filtration rénale s'accompagne de l'accumulation de nombreux déchets produits par le fonctionnement normal de l'organisme. Certains sont facilement dosés comme l'urée, le potassium, le phosphore. Les autres fonctions des reins, comme la fabrication de l'érythropoïétine et des dérivés actifs de la vitamine D, sont également altérés, ce qui entraîne une anémie et des anomalies osseuses. Il existe aussi une résistance du squelette à l'hormone de croissance, responsable du retard de taille.

Les stades de gravité

Différents stades ont été établis par les autorités de santé internationales afin d'établir des plans d'action spécifique à chaque stade.

- Une maladie rénale peut être chronique, mais sans insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur ou égal à 90 ml/min/1.73 m².

- Une maladie rénale est chronique avec un DFGe légèrement diminué lorsque celui-ci est entre 60 et 89 ml/min/1.73 m².
- L'insuffisance rénale chronique est dite :
 - modérée lorsque le DFGe est entre 30 et 59 ml/min/1.73 m² ;
 - sévère lorsque le DFGe est entre 15 et 29 ml/min/1.73 m² ;
 - terminale lorsque le DFGe est inférieur à 15 ml/min/1.73 m².

Les taux de créatinine sanguine correspondant à une insuffisance rénale terminale sont d'environ : 400 µmol/l chez les nouveau-nés ; 500 µmol/l chez les enfants de moins de 20 kilogrammes ; 600 µmol/l chez les plus grands ; supérieure à 600-700 µmol/l chez l'adulte.

H. PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle reflète la pression exercée par le sang contre la paroi des artères.

Elle est exprimée par deux valeurs : la valeur la plus élevée correspond à la phase de contraction du cœur (appelée systole) qui envoie du sang dans les artères) et la valeur plus basse (appelée diastole) qui correspond à la phase de remplissage du cœur.

La pression artérielle varie normalement au cours des 24 heures : elle s'abaisse la nuit et s'élève selon les activités du jour ; l'effort et le stress la font augmenter, le repos la fait diminuer. C'est pourquoi il est important de la mesurer dans des conditions standardisées.

Elle est exprimée en millimètres de mercure ou en centimètres de mercure.

Comment la mesurer ?

En milieu médical ?

Plusieurs types de mesure sont possibles :

- la méthode auscultatoire, basée sur les bruits émis par l'artère ;
- la méthode oscillométrique⁶², mesurant les oscillations exercées sur la paroi des artères par la pression sanguine avec un appareil de mesure automatique.

62. Il existe de nombreux appareils automatiques dont la fiabilité peut varier. Certains sont très chers.

Quelle que soit la méthode, il est essentiel que la largeur et la longueur du brassard (appelé aussi manchette) soient adaptées à la taille du bras (en particulier les bras de petite taille de l'enfant).

Et la mesure en dehors du milieu médical ?

La mesure de la pression artérielle en dehors du milieu médical est très utile car, en multipliant le nombre de mesures, et en définissant le niveau tensionnel par la moyenne de l'ensemble des mesures réalisées, elle atténue l'importance des variations.

On peut avoir recours à :

- la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)⁶³ qui donne des informations complémentaires sur la variabilité (jour et nuit, repos/activités, émotions) ;
- l'automesure tensionnelle⁶⁴ à domicile plus acceptable dans la surveillance au long cours.

Ces 2 méthodes permettent d'éliminer l'effet « blouse blanche » ou « hypertension de consultation » (c'est-à-dire des chiffres tensionnels élevés en milieu médical et des chiffres normaux en dehors du milieu médical) et l'hypertension masquée (c'est-à-dire des chiffres tensionnels normaux en milieu médical contrastant avec une élévation tensionnelle en dehors du milieu médical).

Elles peuvent être utilisées à partir de 5 à 6 ans.

Chez les nouveau-nés et les petits enfants de moins de 3-4 ans

La mesure de la pression artérielle est techniquement difficile.

Il faut attendre que l'enfant soit calme (tétine, biberon,...).

Il faut disposer d'un appareil de mesure de la pression artérielle oscillométrique qui est le plus commode à utiliser. Ces appareils sont, du fait de leur coût élevé, habituellement non disponibles chez le pédiatre ou dans les consultations de protection maternelle infantile (PMI). C'est pourquoi, il est en règle nécessaire, pour les nourrissons, d'organiser la surveillance de la pression artérielle à l'hôpital ou dans le service de Pédiatrie le plus proche du domicile.

63. Le MAPA est un examen qui enregistre la pression artérielle sur une période de 24 heures. Un petit appareil portatif effectue des lectures de pression artérielle de façon régulière, soit toutes les 30 minutes pendant la journée et toutes les heures durant la nuit. Il est installé sur le bras du patient à l'aide d'un brassard, relié à un boîtier qui se porte en ceinture à la taille.

64. Elle nécessite un appareillage adapté et fiable. Pour comprendre la méthodologie et consulter la liste des appareils validés chez l'adulte, se connecter à www.automesure.com.

Chez l'enfant plus grand

La méthode de référence reste la mesure en milieu médical après quelques minutes de repos (en position assise ou semi-allongée) par méthode auscultatoire. Il est recommandé d'effectuer deux ou trois mesures et d'en faire la moyenne pour définir le niveau tensionnel. Mais il est de plus en plus fréquent d'utiliser en milieu médical des appareils de mesure oscillométrique. Un contrôle auscultatoire peut être souhaitable si les valeurs apparaissent limites ou élevées.

L'automesure à domicile peut être un bon moyen pour surveiller le traitement (mais avec un encadrement par l'équipe spécialisée pour éviter les excès). La MAPA paraît possible après 6 ans, réservée aux patients dont les valeurs de pression artérielle sont limites ou variables dans la journée.

Chez l'adulte

Les recommandations sont les mêmes que précédemment.

La mesure en dehors du milieu médical par MAPA ou par automesure à domicile est souhaitable chaque fois que possible.

Sachant qu'il existe des différences entre les différentes méthodes et les différents appareils, il est important d'utiliser la même méthode de mesure et le même appareil pour le suivi.

Comment sait-on que la pression artérielle est excessive ?

Chez l'enfant

On dispose en France, comme dans la plupart des pays, de courbes indiquant les valeurs normales en fonction du sexe, de l'âge de l'enfant et de la taille, et les valeurs à partir desquelles la pression est excessive⁶⁵.

65. Par exemple, la pression normale d'un garçon de 4 ans mesurant 100 centimètres ne dépasse pas 112/64 mm Hg.

Des chiffres entre 112/64 et 118/73 correspondent à une hypertension limite, des chiffres entre 118/73 et 128/83 à une hypertension modérée et des chiffres supérieurs à 128/83 une hypertension sévère. La tendance actuelle est de recommander des niveaux de pression artérielle modérés, a fortiori lorsqu'il existe une affection rénale. Ainsi le seuil d'« hypertension modérée » est retenu dès que la pression atteint 120/80 chez les adolescents.

Normalement, la pression artérielle est plus basse chez le petit enfant jusqu'à 4 ans que chez l'enfant plus grand et chez l'adulte.

Différents niveaux d'hypertension artérielle ont été définis : hypertension limite ou pré-hypertension, hypertension modérée, hypertension sévère.

Chez l'adulte

L'hypertension artérielle est définie par une élévation anormale et permanente de la pression artérielle au repos, confirmée au minimum par deux mesures par consultation au cours de 3 consultations successives à plusieurs semaines d'intervalle.

En milieu médical, elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mm Hg) et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg (soit 14/9 centimètres de mercure).

En dehors du milieu médical, elle est définie :

- pour la MAPA par une moyenne des valeurs du jour supérieure ou égale à 135 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mm Hg.
- pour l'automesure tensionnelle par une moyenne de l'ensemble des mesures supérieure ou égale à 135 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mm Hg.

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

Chez un patient hypertendu atteint de PKR, comme chez tout autre patient hypertendu, il y a plusieurs raisons de traiter l'hypertension artérielle :

- L'hypertension artérielle peut par elle-même accélérer la détérioration des reins, et donc la progression de l'insuffisance rénale.
- L'hypertension artérielle entraîne une augmentation du travail du muscle cardiaque au niveau du ventricule gauche, ce qui peut aboutir à une insuffisance cardiaque.
- Une hypertension artérielle sévère peut entraîner des complications cérébrales sévères (convulsions, hémorragie dans le cerveau).

Pour quelles raisons apparaît l'hypertension artérielle ?

L'augmentation de la pression artérielle est, pour partie, attribuée à la libération excessive de rénine. La rénine est une hormone fabriquée par le rein. L'activation en cascade du Système Rénine-Angiotensine-aldostérone favorise l'élévation de pression artérielle.

Le système rénine-angiotensine

La rénine est produite par le rein.

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, dans le rein et dans les vaisseaux de l'ensemble de l'organisme. Elle joue un rôle crucial dans :

- la rétention de sel (sodium) par les reins ;
- l'augmentation de la pression artérielle dans l'organisme ;
- l'augmentation de la pression dans les glomérules des reins ;
- la production de facteurs jouant un rôle dans l'inflammation et la fibrose dans les reins.

Toutes ces actions ont, à long terme, un effet néfaste qui est en partie contrebalancé par les nombreux médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine.

Les médicaments qui s'opposent au système rénine-angiotensine

Différents « bloqueurs » du système rénine-angiotensine abaissent la pression artérielle :

- les bêtabloquants, qui s'opposent à la libération de la rénine ;
- un inhibiteur de la rénine, qui s'oppose à l'action de la rénine libérée ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou IEC) qui bloquent l'action de l'enzyme de conversion ;
- les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI ou sartans), qui empêchent l'angiotensine II de se fixer à ses récepteurs.

I. LE LIQUIDE AMNIOTIQUE

C'est un liquide clair dans lequel baigne le fœtus pendant toute la grossesse.

Il a plusieurs rôles : il protège contre les infections et assure une température constante ; il forme une sorte de coussin, protégeant contre les chocs ; il permet les mouvements des membres ; il est nécessaire au bon développement des poumons. Il contient de l'eau, des déchets provenant de la digestion du fœtus et des cellules provenant de sa peau (ce qui permet l'étude des chromosomes après ponction ou amniocentèse). Il se renouvelle constamment.

Sa production et son élimination diffèrent avec le déroulement de la grossesse, ce qui signifie que non seulement du liquide est sécrété en permanence, mais également qu'il est absorbé en permanence pour être remplacé. Au début de la grossesse, la quantité de liquide amniotique est liée aux échanges qui ont lieu à travers la peau fœtale. Puis, la peau devient imperméable. A partir de 16 semaines de grossesse, une fraction relativement importante du liquide amniotique est produite par les reins fœtaux.

Lorsqu'une maladie rénale est susceptible de retentir sur la quantité de liquide amniotique, ce retentissement ne se révèle le plus souvent qu'au début du 2^{ème} trimestre lorsque l'imperméabilité de la peau fœtale restreint considérablement les échanges cutanés.

L'urine du fœtus constitue donc une part importante de ce liquide. La diminution de liquide amniotique (sans cause obstétricale) correspond à une insuffisance rénale sévère. La fonction rénale du fœtus peut être cependant être altérée alors que le volume de liquide est normal.

A l'échographie, il apparaît sous forme de plages noires qui entourent le fœtus. Son volume est apprécié et peut être quantifié à chaque échographie.

L'absence de liquide amniotique est appelée anamnios et sa diminution est appelée oligoamnios. La constitution d'un oligoamnios sévère ou d'un anamnios fait courir au fœtus le risque d'un mauvais développement des poumons ou hypoplasie pulmonaire, et ce d'autant plus que leur survenue est précoce dans la grossesse. Ils sont aussi responsables de malpositions des extrémités et des déformations faciales.

LEXIQUE

Abord vasculaire. Accès, créé chirurgicalement, à une région du corps où le sang peut être prélevé pour être mis en circulation dans le circuit d'hémodialyse. L'accès vasculaire peut être une fistule artério-veineuse ou un cathéter veineux central.

Acide aminé. Unité de base des protéines. Vingt acides aminés seulement permettent la construction de toutes les protéines. L'assemblage de chacun des acides aminés dans une protéine donnée est déterminé par la succession 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. L'augmentation de sa concentration dans le sang est appelée hyperuricémie.

Acidose. Situation anormale de l'organisme qui ne peut éliminer convenablement les déchets, sources d'un excès d'acide.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). C'est une grosse molécule, en forme de pelote microscopique, présente dans le noyau des cellules : l'ADN est l'un des constituants essentiels des chromosomes. L'ADN contient les informations génétiques présentes dans les cellules de tous les êtres vivants. Ces informations sont nécessaires à la survie des cellules et se transmettent à chaque génération. Quand les cellules se divisent, l'ADN se reproduit à l'identique, et chaque cellule reçoit l'intégralité de l'information génétique.

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, 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.

Age de la grossesse. Il peut être calculé de deux façons. 1° en semaines écoulées à partir du premier jour des dernières règles (c'est donc un jour fiable) qu'on appelle semaines d'aménorrhée (ce qui signifie absence de règles) ; 2° sur les semaines écoulées à partir de la fécondation supposée être vers le quatorzième jour des règles (c'est donc un jour théorique). Il y a par conséquent un décalage de deux semaines entre ces deux calculs ; une grossesse normale dure 39 semaines, ou 41 semaines d'aménorrhée. Pour les embryologistes, les semaines de grossesse se réfèrent toujours au moment de la fécondation, tandis

que les obstétriciens se basent sur la date des dernières règles et comptent en semaines d'aménorrhée.

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

Allèles. Différentes formes ou versions possibles d'un même gène. De nombreux allèles peuvent exister en même temps dans une population. Mais seulement deux peuvent exister en même temps chez un individu à ce site. 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. Par extension, sont aussi appelé allèles les variants du DNA à un site donné.

Alpha-fœtoprotéine. Protéine qui, comme son nom l'indique, est fabriquée chez le fœtus, en particulier par le foie et le tube digestif. Son taux dans le sang baisse rapidement à la naissance. Ce taux s'élève pendant une grossesse, par passage de la protéine de l'enfant dans le sang de sa mère. Le taux s'élève aussi en cas de cancer du foie.

Aménorrhée. Arrêt des règles.

Aminosides. Famille d'antibiotiques ayant la propriété de « tuer » certaines espèces de bactéries. Ils doivent être utilisés avec précautions dans l'insuffisance rénale, car ils sont toxiques pour le rein (on dit qu'ils sont néphrotoxiques).

Ammoniac. Produit de dégradation se formant dans le tube digestif lors de la digestion des aliments, et normalement converti dans le foie en urée. L'ammoniac est toxique pour la cellule nerveuse.

Amniocentèse (ou ponction amniotique). Acte médical visant à prélever une petite quantité de liquide amniotique (le liquide dans lequel baigne le fœtus) afin d'avoir des informations sur le fœtus, en particulier l'étude des chromosomes. Elle peut être pratiquée à partir de la 16e ou 17e semaine d'aménorrhée. Elle est prescrite lors d'une consultation spécialisée (art R 162-16-7 du Code de la Santé publique).

AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique). Molécule servant de messenger : elle transmet l'information entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. (L'autre principal messenger est l'ion calcium). Son rôle est particulièrement important dans la régulation des principales fonctions biologiques. La stimulation d'une protéine récepteur située sur la membrane cellulaire constitue un signal qui entraîne la formation d'AMP cyclique. Celle-ci active à son tour des protéines (protéines kinases) qui, à leur tour, agissent sur d'autres molécules. L'AMP cyclique est donc à l'origine d'une cascade de réactions répondant rapidement à un stimulus extérieur à la cellule.

Analgésiques. Médicaments destinés à supprimer la douleur.

Anamnios. Absence de liquide amniotique.

Anémie. Diminution du nombre de globules rouges (qu'on appelle aussi hématies). Les globules rouges transportent l'oxygène dans l'organisme ; si leur quantité dans le sang diminue, l'organisme n'est pas suffisamment alimenté en oxygène. L'anémie peut aussi être définie par la baisse de la concentration d'hémoglobine dans le sang.

Angiocholite. Infection des voies biliaires.

Angio-IRM. Imagerie par résonance magnétique associée à l'injection d'un produit de contraste permettant de voir les veines et les artères.

Angio-scan. Imagerie par scanner associé à l'injection intraveineuse d'un produit de contraste permettant de voir les veines et les artères.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Classe de médicaments qui réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation ; les termes « non stéroïdiens » sont utilisés pour les distinguer des médicaments « stéroïdiens », c'est-à-dire les corticoïdes.

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.

Apoptose (mort cellulaire programmée). Processus normal par lequel certaines cellules à un endroit précis, à un moment précis déclenchent leur destruction en réponse à un signal.

Apparentés de premier degré. Les parents, les frères et sœurs, et les enfants d'une personne.

Artère. Vaisseau sanguin conduisant le sang du cœur aux différents organes ou aux membres.

Asepsie. Ensemble de mesures (hygiène des mains, port de blouses, utilisation de matériel stérile, etc.) permettant d'empêcher une contamination par des agents infectieux.

Base. Produit chimique inverse d'un acide. Quatre bases différentes sont présentes dans l'ADN : 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. Produits chimiques. Dans l'organisme, ce sont éléments essentiels permettant de lutter contre les acides apportés quotidiennement par les aliments.

Bile. Liquide sécrété par le foie, stocké dans la vésicule biliaire, puis déversé dans l'intestin par les canaux hépatique, puis cholédoque. La bile participe à la digestion des graisses en se combinant avec elles.

Biopsie. Prélèvement sur un sujet vivant d'un fragment de tissu en vue d'une étude. Son interprétation est faite par un anatomopathologiste.

Biopsie hépatique transjugulaire. Prélèvement d'un fragment de foie en passant par la veine jugulaire (une veine du cou) ; cette technique est utilisée lorsqu'un trouble de la coagulation contre-indique la biopsie hépatique par voie transpariétale.

Biopsie hépatique transpariétale. Prélèvement d'un fragment de foie effectué en piquant le foie à travers la peau.

Bras (des chromosomes). Les chromosomes peuvent prendre un aspect caractéristique en forme de X avec deux bras courts et deux bras longs. Les gènes sont localisés soit sur le bras court, soit sur le bras long d'un chromosome.

Calcium. Élément chimique. Il est apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement des cellules : rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os ; contrôle du rythme cardiaque, de la contraction et la relaxation musculaires (par exemple, la couche musculaire de la paroi des artères). Les taux sanguins (ou calcémie) sont essentiellement réglés par les glandes parathyroïdes.

Canal ionique. Sorte de tunnel traversant la membrane cellulaire. En fait, ce sont de grosses protéines qui se composent de plusieurs sous-unités. Sous l'effet d'un stimulus, l'agencement des sous-unités change : un tunnel s'ouvre sur toute la longueur. Les canaux ioniques permettent les échanges d'ions (principalement les ions sodium, potassium, calcium, chlorures) entre l'extérieur de la cellule et l'intérieur de la cellule. Ils sont généralement sélectifs permettant à un seul type d'ions de passer (le calcium, par exemple). C'est un processus essentiel dans le fonctionnement cellulaire.

Canaux biliaires. Canaux microscopiques, recueillant la bile fabriquée par les cellules du foie et communiquant avec les plus gros canaux biliaires qui drainent le foie.

Canaux potentiels dépendants (ou canaux voltage dépendants). Protéines situées sur la membrane des cellules ayant la propriété de devenir perméables à certains ions selon l'état électrique de part et d'autre de cette membrane.

Capillaires sanguins. Fins vaisseaux sanguins.

Caryotype. Examen des chromosomes au microscope effectué dans le but de déceler une anomalie de leur nombre ou de leur aspect.

Cathéter. Tube souple introduit à travers la peau à l'intérieur d'un vaisseau sanguin ou d'une cavité (comme la cavité péritonéale) dans le but de prélever ou d'injecter un liquide.

Cathéter veineux central. Tube souple placé dans une veine facilement accessible (le plus souvent une veine du cou) et poussé jusqu'au cœur. Il est créé lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une fistule artério-veineuse, lorsqu'on n'a pas le temps d'attendre qu'elle se développe, lorsque l'enfant est trop petit (nourrisson de moins de 10 kilogrammes) ou lorsque les veines du bras sont en mauvais état.

Cavité péritonéale. Espace virtuel entre les deux feuillets du péritoine, situé entre la paroi de l'abdomen et les organes.

Cellule. Unité de base de tous les organismes vivants. Chez l'être 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 susceptibles de donner les cellules reproductrices ou gamètes (ovules, spermatozoïdes) intervenant dans la fécondation.

Cellules somatiques. Ensemble des cellules qui, contrairement aux cellules germinales, ne seront pas à l'origine des cellules reproductrices (ou gamètes).

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.

Cholangiocarcinome. Tumeur hépatique maligne développée à partir des cellules épithéliales bordant les canaux biliaires. Elle est révélée par des douleurs abdominales, une masse abdominale, un ictère. L'imagerie des voies biliaires peut parfois permettre le diagnostic. Celui-ci est affirmé après l'étude histologique d'un fragment de foie prélevé par biopsie.

Cholangiocytes. Cellules épithéliales bordant les canaux biliaires.

Cholangio-IRM. Imagerie par IRM dédiée à l'étude des voies biliaires. Examen non invasif, n'utilisant pas les rayons X et ne nécessitant pas de produit de contraste.

Cholangite. Infection de la bile et des voies biliaires.

Cholestase. Diminution ou arrêt du flux biliaire du foie vers l'intestin.

Cholestérol. Variété de matières grasses indispensable au fonctionnement des cellules. Il a deux origines : une partie est naturellement produite par l'organisme et une autre est apportée par l'alimentation. L'excès de cholestérol dans le sang est un facteur de risque de troubles cardiaques.

Choriocentèse. Acte médical visant à prélever des cellules des villosités chorales (le futur placenta) afin de vérifier les chromosomes de l'enfant à naître ou de faire une étude moléculaire du gène impliqué. Il est effectué vers la 10 ou 11^{ème} semaine d'aménorrhée. Elle est prescrite lors d'une consultation spécialisée (art R 162-16-7 du Code de la Santé publique).

Chromosomes. Supports du matériel héréditaire, constitués d'une molécule d'ADN et de protéines. Ils sont présents dans le noyau des cellules et visibles sous forme de filaments lorsque la cellule se divise. Le nombre de chromosomes varie selon les espèces : 46 chez l'humain.

Cil primaire. Antenne présente à la surface de la plupart des cellules de l'organisme comme 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 la polykystose rénale autosomique dominante), la fibrocystine (impliquée dans la polykystose rénale autosomique récessive), la néphrocystine (impliquée dans la néphronophytose). Des anomalies de ces protéines peuvent perturber la transmission des signaux, entraînant des anomalies du développement des différents tissus.

Circulation générale du sang. Le sang suit un double trajet dans l'organisme :
- La circulation pulmonaire permet l'oxygénation du sang dans les poumons. Le sang quitte la partie droite du cœur par l'artère pulmonaire, passe dans les capillaires sanguins des poumons, puis retourne dans la partie gauche du cœur par les veines pulmonaires.
- La circulation générale permet l'oxygénation de tous les organes du corps. Le sang quitte la partie gauche du cœur par l'artère aorte, passe dans les capillaires sanguins des différents organes, puis retourne dans la partie droite du cœur par les veines caves.

Cirrhose. Maladie chronique, irréversible du foie, conséquence d'agressions prolongées (alcool, virus, etc.). Sa définition est histologique. L'atteinte du foie est diffuse et caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture lobulaire normale et par la formation de

nodules. Il en résulte trois conséquences : - insuffisance hépatocellulaire ; - hypertension portale, résultant dans la formations de varices œsophagiennes à l'origine d'hémorragies digestives ; - état précancéreux : le développement d'un carcinome hépatocellulaire sur le foie remanié par la cirrhose est fréquent.

Clairance. Volume d'une solution (le sang) totalement débarrassé d'une substance (la créatinine par exemple) par unité de temps.

Code génétique. Ensemble des règles de correspondance permettant la traduction des messages présents dans le génome (on dit qu'ils sont codés) en protéines ayant des fonctions bien précises dans l'organisme. A chaque groupe de trois bases consécutives de l'ADN correspond un acide aminé donné et un seul. Le code génétique est universel.

Cœlio-chirurgie. Technique chirurgicale remplaçant la chirurgie à « ventre ouvert ». Elle combine l'introduction dans la cavité abdominale par de petites incisions d'un système optique et de fins instruments permettant d'effectuer l'acte chirurgical.

Corticoïdes. Médicaments principalement utilisés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Créatinine. Substance provenant en grand partie 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.

C-réactive protéine (CRP). Protéine dont le taux augmente en cas d'infection. Sa mesure est utilisée dans la détection et la surveillance de l'évolution des infections.

Cross match. Test mettant en présence les lymphocytes (une variété de globules blancs jouant un rôle essentiel dans la défense de l'organisme) du donneur (celui qui va donner un organe) et le sérum du receveur (celui qui recevra cet organe). Le test doit être réalisé avant la transplantation. 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.

Cyanose. Coloration bleutée des lèvres, des lobes des oreilles, des ongles due à la diminution de la quantité d'oxygène dans les tissus.

Cystite. Inflammation de la vessie, le plus souvent d'origine infectieuse.

Cytomégalo virus. Virus responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues dans la population générale, mais sévères chez un patient recevant un traitement immunosuppresseur.

Débit de filtration glomérulaire (DFG). Débit de formation de l'urine primitive dans les glomérules. C'est le reflet de la quantité de néphrons actifs et donc de la fonction rénale. Son estimation se fait à l'aide de formules établies à partir du taux de créatinine dans le sang et différentes chez l'adulte et chez l'enfant.

Délétères. Nuisibles.

Détresse respiratoire. Association d'anomalies de la fréquence respiratoire, qui est trop rapide ou trop lente, ou même marquée par des pauses respiratoires avec cyanose. Ses causes sont multiples. Elle impose un traitement d'urgence.

Dialyse. Épuration extrarénale du sang, en cas de dysfonctionnement des reins. Elle permet d'éliminer les déchets toxiques et l'eau en excès qui s'accumulent dans le 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 d'épuration extrarénale reposant sur des échanges à travers le péritoine (la fine membrane richement vascularisée, composée de deux feuillets, qui tapisse la cavité abdominale et les différents organes situés à l'intérieur de l'abdomen). Elle nécessite : 1. un cathéter (un tube souple) de dialyse inséré chirurgicalement (sous anesthésie générale) dans l'abdomen, le plus souvent 15 jours avant le début de la dialyse. 2. Un liquide stérile, le dialysat, dont la composition physico-chimique est spécialement conçue pour la dialyse. 3. Un système de connexion permettant d'assurer les échanges de façon aseptique.

Cette méthode nécessite de remplir la cavité péritonéale, située entre les deux feuillets du péritoine, avec une quantité définie de liquide et d'attendre que ce liquide se soit chargé des toxines, des déchets du métabolisme et d'eau présents dans le plasma et dont l'organisme doit se débarrasser. L'échange se faisant grâce à la perméabilité du péritoine, le dialysat va « capter » les éléments à éliminer (urée, créatinine, électrolytes que le rein n'élimine plus) présents dans le plasma sanguin ainsi que le surplus d'eau. Le liquide sera ensuite évacué après un temps de contact déterminé. Un cycle est fait d'une période de remplissage à laquelle fait suite une période d'échanges (aussi appelée stase). La troisième période correspond au drainage, on parle parfois de vidange. La répétition cyclique de cette procédure permet, au terme d'une journée, d'éliminer une quantité non négligeable de déchets et d'eau. La réalisation de ces cycles n'est pas douloureuse. Les échanges peuvent être réalisés de deux manières : les changements de dialysat étant effectués manuellement ou par une machine qui remplit et draine automatiquement la solution de dialyse. La dialyse péritonéale automatisée permet les échanges pendant la nuit, d'où une

liberté pendant la journée. Sa durée d'utilisation est limitée par l'altération progressive des propriétés du péritoine.

La dialyse péritonéale est moins utilisée que l'hémodialyse en France (10 % des patients). Elle est moins coûteuse. Elle permet un traitement à domicile ainsi que dans les unités de soins de longue durée et les maisons de retraite. Elle peut être réalisée totalement par la personne elle-même, à condition qu'elle reçoive une formation ou effectuée par une tierce personne (un conjoint ou un parent) ayant aussi bénéficié de la formation.

Diaphragme. Muscle respiratoire qui sépare le thorax en haut de l'abdomen en bas. Il joue un rôle essentiel dans la respiration en participant activement à l'inspiration.

Diurèse. Elimination par les urines de l'eau et des déchets.

Diurétiques. Médicaments qui augmentent l'élimination d'eau et de sel par les urines.

Donneur. Personne qui « donne » du sang, ou un tissu ou un organe en vue d'une greffe.

Doppler. Technique d'imagerie non invasive utilisant les ultrasons et permettant d'étudier la circulation du sang dans les artères et les veines. Elle n'utilise pas de rayons X. Il est le plus souvent couplé à l'échographie.

Echogène. Qui renvoie tout ou partie des ultrasons utilisés au cours de l'échographie sous forme d'un écho. Anéchogène signifie ne renvoyant aucun écho et hyperéchogène renvoyant un écho fort.

Echogénicité. Plus ou moins grande aptitude des tissus et liquides composant l'organisme à renvoyer les ultrasons. Tissus et liquides ont des propriétés acoustiques différentes qui expliquent l'intensité variable de l'écho réfléchi en fonction du milieu traversé par les ultrasons. Ces différences se traduisent sur l'image par des niveaux de gris allant du noir (ne renvoyant aucun écho ou anéchogène) au blanc (renvoyant un écho fort ou hyperéchogène). Les liquides (comme l'urine), laissant traverser les ultrasons, sont anéchogènes et noirs sur l'écran.

Echographie. Technique d'imagerie médicale non invasive reposant sur l'émission d'ultrasons par une sonde. Cette sonde est déplacée sur la peau et émet des ondes sonores qui se propagent dans les différents tissus. 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 d'ordinateur. L'échographie est simple, indolore, peu coûteuse, sans danger et permet d'obtenir un résultat immédiat. Elle permet l'exploration des vaisseaux sanguins et des organes (rein, foie, cœur,...). Elle

est utilisée sans danger pendant la grossesse. La fréquence des ultrasons peut être modulée. L'échographie de haute résolution utilise des sondes dont la fréquence est supérieure à celle de l'échographie conventionnelle. Elle améliore considérablement l'image.

Education thérapeutique. Ensemble de pratiques visant à permettre au patient d'acquérir des compétences, afin de pouvoir prendre en charge au mieux et 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 par exemple le régime alimentaire en insuffisance rénale, ou l'hémodialyse, ou la greffe, ou le traitement immunosuppresseur après greffe.

Embryon. Nom donné à un organisme pendant les premiers stades de son développement. Chez l'être humain, ce stade dure les huit premières semaines de la grossesse, soit dix semaines d'aménorrhée. Au delà et jusqu'au terme de la grossesse, on parle de fœtus.

Endoscopie. Méthode d'exploration ou d'imagerie permettant de visualiser l'intérieur de conduits ou de cavités (par exemple les bronches, l'œsophage, le colon, la vessie, etc.) à l'aide de tube optique. Elle peut être utilisée pour établir un diagnostic ou pour traiter une maladie.

Enzyme. Protéine dont la fonction est de faciliter et accélérer les réactions biochimiques dans la cellule.

Épuration extrarénale. Méthodes utilisées pour remplacer le travail d'un rein défaillant en filtrant le sang au travers de membranes, soit naturelles (comme le péritoine utilisé dans la dialyse péritonéale), soit artificielles (utilisées dans l'hémodialyse).

Espaces portes. Carrefours des lobules du foie où circulent veine, artère et canal biliaire.

Erythropoïétine (EPO). Hormone, fabriquée par les reins, qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse. Le défaut de fabrication de l'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale. L'EPO synthétique ou EPO recombinante humaine, fabriquée par génie génétique, permet de traiter l'anémie.

Examen cyto bactériologique des urines) (ECBU). Examen permettant d'étudier et compter 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. Union de deux cellules reproductrices de sexe opposé (spermatozoïde et ovule).

Fécondation in vitro (FIV). Technique de procréation médicalement assistée qui consiste à réaliser au laboratoire la fécondation. Les embryons obtenus sont replacés dans l'utérus.

Fer. Élément indispensable à la formation de l'hémoglobine. Il permet le transport de l'oxygène dans l'organisme. Un déficit en fer est une cause fréquente d'aggravation de l'anémie.

Ferritine. Protéine transportant et stockant le fer.

Fibroscan (ou mesure de la fibrose hépatique). Technique dont le principe repose sur la création d'une petite vibration à la surface de la peau qui va se propager jusqu'à dans le foie. À l'aide d'une sonde à ultrasons, la vitesse de déplacement de cette mini-onde est mesurée. Plus cette vibration se déplace rapidement, plus le foie est dur, plus la fibrose est importante. La mesure est non invasive et totalement indolore. Elle permet le dépistage et le suivi de la fibrose.

Fibroscopie œsogastrique. Technique d'étude de la paroi interne (qu'on appelle la muqueuse) de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum à l'aide d'un tube souple muni d'un appareil optique et introduit par la bouche.

Fibrose. Remplacement du tissu normal par des constituants (surtout des fibres) ayant perdu les propriétés d'un tissu sain.

Fistule artério-veineuse. Communication directe entre une artère et une veine superficielle, le plus souvent au niveau de l'avant-bras sur le bras non dominant (le bras gauche chez un patient droitier). Elle doit être créée chirurgicalement plusieurs mois avant son utilisation. La veine se distend progressivement pour permettre d'obtenir un débit suffisant de sang pour l'hémodialyse et devenir facilement accessible aux ponctions.

Fœtopathologiste. Anatomopathologiste spécialisé dans la recherche des anomalies survenues lors du développement de l'embryon ou du fœtus. Si une interruption de la grossesse est pratiquée ou si le décès du fœtus survient spontanément, la fœtopathologie peut confirmer ou apporter des éléments complémentaires de diagnostic et faire progresser les connaissances sur la pathologie identifiée.

Fœtus. Stade de développement d'un organisme, qui succède à l'embryon. Chez l'humain, ce stade dure de la huitième semaine de la grossesse jusqu'à la naissance.

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

Gamma-glutamyl-transpeptidases (Gamma GT). Enzymes provenant de différents organes dont le foie. Leur augmentation s'observe dans de nombreuses maladies du foie.

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, l'hormone de croissance par exemple).

Génome. Ensemble complet du matériel génétique d'un organisme.

Globules blancs (ou leucocytes). Cellules du sang formées dans la moelle osseuse. Il existe plusieurs classes de globules blancs. Ils jouent un rôle dans la lutte contre les infections

Globules rouges (ou hématies). Formés dans la moelle osseuse, ils contiennent une protéine, l'hémoglobine qui permet aux globules rouges de transporter l'oxygène. Les vieux globules rouges sont détruits ; leur durée de vie est de 120 jours.

Glucose. Source d'énergie pour tous les organes, notamment le cerveau. Le taux sanguin (ou glycémie) est régulé par plusieurs hormones, dont l'insuline.

Glomérule. Minuscule peloton de vaisseaux sanguins qui filtrent le sang dans le rein.

Greffe. Remplacement, au moyen d'un acte chirurgical, d'un élément du corps humain qui ne fonctionne plus par un élément du corps humain qui fonctionne correctement.

Greffon. Élément du corps humain qui doit être ou est greffé : un organe, un tissu ou encore des cellules.

Hématémèse. Vomissement de sang venant du tube digestif.

Hémoculture. Prélèvement de sang, effectuer dans des conditions rigoureuses permettant de mettre en évidence la présence de germes infectieux et de réaliser un antibiogramme pouvant orienter le médecin dans le traitement antibiotique.

Hémodialyse. Technique d'épuration extrarénale reposant sur des échanges entre le sang et un liquide au travers d'une membrane artificielle semi-perméable ; cette membrane, séparant le compartiment sanguin du compartiment de liquide de dialyse offre une surface d'échanges importante (cette partie du système est le dialyseur ou rein artificiel). Le sang du patient est transporté jusqu'au dialyseur, puis après épuration, lui est restitué. La technique nécessite : 1. Un circuit permettant la circulation sanguine extracorporelle (en dehors du corps), à usage unique. 2. Un système comprenant un générateur d'hémodialyse (une machine) qui permet la réalisation et le contrôle de la circulation extracorporelle, ainsi que la fabrication du liquide de dialyse, le contrôle des échanges et un dialyseur (stérile, jetable) permettant la réalisation des échanges. 3. Une installation de traitement de l'eau à partir de l'eau du

réseau public (pour éliminer bactéries, toxines, métaux toxiques...). 4. Un abord vasculaire qui peut être soit une fistule artério-veineuse, soit une prothèse (goretex) faisant un pont entre une artère et la veine, soit un cathéter dans une veine dite centrale (veine jugulaire interne au cou ou veine fémorale). L'hémodialyse peut être efficace pendant de longues durées (jusqu'à 20 ans et plus).

Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent de quatre à six heures. D'autres modalités de durée peuvent être proposées. Chez l'adulte, elle peut être effectuée soit dans des structures appropriées : - centre d'hémodialyse (hospitalier ou privé) avec présence médicale constante, - unité de dialyse médicalisée avec présence médicale intermittente, - unité d'autodialyse assistée par un infirmier ou simple sans présence médicale), soit au domicile ou au lieu de résidence (unité des soins de longue durée ou maison de retraite) avec l'aide d'une personne formée à la technique. Le centre d'hémodialyse pour enfants (de la naissance à l'âge de 18 ans) doit être intégré dans une structure hospitalière dans laquelle il est possible d'hospitaliser l'enfant en service de pédiatrie en cas de nécessité. Il s'agit le plus souvent de centre hospitalier universitaire (CHU).

C'est la technique de dialyse la plus utilisée en France (90 % des patients). Elle est plus coûteuse que la dialyse péritonéale.

Hémoglobine. Protéine présente à l'intérieur des globules rouges. Elle transporte l'oxygène dans les organes. L'hémoglobine est riche en fer. Le manque d'hémoglobine a pour conséquence de faire 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, se transmettant 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, se transmettant par voie sexuelle ou sanguine. C'est une maladie sévère qui peut évoluer en infection chronique. Il n'existe pas de vaccin.

Hépatomégalie. Augmentation du volume du foie. Ses causes sont multiples.

Hétérozygote. Se dit d'un individu possédant deux allèles différents sur un locus donné de deux chromosomes homologues. Contraire d'homozygote.

Homozygote. Se dit d'un individu possédant deux allèles identiques sur un locus donné de deux chromosomes homologues. Contraire d'hétérozygote.

Hormone. Molécule produite par un organe spécialisé et qui, transportée par le sang, va agir sur un organe ou un tissu situé à distance pour déclencher des actions particulières.

Hormone de croissance. Hormone sécrétée par une glande, l'hypophyse (située près du cerveau) et dont le rôle est de stimuler la croissance. Elle peut être fabriquée par génie génétique et prescrite en injections pour traiter les retards de croissance.

Hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH). Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes (situées au niveau du cou). Son effet est de diminuer l'élimination du calcium dans les urines et d'augmenter l'élimination de phosphore. Dans l'insuffisance rénale chronique, les glandes parathyroïdes sécrètent 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). Se dit de reins qui renvoient plus fortement l'onde d'ultrasons envoyée par l'appareil ; les reins apparaissent « blancs », plus brillants sur l'écran d'échographie.

Hypertension artérielle pulmonaire. Groupe de maladies caractérisées par l'élévation anormale de la pression sanguine dans les artères pulmonaires. Elle peut entraîner l'insuffisance de la partie droite du cœur.

Hypoplasie pulmonaire. Anomalie dans la mise en place des structures pulmonaires pendant la grossesse, aboutissant à une réduction du nombre des bronches. Le développement des poumons est complexe, commence vers 4 à 7 semaines de grossesse et se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans. La croissance insuffisante des poumons sera responsable d'un défaut d'adaptation de la fonction pulmonaire à la naissance, c'est-à-dire responsable d'une détresse respiratoire. L'hypoplasie pulmonaire peut être provoquée par de multiples événements et en particulier à une réduction importante de la quantité de liquide amniotique, voire son absence.

Imagerie par résonance magnétique (IRM). 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. C'est un examen non invasif et il n'y a pas d'exposition à des rayons X. Elle permet l'observation précise de nombreux organes.

Immunosuppresseurs. Médicaments capables de diminuer ou de supprimer les réponses naturelles du système immunitaire. Ils sont utilisés après une transplantation afin d'éviter un rejet d'organe. Ils sont également utilisés 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 de la fonction rénale. La diminution de la filtration rénale s'accompagne de l'accumulation de nombreux déchets produits par le fonctionnement normal de l'organisme. Certains sont facilement dosés comme l'urée, le potassium, le phosphore. Les autres fonctions des reins, comme la fabrication de l'érythropoïétine et des dérivés actifs de la vitamine D, sont altérées, ce qui entraîne une anémie et des anomalies osseuses. Il existe aussi une résistance du squelette à l'hormone de croissance, responsable du retard de taille.

Insuffisance rénale terminale. Perte irréversible de la fonction rénale nécessitant le recours à un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation), car le rein ne fait plus face aux besoins de l'organisme.

Ion calcium (Ca²⁺). Sert de messager : il transmet l'information entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. (l'autre principal messager est l'AMP cyclique). L'ion calcium joue un rôle majeur dans la signalisation cellulaire, responsable de la régulation d'un nombre important de réponses cellulaires très diverses : croissance et la prolifération cellulaire, et phénomènes d'apoptose et de mort cellulaire. Sa dérégulation est impliquée dans de nombreuses pathologies. Il existe deux sources de calcium permettant une augmentation : la libération des réserves calciques intracellulaires et une entrée de calcium depuis le milieu extracellulaire.

Kystes. « Poches » anormales dans l'organisme qui peuvent contenir des liquides ou des matières solides.

Laparoscopie (ou coelioscopie). Technique chirurgicale remplaçant la chirurgie « à ventre ouvert » et réalisée grâce à de fins instruments et une caméra, permettant une vidéo-assistance, introduits dans la cavité abdominale par de petites incisions.

Leucocytes. Globules blancs du sang. Il y a plusieurs types de leucocytes, tous impliqués dans les mécanismes de défense.

Ligature élastique des varices. Technique consistant à étrangler la varice par un anneau élastique qui va aboutir à sa nécrose puis à son aplatissement. L'élastique est éliminé dans les selles quelques jours après.

Marqueur génétique. Séquence d'ADN employée pour identifier un emplacement particulier sur un chromosomes particulier.

Méléna. Evacuation de sang par l'anus, mélangé ou non aux selles.

Métabolisme. Ensemble de toutes les transformations chimiques se déroulant dans une cellule ou un organisme.

Moelle osseuse. Tissu situé au centre des os et produisant les différentes cellules du sang : les globules rouges (qu'on appelle aussi hématies), les globules blancs (qu'on appelle aussi leucocytes) et les plaquettes.

Mutations. Modifications accidentelles de la séquence des nucléotides de l'ADN. Les mutations peuvent être répertoriées en fonction des conséquences qu'elles entraînent au niveau des protéines synthétisées, suivant leur nature, leur localisation dans le gène et le rôle des gènes.

Mutations germinales. Mutations qui atteignent les cellules reproductrices ; elles ont des conséquences pour l'individu chez qui elles se produisent et elles sont transmises à la descendance.

Mutations somatiques. Mutations qui atteignent les cellules non reproductrices ; elles n'ont de conséquences que pour l'individu chez lequel elles se produisent et ne sont pas transmises à sa descendance.

Neonatologistes. Pédiatres spécialistes des nouveau-nés.

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

Next generation sequencing ou Séquençage de nouvelle génération. Nouvelle technologie permettant un séquençage à très haut débit (plusieurs millions de bases d'ADN, en quelques jours) et à coût moindre.

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 azotée. Les phosphates et le sucres sont toujours les mêmes ; le nucléotide est par conséquent déterminé par la base azotée qui le constitue. Il existe quatre nucléotides différents correspondant aux quatre bases : adénine, thymine, cytosine, guanine. Sur le double brin d'ADN, les nucléotides s'associent de manière complémentaire : adénine avec thymine, cytosine avec guanine.

Numération formule sanguine (NFS). Examen du sang permettant de compter les cellules sanguines (globules rouges ou hématies, globules blancs ou leucocytes, plaquettes) ainsi que la répartition des globules blancs (polynucléaires, lymphocytes, monocytes).

Nutrition entérale. Méthode remplaçant l'alimentation normale par la bouche par l'introduction d'aliments directement dans le tube digestif à l'aide d'une sonde. Plusieurs possibilités existent : - la sonde est introduite dans une narine et poussée dans l'œsophage, puis dans l'estomac ; - la sonde est introduite

directement dans l'estomac par l'intermédiaire d'un petit orifice créé dans la paroi de l'abdomen.

Observance. Respect des prescriptions médicamenteuses, hygiéniques et diététiques.

Oligoamnios. Faible quantité de liquide amniotique.

Ostéodystrophie. Remaniements anormaux des os responsables de douleurs, voire de déformations osseuses.

Ovule. Cellule sexuelle (ou gamète) produite par les femelles et possédant la capacité d'être fécondée par le spermatozoïde.

Oxymétrie de pouls ou saturation en oxygène. Méthode de mesure non invasive de la « saturation en oxygène de l'hémoglobine » au niveau des capillaires sanguins. Un capteur (fixé à l'extrémité des doigts ou des orteils, ou sur la plante ou dos des pieds, ou sur le lobe de l'oreille) mesure l'absorption lumineuse de l'hémoglobine présente dans les globules rouges. Chaque molécule d'hémoglobine porte quatre atomes de fer qui peuvent chacun se lier à une molécule d'oxygène. Lorsque l'oxygène se lie au fer, le globule rouge se charge en oxygène et prend une couleur rouge vif. Lorsque l'oxygène est distribué aux tissus, le globule rouge est quasi déchargé en oxygène. Le principe de fonctionnement des appareils de mesure repose sur l'émission de deux lumières (rouge et infrarouge) et de la mesure de leur absorption par le sang : l'hémoglobine oxygénée absorbe plus de lumière infrarouge et laisse passer plus de lumière rouge ; l'hémoglobine désoxygénée absorbe plus de lumière rouge et laisse passer plus de lumière infrarouge.

Palpables. Perçus avec les mains. Normalement, les reins, organes profonds, ne sont pas palpables.

Palliatif. Qui agit sur les symptômes et non sur la cause.

Pancréatite. Inflammation du pancréas.

Parathormone (PTH). Voir hormone parathyroïdienne.

Péritoine. Fine membrane semi-perméable d'une surface de 2 m² environ, composée de deux feuillets : un feuillet tapissant la face interne des parois (abdomen, petit bassin, diaphragme) et un feuillet entourant les organes. L'afflux sanguin y est très important du fait du grand nombre de vaisseaux sanguins. Entre les deux feuillets, se loge un espace virtuel, la cavité péritonéale.

Phosphatases alcalines. Enzymes produites par le foie et éliminées par la bile. Elles sont indispensables à la fabrication du tissu osseux. Leur augmentation dans le sang peut avoir différentes causes dont une obstruction à l'élimination de la bile.

Phosphore. Élément chimique apporté par l'alimentation et indispensable

au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os.

Placenta. Organe reliant l'embryon, puis le fœtus, à l'utérus de la mère, et permettant les échanges entre eux.

Plaquettes. Éléments du sang formés dans la moelle osseuse. Elles interviennent dans la coagulation du sang.

Polynucléaires neutrophiles. Classe de globules blancs responsables de la défense contre les infections.

Potassium. Élément chimique apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cœur, l'excitabilité des cellules nerveuses et la contraction des muscles. L'excès dans le sang (ou hyperkaliémie) est normalement éliminé par les reins.

Préclampsie. Hypertension artérielle, parfois sévère, apparaissant dans la seconde moitié de la grossesse, s'associant à des œdèmes, une protéinurie et imposant un traitement d'urgence antihypertenseur en milieu hospitalier.

Préemptive (greffe rénale). Terme utilisé pour qualifier une greffe rénale réalisée avant le recours à la dialyse.

Procréation médicalement assistée. Ensemble de pratiques cliniques et biologiques au niveau desquelles la médecine intervient plus ou moins directement dans la procréation en dehors du « processus naturel ».

Projet thérapeutique. Projet visant à définir une attitude de traitement et de soins adaptés à chaque patient hospitalisé ou non hospitalisé. Ce projet, consigné sur un document spécifique dans le dossier du patient, permet la cohérence et la continuité des soins. Il s'appuie sur un partenariat entre l'équipe hospitalières et l'équipe assurant le suivi.

Prolifération cellulaire. Multiplication rapide et abondante des cellules.

Procalcitonine. Hormone, sécrétée normalement par la thyroïde (une glande située dans le cou). Son taux dans le sang augmente rapidement en cas d'infection par des bactéries, alors qu'il reste normal s'il s'agit d'une infection par des virus. Le taux est proportionnel à la gravité de l'infection.

Protéines. Molécules complexes et variées (peut-être 100.000 différentes dans l'organisme humain). Chacune est composée d'une chaîne d'acides aminés (des dizaines, voire des centaines) formée à partir d'un répertoire de seulement vingt acides aminés. La chaîne se replie sur elle-même. Les protéines 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. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Protéines alimentaires. Protéines présentes dans de nombreux aliments d'origine animale (viande, poissons, fromages et œufs) ou d'origine végétale (céréales comme le blé, riz, maïs, légumineuses comme le soja, les lentilles, noix et graines). Elles fournissent des déchets comme l'urée et le phosphore normalement éliminés dans les urines

Protéinurie. Présence de protéines dans l'urine en quantité supérieure à la normale.

Prothèse. Dispositif artificiel.

Protides sanguins. Protéines présentes dans le sang : l'albumine (prédominante) et les globulines.

Pyélonéphrite aiguë. Infection et inflammation (habituellement due à des bactéries) de la partie haute de l'appareil urinaire (le bassin et le rein).

Radiologues interventionnels. Radiologues utilisant différentes techniques d'imagerie dans le but de soigner et non plus seulement de porter un diagnostic. La radiologie interventionnelle représente une alternative aux traitements chirurgicaux.

Récepteur. Protéine généralement située à la surface d'une cellule et dont le rôle est de recevoir un message spécifique émis par une autre cellule, puis de convertir ce message en un signal. Ce signal a des effets moléculaires variés et peut entraîner des changements de la cellule. On connaît de nombreux récepteurs par cellule, de natures différentes, adaptées aux messages qu'ils reçoivent. On peut comparer un récepteur à une serrure et les substances qui agissent par leur intermédiaire à des clés.

Récepteur V2 de la vasopressine. La vasopressine est une hormone produite dans le cerveau. Son rôle principal est de diminuer le volume des urines par réabsorption de l'eau au niveau du rein. Elle exerce ses effets par l'intermédiaire de récepteurs. C'est le récepteur V2, 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 d'une partie du contenu de l'estomac dans l'œsophage se manifestant par des régurgitations et des vomissements. L'estomac produit des substances acides qui aident à la digestion des aliments. La paroi de l'œsophage n'est pas conçue pour résister à l'acidité du contenu de l'estomac.

Rejet de greffe. Réaction immunitaire normale provoquée par l'introduction dans l'organisme d'un organe étranger 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.

Rythme cardiaque. Fréquence de contraction des ventricules du cœur. Les troubles du rythme cardiaque traduisent une irrégularité des contractions.

Scanner (ou tomodensitométrie ; le mot scanner est 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 produit de contraste peut être 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.

Sclérose des varices. Technique médicale consistant à injecter une substance sclérosante dans la varice pour l'obturer.

Séquençage. Détermination de l'ordre d'enchaînement des bases d'une molécule d'ADN. Le séquençage est utilisé, entre autres, pour détecter une mutation.

Sucre (glucose). Élément indispensable pour l'énergie des cellules, provenant de l'alimentation, en majorité. Sa concentration dans le sang (glycémie) est finement régulée par une hormone, l'insuline, fabriquée par le pancréas.

Sodium. Élément chimique apporté par de nombreux aliments et qui régule les mouvements d'eau à travers les cellules et les tissus. Sa concentration dans le sang (ou natrémie) joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle.

Splénomégalie. Augmentation de volume de la rate pouvant avoir de multiples causes.

Sclérose des varices œsophagiennes. Technique consistant à injecter une colle biologique dans la varice, ce qui permet de l'aplatir.

Séquestration splénique. Augmentation du nombre de cellules sanguines emmagasinées dans une rate augmentée de volume.

Spermatozoïde. Cellule de reproduction (ou gamète) produite par les mâles et possédant la capacité de féconder un ovule.

Surexpression d'un gène. Augmentation dans la cellule du niveau de protéine codée par ce gène. Elle peut entraîner un dysfonctionnement de la cellule.

Systèmes veineux caves et porte. Systèmes veineux indépendants. Le système porte draine vers le foie le sang venu du tube digestif. Le système cave assure le retour vers le cœur des artères venant de toutes les parties du corps : le système cave supérieur draine tout le sang de la partie supérieure du corps ; le système cave inférieur draine le sang des membres inférieurs et de l'abdomen. Des petites veines, les anastomoses porto-caves, permettent à aux systèmes porte et cave de communiquer. Leur développement peut être trop important s'il y a un obstacle à la circulation du sang.

Système immunitaire. Système de défense permettant de protéger l'organisme contre tout élément étranger (bactéries, virus) ou anormal (cellules cancéreuses) et ayant la particularité de réagir très vite pour se débarrasser de et élément étranger.

Système HLA (Human leucocyte antigen ou antigène leucocytaire humain). Système permettant 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 spécifiques de l'identité de chaque individu. Ces protéines sont codées par un groupe de gènes. Les trois principaux gènes sont HLA-A, HLA-B et HLA-C ; ils sont tous situés sur le chromosome 6. Pour chacun d'eux, on connaît de nombreux allèles. Le système HLA 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.

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.

Tissu fibreux. Voir fibrose.

Thrombose. Formation anormale d'un caillot sanguin obstruant un vaisseau sanguin.

Tolérance (à un 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.

Triglycérides. Composés lipidiques (les graisses) de l'organisme formant une réserve d'énergie.

Trophoblaste. Tissu présent au tout début du développement de l'embryon et qui deviendra le placenta.

Tube collecteur. Partie terminale du tube, collectant l'urine fabriquée dans les glomérules et présent dans la partie interne des reins. Dans certaines circonstances, il joue un rôle dans la réabsorption de l'eau.

Ultrafiltration. Procédé d'épuration extrarénale permettant l'élimination de grandes quantités de liquide en excès dans le sang.

Urée. Déchet présent dans le sang et provenant de la dégradation des protéines alimentaires. En cas de défaillance des reins, le taux d'urée dans le sang augmente.

Uro-IRM. Imagerie par résonance magnétique dédiée à l'étude des voies urinaires excrétrices. Il existe deux techniques : l'une n'emploie aucun produit de contraste ; l'autre utilise l'injection intraveineuse d'un produit de contraste.

Uro-Scanner. Imagerie par scanner (ou tomodensitométrie) dédiée à l'étude des reins et des voies urinaires excrétrices en utilisant l'injection intraveineuse d'un produit de contraste.

Vaso-actifs (médicaments). Qui entraînent une modification du calibre des vaisseaux sanguins (en diminuant ou en dilatant).

Veine. Vaisseau sanguin conduisant le sang vers le cœur.

Ventilation assistée. Technique permettant de maintenir une respiration efficace à l'aide d'un appareil qui fait office de respirateur. Elle nécessite l'introduction d'une sonde par la bouche ou par le nez et parvenant à la trachée (le conduit qui conduit l'air aux bronches). Différents modes de ventilation existent.

Ventricule gauche. Le cœur est un muscle creux constitué par les cavités droites et gauches. Le sang provenant de la circulation arrive dans les oreillettes puis repart dans les ventricules. A chaque battement du cœur, le ventricule gauche renvoie le sang vers l'aorte et toutes les artères du corps. En cas d'hypertension artérielle, il doit lutter contre la pression excessive, ce qui augmente son travail et entraîne une augmentation progressive de son épaisseur.

Villosités choriales. Constituants du tissu à l'origine du placenta et exclusivement d'origine fœtale. Les villosités contiennent l'ADN du fœtus. Il est possible de réaliser une étude de l'ADN du fœtus à partir d'un prélèvement de ce tissu (ou choriocentèse).

Vitamine B12. Vitamine essentielle pour la formation des globules rouges, le développement du cerveau, du système nerveux.

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. Les reins la transforment en forme active.

ASSOCIATION
AIRG-FRANCE

BUREAU

Daniel Renault	Président
Marianne Worbe	Trésorière
Jacques Vignaud	Secrétaire
Françoise Couppey	Secrétaire adjointe

ADMINISTRATEURS

Catherine Cabantous	Webmestre
Claude Chevallier	Provence-Alpes- Côte d'Azur
Monique Chevallier	Ile-de-France
Marylise Clanet	Ile-de-France
François Couppey	Languedoc-Roussillon
Anne Graftiaux	Bretagne
Nicolas Mullier	Nord-Pas de Calais
Nicole Patin	Midi-Pyrénées
Roger Pierré	Ile-de-France
Vital Tronet	Ile-de-France
Aimé Verlaque	Provence-Alpes- Côte d'Azur
Ghislaine Vignaud	Paris
Raphaël Vite	Rhône-Alpes

Contact : airg.permanence@orange.fr

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



*Médaille
Jean Hamburger
de la Société de Néphrologie*



*Médaille d'or
de l'Académie Française
de Médecine*

PRÉSIDENT

Pr Dominique Chauveau CHU-Hôpital Rangueil, Toulouse

PRÉSIDENT D'HONNEUR

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

MEMBRES

Pr Eric Alamartine	CHU-Hôpital Nord, Saint Etienne
Pr Corinne Antignac	Inserm U 574, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Dr Aurelia Bertholet-Thomas	CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon
Pr Pierre Cochat	CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon
Pr Christian Combe	CHU-Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Pr Georges Deschênes	CHU-Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Michel Fontes	Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille
Pr Thierry Hannedouche	CHU-Hospices civils, Strasbourg
Dr Laurence Heidet	Centre de références MARHEA, Hôpital Necker - Enfants malades, Paris
Pr Dominique Joly	CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Bertrand Knebelmann	CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
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
Pr Michel Tsimaratos	CHU-Hôpital d'Enfants la Timone, Marseille
Dr Philippe Vanhille	Centre hospitalier général, Valenciennes



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 trois 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 :

- ☐ Membre actif. de 20 à 35 €
- ☐ Membre bienfaiteur. de 36 à 80 €
- ☐ Membre donateur au-delà de 80 €

Vous désirez soutenir la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques.

- ☐ Sur toutes les maladies rénales ?
- ☐ Ou sur une maladie rénale particulièrement. Laquelle ?

.....

Don de : €

Nom :

Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Courriel :

Téléphone :

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 chaque trimestre

EDITIONS AIRG

Livrets déjà parus

LE SYNDROME D'ALPORT

(seconde édition)

-

LA CYSTINOSE

(seconde édition)

-

LA MALADIE DE FABRY

-

LA NEPHRONOPHTISE

-

LA NEPHROPATHIE à IgA

ou Maladie de Berger

-

LA POLYKYSTOSE RENALE
AUTOSOMIQUE DOMINANTE

(seconde édition)

Ce livret a été réalisé avec le soutien
du Laboratoire Genzyme (Suisse)
et de l'AIRG-Suisse



Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques

www.airg-france.org

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 parents d'un enfant atteint de Polykystose rénale autosomique récessive et à cet enfant lui-même lorsqu'il est plus grand. Il détaille les anomalies des reins et du foie et leurs conséquences cliniques. Il explique les caractéristiques de sa transmission dans les familles et l'intérêt du diagnostic génétique moléculaire. Il souligne la nécessité d'une prise en charge et d'une surveillance régulière faite conjointement par les néphrologues et les hépatologues.

Une large place est faite à la recherche actuelle sur les mécanismes de formation des anomalies, sur les recherches cliniques et génétiques ainsi que sur les perspectives pharmacologiques.

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

Ce livret a été réalisé avec le soutien de :

