



POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE

DOMINANTE ISOLEE

(à propos de 133 cas)

Mémoire présenté par

Docteur Zainab Benlachhab

Née le 16/10/1989 Al houceima

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale en

Médecine

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur

Session Avril 2020



POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE

DOMINANTE ISOLEE

(à propos de 133 cas)

Mémoire présenté par

Docteur Zainab Benlachhab

Née le 16/10/1989 Al houceima

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale en

Médecine

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur

Session Avril 2020



Remerciements

A Mon Maître

Monsieur le Professeur Tarik SQALLI HOUSSAINI

Permettez-moi cher maître de vous exprimer mon profond respect et mon dévouement profond, puissions-nous être votre égal tant sur le plan professionnel qu'humain, votre dévotion et votre acharnement, sont l'exemples même du néphrologue que nous souhaitons tous devenir.

A Mon Maître

Madame le Professeur Nadia KABBALI

Permettez-moi de vous remercier quant à vos efforts et le temps que vous nous avez consacré tant bien humainement parlant que professionnellement, Votre compétence et votre disponibilité envers l'ensemble des résidents font de vous un modèle sans nulle autre pareil. De ce fait, je vous dédie ces quelques mots pour témoigner de mon profond respect.

A Ma Chère Professeur Assistante

Madame le Docteur Chouhani Basmat-Amal

Votre spontanéité et gentillesse, et vos conseils sont les piliers qui ont fait de moi le médecin que je suis aujourd'hui. Nous vous avons certes pas côtoyé suffisamment mais le peu de temps passé à vos côtés m'a sensiblement marqué. Recevez donc ce témoignage comme étant une expression de mon admiration et profond respect.

A Ma Chère Professeur Assistante

Madame le Docteur ElBardai Ghita

*Je vous remercie pour vos conseils et votre encadrement au cours de mon cursus de résidanat, je suis particulièrement touchée par votre sérieux et votre gentillesse envers moi. Veuillez
accepter mes remerciements et mon admiration
pour vos qualités humaines et professionnelles.*

A Mes parents

Vous avez guidé mes pas depuis mon enfance, et votre amour pour votre métier a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je vous remercie pour votre amour et votre soutien inconditionnel sans lesquels ce travail n'aurait pas vu le jour.

Je vous aime très fort.

A mon dévoué frère et ma sœur tant aimée,

Ces quelques mots ne suffiront jamais à exprimer ma gratitude et tout l'amour que je vous porte. Merci d'être à mes côtés et me soutenir chaque jour que dieu fait.

A mon Mari,

Mon Amour, aucune ébauche de vie n'est à peine imaginable sans toi à mes côtés. Ta présence, ton soutien et ta dévotion font de toi le pilier qui a permis à ce travail de voir le jour et d'accomplir ma carrière professionnelle.

A Ma fille Lina,

Depuis le jour où tu es entrée dans ma vie, cette dernière s'est embellie. Tout l'amour que je te porte ne pourraient être contenues dans ces quelques lignes.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
RAPPELS.....	14
1. Anatomie des reins :.....	15
2. Physiologie du rein	16
2.1. Fonctions exocrines	16
2.2. Fonctions endocrines	17
2.2.1. Vitamine D.....	17
2.2.2. Érythropoïétine (EPO)	17
2.2.3. Système rénine–angiotensine–aldostérone (SRAA)	17
3. Rappel sur la polykystose rénale	18
3.1. Définition :	18
3.2. Pathogénie	18
3.3. Diagnostic	23
3.3.1. Diagnostic d'imagerie	23
3.3.2. Diagnostic moléculaire.....	25
4. Manifestations cliniques	26
4.1. Rénales :.....	26
4.2. Les kystes hépatiques :	26
4.3. Les atteintes cérébrales : Anévrysmes intracrâniens et kystes arachnoïdiens	27
4.4. Complications cardiaques	28
4.5. Kystes pancréatiques	28
4.6. Diverticulose.....	29
4.7. Hernies de la paroi abdominale	29

5. EVOLUTION	30
6. TRAITEMENT	32
6.1. Traitement non spécifique de la maladie rénale chronique au cours de la PKAD32	
6.1.1. Hypertension artérielle et blocage du système rénine angiotensine	32
6.1.2. Statines	33
6.2. Insuffisance rénale chronique terminale	33
6.2.1. Dialyse.....	34
6.2.2. Transplantation rénale	34
6.3. Traitement spécifique de la PKAD.....	35
6.3.1. Analogues de la somatostatine.....	36
6.3.2. Inhibiteurs de mTOR.....	36
6.3.3. Tolvaptan	36
6.4. Prise en charge des complications associées à la PKAD.....	37
6.4.1. Anévrismes intracrâniens	37
6.4.2. Infections de kystes	39
6.4.3. Atteinte hépatique	39
MATERIELS ET METHODES.....	41
1. Type d'étude :	42
2. Population d'étude:	42
2.1. Critères d'inclusion :	42
2.2. Critères d'exclusion :	43
3. Recueil des données :	43
4. Saisie et analyse :	44
RESULTATS	45
1. Données Générales.....	46

2. Données épidémiologiques :	46
2.1. Age :	46
2.2. Sexe :	46
2.3. Origine géographique :	47
2.4. Hérité :	47
2.4.1. Consanguinité parentale :	47
2.4.2. Antécédents familiaux :	47
3. Données cliniques :	48
3.1. Antécédents pathologiques :	48
3.2. Motif d'admission :	48
3.3. Circonstances de découverte :	49
3.4. Manifestations cliniques :	50
4. Données paracliniques :	51
4.1. Résultats biologiques :	51
4.1.1. Urée sanguine :	51
4.1.2. Créatininémie :	53
4.1.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire(DFG) :	54
4.1.4. Les troubles électrolytiques :	55
4.1.5. Taux d'hémoglobine :	55
4.1.6. ECBU :	56
4.1.7. Protéinurie :	56
4.2. Résultats radiologiques :	57
4.2.1. L'échographie abdominale :	57
4.2.2. TDM abdominale :	57
5. LÉSIONS ASSOCIÉES :	58
5.1. Des kystes hépatiques :	58

5.2. Les hernies :	58
5.3. Anévrismes cérébraux :	58
5.4. Diverticulose :	58
5.5. Les associations fortuites :	59
6. TRAITEMENT :	59
6.1. Traitement médical :	59
6.1.1. Traitement de l'hypertension artérielle	59
6.1.2. L'antibiothérapie :	60
6.1.3. Traitement associé :	60
6.1.4. Traitement de l'hyperuricémie :	60
6.2. Traitement chirurgical :	60
6.3. Dialyse chronique :	61
7. EVOLUTION ET COMPLICATIONS:	62
7.1. L'IRC :	62
7.2. L'HTA :	62
7.3. La lithiase :	63
7.4. L'infection :	63
7.5. L'hémorragie :	63
8. ENQUETE FAMILIALE :	64
DISCUSSION	65
CONCLUSION	70
Bibliographie	72

INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une des maladies héréditaires monogéniques humaines les plus fréquentes, touchant environ 1 individu sur 1 000. Elle se révèle le plus souvent à l'âge adulte et est caractérisée par l'apparition et le développement progressif de multiples kystes rénaux, conduisant à des reins extrêmement volumineux et à de nombreuses complications potentielles : douleur, hématurie, lithiase, infection urinaire, hypertension artérielle et développement d'une insuffisance rénale qui peut aboutir au stade terminal lors de la cinquième décennie en moyenne. La PKRAD est en fait une maladie systémique susceptible d'affecter de nombreux organes et d'entraîner certaines complications extra-rénales, en particulier liées aux kystes hépatiques et aux anévrismes intracrâniens. [1]

Grâce aux nombreux progrès réalisés dans le cadre du dépistage anténatal des uronéphropathies, la prise en charge précoce des néphropathies héréditaires comme les polykystoses s'est transformée. En effet, avec les avancées techniques et l'amélioration des performances en échographie associées à l'expérience des opérateurs le dépistage de la polykystose autosomique dominante peut se faire de plus en plus tôt au cours de la grossesse. On sait depuis une trentaine d'années que le diagnostic de polykystose rénale est possible chez le fœtus. Dès 1970 Garrett et coll. [2] ont rapporté les premiers cas de dépistage de polykystose rénale avant la naissance. Mais c'est en 1982 que Zerres et al. ont les premiers rapportés une observation au cours de laquelle le diagnostic anténatal de polykystose autosomique dominante (PKAD) avait pu être porté. Cependant, encore à l'heure actuelle, le diagnostic de la PKAD ne peut être affirmé de façon formelle sur les seuls examens d'imagerie, l'enquête familiale clinique, biologique et échographique reste indispensable.[3]

Car la polykystose autosomique dominante, plus connue jusqu'à présent sous la dénomination de maladie polykystique de l'adulte, par opposition à la polykystose récessive ou de l'enfant, est une néphropathie qui ne se manifeste en général cliniquement qu'à l'âge adulte et dont l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est habituelle. C'est la plus fréquente des atteintes rénales héréditaires.[4]

Elle se définit génétiquement par sa transmission autosomique dominante, et anatomiquement par une atteinte constante des deux reins caractérisée par des dilatations kystiques atteignant n'importe quel segment du néphron. Cependant, si le diagnostic et la prise en charge sont précoces, certains traitements médicaux peuvent reculer l'âge de la mise sous dialyse ou de la greffe rénale.[4]

La polykystose rénale autosomique dominante (PKAD) est la plus fréquente des maladies génétiques conduisant à l'insuffisance rénale terminale. La prévalence de la maladie est difficile à estimer car elle reste longtemps asymptomatique chez les sujets atteints. La prévalence est estimée, selon les études et les populations étudiées, à un taux variant entre 1/400 et 1/1000 naissances [5- 6]. En France, d'après le rapport REIN 2011, la PKAD est responsable de 6,2 % des cas incidents d'insuffisance rénale terminale (soit 598 patients ; 9,3 cas par an et par million d'habitants). Elle est responsable de 6,6 % des cas prévalent dialysés (soit 2579 patients ; 40 par million d'habitants) et 12,7 % des cas prévalent transplantés (soit 3961 patients ; 61 par million d'habitants). Mais tous les sujets atteints d'une PKAD n'arrivent pas en IRCT. En effet, environ 75 % des patients présentant une mutation du gène PKD1 atteignent l'insuffisance rénale terminale à 70 ans et seulement 20 % au même âge lorsque la mutation touche le gène PKD2 [7].

Les objectifs de notre étude sont :

- Etudier les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des cas de PKRAD hospitalisés ou suivis au service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès.
- Comparer les différents paramètres entre les cas de PKRAD isolée et ceux qui ont une histoire familiale positive.

RAPPELS

1. Anatomie des reins :

Le rein est un organe rétropéritonéal situé de part et d'autre de la colonne vertébrale à la hauteur de la douzième vertèbre dorsale et des deux premières vertèbres lombaires. Il pèse 150g pour 12cm de longueur, 6cm de largeur et 3cm d'épaisseur. Le rein comporte deux régions distinctes : le cortex où se localisent les glomérules, et la médulla dont l'extrémité interne (ou papille) se projette dans la cavité excrétrice. [8]

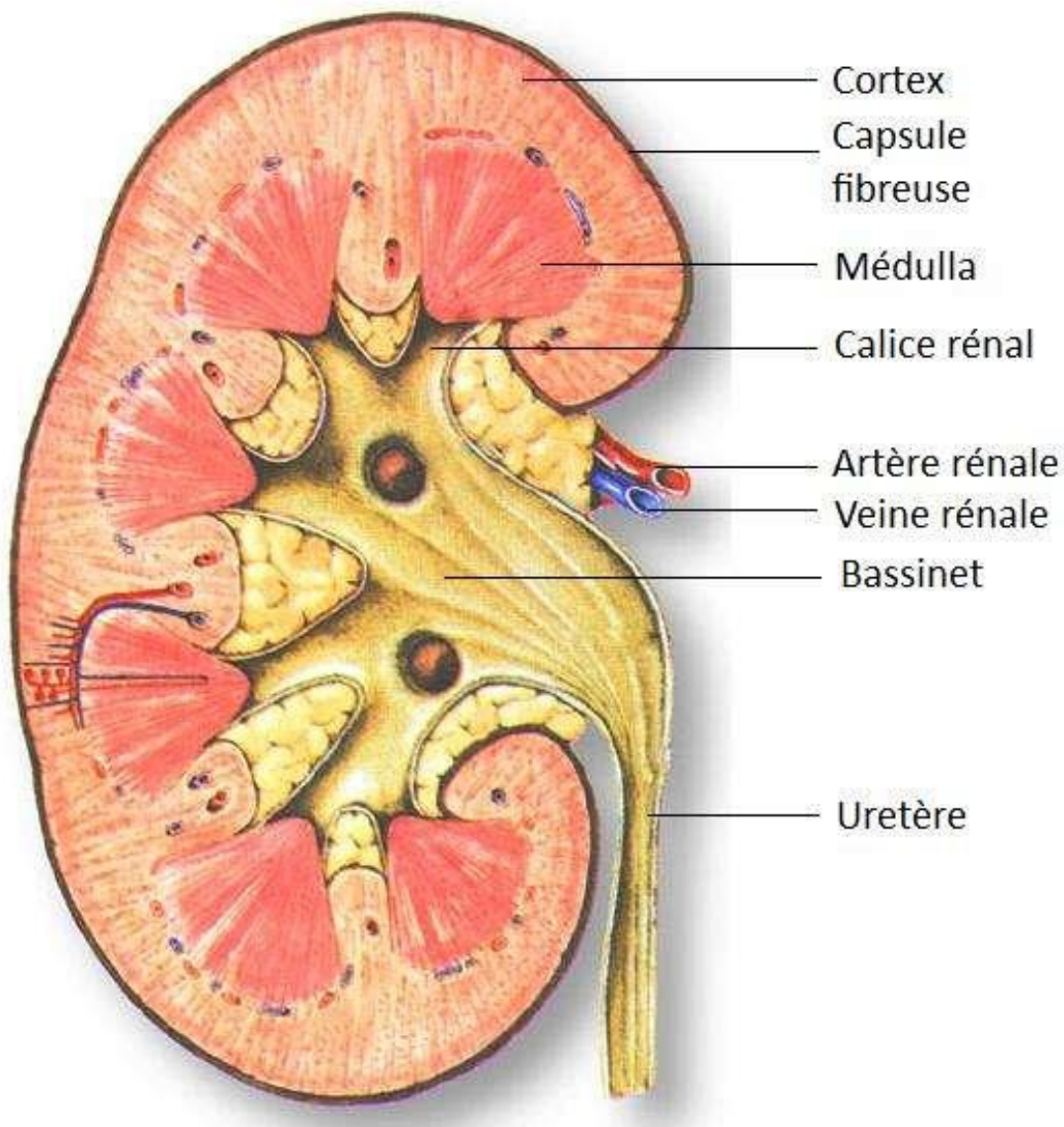


Figure 1 schéma montrant l'anatomie interne des reins

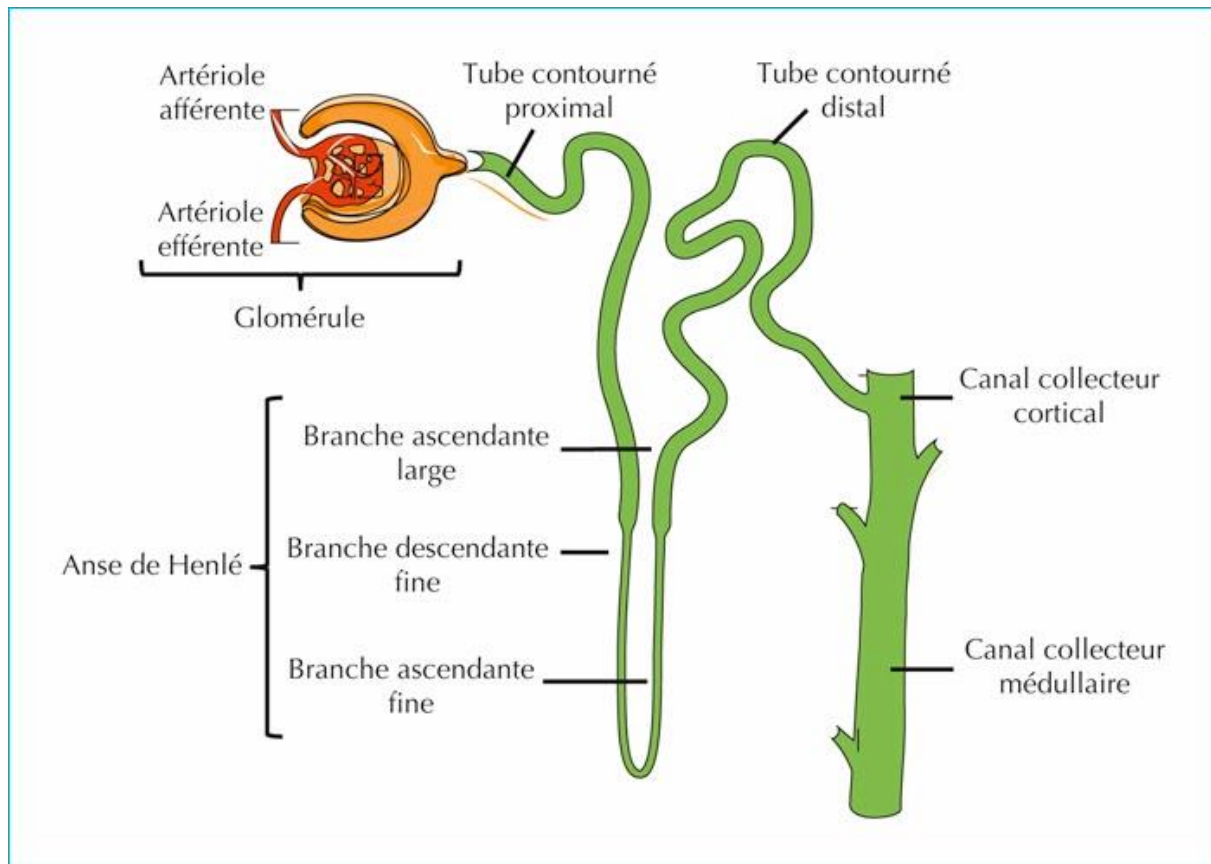


Figure 2 schéma des constituants du néphron

2. Physiologie du rein

Les reins sont responsables de l'élimination urinaire des toxines urémiques et de la régulation de plusieurs systèmes de l'organisme comme la volémie intra- et extracellulaire, l'état acido-basique, le métabolisme phosphocalcique ou l'érythropoïèse. Ils adaptent quantitativement et qualitativement la composition de l'urine afin de garder ces systèmes en équilibre [9].

2.1. Fonctions exocrines

Le débit de plasma filtré est de l'ordre de 120 mL/min et dépend de l'hémodynamique systémique et rénale qui est soumise à une autorégulation.

L'urine primitive va alors subir des modifications dans les différents segments successifs du néphron. La partie proximale du néphron a pour rôle principal la réabsorption massive de l'eau et des éléments essentiels comme le sodium, les bicarbonates, les acides aminés et le glucose. Le néphron distal comprend le tube contourné distal, le tube connecteur et le canal collecteur. Il a pour rôle d'adapter qualitativement la composition de l'urine aux besoins de l'organisme [9].

2.2. Fonctions endocrines

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales. [10]

2.2.1. Vitamine D

La forme active de la vitamine D [1,25 (OH) 2-vitamine D3] est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25 (OH) vitamine D3, sous l'effet de la 1 α hydroxylase. L'activité de cette enzyme est augmentée par la PTH. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate.[10]

2.2.2. Érythropoïétine (EPO)

C'est une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles pérیتubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O₂. L'EPO produite en réponse à l'hypoxie cellulaire, stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse. [10]

2.2.3. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

- La **rénine**, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II

- L'**angiotensine II** exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT1) et stimule la sécrétion surrénalienne d'aldostérone favorisant la rétention de Na.[10]

Le rein intervient également dans un certain nombre d'interconversions métaboliques, comme la néoglucogenèse, le métabolisme des lipides ou de l'homocysteine. Il assure encor la synthèse de facteurs de croissance agissant selon un mode autocrine ou paracrine: l'insuline-like Growth factor 1 (IGF1) responsable de l'hypertrophie rénale, et l'epidermal Growth factor (EGF).

3. Rappel sur la polykystose rénale

3.1. Définition :

La polykystose rénale est une affection congénitale, héréditaire et multi systémique dont il existe 2 formes : La forme dont la transmission est dite « récessive », qui est la forme la plus grave, encore appelée « polykystose rénale infantile » et qui touche les enfants de moins de 10 ans. La forme dite « dominante », ou maladie polykystique rénale de l'adulte à laquelle nous allons particulièrement nous intéresser[12]

La polykystose rénale autosomique dominante (PKAD) est la première cause génétique d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dans le monde. Elle est caractérisée par le développement d'innombrables kystes rénaux, associés à des manifestations extra-rénales. La PKAD est la conséquence d'une mutation du gène PKD1 dans 85 % des cas et de PKD2 dans 15 % des cas. [13]

3.2. Pathogénie

La mutation du gène PKD1 (région chromosomique 16p13.3) est la cause la plus fréquente de PKAD (85 % des cas). Les cas restants sont dus à` une mutation du gène PKD2 (région chromosomique 4q22).

Dans environ 7 % des cas, aucune mutation dans les gènes PKD1 et PKD2 n'est identifiée. --PKD1 code pour la polycystine-1, une glycoprotéine membranaire de grosse taille (460 kDa), avec 11 domaines transmembranaires, une région extra membranaire étendue comprenant de nombreux domaines impliqués dans l'interaction protéine-protéine (domaine riche en leucine) ou protéine-glucide (domaine lectine de type C), et une courte queue C-terminale [14].

- PKD2 code pour la polycystine-2, une glycoprotéine de plus petite taille (968 acides aminés) avec 6 domaines transmembranaires, des queues N- et C-terminales orientées vers le cytoplasme, et un degré élevé d'homologie de séquences avec les canaux VAC (voltage-dépendants) et transienteceptorpotential (TRP) [15]. La polycystine-2 est un canal calcique [16]. Les polycystines sont localisées dans les cils primaires. Elles se trouvent aussi à d'autres endroits de la cellule :
 - La polycystine-1 dans les adhésions focales, les desmosomes et les jonctions adhérentes et serrées.
 - La polycystine-2 dans le reticulum endoplasmique.

On dispose désormais de données expérimentales suggérant qu'un défaut dans la mécano-sensation ciliaire, dû à des mutations de PKD1 ou PKD2, aboutit à la perturbation des flux de calcium intracellulaire et au développement de kystes [17].

Au cours de la PKAD, les kystes sont issus de tous les segments du néphron et des canaux collecteurs. Cependant, cette question reste encore débattue, certains auteurs considérant que la majorité des kystes proviennent des tubes collecteurs. Ils se forment in utero dans 1 à 5 % des néphrons et croissent tout le long de la vie. Ils apparaissent sous forme d'une évagination sacculaire du néphron, puis se détachent lorsqu'ils atteignent environ 2 mm de diamètre et continuent de grossir sous forme de sacs fermés [18].

L'expansion progressive des kystes comprime et modifie le tissu normal, causant la perte de la fonctionnalité rénale.

La croissance des kystes dépend d'une dysfonction des mécanismes de contrôle du diamètre tubulaire, d'une prolifération anormale des cellules épithéliales, d'une sécrétion active et abondante du liquide kystique, et d'interactions aberrantes entre les cellules épithéliales et les membranes basales modifiées.

La polycystine-1, la polycystine-2 et la fibrocystine (dont le gène est muté au cours de la polykystose autosomique récessive) régulent les flux calciques intracellulaires provoqués par l'inclinaison du cil induite par le flux luminal [17].

Le complexe ciliaire de polycystine pourrait agir comme un mécano-senseur et la polycystine-2 serait responsable de l'entrée de calcium. La portion cytosolique de la polycystine-1 interagit physiquement et régule la fonction de la polycystine-2, et peut aussi activer plusieurs autres voies intracellulaires (protéines G, voies de la signalisation Wnt et JAK/STAT) [Fig. 3].

La polycystine-2 interagit aussi avec le récepteur d'IP3 (inositol 1,4,5-triphosphate) et le récepteur de la ryanodine qui sont les principaux canaux calciques du réticulum endoplasmique. La diminution des flux calciques intracellulaires, induite par le défaut de fonction des polycystines, activerait certaines isoformes de l'adénylatecyclase (AC6) et inhiberait les phosphodiesterases stimulées par le calcium (PDE 1 et 3). Ceci conduirait à une accumulation intracellulaire d'AMPc (Adenosine-3',5'-monophosphate cyclique ; médiateur intracellulaire produit par les adénylatecyclases et dégradé par les phosphodiesterases) [19]. La surexpression du récepteur V2 à la vasopressine participerait aussi à l'accumulation d'AMPc [20].

De plus, le défaut de capacité de concentration urinaire observé au cours de la PKAD est à l'origine d'une augmentation de production de vasopressine par la neurohypophyse [20]. La vasopressine qui agit sur les récepteurs V2 est le principal régulateur hormonal de l'adénylatecyclase dans les tubes distaux et collecteurs.

L'accumulation d'AMPc dans le rein est corrélée à la sévérité de la maladie.

L'AMPc active la PKA, et cette dernière stimule la voie de signalisation canonique des protéines Wnt/bêta--caténine. Cette voie est essentielle à l'initiation de la tubulogenèse épithéliale. Mais pour que la tubulogenèse se poursuive, il faut que succède à cette première étape la voie de la polarité cellulaire planaire (PCP) qui fait appel à la signalisation Wnt non canonique (indépendante de la bêta-caténine) [21]

Lors de la tubulogenèse, la stimulation mécanique des cils par le flux tubulaire induit un basculement de la voie Wnt canonique vers la voie Wnt non canonique nécessaire à la signalisation PCP qui est indispensable à la division cellulaire orientée selon un axe perpendiculaire à l'axe de polarité apico-basale des cellules épithéliales. Or, une sur activation de la PKA maintient la voie de signalisation Wnt canonique et bloque le passage à la voie Wnt non canonique nécessaire à la mise en place de la polarité planaire, participant ainsi au phénomène de la kystogenèse [22].

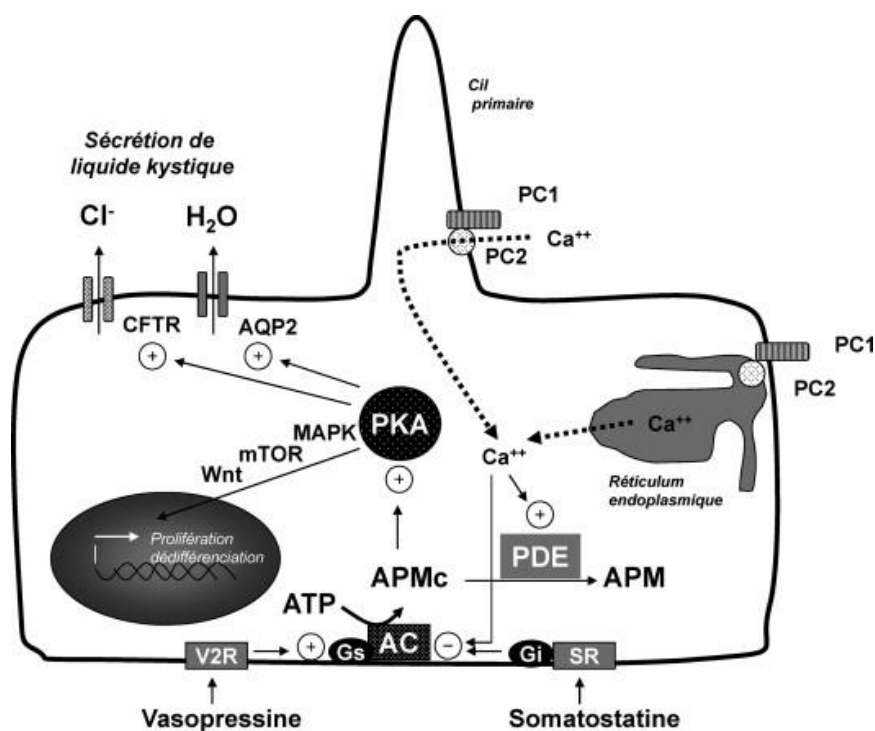


Figure 3 Schéma d'une cellule épithéliale et des voies de signalisation impliquées dans la kystogénèse.



Figure 4 image macroscopique de reins polykystiques

3.3. Diagnostic

Le diagnostic est habituellement aisé. Il repose sur les antécédents familiaux, la présence de gros reins polykystiques et de kystes hépatiques à l'échographie.[fig4] Le diagnostic est plus difficile pour les formes de novo (5-10 %) ou lorsqu'un diagnostic précoce est nécessaire (donneur de rein potentiel, éventuel traitement spécifique).[13]

3.3.1.Diagnostic d'imagerie

L'imagerie de référence est l'échographie rénale. Le diagnostic repose alors sur les critères de Ravine, modifiés récemment par Pei de façon à prendre en compte le diagnostic de PKAD liée aux mutations de PKD2 [23,24]. Ces critères reposent sur l'âge du sujet apparenté et le nombre de kystes détectés par échographie [Fig. 3]. Chez les apparentés d'un sujet atteint, le diagnostic de PKAD est retenu lorsqu'il y a au moins :

- 3 kystes rénaux uni- ou bilatéraux chez les sujets âgés de 15 à 39 ans ;
- 4 kystes (au moins 2 par rein) entre 40 et 59 ans ;
- 8 kystes (au moins 4 par rein) après 59 ans. [13]

Tableau 1 Critères échographiques de diagnostic et d'exclusion de la polykystose rénale autosomique dominante chez les sujets à risque selon Ravine et al. [24] et selon Pei et al. [23].

Age	Critères diagnostiques		Critères d'exclusion	
	Ravine et al.	Pei et al	Ravine et al.	Pei et al
15 – 29 ans	≥ 2 kystes, uni- ou bilatéraux	≥ 3 kystes, uni- ou bilatéraux	Exclusion impossible	Exclusion impossible
30 – 39 ans	≥ 2 kystes par rein		< 2 kystes par rein	< 2 kystes par rein
40 – 59 ans		≥ 2 kystes par rein		
≥ 60 ans	≥ 4 kystes par rein	≥ 4 kystes par rein		

Au stade précoce de la maladie, d'autres techniques d'imagerie (scanner ou IRM) peuvent être utilisées, elles sont plus sensibles dans le dépistage des kystes, mais elles exposent au risque de faux positif en détectant des kystes simples.[figure4]



Figure 5 Aspect des kystes rénaux dans la PKAD A. Echographie B. Scanner C. IRM

3.3.2. Diagnostic moléculaire

La mise en évidence des mutations des gènes PKD1 et PKD2 est possible en biologie moléculaire. Cependant, le diagnostic génétique reste complexe car les mutations affectant ces 2 gènes sont très variables. Les techniques utilisées (séquençage direct des exons) sont longues et coûteuses. Il est possible que dans un avenir proche, les indications du diagnostic moléculaire s'étendent.[13]

4. Manifestations cliniques

4.1. Rénales :

La première manifestation systémique de la PKAD est l'hypertension artérielle (HTA). Son apparition précède l'insuffisance rénale dans plus de 70 % des cas. Elle survient à un âge médian de 46 ans pour PKD1 et 51 ans pour PKD2 [25]. Elle est retrouvée chez 13 % des enfants [26]. L'HTA est corrélée au volume de la masse kystique rénale [27–28]. Elle semble résulter d'une activation excessive du système rénine–angiotensine par compression des vaisseaux intra rénaux par les kystes [29]. La croissance du volume des kystes et du volume rénal s'accompagne d'une diminution du flux rénal et d'une augmentation des résistances vasculaires intra rénales qui précèdent le déclin de la fonction rénale.

La prévalence des lithiases est élevée (11–34 %), elle est 5 à 10 fois supérieure à celle de la population générale. Ceci est lié, d'une part, à la compression des voies urinaires par les kystes, d'autre part, à des facteurs métaboliques (hypocitraturie et pH urinaire bas en raison d'un défaut d'acidification distale et d'un transport anormal de l'ammonium). Les calculs d'acide urique sont beaucoup plus fréquents que dans la population générale (plus de 50 %), essentiellement en raison de la baisse du pH urinaire [30,31]. Elles sont asymptomatiques dans la moitié des cas.

2– atteintes extra rénales :

Les atteintes extrarénales touchent les patients atteints d'une mutation PKD1 et PKD2.

4.2. Les kystes hépatiques :

Les kystes hépatiques apparaissent chez 80 % des patients. Ils se développent à partir de l'épithélium des voies biliaires intrahépatiques (cholangiocytes). Leur

fréquence augmente avec l'âge (58 % à 15-24 ans, 85 % à 25-34 ans et 94 % à 35-46 ans) [32]. Classiquement, leur apparition est différée d'environ 10- 20 ans par rapport aux kystes rénaux. Ils sont plus fréquents et volumineux chez la femme car les œstrogènes jouent un rôle dans la prolifération des cholangiocytes [33].

Ils sont le plus souvent asymptomatiques [34]. Ils peuvent toutefois s'associer à une augmentation modérée des enzymes hépatiques, en particulier des gamma-GT ou des phosphatases alcalines. Les complications possibles sont une infection ou une hémorragie intrakystique, une symptomatologie chronique douloureuse ou fonctionnelle en rapport avec l'hépatomégalie. Très rarement, une hypertension portale peut être associée à la PKAD.

4.3. Les atteintes cérébrales : Anévrismes intracrâniens et kystes arachnoïdiens

Les anévrismes intracrâniens (AIC) sont présents chez environ 6 % des patients atteints de PKAD, et 16 % en cas d'antécédent familial d'AIC. La plupart sont de petite taille (< 3,5 mm) et situés dans la circulation antérieure. La rupture survient à l'âge médian de 41 ans, soit une décennie plus tôt que l'anévrisme sporadique dans la population générale. Le risque de rupture ne semble pas plus important que dans la population générale avec un risque global de 0,3 % par an, et dépend essentiellement :

- de la taille ;
- de la vitesse de croissance ;
- de la localisation (plus important en cas de localisation postérieure) ;
- du contrôle tensionnel
- du tabagisme ;
- des antécédents personnels d'hémorragie méningée.

La moitié des patients à une fonction rénale normale et un quart n'est pas encore hypertendu. La présentation clinique est classique.

Dans 20 à 50 % des cas, la rupture est précédée de céphalées prémonitoires inhabituelles correspondant probablement à une fissuration de l'anévrisme. La rupture conduit au décès dans 30 à 50 % des cas, et un risque élevé de séquelles neurologiques (30–40 %) en cas de survie [35–36]. La présence de kystes arachnoïdiens est trouvée chez environ 8 % des patients avec PKAD (0,8 % dans la population générale). Ils exposent à une augmentation du risque d'hématome sous-dural chronique. Cependant, le risque d'hématome est faible, il n'est donc pas nécessaire de les dépister.

4.4. Complications cardiaques

La principale complication cardiaque est l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) qui est la conséquence de l'HTA et de l'activation du système rénine-angiotensine [37]. L'HVG est précoce, survenant dès l'enfance en cas d'HTA limite (75–95e percentile), avant l'augmentation du volume rénal et l'apparition de l'insuffisance rénale [27]. L'HTA participe à la dysfonction cardiaque et aux comorbidités cardiovasculaires des patients atteints de PKAD. Les atteintes valvulaires sont fréquentes [38,39] :

- prolapsus mitral (26 %) ;
- insuffisance mitrale (13–31 %) ;
- insuffisance aortique (8–15 %).

Le prolapsus mitral est retrouvé chez les enfants en l'absence d'HTA, suggérant que cette anomalie cardiaque est une manifestation directement liée à la PKAD [26]. Au contraire, l'insuffisance mitrale n'est pas retrouvée chez les enfants, et semble liée à l'âge et à l'HTA. Elle pourrait être favorisée par le prolapsus mitral.

4.5. Kystes pancréatiques

Les kystes pancréatiques sont retrouvés chez environ 10 % des patients, et sont associés à l'âge, au sexe féminin et aux mutations de PKD1. Ils n'ont pas de conséquence pathologique. [13]

4.6. Diverticulose

La diverticulose colique est fréquente chez les patients PKAD (40 %), mais elle est aussi très fréquente dans la population générale (environ 40 %). Il est donc difficile d'affirmer qu'il s'agit d'une complication associée à la maladie génétique [40].

4.7. Hernies de la paroi abdominale

Les hernies de la paroi abdominale sont fréquentes (jusqu'à 45 %). Il s'agit surtout de hernies inguinales. Elles peuvent se révéler et se compliquer en dialyse péritonéale (33 % chez les patients atteints de PKAD contre 7 % chez les sujets témoins en DP) [40,38]. Elles exposent au risque de hernies étranglées.

5. EVOLUTION

La croissance du volume rénal est de 4 à 10 % par an. Elle est constante pour un individu donné, mais très variable d'un individu à un autre. La vitesse de croissance des kystes est identique entre PKD1 et PKD2, mais leur vitesse d'apparition, et donc leur nombre, est différent entre ces 2 entités génétiques [41]. La vitesse de croissance du volume rénal est corrélée à la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. La vitesse de décroissance du DFG est d'environ 3 ± 2 ml/min par an [25]. Le volume rénal initial permet de prédire le rythme de croissance rénale ultérieur et un volume rénal initial élevé (supérieur à 1500 ml) est associé à un déclin du DFG plus important ($4,33 \pm 0,8$ ml/min par an) [42]. La progression rapide de l'insuffisance rénale est associée [43] :

- aux mutations tronquées de PKD1 ;
- au sexe masculin ;
- à l'apparition d'une HTA précoce ;
- à la présence d'hématurie macroscopique avant l'âge de 30 ans ;
- chez les femmes hypertendues,
- à l'existence de plus de 3 grossesses.

L'insuffisance rénale stade 3 apparaît vers un âge médian de 50 ans pour PKD1 et 66 ans pour PKD2 [25]. L'IRCT survient vers un âge médian de 53 ans pour PKD1, et 69 ans pour PKD2 [44]. Les patients présentant des mutations de PKD2 sont donc moins nombreux à atteindre le stade IRCT au cours de leur vie. Les autres complications des kystes rénaux sont les infections intra kystiques, les hémorragies intra kystiques et les douleurs chroniques abdominales ou lombaires.

Les infections de kystes rénaux ou hépatiques sont des complications parfois sévères de la PKAD. Leur fréquence est estimée à 0,01 épisode/an/patient chez les patients polykystiques hospitalisés, soit 11 % des causes d'hospitalisation dans cette population [45]. Les germes le plus souvent incriminés sont d'origine digestive (*Escherichia coli* dans environ 75 % des cas), mais la documentation microbiologique n'est pas toujours disponible. Le manque de spécificité des signes cliniques retarde souvent le diagnostic. Le gold standard pour le diagnostic d'une infection de kyste est la ponction percutanée avec mise en évidence de polynucléaires neutrophiles et de micro-organismes. Elle n'est cependant pas toujours réalisable, soit parce que le kyste infecté n'est pas identifié, soit parce qu'il n'est pas accessible à une ponction percutanée.[13]

Les complications hépatiques se révèlent essentiellement chez les femmes (dans 90 % des cas). Les infections spontanées de kyste surviennent surtout chez les patients dialysés ou transplantés, dont les kystes hépatiques sont plus volumineux.

Certaines hépatomégalies majeures sont invalidantes par la gêne quotidienne qu'elles induisent (douleurs abdominales, reflux gastrique, satiété précoce, gêne respiratoire, transformation de l'image corporelle. . .), et le risque de dénutrition qu'elles entraînent [46]. Elles peuvent être au premier plan du tableau clinique et survenir en l'absence d'atteinte rénale symptomatique.

Parfois, les kystes innombrables et volumineux peuvent comprimer la veine cave et/ou les veines sus-hépatiques, entraînant une hypertension portale (syndrome de Budd-Chiari), une ascite, voire une hématomèse par rupture de varices œsophagiennes. Une compression de la veine cave inférieure avec œdèmes des membres inférieurs et hypotension peut parfois survenir. Ces compressions peuvent se compliquer de thromboses veineuses. [13]

6. TRAITEMENT

Le pronostic des patients atteints de PKAD s'est amélioré au cours des dernières décennies [47,48]. Ceci est essentiellement lié aux progrès effectués dans de nombreux domaines de la médecine, avec une amélioration de la prise en charge cardiovasculaire, notamment dans le contrôle de la tension artérielle et dans le dépistage et le traitement des anévrysmes cérébraux, des techniques de dialyse, de la prise en charge en transplantation rénale (amélioration des techniques chirurgicales et meilleure adaptation de l'immunosuppression). La prise en charge était jusqu'à maintenant limitée à la correction des complications de la maladie, mais l'amélioration des connaissances physiopathologiques de cette maladie et l'arrivée de traitements spécifiques ouvrent de nouveaux espoirs.

6.1. Traitement non spécifique de la maladie rénale chronique au cours de la PKAD

6.1.1. Hypertension artérielle et blocage du système rénine angiotensine

Au cours de la PKAD, le système rénine-angiotensine joue un rôle central dans la genèse de l'hypertension artérielle, mais peut être aussi dans la progression de la maladie rénale en stimulant la croissance des kystes [28]. L'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine est donc séduisante, mais leur intérêt pour ralentir l'évolution de la maladie rénale reste à démontrer. Des études rétrospectives ont montré une association entre l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et le ralentissement du déclin de la fonction rénale [49]. Les études randomisées n'ont pas réussi à confirmer ce rôle protecteur des IEC [50-51].

L'étude HALT est un essai prospectif multicentrique randomisé contrôlé en double insu contre placebo incluant 1 170 patients et visant à comparer 2 stratégies de traitements antihypertenseurs (lisinopril + telmisartan vs lisinopril + placebo) et

2 cibles tensionnelles (120-130/ 70-80 mm Hg vs 95-110/60-75 mm Hg) sur la progression du volume rénal et sur le déclin de la fonction rénale. Les résultats montrent qu'un contrôle strict de la pression artérielle est associé à un ralentissement de la croissance des kystes et une réduction de la masse ventriculaire gauche, mais n'a pas d'impact sur l'évolution de la fonction rénale [52]. L'utilisation d'un double blocage du système rénine-angiotensine n'apporte pas de bénéfice ni sur la progression du volume rénal ni sur la fonction rénale[53].

6.1.2. Statines

Les statines ont récemment montré un intérêt dans la prise en charge de la PKAD. Cadnapaphornchain et al. ont montré, dans une étude portant sur 107 patients âgés de 8 à 22 ans suivis pendant 36 mois, un ralentissement de la croissance des kystes sous statines (+23 % dans le groupe traité contre +33 % dans le groupe placebo) [54]. Il n'a pas été retrouvé d'impact sur la fonction rénale mais celle-ci était strictement normale dans les 2 groupes. Cette étude encourage une utilisation précoce des statines chez ces patients, qui doit cependant rester prudente, en particulier chez les sujets jeunes, notamment en raison du risque tératogène en cas de grossesse.

6.2. Insuffisance rénale chronique terminale

Les différents traitements de substitution de la fonction rénale peuvent tous être proposés à cette population de patients. Le traitement de choix est la transplantation rénale préemptive. Malheureusement, malgré le caractère familial de la maladie, les possibilités de dépistage et son évolution prévisible, de nombreux patients arrivent encore au stade terminal de l'insuffisance rénale sans avoir été préparés.

6.2.1. Dialyse

La dialyse péritonéale est contre-indiquée par certaines équipes dans la PKAD [55].

Les raisons avancées sont :

- une augmentation du risque de péritonite liée à la fréquence de la diverticulose sigmoïdienne;
- une efficacité moindre de la dialyse du fait de l'augmentation parfois très importante de la taille des reins;
- une augmentation du risque de hernies.

Toutefois, les études observationnelles rétrospectives ont montré que la survie de la technique et le taux de péritonites étaient identiques entre les patients PKAD et les patients non diabétiques [56,57]. De plus, l'étude du registre américain USRDS retrouve une meilleure survie chez les patients PKAD traités par dialyse péritonéale par rapport à ceux traités par hémodialyse [58]. Même s'il ne s'agit que d'études observationnelles, ces éléments permettent de ne pas contre-indiquer la dialyse péritonéale chez ces patients et de leur laisser le choix de la technique de dialyse.

6.2.2. Transplantation rénale

Les résultats de la transplantation rénale chez les sujets PKAD sont excellents. Une étude prospective multicentrique française a montré que, malgré un âge plus avancé du receveur, des greffons de moins bonne qualité (moins de donneurs vivants, des donneurs plus âgés et décédés de cause cardiovasculaire), et une ischémie froide plus longue, la survie des patients PKAD est identique à celle des patients non polykystiques et la survie du greffon censurée pour le décès est meilleure [59]. L'augmentation de la fréquence des infections urinaires après transplantation dans cette population est controversée [59,60].

La place de la néphrectomie avant transplantation doit être discutée. Les données de la littérature montrent qu'elle n'est nécessaire que chez 20 à 30 % des patients avant la transplantation [61,62]. Elle ne doit pas être systématique mais plutôt réservée aux patients symptomatiques (infections, hémorragie de kyste, douleur) ou en cas de manque de place, car elle s'associe à une morbidité importante [63]. De plus, il a été observé une diminution de la taille des reins après transplantation (38 % à 1 an et 41 % à 3 ans) [64]. Elle a également l'inconvénient de précipiter le début de l'épuration extrarénale alors que, dans cette maladie dont l'évolution est prévisible, la transplantation rénale préemptive est le traitement de choix.

6.3. Traitement spécifique de la PKAD

L'objectif du traitement idéal de la PKAD est d'éviter à la fois les conséquences directes des kystes, à savoir l'insuffisance rénale, les douleurs, les infections, mais également les complications liées aux atteintes extrarénales de la maladie. Pour cela, il faudrait pouvoir corriger l'anomalie à l'origine de la maladie, à savoir la mutation de PKD1 ou PKD2, par une thérapie génique. Des travaux débutent dans ce domaine, mais restent encore très éloignés des applications cliniques [65]. Les progrès récents de la recherche ont permis de mieux comprendre les conséquences de l'absence de polycystine et ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour essayer de les corriger. La principale difficulté dans la conduite des études chez l'homme est que l'évolution de la maladie est très lente, avec maintien d'une fonction rénale normale pendant de nombreuses années.

6.3.1. Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine, dont l'objectif est d'inhiber la production d'AMPc, ont été les premiers traitements à être testés chez l'homme

6.3.2. Inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR ont montré des résultats très encourageant dans les études animales, mais les résultats des essais cliniques sont décevants [66,67].

Les raisons potentielles pouvant expliqué l'absence d'effet retrouvé dans les études cliniques comportent :

- un défaut d'observance avec de nombreux arrêts de traitement liés au profil de tolérance très médiocre (stomatite, dyslipidémie, acné, difficultés de cicatrisation. . .);
- une inhibition de la voie mTOR insuffisante au niveau du tissu cible, les doses utilisées dans les études animales étant nettement supérieures à celles utilisables chez l'homme avec une tolérance acceptable.

6.3.3. Tolvaptan

Le tolvaptan est un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine, dont l'effet bénéfique a été montré dans des modèles animaux [68] et par une étude interventionnelle avec un groupe témoin historique [69]. Un effet positif a été démontré à la fois sur le volume rénal (augmentation du volume rénal de 2,8 % par an dans le groupe traité contre 5,5 % par an dans le groupe placebo), sur le déclin de la fonction rénale et sur la survenue de douleurs rénales. Le Tolvaptan a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de polykystose rénale rapidement évolutive durant les cinq dernières années dans plusieurs pays (Pas d'AMM au Maroc).

Toutefois, la tolérance est parfois difficile en raison de l'effet aquarétique puissant conduisant à une proportion non négligeable d'arrêts de traitement. L'effet aquarétique semble s'atténuer avec la progression de l'insuffisance rénale. Il a également été rapporté une toxicité hépatique sévère ayant conduit à l'arrêt du traitement.

La surveillance du traitement se base sur le contrôle régulier de la diurèse et du poids du patient d'une part, et sur la natrémie et/ou l'osmolarité sanguine ainsi que l'osmolarité urinaire d'autre part.

6.4. Prise en charge des complications associées à la PKAD

6.4.1. Anévrismes intracrâniens

Il n'y a pas de recommandations claires des sociétés savantes en ce qui concerne le dépistage des anévrismes intracrâniens (AIC). Un dépistage après l'âge de 20 ans chez les patients ayant des antécédents familiaux d'AIC paraît raisonnable. Certains auteurs conseillent également de dépister un AIC en cas de chirurgie (transplantation), d'activité à risque (pilote d'avion), ou d'une anxiété importante exprimée par le patient. Le dépistage se fait par IRM (Fig. 6).[13]

En cas d'absence d'AIC, un contrôle après 5 à 10 ans peut être proposé. Dans tous les cas, les bénéfices et risques doivent être discutés avec le patient avant la réalisation de l'examen. En cas d'anévrisme, Si la taille est inférieure à 7 mm, une surveillance à 6 mois et un an pour juger de l'évolution est le plus souvent recommandée. S'il n'y a pas d'augmentation de taille, un examen annuel pendant 2 à 5 ans, puis tous les 2 à 5 ans peut être réalisé. Si l'anévrisme mesure plus de 7 mm, un traitement endovasculaire est le plus souvent recommandé [35-36,63]. Le sevrage tabagique et le contrôle strict de la pression artérielle sont tout particulièrement indispensables chez les patients porteurs d'AIC.



Figure 6 Anévrysme de la trifurcationsylvienne droite (5 mm de grand axe) dans la PKAD. IRM avec injection de gadolinium.

6.4.2. Infections de kystes

Le traitement repose essentiellement sur une antibiothérapie. La durée est empirique mais habituellement prolongée pendant 3 à 6 semaines. Elle doit impérativement être débutée après l'identification du germe responsable. L'efficacité dépend de l'activité bactéricide sur le germe responsable, mais aussi de diffusion à l'intérieur du kyste. Les fluoroquinolones sont recommandées en 1^{re} intention en raison de leur caractère lipophile qui permet une bonne diffusion dans les kystes et de leur activité bactéricide sur la plupart de bacilles Gram négatif [45]. Toutefois, la résistance aux fluoroquinolones est de plus en plus fréquente et incite à épargner cette classe d'antibiotique dans la population de patients atteints de PKAD afin de limiter la sélection de germes résistants et réserver leur utilisation dans le traitement des infections de kystes. L'association sulfaméthoxazole-triméthoprim présente également une bonne diffusion intra kystique [70]. Il faut cependant noter que les données sur la diffusion intra kystique des antibiotiques ont été obtenues dans des kystes non infectés. Le drainage percutané du kyste infecté doit être discuté pour les kystes de plus de 5 cm de diamètre, en particulier au niveau hépatique et en cas d'échec de l'antibiothérapie [45,71]. Il existe un risque élevé de récurrence, c'est pourquoi, en cas d'infection de kyste rénal chez un patient dialysé ou transplanté, une néphrectomie doit être discutée.

6.4.3. Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est sans conséquence pour le fonctionnement du foie, mais son volume peut parfois être très invalidant du fait de troubles digestifs et de douleur. Les possibilités thérapeutiques étaient jusque récemment essentiellement chirurgicales [72] :

- ponction de kyste : utile pour imputer un kyste dans la symptomatologie mais inefficace sur le long terme en raison d'une récurrence systématique en quelques jours à quelques semaines.
- sclérose de kyste par injection de solution alcoolique (taux de succès de 70 %, diminue avec la taille du kyste), fenestration laparoscopie en cas de kyste superficiel dans le segment antérieur du lobe droit ,
- résection sélective des segments les plus atteints, mais morbidité post opératoire élevée (drainage prolongé, ascite, fuites biliaires, infections. . .), elle doit donc impérativement être réalisée par une équipe entraînée [73].

L'embolisation sélective d'une branche de l'artère hépatique est une alternative intéressante à l'hépatectomie partielle. Des études récentes ont montré des résultats très positifs avec une morbidité nettement moindre [74-75].

La transplantation hépatique est indiquée dans certains cas, surtout en cas de dénutrition liée à des difficultés d'alimentation par compression des organes digestifs. Les délais d'attente sont relativement longs car les scores d'attribution des greffons prennent en général en compte la fonction hépatique qui n'est pas altérée chez ces patients [72]. Enfin, les analogues de la somatostatine ont montré des résultats intéressants sur la diminution du volume hépatique avec peu d'effets indésirables.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude :

Notre étude est rétrospective incluant tous les patients atteints de PKRAD hospitalisés au sein du service de néphrologie de CHU Hassan II Fès, ou suivis en consultation sur une période de 11 ans allant du Janvier 2008 au Décembre 2019.

2. Population d'étude:

2.1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au sein du service ou reçus en consultation au cours de la période d'étude répondant aux critères diagnostiques :

- ❖ Des arguments familiaux : Evoqués devant l'existence des antécédents de néphropathie, d'AVC ou de mort subite chez les ascendants ou les descendants, ou encore l'existence d'anomalies échographiques suivants chez un membre de la famille du patient.
- ❖ Des arguments échographiques : Le diagnostic était retenu sur les arguments proposés par une récente étude qui a unifié les critères de diagnostic échographique de la PKRAD [17;21] qui sont:
 - La présence d'au moins trois kystes rénaux uni ou bilatéraux chez un sujet de moins de 39 ans.
 - La présence de deux kystes dans chaque rein chez un sujet entre 40 et 59 ans.
 - La présence de quatre kystes ou plus dans chaque rein chez un sujet dont l'âge est ≥ 60 ans.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude :

Les dossiers inexploitable dont l'information ne répond pas aux critères de l'étude.

3. Recueil des données :

- La première partie : données sociodémographiques. L'âge, le sexe, l'origine géographique.....
- La deuxième partie : Les antécédents personnels et familiaux
 - La présence d'une consanguinité parentale.
 - Les antécédents familiaux de polykystose rénale.
 - L'existence chez un membre de la famille d'un passé néphrologique, d'AVC, ou de mort subite.
- La troisième partie :
 - Les circonstances de découverte de la maladie incluant :
 - ✓ Les manifestations rénales et extra rénales.
 - ✓ Le diagnostic fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale ou d'un bilan biologique.
 - ✓ Découverte de la PKR dans le cadre du dépistage familial.
 - Les signes cliniques présents à l'admission.
 - Les données paracliniques : biologiques et radiologiques.
 - la prise en charge thérapeutique.
 - Les complications
- La quatrième partie : Consacrée à l'enquête familiale et ses résultats.

4. Saisie et analyse :

La collecte des données a été réalisée en utilisant un logiciel informatique (EXCEL2007). L'analyse descriptive des données sociodémographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients a été effectuée. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes $\pm$ Ecart type et les variables qualitatives en pourcentages $\pm$ Ecart type.

RESULTATS

1. Données Générales

Notre étude a porté sur 133 patients suivis dans le service de néphrologie durant la période s'étalant du Janvier 2008 au Décembre 2019. Nous avons ainsi retenu 67 dossiers PKRAD, le reste a été exclu de l'étude en absence de dépistage familial.

Nous avons déterminé deux groupes :

Le groupe A représenté les cas de PKRAD isolée soit 21 cas (15.9%)

Le groupe B représente les cas de PKRAS avec une histoire familiale soit 45 cas (34%).

Les tests statistiques de Student et Khi2 sont non significatifs sur nos échantillons concernant l'ensemble des paramètres étudiés en comparant les deux groupes.

2. Données épidémiologiques :

2.1. Age :

D'après cette étude, la polykystose rénale n'a été découverte qu'à l'âge adulte.

Dans le groupa A, l'âge moyen est 55 ± 13 ans avec des extrêmes allant de 44 à 85 ans, alors que dans le groupe B, l'âge moyen est de 53 ± 12 ans avec des extrêmes allant de 40 à 80 ans

2.2. Sexe :

Dans le groupe A nous avons retrouvé une prédominance masculine 15 hommes (71%) et 6 femmes (28%) soit un sex-ratio de 2.5.

Dans le groupe B nous avons retrouvé 22 hommes (49%) et 23 femmes (51%) soit un sex-ratio de 0.95.

2.3. Origine géographique :

Le service de néphrologie prend en charge les patients provenant de différentes régions. La majorité des cas diagnostiqués provient de la région de Fès avec 13 cas soit un pourcentage de 62% dans le groupe A et 27 cas dans le groupe B soit un pourcentage de 60%.

2.4. Hérédité :

2.4.1. Consanguinité parentale :

La consanguinité parentale a été précisée dans 19 dossiers dans le groupe A, elle est présente dans aucun cas, alors que dans le groupe B la consanguinité parentale a été précisée dans 37 dossiers, elle est présente dans 3 cas, ce qui représente 6%.

2.4.2. Antécédents familiaux :

Dans le groupe A sur les 21 cas étudiés, on trouve 18 patients indemnes de toute symptomatologie rénale ou complications de PKRAD dans la famille, alors que dans le groupe B, sur le 45 cas étudiés, on trouve 6 familles n'ont aucune histoire familiale de PKR, aucun d'antécédent AVC ou d'insuffisance rénale.

Dans le groupe A, il n'y a aucune histoire familiale de PKAD, alors que dans le groupe B l'histoire familiale de PKAD était présente d'une façon certaine chez 80% des malades en se basant sur des données de l'anamnèse et des résultats de l'enquête familiale. Alors que dans les deux groupes 31% des patients présentent une hérédité probable soit par l'existence de notion d'insuffisance rénale révélée chez 2 cas dans le groupe A et 30 cas dans le groupe B, d'une mort subite dans la famille observée chez 1 cas dans le groupe A et 4 cas dans le groupe B, ou d'antécédent d'AVC familial rencontré chez 2 patients dans chaque groupe.

3. Données cliniques :

3.1. Antécédents pathologiques :

- L'HTA représente l'antécédent le plus fréquent avec 13 cas dans le groupe A soit 61% et 24 cas dans le groupe B soit 46%.
- Les signes uro-néphrologiques sont présents comme suit :
 - Infections urinaires à répétition dans 6 cas soit 46% dans le groupe A et 9 cas dans le groupe B soit 20%.
 - Hématuries microscopique dans 14 cas (66%) dans le groupe A et 14 cas dans le groupe B (31%).
 - 1 seul cas d'hématurie macroscopique retrouvée dans le groupe A contre 03 cas dans le groupe B.
 - Coliques néphrétiques dans 5 cas dans le groupe A (23%) et 4 cas dans le groupe B (8%).
- 5 patients avaient un terrain de cardiopathie : dans le groupe A 2 cas avaient une cardiopathie ischémique, 2 cas avaient une cardiopathie hypertensive et 1 cas de cardiopathie ischémique dans le groupe B.

3.2. Motif d'admission :

Dans le groupe A les signes d'appel les plus fréquemment retrouvés sont l'insuffisance rénale constatée chez 12 cas (57%), des coliques néphrétiques observées chez 3 cas (14%) et l'infection urinaire vue chez 3 cas (14%).

Dans le groupe B les signes d'appel les plus fréquemment retrouvés sont l'insuffisance rénale constatée chez 19 cas (42%), polykystose rénale chez 17 cas

(38%), des coliques néphrétiques observées chez 3 cas (14%) et l'infection urinaire vue chez 3 cas (14%). (figure 7)

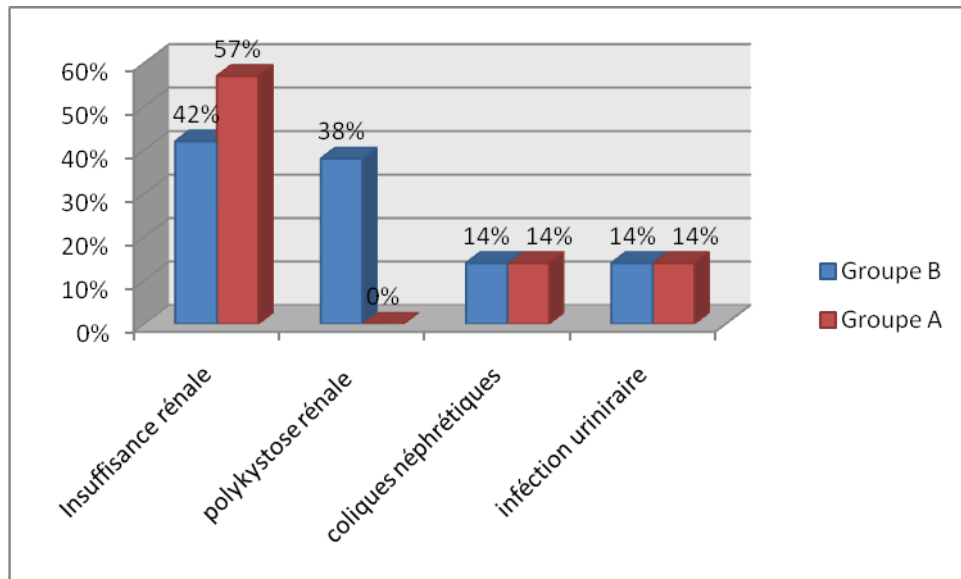


Figure 7 Motifs d'admission

3.3. Circonstances de découverte :

- Dans le groupe B l'enquête familiale a permis de porter le diagnostic de façon systématique et avant l'apparition des signes fonctionnels chez 15 patients.
- une découverte fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale a été retrouvée chez 6 patients dans chaque groupe.
- Des coliques néphrétiques isolées ou associées à d'autres signes cliniques ont conduit au diagnostic dans 11 cas dans le groupe A et 17 cas dans le groupe B. (figure 8)

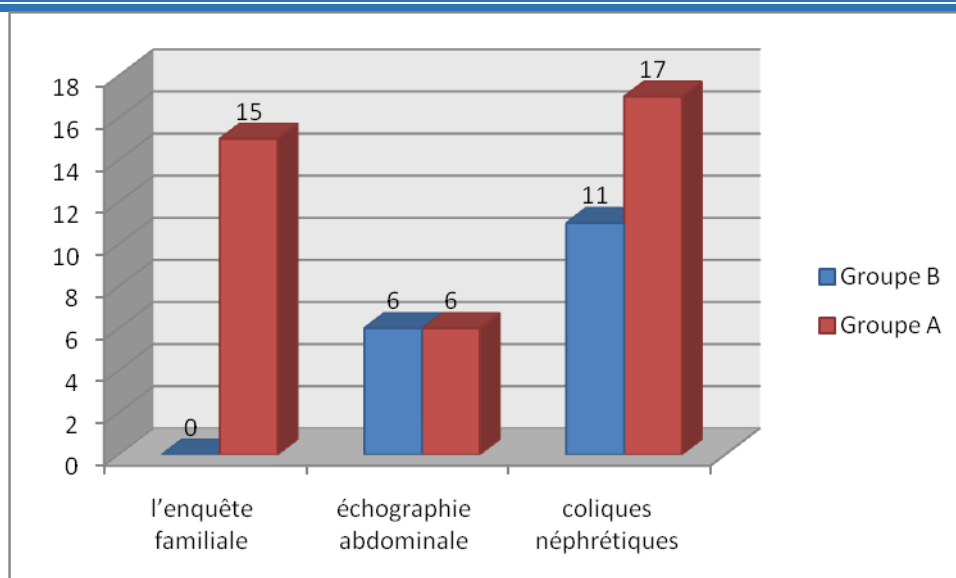


Figure 8 Circonstances de découverte

3.4. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques recherchées sont HTA constatée chez 13 cas (62%) dans le groupe A et 24 cas (53%) dans le groupe B, l'hématurie microscopique chez 14 cas (67%) dans le groupe A et 14 cas (31%) et le contact lombaire chez 1 cas dans les 2 groupes.

4. Données paracliniques :

4.1. Résultats biologiques :

4.1.1. Urée sanguine :

Dans le groupe A 29% de la population présentaient une urée sanguine normale, modérément élevée chez 38% des cas, et 1 patient sur 3 avait une urée supérieure à 2.(figure 9)

Urée Sanguine Groupe A

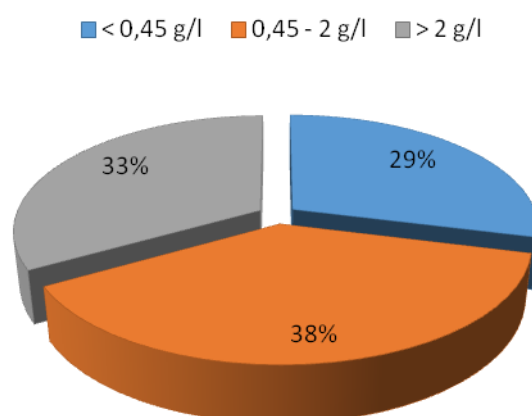


Figure 9 urée sanguine groupe A

Dans le groupe B 36% de la population présentaient une urée sanguine normale, modérément élevée chez 42% des cas, et alors que 16% avait une urée supérieure à 2 (figure 10).

Urée Sanguine Groupe B

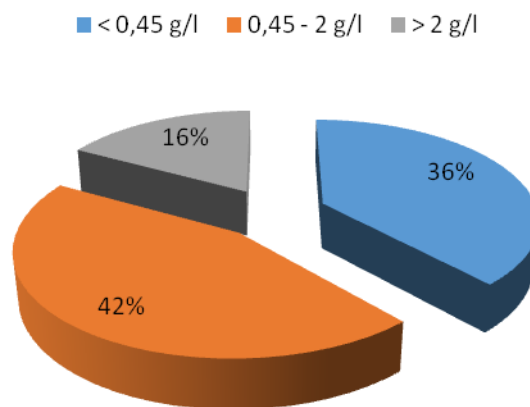


Figure 10 urée sanguine groupe B

4.1.2. Créatininémie :

Dans le groupe A 29% des patients avaient une créatinine normale alors que 2 patients sur 3 présentaient une insuffisance rénale.

Dans le groupe B 38% des patients avaient une créatinine normale alors que dans plus de la moitié des patients (58%) avaient une insuffisance rénale.(figure11)

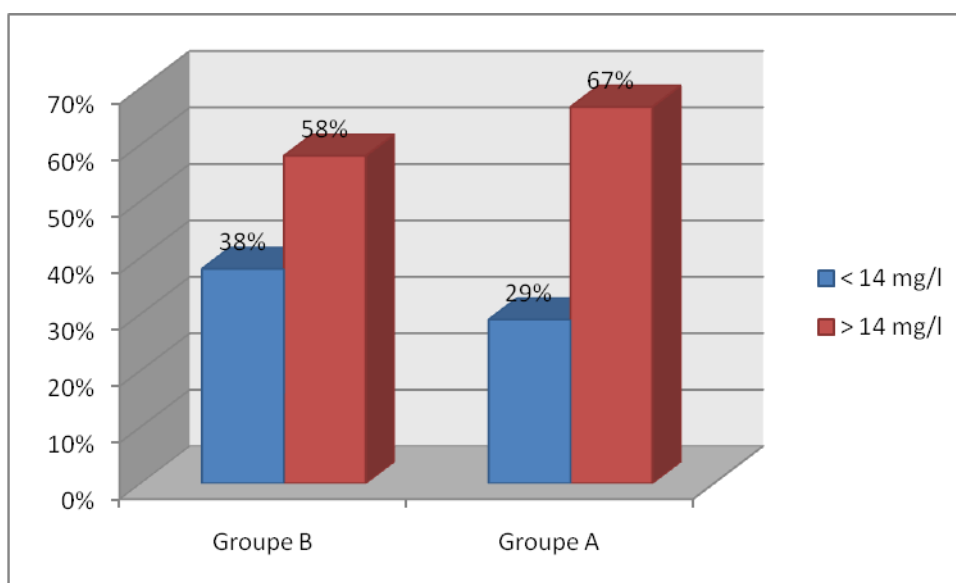


Figure 11 valeurs des créatinines dans les 2 groupes

4.1.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) :

L'âge moyen du groupe A étant 55 ans, 29% des patients avaient une clairance >60 ml/min / 1.73m^2 , tant dis que 43% avaient une clairance terminale (<15 ml/min / 1.73m^2). (figure 12)

Estimation DFG Groupe A

■ >60 ml/min / 1.73m^2 ■ 59-30 ml/min / 1.73m^2
 ■ 29-15 ml/min / 1.73m^2 ■ <15 ml/min / 1.73m^2

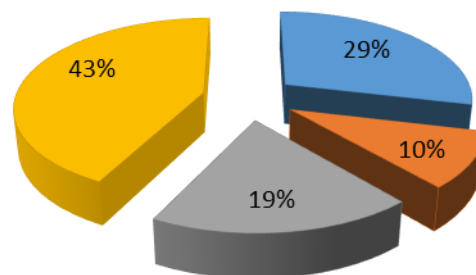


Figure 12 estimation du DFG groupe A

Dans le groupe B 38% des patients avaient une clairance >60 ml/min / 1.73m^2 , tant dis que 31% avaient une clairance terminale. (figure 13)

Estimation DFG Groupe B

■ >60 ml/min / 1.73m^2 ■ 59-30 ml/min / 1.73m^2
 ■ 29-15 ml/min / 1.73m^2 ■ <15 ml/min / 1.73m^2

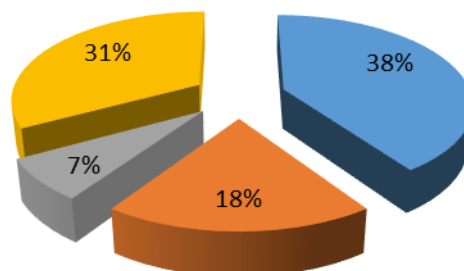


Figure 13 estimation du DFG groupe B

4.1.4. Les troubles électrolytiques :**✓ kaliémie**

- Dans le groupe A la kaliémie moyenne était de $4,35 \pm 0,6$. 4.7% des patients avaient une kaliémie supérieure à 6mEq/l.
- Dans le groupe B la kaliémie moyenne était de $4,4 \pm 0,83$. 2.2% des patients avaient une kaliémie supérieure à 6mEq/l.

✓ Uricémie :

- Dans le groupe A une hyper uricémie a été notée chez 19 patients alors qu'elle était normale chez 2 patients.
- dans le groupe B une hyper uricémie a été notée chez 40 patients alors qu'elle était normale chez 5 patients.

4.1.5. Taux d'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine était précisé chez 117 patients :

Dans le groupe A 8 patients n'avait pas d'anémie. Parmi les 13 malades anémiques 43% avaient une anémie modérée.

Dans le groupe B 24 patients n'avait pas d'anémie. Parmi les 21 malades anémiques 29% avaient une anémie modérée. (figure 14)

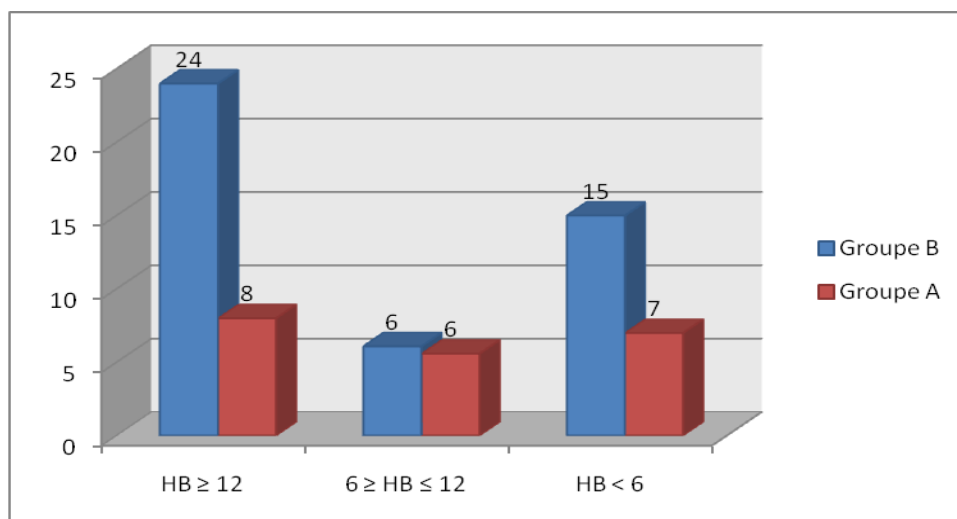


Figure 14 taux d'hémoglobine

4.1.6. ECBU :

Dans notre série l'ECBU a pu être réalisé chez 128 patients soit 96% des cas,

Dans le groupe A la culture était positive dans 14% des cas, les germes mis en évidence : E. Coli chez 2 cas, pseudomonas chez 1 cas alors que dans le groupe B la culture était positive dans 6.7% des cas, les germes mis en évidence : E. Coli chez 1 cas, pseudomonas chez 1 cas et le streptocoque chez 1 cas. (figure 15 et 16)

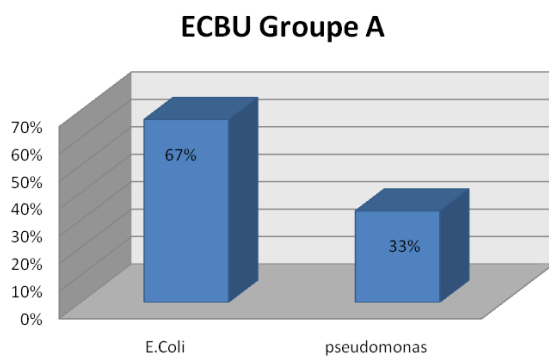


Figure 15 résultats ECBU groupe B

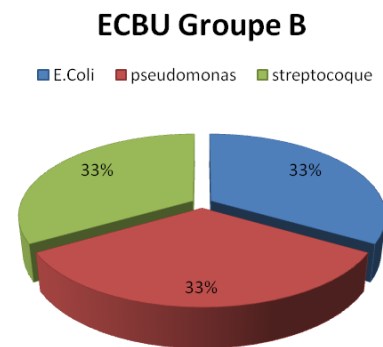


Figure 16 résultats ECBU groupa A

4.1.7. Protéinurie

Dans le groupe A 38% des patients avaient une protéinurie positive (figure 17).

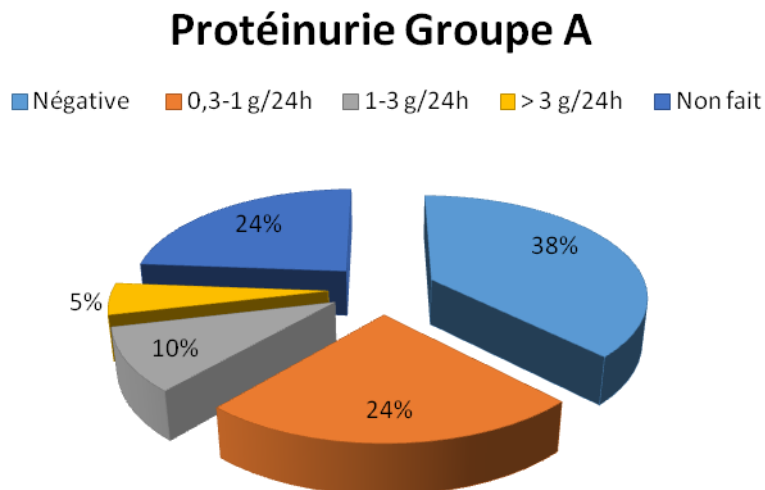


Figure 17 protéinurie groupe A

Dans le groupe B 27%des patients avaient une protéinurie positive.(figure 18)

Protéinurie Groupe B

■ Négative ■ 0,3-1 g/24h ■ 1-3 g/24h ■ > 3 g/24h ■ Non fait

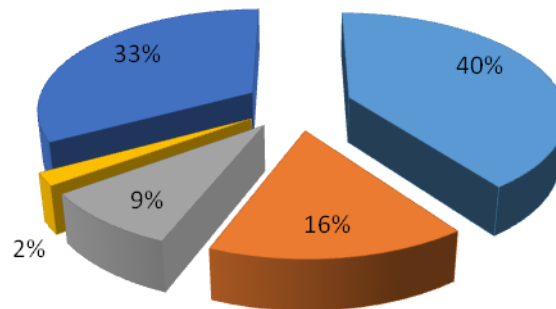


Figure 18 protéinurie groupe B

4.2. Résultats radiologiques

4.2.1. L'échographie abdominale :

Dans notre étude tous les malades en ont bénéficié, elle a permis de montrer l'existence de reins polykystiques chez 130 patients, la taille des reins et le nombre de kystes n'ont pas été précisés sur tous les dossiers.

Par ailleurs, l'échographie a révélé l'existence de kystes hépatiques chez 4 malades dans le groupe A soit (19%) et chez 10 malades dans le groupe B soit (22%), de lithiase rénale ou vésicale chez 2 cas dans le groupe A et chez 3 cas dans le groupe B, et une hémorragie intra kystique chez un seul patient dans le groupe A et 2 patients dans le groupe B.

4.2.2. TDM abdominale :

Elle a été réalisée chez 9 malades dans le groupe A et chez 8 malades dans le groupe B, le diagnostic de PKR a été confirmé chez ces patients.

5. LESIONS ASSOCIEES :

Dans notre série l'étude des lésions associées a révélé l'existence :

5.1. Des kystes hépatiques :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie hépatique qui a mis en évidence la présence de kystes hépatiques concomitants chez 14 malades dans les 02 groupes dans le groupe A on note une atteinte uniquement des femmes alors dans le groupe B la présence de kystes hépatiques a été retrouvée chez 3 femmes et 7 hommes constituant ainsi la comorbidité la plus fréquente avec 10 % de l'ensemble des lésions associées dans les 02 groupes.

5.2. Les hernies :

Dans notre étude nous avons noté 1 cas d'hernie inguinale dans le groupe A et 3 cas dans le groupe B répartis comme suit : 1 cas d'hernie ombilicale, 1 cas d'hernie inguinale, et un cas d'hernie hiatale.

5.3. Anévrismes cérébraux :

Dans les 2 groupes aucun cas d'anévrisme cérébral n'a été détecté, dans le groupe A un patiente avait notion d'AVC dans la famille sans cas familiaux de PKR durant son évolution une angio IRM a été faite revenant normal, et dans le groupe B 3 patients avaient notion d'AVC dans la famille angio IRM faite chez un seul patient revenant normal le reste non exploré.

5.4. Diverticulose :

Nous avons rapporté un cas de diverticulose vésicale dans le groupe B, chez aucun cas on a pu diagnostiquer une diverticulose digestive dans les 02 groupes.

5.5. Les associations fortuites :

Il s'agit des maladies non décrites dans la littérature comme étant fréquemment associées à la polykystose rénale, mais rencontrées dans notre étude uniquement dans le groupe A :on note 1 cas de pancréatite et 1 cas de pathologie prostatique.

6. TRAITEMENT :

Le traitement est essentiellement symptomatique ou vise à traiter les complications

6.1. Traitement médical :

6.1.1. Traitement de l'hypertension artérielle

Tous nos malades qui présentaient une HTA ont été mis sous traitement médical qui s'ajoute aux mesures hygièno diététiques, il était à base de :

Dans le groupe A

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez 5 patients (24%).
- Un inhibiteur calcique chez 6 cas (28%).
- Un diurétique de l'anse 14 cas (67%), prescrit d'emblée ou en deuxième intention en association à un IC ou un IEC si les chiffres cibles n'ont pas été atteints, seulement 1 cas ayant reçu un diurétique en monothérapie.

Dans le groupe B

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II chez 18 patients (40%).
- Un inhibiteur calcique chez 21 cas (47%).
- Un diurétique de l'anse 06 cas(13%), prescrit d'emblée ou en deuxième intention en association à un IC ou un IEC si les chiffres cibles n'ont pas été

atteints.

6.1.2.L'antibiothérapie :

Dans le groupe A

Était indiquée chez les 10 patients qui ont présenté une infection urinaire documentée, une septicémie ou encore une infection du liquide péritonéal.

Dans le groupe B

Était indiquée chez les 13 patients qui ont présenté une infection urinaire documentée, une septicémie ou encore une infection du liquide péritonéal.

6.1.3.Traitement associé :

Dans le groupe A

9 patients ont reçus un traitement de supplémentation. Un traitement à base de calcium a été prescrit chez 8 patients et dans 4 cas était en association à la vitamine D.

Une supplémentation en fer a été prescrite chez 4 malades, une administration d'érythropoïétine chez 3 patients.

Dans le groupe B

16 patients ont reçus un traitement de supplémentation. Le calcium était prescrit chez 14 patients et dans 5 cas était en association à la vitamine D.

Une supplémentation en fer a été prescrite chez 11 malades, une administration d'érythropoïétine chez 5 patients.

6.1.4.Traitement de l'hyperuricémie :

Dans le groupe A elle n'est corrigée par un traitement hypo-uricémiant : Allopurinol 100mg/j que dans 2 cas et 3 cas dans le groupe B.

6.2. Traitement chirurgical :

Aucun patient dans les 02 groupes n'a bénéficié d'une néphrectomie.

6.3. Dialyse chronique :

Dans le groupe A, l'hémodialyse chronique était indiquée chez 4 patients, un seul patient seulement a été mis en dialyse péritonéale.

Dans le groupe B, l'hémodialyse chronique était indiquée chez 7 patients, 3 patients ont été mis en dialyse péritonéale.

7. EVOLUTION ET COMPLICATIONS:

On a retenu tous les types de complications en incluant celles rapportées dans les antécédents avant même la découverte de la maladie comme les lithiases et les infections urinaires.

La majorité des patients ont présenté plusieurs complications concomitantes. Aucun cas de décès n'a été enregistré, le reste des résultats est reparti comme suit :

7.1. L'IRC :

Dans le groupe A

11 de nos malades ont présenté au cours de l'évolution une insuffisance rénale chronique. Dans 42 % des cas, le diagnostic PKRAD était posé au stade d'IRC. L'âge moyen de survenue de l'IRC était de 47 ans.

Dans le groupe B

19 de nos malades ont présenté au cours de l'évolution une insuffisance rénale chronique. Dans 22 % des cas, le diagnostic PKRAD était posé au stade d'IRC. L'âge moyen de survenue de l'IRC était de 67 ans.

7.2. L'HTA :

Dans le groupe A, les cas cumulés de l'HTA sont diagnostiqués avant la maladie dans 7 cas, simultanément avec la PKR ou au cours de l'évolution chez 3 patients.

Dans le groupe B, les cas cumulés de l'HTA sont diagnostiqués avant la maladie dans 12 cas, simultanément avec la PKR ou au cours de l'évolution chez 12 patients.

7.3. La lithiase :

On a mis en évidence la présence de lithiase urinaire chez 3 patients dans le groupe A et également 03 patients chez le groupe B.

7.4. L'infection :

Les infections urinaires enregistrées chez 5 malades dans le groupe A et chez 7 malades dans le groupe B, l'infection kystique retrouvée chez 4 patients dans le groupe A soit 19% et chez 4 malades dans le groupe B soit 8%. Nous avons relevée également 1 cas infection du cathéter d'hémodialyse et une infection du liquide péritonéal dans le groupe A, dans le groupe B 1 cas d'infection du cathéter et 2 cas d'infection du liquide péritonéale.

7.5. L'hémorragie :

1 cas d'hémorragie intra kystiques a été décrit dans le groupe A et 02 cas dans le groupe B, ayant eu une évolution simple et réagissaient favorablement au repos et au traitement antalgique associés à une hydratation suffisante pour empêcher le développement de caillots.

8. ENQUETE FAMILIALE :

On a pu réaliser une enquête chez 66 patients soit 50% de notre échantillon.

Ainsi l'enquête était positive chez 7 familles et incluant 45 personnes soit 68% correspondant au groupe B.

31% de la population ayant été enquêté ne révélant aucun cas similaire dans la famille pour les sujets ayant dépassé 30 ans.

DISCUSSION

Polykystique rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie héréditaire très courante, qui représente 5% des cas d'insuffisance rénale terminale aux États-Unis avec une prévalence mondiale touchant environ 1 naissance sur 500 à 1000. [76]

Le diagnostic de PKRAD est généralement établi par échographie [77], chez les patients équivoques et les jeunes sujets à risque, par IRM. [78] Pour ces modalités d'imagerie, ils sont validés chez les patients répondant aux critères de diagnostic établis auparavant notamment des antécédents familiaux positifs et l'âge. [76] cependant, L'absence de ces deux critères pose un défi diagnostique, car ces tests d'imagerie ne peuvent plus être appliqués. En outre, dans ce contexte, le diagnostic différentiel devra s'étendre à inclure d'autres causes génétiques et non génétiques des maladies kystiques rénales, en particulier chez les patients présentant des caractéristiques atypiques. [76]

Après la confirmation du diagnostic positif chez un patient avec une enquête familiale positive, l'indication à faire la recherche génétique.

La variabilité phénotypique entre les familles est commune et a été attribuée à l'implication de 2 gènes causaux, localisation de la PKD1 sur le chromosome 16 et la PKD2 située sur le chromosome 4 [79,80].

En outre, les effets exprimés par les différentes variantes des séquences pathogènes au sein des gènes respectifs contribuent également à l'hétérogénéité de la maladie. [81–82]

À l'Université du Colorado au centre de recherche de la PKRAD, environ 10% des patients atteints d'ADPKD ne déclarent pas une histoire familiale de la maladie.

Il existe plusieurs explications possibles à cette observation. Par exemple, une variabilité phénotypique importante au sein d'une même famille et peut être

attribuée à la modification des gènes par des facteurs environnementaux et /ou autres. [83–84]

Ainsi, le parent affecté du proband pourrait être asymptomatique et non diagnostiqué. Cela pourrait être plus fréquents chez les patients atteints de polykystose rénale de type 2 (PKD2), dans laquelle la manifestation clinique est beaucoup plus tardive dans la vie que le PKD1. [85]

Une différente filiation pourrait également expliquer l'absence d'antécédents familiaux. De même, l'apparition d'une nouvelle variante de la séquence pathogène dans le proband se traduirait également par l'absence de l'histoire de la famille pour l'PKRAD.

Pour identifier une variante d'une séquence chez un patient atteint de PKRAD, plusieurs critères doivent être remplis. La relation entre le phénotype PKRAD et la variante d'une séquence pathogène doit être établie dans le proband PKRAD, alors que les deux parents du proband, selon les tests de filiation, ne doivent pas avoir une relation entre le phénotype PKRAD et la variante d'une séquence pathogène spécifique. À notre connaissance, Jusqu'à présent, aucune preuve définitive n'a été documentée.[86]

Dans l'étude Akinari Sekine et al. (PKR2019 partie discussion) ils ont constaté que le déclin de la fonction rénale chez les patients sans histoire familiale avec mutation PKD1 ou PKD2 était plus important et que la survie rénale est plus défavorable surtout chez les patients qui ont une mutation PKD1 tronquée par rapport aux autres mutations (notamment PKD1 non tronquée et la PKD2) alors que dans le groupe de patients chez qui aucune mutations n'a été décelé avaient une meilleure survie, Bien qu'il n'y ait pas de différences significatives de ces paramètres entre ces groupes.

Et puisque il est connu que la fonction rénale diminue à mesure que le volume rénal augmente [87]. Comme pour l'atteinte rénale, on s'attendait à ce que l'augmentation de le volume rénal se produirait dans l'ordre suivant: PKD1 mutation tronquée > PKD1 mutation non tronquée >

Mutation PKD2 > pas de mutation PKD1 / PKD2 (88). Dans la même étude ils ont trouvé que le volume rénal a augmenté plus rapidement chez les patients avec mutation PKD1 / PKD2 que chez les autres patients sans mutation PKD1 / PKD2.

Toujours dans l'étude d'akinarisekine et malgré l'existence de certaines limites, Ils ont pu faire la découverte intéressante que les patients PKD sans antécédents familiaux semblent avoir une évolution clinique différente de celle des patients ADPKD typiques avec une histoire familiale positive. [88]

Dans l'étude de Neumann et al. [89] ils ont comparé patients avec ou sans antécédents familiaux chez 250 patients atteints de PKRAD (27 cas sporadiques) et n'ont trouvé aucune différence âge de début de la suppléance rénale.

Dans l'étude d'Ioan-Audreiliuta et al. ils ont montré que les patients sans histoire familiale présentait un rapport élevé de mutations PKD1 contre PKD2, suggérant que PKD1 est plus sujet à la mutagenèse somatique que PKD2, probablement en raison à sa grande taille et sa structure complexe. [90,91] Dans une série récente Reed B et al. de 24 patients suspectés de développer une PKRAD sans antécédents familiaux apparents, neuf patients ont été trouvés avoir des mutations pathogènes PKD1 dues à maladie de novo ou rétrospectivement des antécédents familiaux positifs. Cependant, la majorité (15 sur 24) des patients sont restés génétiquement non résolu. [92]

Les résultats de notre étude rejoignent celle décrite auparavant ou on a constaté que les patients porteurs de PKRAD sans histoire familiale présentent les mêmes caractéristiques socio géographiques, avec une prédominance masculine

chez les patients sans histoire familiale, les mêmes manifestations cliniques et biologiques avec une insuffisance rénale avancée retrouvée plus fréquemment chez les patients qui n'ont pas d'histoire familiale ceci peut être expliqué par le retard du diagnostic (évolution insidieuse de la maladie).

L'absence de différence significative entre les 2 groupes, peut être expliquée par la taille réduite de notre échantillon et le pouvoir statistique limité.

Notre étude reste limitée car la recherche de cas familiaux similaires basé uniquement sur l'interrogatoire, l'absence d'étude génétique pour les patients qui permet de détecter les mutations chez les patients sans histoire familiale ainsi le type.

Un dépistage précoce pour les patients ayant une histoire familiale, une recherche génétique adaptée chez les patients porteurs d'une PKRAD sans antécédents familiaux apparents permettant d'étudier les anomalies génétiques liées à la maladie kystique rénale héréditaire, y compris les mutations PKD1 / PKD2 ainsi l'utilisation du score PROPKD qui permet de prédire l'évolution rénale chez les patients atteints de PKRAD donc une prise en charge thérapeutique adaptée.

CONCLUSION

Ces dernières années, la PKRAD a connu beaucoup de progrès essentiellement dans la compréhension des modifications génétiques dans le début et la progression de la maladie, et avec la recherche continue d'autres hypothèses voilent le jour. Il a été récemment rapporté que la PKRAD peut être causée par d'autres gènes notamment le gène GANAB [93]. D'autres études devraient être menées pour chercher d'autres mutations causales de cette maladie ainsi qu'évaluer l'influence de la présence ou de l'absence d'antécédents familiaux sur son évolution.

L'espoir d'un traitement spécifique de la maladie se profile et va probablement révolutionner la prise en charge des patients atteints de PKAD dans les années à venir. De nombreuses questions subsistent, en particulier en ce qui concerne la sélection des patients, la date de début du traitement, sa durée et le suivi de l'efficacité.

Dans notre série, les patients n'ayant pas de cas familiaux ne diffèrent de ceux qui ont la présentation classique avec l'existence de cas familiaux que par la prédominance masculine. Il nous paraît donc judicieux de ne pas exclure le diagnostic de polykystose rénale autosomique dominante sur la simple absence de cas familiaux (exigée dans la classification de RAVINE).

Bibliographie

- [1]. Hummel A , Polykystose rénale autosomique dominante Volume 10, numéro 2, Mars – Avril 2003.
- [2]. GARRET W.J. Prenatal diagnosis offcetal polycystic kidney by ultrasound. Aust NZ Obstet gynaecol, 1970, 10, 7.
- [3]. ZERRES K., WEISS H., BULLA M., ROTH M. Prenatal diagnosis ofan early manifestation ofautosomal dominant adult type polycystic kidney disease. Lancet. 1982,2 (8305) : 988.
- [4]. Karine L. diagnostique anténatale de la polykystose autosomique dominante.thèse le 1 er avril 2003.
- [5]. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone 2nd VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med 2004;10(4):363–4
- [6]. Keimpema LV, Nevens F, Vanslembrouck R, van Oijen MG, Hoffmann AL, Dekker HM, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: A randomized, double–blind placebo–controlled trial. Gastroenterology 2009;137(5):1661–8.e1–2.
- [7]. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin–1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(14):5466–71 [PMCID: 1459378].
- [8]. C .Proulx. Organes excréteurs.
<http://www.colvir.net/prof/chantal.proulx/702/chapitre3.htm>
- [9]. Gueutin V, Deray G, Isnard–Bagnis C. Physiologie rénale. Bull Cancer 2012; 99: 237–49.

- [10]. <http://www.cuen.fr/lmd/spip.php?rubrique70> « fonction endocrine du rein »
- [11]. . <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/ressources/620.PDF>: « physiologie rénale »
- [12]. .BOURHROUM N, POLYKYSTOSERENALEAUTOSOMIQUE DOMINANTEDEL'ADULTE thèse 2011 eThèseN°045/11.
- [13]. : Noel N, Rieu P. Pathophysiologie, épidémiologie, présentation clinique, diagnostic et options thérapeutiques dans la polykystose rénale autosomique dominante. Néphrol ther (2015)
- [14]. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell 1995;81:289-98
- [15]. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science 1996;272:1339-42
- [16]. Koulén P, Cai Y, Geng L, Maeda Y, Nishimura S, Witzgall R, et al. Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. Nat Cell Biol 2002;4:191-7.
- [17]. Kotsis F, Boehlke C, Kuehn EW. The ciliary flow sensor and polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2013;28:518-26
- [18]. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2011;7:556-66.
- [19]. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2014;25:18-32.
- [20]. Rinschen MM, Schermer B, Benzing T. Vasopressin-2 receptor signaling

and autosomal dominant polycystic kidney disease: from bench to bedside and back again. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1140–7

- [21]. Carroll TJ, Das A. Planar cell polarity in kidney development and disease. *Organogenesis* 2011;7:180–90.
- [22]. Gallegos TF, Kouznetsova V, Kudlicka K, Sweeney DE, Bush KT, Willert K, et al. A protein kinase A and Wnt–dependent network regulating an intermediate stage in epithelial tubulogenesis during kidney development. *Dev Biol* 2012;364:11–21
- [23]. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205–12
- [24]. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid–Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343:824–7.
- [25]. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family–based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:710–7.
- [26]. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM, Kimberling WJ, Dobin A, Gabow PA. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2032–6.
- [27]. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008;74:1192–6.
- [28]. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari–Oskoui F. Hypertension in

- autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:153– 63.
- [29]. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin–angiotensinaldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091–6.
- [30]. Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM, et al. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 53–7.
- [31]. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988;11:318–25.
- [32]. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay–Woodford LM, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomaldominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:64–9.
- [33]. Chapman AB. Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:24–30.
- [34]. Gevers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:101–8.
- [35]. Chauveau D, Pirson Y, Verellen–Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grunfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:1140–6.
- [36]. Rozenfeld MN, Ansari SA, Shaibani A, Russell EJ, Mohan P, Hurley MC. Should patients with autosomal dominant polycystic kidney disease be

screened for cerebral aneurysms? AJNR Am J Neuroradiol 2014;35:3–9.

- [37]. Schrier RW. Renal volume, renin–angiotensin–aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2009;20:1888–93.
- [38]. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 1988;319:907–12.
- [39]. Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. Am J Kidney Dis 2001;38:1208–16.
- [40]. Luciano RL, Dahl NK. Extra–renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. Nephrol Dial Transplant 2014;29:247–54.
- [41]. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:3013–9.
- [42]. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay–Woodford LM, Bae KT, King Jr BF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. N Engl J Med 2006;354:2122–30.
- [43]. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. J Am Soc Nephrol 2014;25:2399–418.
- [44]. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar–Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1–PKD2 Study Group. Lancet 1999;353:103–7.

- [45]. Sallee M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grunfeld JP, Knebelmann B, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1183–9.
- [46]. Chandok N. Polycystic liver disease: a clinical review. *Ann Hepatol* 2012;11:819–26.
- [47]. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW. Changing referral characteristics of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 2013;126:e7–11.
- [48]. Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt–Rasmussen B, Strandgaard S. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2034–9.
- [49]. Ecker T, Edelstein CL, Fick–Brosnahan GM, Johnson AM, Chapman AB, Gabow PA, et al. Diuretics versus angiotensin–converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001;21: 98–103.
- [50]. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005;99:c18–23.
- [51]. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B, Schmieder RE, Schulze BD. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:573–9.
- [52]. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al.

- Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2015;372:975–7.
- [53]. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267–76.
- [54]. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–96.
- [55]. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:164–72.
- [56]. Kumar S, Fan SL, Raftery MJ, Yaqoob MM. Long term outcome of patients with autosomal dominant polycystic kidney diseases receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;74:946–51.
- [57]. Li L, Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Kam–Tao Li P. Peritoneal dialysis as the first–line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2011;57:903–7.
- [58]. Abbott KC, Agodoa LY. Polycystic kidney disease at end–stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002;57:208–14.
- [59]. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, Hourmant M, Garrigue V, Rostaing L, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transplant Int*

2011;24:582–7.

- [60]. Salehipour M, Jalaeian H, Salahi H, Bahador A, Davari HR, Nikeghbalian S, et al. Are large nonfunctional kidneys risk factors for posttransplantation urinary tract infection in patients with end-stage renal disease due to autosomal dominant polycystic kidney disease? *Transplant Proc* 2007;39:887–8.
- [61]. Cohen D, Timsit MO, Chretien Y, Thiounn N, Vassiliu V, Mamzer MF, et al. [Place of nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease waiting for renal transplantation]. *Prog Urol* 2008;18:642–9.
- [62]. Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, Campbell BA, Tavakoli A, Pararajasingam R, et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU Int* 2010;108:590–4.
- [63]. Kanaan N, Devuyst O, Pirson Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:455–65.
- [64]. Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T, Matsuda Y, Tsujita M, Hiramitsu T, et al. Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation. *Transplantation* 2012;93:794–8.
- [65]. Cheng LT, Nagata S, Hirano K, Yamaguchi S, Horie S, Ainscough J, et al. Cure of ADPKD by selection for spontaneous genetic repair events in Pkd1–mutated iPS cells. *PLoS One* 2012;7:e32018.
- [66]. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin–1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5466–71.

-
- [67]. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598-604.
- [68]. Gattone 2nd VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-6.
- [69]. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2499-507.
- [70]. J Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, Carr ME, Bennett WM. Trimethoprim-sulfamethoxazole in cyst fluid from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1987;32:884-8.
- [71]. J Suwabe T, Ubara Y, Higa Y, Nakanishi S, Sogawa Y, Nomura K, et al. Infected hepatic and renal cysts: differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c157-63.
- [72]. Torres VE. Treatment of polycystic liver disease: one size does not fit all. *Am J Kidney Dis* 2007;49:725-8.
- [73]. Aussilhou B, Doufle G, Hubert C, Francoz C, Paugam C, Paradis V, et al. Extended liver resection for polycystic liver disease can challenge liver transplantation. *Ann Surg* 2010;252:735-43.
- [74]. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:744-52.
-

- [75]. Hoshino J, Ubara Y, Suwabe T, Sumida K, Hayami N, Mise K, et al.
Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis* 2014;63:937–44.
- [76]. Barua M, Pei Y: Diagnosis of autosomal–dominant polycystic kidney disease: An integrated approach. *Semin Nephrol* 30: 356–365, 2010.
- [77]. . Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D: Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 205–212, 2009.
- [78]. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, Wang K, He N, Rattansingh A, Atri M, Harris PC, Haider MA: Imaging–based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 26: 746–753, 2015.
- [79]. European Polycystic Kidney Disease Consortium: The polycystic kidney disease gene encodes a 14kb transcript and lies within a duplicated region of chromosome 16. *Cell* 77:881–894, 1994.
- [80]. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al: PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 272:1339–1342, 1996.
- [81]. Watnick T, Phakdeekitcharoen B, Johnson A, et al: Mutation detection of PKD1 identifies a novel mutation common to three families with aneurysms and/or very–earlyonset disease. *Am J Hum Genet* 65:1561–1571, 1999.
- [82]. Rossetti S, Chaveau D, Kubly V, et al: Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 361:2196–2201, 2003.

-
- [83]. Fain PR, McFann KK, Taylor MRG, et al: Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of ADPKD. *Kidney Int* 67:1256–1257, 2005.
- [84]. Gabow PA, Johnson AM, Kaheny WD, et al: Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 41:1311–1319, 1992.
- [85]. Hateboer N, Van Dijk MA, Bogdanova N, et al: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 353:103–107, 1999.
- [86]. Berenice R, Presence of De Novo Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Without Family History, *Am J Kidney Dis* 52:1042–1050. © 2008 by the National Kidney Foundation, Inc.
- [87]. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay–Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al.; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 May;354(20):2122–30.
- [88]. Sekine, A, Genotype–Clinical Correlations in Polycystic Kidney Disease with No Apparent Family History, *Am J Nephrol* 2019;49:233–240.
- [89]. Neumann HP, Bacher J, Nabulsi Z, Ortiz Bröchle N, Hoffmann MM, Schaeffner E, et al. Adult patients with sporadic polycystic kidney disease: the importance of screening for mutations in the PKD1 and PKD2 genes. *Int Urol Nephrol*. 2012 Dec;44(6):1753–62.
- [90]. Madhivanan K, Aguilar RC. Ciliopathies: the trafficking connection. *Traffic*. 2014 Oct; 15(10):1031–56.
- [91]. Kang HG, Ahn YH, Kim JH, Ha IS, Yu YS, Park YH, et al. Atypical retinopathy in patients with nephronophthisis type 1: an uncommon ophthalmological finding. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jul;43(5):437–42.
-

- [92]. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al.; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jun;53(6):982–92.
- [93]. Porath B, Gainullin VG, Cornec–Le Gall E, Dillinger EK, Heyer CM, Hopp K, et al.; Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal–Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet.* 2016 Jun;98(6): 1193–207

