

CHAPITRE 17

Item 266

Polykystose rénale

Podcast



N° 266. Polykystose rénale

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Épidémiologie	Prévalence	Maladie héréditaire rénale la plus fréquente
B	Diagnostic positif	Mode de transmission	
A	Diagnostic positif	Présentation clinique / Circonstances du diagnostic	
B	Diagnostic positif	Critères diagnostiques	
B	Diagnostic positif	Connaître les principales complications	IRC, kyste hépatique, complications des kystes rénaux, HTA, Anévrismes artériels
A	Prise en charge	Traitement non spécifique	Savoir que l'HTA doit être prise en charge précocement, que les cibles tensionnelles sont basses et que le traitement fait appel à un BSRA

B I. Épidémiologie. Génétique (B)

- La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une **maladie héréditaire** fréquente: prévalence 1/1 000 dans la population générale.
- C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires: elle est la cause de 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales.
- **La transmission de la maladie** se fait sur le mode **autosomique dominant**. Le risque qu'un parent atteint transmette la maladie est donc de 50 % pour chacun de ses enfants, quel que soit le sexe de celui-ci. Au sein d'une famille atteinte de PKRAD, un sujet non atteint ne transmet pas la maladie.
- La PKRAD est **génétiqument hétérogène**: deux gènes sont impliqués dans la grande majorité des cas, **PKD₁ et PKD₂**. Environ 5 % des patients ont une mutation *de novo*, c'est-à-dire non transmise par un parent.
- Le tableau 1 résume les principales caractéristiques associées aux mutations des gènes **PKD₁ et PKD₂**. La maladie est semblable quel que soit le gène muté, à une exception près, l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale, qui est de 15 ans plus tardif dans les familles liées à **PKD₂**.

Tableau 1. **Caractéristiques des gènes PKD₁ et PKD₂**

	PKD₁	PKD₂
Fréquence	85 %	15 %
Protéine codée par le gène	Polycystine 1	Polycystine 2
Âge moyen de l'IRT*	54 ans	69 ans

* IRT: insuffisance rénale terminale

A II. Circonstances du diagnostic et critères diagnostiques (A)

A. Circonstances amenant à poser le diagnostic

- Le plus souvent chez un adulte jeune, pour l'un des motifs suivants:
 - **bilan d'HTA**;
 - **complications rénales**:
 - gros rein bilatéral,
 - douleurs ou pesanteurs lombaires,
 - hématurie macroscopique,
 - colique néphrétique,
 - infection d'un kyste,
 - insuffisance rénale chronique;
 - **découverte à l'imagerie de kystes rénaux**:
 - fortuitement,
 - ou lors d'une enquête familiale;
 - parfois **manifestation extrarénale** (découverte de kystes hépatiques ou rupture d'anévrisme artériel intracrânien par exemple).

B. Critères diagnostiques

- Le diagnostic repose généralement sur :
 - **l'histoire familiale** (insuffisance rénale chronique sur néphropathie kystique chez un apparenté du propositus);
 - **et l'imagerie abdominale** :
 - chez une personne à risque du fait d'un antécédent familial de PKRAD le diagnostic repose en première intention sur l'échographie abdominale, qui montre typiquement deux reins de taille augmentée (> 12cm) dont les contours sont déformés par des kystes multiples, s'associant souvent à des kystes hépatiques (présents chez 30-70% des patients),
 - le scanner et l'IRM ont une sensibilité supérieure à celle de l'échographie. La Figure 1 montre un aspect tomodensitométrique typique,
 - le nombre et la taille des kystes augmentent avec l'âge : chez l'enfant et l'adulte jeune, le diagnostic peut donc être incertain si les kystes sont très peu nombreux.
 - des critères de diagnostic échographique et IRM ont été validés par tranche d'âge pour établir ou exclure le diagnostic de PKRAD dans le cadre d'une enquête familiale chez les apparentés d'un sujet atteint. A titre d'exemple, chez un(e) patient(e) de 16 à 40 ans avec des antécédents familiaux typiques la présence de plus de 10 kystes rénaux en IRM permet d'affirmer le diagnostic de PKRAD alors que la présence de moins de 5 kystes rénaux permet de l'exclure. Compte tenu de sa moindre sensibilité, une échographie normale avant l'âge de 40 ans n'exclut pas formellement le diagnostic.
- Il n'est pas indiqué de rechercher l'anomalie génétique pour poser le diagnostic de PKRAD chez des patients pour lesquels l'histoire familiale et l'imagerie sont typiques. L'analyse génétique est indiquée à visée diagnostique dans des cas particuliers (absence d'histoire familiale ou présentation atypique sur l'imagerie pouvant notamment suggérer la présence d'une néphropathie kystique autre qu'une PKRAD).
- Dans tous les cas, un arbre généalogique complet et détaillé est indispensable.

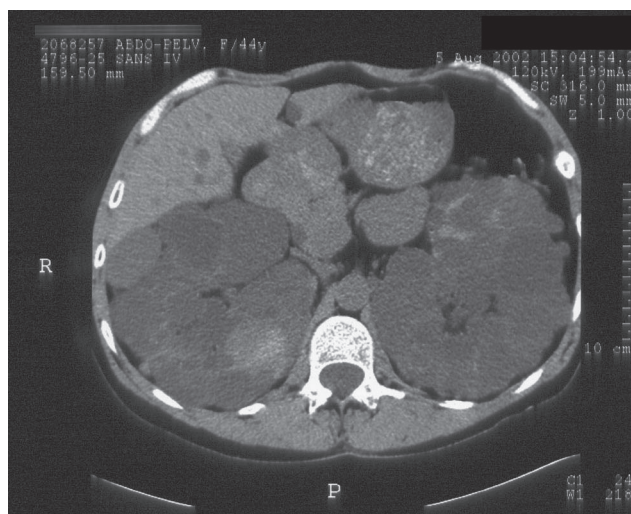


Figure 1. **Polykystose rénale autosomique dominante : tomodensitométrie rénale**

Noter l'augmentation de taille des reins et la déformation de leurs contours, et dans le foie, quelques kystes de petite taille.

B

III. Atteinte rénale de la polykystose rénale autosomique dominante (B)

- L'atteinte rénale est secondaire au développement progressif de **multiples kystes** dans les deux reins, responsables d'une compression et d'une fibrose progressive du parenchyme rénal non kystique. Les kystes sont développés aux dépens de n'importe quel segment des tubules rénaux: la PKRAD est par conséquent une néphropathie tubulo-interstitielle chronique. Chaque kyste est une cavité liquidienne bordée d'un épithélium dérivé des cellules tubulaires rénales. La croissance des kystes résulte d'une prolifération des cellules bordant les kystes et d'une sécrétion de fluide par ces mêmes cellules. Ces kystes peuvent être responsables de pesanteurs lombaires et abdominales particulièrement invalidantes.
- La PKRAD se caractérise en général par une période de 2 à 4 décennies sans anomalie clinique rénale perceptible.
- **L'insuffisance rénale chronique** est la complication sévère la plus fréquente au cours de la PKRAD.
 - L'évolution de la fonction rénale dans la PKRAD est hétérogène d'une famille à l'autre, mais aussi au sein d'une même famille (hétérogénéité phénotypique). Une fois l'insuffisance rénale apparue, le déclin annuel du débit de filtration glomérulaire est de -2 à -5 ml/min/1,73 m².
 - **L'âge habituel de l'initiation du traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique** se situe entre 50 et 70 ans.
 - Le pronostic rénal de la PKRAD est principalement lié au gène muté (tableau 3), au type de mutation (caractère tronquant ou non tronquant) et au **volume des reins**. Le volume total des reins reflète le volume kystique et permet de prédire le risque d'apparition et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. Le volume rénal peut être mesuré par TDM ou IRM. Le volume rénal total normal est d'environ 300 ml, il peut atteindre 6-7 litres dans les formes les plus marquées.
- Les autres complications rénales sont fréquentes:
 - douleurs lombaires aiguës. En l'absence de fièvre, il peut s'agir:
 - d'une **hémorragie intrakystique** (avec distension brutale d'un kyste),
 - ou d'une **migration lithiasique** ;
 - **hématurie macroscopique** associée ou non à des douleurs lombaires: en l'absence de fièvre, il s'agit le plus souvent d'une hémorragie intrakystique avec rupture secondaire dans la voie urinaire excrétrice; plus rarement d'une migration lithiasique;
 - **infection du rein**: toute fièvre d'origine incertaine au cours de la PKRAD justifie un ECBU et doit faire considérer la possibilité d'une infection rénale. Les signes sont résumés dans le tableau 2; il peut s'agir:
 - d'une **pyélonéphrite aiguë**,
 - ou d'une **infection de kyste rénal**, qui est l'équivalent d'un abcès du rein. Dans ce dernier cas, l'urine est souvent stérile. Le PET-scan peut être utile pour confirmer le diagnostic et localiser le kyste infecté. La ponction du kyste suspect d'être infecté peut parfois être nécessaire si les symptômes persistent plus d'une semaine sous antibiothérapie probabiliste, afin d'identifier le germe responsable,
 - le traitement des infections du haut appareil urinaire repose dans tous les cas sur l'usage d'un antibiotique adapté à l'écologie bactérienne et aux recommandations actualisées, ayant une bonne diffusion intrakystique (fluoroquinolone ou triméthoprime-sulfaméthoxazole par exemple), généralement poursuivi plusieurs semaines. Une bithérapie initiale est justifiée en cas d'infection intrakystique.

Tableau 2. Infection d'un kyste rénal dans la polykystose rénale autosomique dominante

Signes cliniques	Examens complémentaires
Douleurs lombaires, fièvre, ± frissons	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperleucocytose à PNN • CRP élevée
Signes fonctionnels urinaires rares	ECBU : leucocyturie et hématurie fréquentes, mais bactériurie inconstante Imagerie : indication de scanner (± PET-scan)

Tableau 3. Probabilité cumulée d'insuffisance rénale chronique terminale

Âge	Familles PKD ₁	Familles PKD ₂
< 40 ans	10 %	2 %
50 ans	40 %	10 %
60 ans	80 %	25 %
70 ans	95 %	60 %

B

IV. Atteintes extrarénales de la polykystose rénale autosomique dominante (B)

1. Les kystes hépatiques

- Ils sont très fréquents, que le gène responsable soit *PKD₁* ou *PKD₂*.
- Ils se développent plus tardivement que les kystes rénaux.
- Ils apparaissent plus précocement chez la femme que chez l'homme.
- L'atteinte hépatique est le plus souvent **asymptomatique** avec tests hépatiques normaux.
- Dans un petit nombre de cas se développe chez la femme une **hépatomégalie massive** responsable de : pesanteur, inconfort, douleurs et compression digestive. Une élévation chronique et stable des gamma-GT et des phosphatases alcalines est alors banale. Contrairement à l'insuffisance rénale qui est associée aux gros reins, il n'y a jamais d'insuffisance hépatique dans la polykystose hépatique. Un traitement chirurgical (résection hépatique ou transplantation du foie) est exceptionnellement indiqué dans les formes les plus invalidantes. Une autre option consiste à utiliser un analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide, hors AMM) qui diminue modérément le volume du foie et de ses kystes.

2. Manifestations non kystiques

- Une **HTA** est très fréquente, liée à la fois à l'atteinte vasculaire spécifique de la PKRAD et à l'atteinte rénale. Elle apparaît précocement, avant même le déclin de la fonction rénale, en général avant 40 ans et parfois dans l'enfance.
- Les principales manifestations extrarénales non kystiques de la PKRAD sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Principales manifestations extrarénales non kystiques

Manifestations	Caractéristiques
HTA	• Apparition précoce < 40 ans
Anévrismes des artères cérébrales	• Prévalence : 8-13 % (vs 3% en population générale), 18-22 % en cas d'antécédent familial d'anévrisme • Siège : circulation antérieure, polygone de Willis • Âge moyen de rupture : 41 ans

Chez qui et quand rechercher un anévrisme intracrânien asymptomatique dans la polykystose dominante ?

- Le surrisque d'anévrisme artériel intracrânien et la réalisation d'un dépistage par IRM non injectée (avec séquences 3D-TOF) doivent être discutés avec chaque patient.
- Le dépistage sera réalisé au cas par cas selon le désir du patient et l'existence ou non de facteurs de risque surajoutés.
- En raison d'une prévalence accrue des anévrismes dans certaines familles, un dépistage doit être proposé aux patients ayant un apparenté avec un antécédent d'anévrisme cérébral, rompu ou non. Le dépistage doit être proposé en cas de profession à risque particulier (ex: pilote de ligne).

A

V. Prise en charge thérapeutique (A)

- Avant le stade d'insuffisance rénale terminale :
 - **traitement non spécifique** (cf. item Insuffisance rénale chronique). Par rapport aux autres néphropathies, la principale différence du traitement non spécifique de l'IRC dans la PKRAD est l'absence actuelle d'indication aux inhibiteurs de SGLT2.
 - **boissons abondantes** > 2 L/j
 - **contrôle tensionnel** : l'objectif est d'obtenir une PA inférieure à 130/80 mmHg. Une cible plus basse (recommandations non consensuelles) peut être discutée au cas par cas. La plupart des médicaments anti-hypertenseurs sont efficaces. En première intention, les deux classes les plus appropriées sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2).
- Au stade d'insuffisance rénale terminale :
 - prise en charge en **hémodialyse** ou en **dialyse péritonéale** ;
 - **transplantation rénale**, qui est le traitement de choix. Dans ce cadre il est parfois nécessaire de réaliser une néphrectomie d'un des reins polykystiques si ceux-ci atteignent la région iliaque et gênent l'implantation ultérieure du greffon rénal.
- **Traitement spécifique** : cf. « Pour en savoir plus ».
- Traitement des complications (lithiases, infections de kystes...).

B

VI. Que dire au patient et à sa famille ?

- Surveillance au minimum annuelle de la pression artérielle et de la créatininémie.
- Conseil génétique : le risque de transmission à un enfant d'un sujet atteint est de 50 %. La descendance d'un sujet non atteint sera indemne de PKRAD ;
- Dépistage de la PKRAD chez les apparentés à risque :

- ▶ avant l'âge de 18 ans, en l'absence de symptôme rénal, l'intérêt d'une échographie de dépistage est débattu, puisqu'aucun traitement n'est disponible pour s'opposer à la croissance des kystes à cet âge-là. En revanche, il est important de mesurer la pression artérielle une fois par an (une élévation modérée de la PA est fréquente dès l'adolescence) chez un enfant à risque de PKRAD;
- ▶ après l'âge de 18 ans une échographie peut être proposée, après avoir informé personnellement l'individu des résultats possibles (conséquences thérapeutiques possibles; impact négatif sur les emprunts ou les assurances).
- Aborder avec empathie les aspects psychologiques et sociaux en lien avec le caractère héréditaire de la maladie, ses symptômes et son évolution potentielle vers l'insuffisance rénale terminale.

POUR EN SAVOIR PLUS

A. Diagnostic différentiel : les autres maladies kystiques rénales

1. Maladies kystiques héréditaires à transmission dominante

➤ Mutation ou délétion de *TCF2/HNF-1β*:

- néphropathie tubulo-interstitielle chronique autosomique dominante ;
- le gène *HNF-1β* (*hepatocyte nuclear factor-1β*) code pour le facteur de transcription *TCF2*;
- phénotype hétérogène, associant de manière inconstante :
 - atteinte rénale : kystes rénaux, dysplasie rénale, IRC d'évolution lente, hypomagnésémie,
 - anomalies malformatives du tractus urogénital,
 - pancréas : diabète de type *MODY -5*, insuffisance pancréatique exocrine et/ou atrophie pancréatique,
 - foie : anomalies des tests hépatiques.

➤ Maladie kystique de la médullaire rénale ou néphropathie familiale hyperuricémique avec goutte précoce :

- néphropathie tubulo-interstitielle chronique autosomique dominante ;
- mutation du gène *UMOD* codant pour l'uromoduline (protéine de Tamm Horsfall) ;
- caractérisée par une goutte précédant l'insuffisance rénale, dès la 2-3^e décennie ;
- les kystes rénaux sont de petite taille et localisés à la jonction cortico-médullaire ;
- l'insuffisance rénale terminale survient généralement entre 30 et 50 ans.

➤ Maladie de von Hippel-Lindau :

- prévalence 1/35 000 ;
- le gène en cause, *VHL*, est un gène suppresseur de tumeur, responsable d'une prédisposition héréditaire au développement :
 - de kystes et cancers du rein, bilatéraux et multiples,
 - d'hémangioblastomes du système nerveux central (fosse postérieure et moelle) et de la rétine,
 - de kystes et tumeurs solides du pancréas,
 - de phéochromocytomes ;
- chez les sujets porteurs d'une mutation germinale, le dépistage des lésions rénales doit être effectué une fois par an à partir de l'âge de 15 ans. Un traitement est proposé si le diamètre des tumeurs solides dépasse 30 mm.

➤ Sclérose tubéreuse de Bourneville :

- prévalence 1/10 000 environ ;
- deux gènes en cause : *TSC1* et *TSC2*, tous deux gènes suppresseurs de tumeur. Les mutations *de novo* concernent environ 50 % des patients, dont les deux parents sont en conséquence indemnes ;
- tableau clinique hétérogène, par pénétrance variable :
 - comitialité grave et retard mental dès l'enfance,
 - fibromes unguéaux, angiofibromes de la face, lésions hypopigmentées ou « café au lait » de la peau,

- lymphangiomyomatose pulmonaire chez la femme jeune;
- l'atteinte rénale peut combiner :
 - des angiomyolipomes bilatéraux ou multiples : ce sont des tumeurs bénignes à triple composante (graisseuse, d'où un aspect hyperéchogène en écho et hypodense en TDM ; vasculaire, qui expose à un risque hémorragique ; et musculaire). Le saignement provoque une hématurie ou un tableau d'hématome rétro-péritonéal. Le traitement peut requérir chirurgie ou embolisation, mais aussi parfois un traitement préventif (inhibiteur de mTOR),
 - des kystes,
 - très rarement un cancer du rein.

2. Maladies kystiques héréditaires à transmission récessive

➤ Polykystose rénale autosomique récessive :

- prévalence : 1/40 000 ; gène *PKHD1* ;
- pas de kyste rénal chez les parents (hétérozygotes) ;
- diagnostic le plus souvent réalisé chez l'enfant :
 - en période néonatale, gros reins kystiques, insuffisance respiratoire par hypoplasie pulmonaire,
 - dans l'enfance, hépatomégalie, fibrose hépatique, hypertension portale, angiocholite,
 - insuffisance rénale parvenant en général au stade terminal entre 10 et 30 ans.

B. Traitement spécifique de la polykystose rénale autosomique dominante

- Le tolvaptan (Jinarc®), un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine, a fait la preuve d'une efficacité modeste pour ralentir l'augmentation de taille des reins et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale dans la PKRAD (*c'est un « aquarétique » ; il inhibe la production rénale d'AMPc intracellulaire, la prolifération des cellules bordantes et la sécrétion de fluide kystique*). Il sera indiqué chez les patients répondants aux caractéristiques suivantes :
 - gros reins : grand axe moyen $\geq 16,7$ cm ou volume estimé par IRM > 600 ml/mètre (de taille corporelle) ;
 - insuffisance rénale progressive (perte > 5 ml/min/an) ou complications rénales (douleurs, hématurie, infection) mais DFG > 30 ml/min/1,73 m² ;
 - ce traitement expose à deux complications : une toxicité hépatique rare et réversible, et surtout un syndrome polyuro-polydipsique sans gravité mais parfois gênant (5 à 6 l/24 h), conséquence de son mécanisme d'action.

Fiche flash

Polykystose rénale dominante

1. Épidémiologie et génétique

- Fréquente – Prévalence = 1/1 000.
- Autosomique dominante.
- Deux gènes principaux impliqués: *PKD₁* (85 %) et *PKD₂* (15 %).

2. Diagnostic

- Circonstances:
 - bilan d'HTA;
 - signes rénaux: gros reins, pesanteurs et douleurs lombaires, hématuries macroscopiques (lithiase ou hémorragie kystique), infection de kyste, insuffisance rénale chronique;
 - échographie rénale (enquête familiale ou découverte fortuite): gros reins à contours déformés par des kystes multiples et bilatéraux ± polykystose hépatique.

3. Atteinte rénale de la PKRAD

- Insuffisance rénale progressive sans protéinurie ni hématurie.
- Déclin du DFG: – 2 à 5 ml/min/an à partir de 30-40 ans.
- Âge habituel de l'insuffisance rénale terminale: 50-70 ans.

4. Atteintes extrarénales de la PKRAD

- **Manifestations kystiques extrarénales:**
 - kystes hépatiques, le plus souvent asymptomatiques, mais parfois hépatomégalie massive.
- **Manifestations non kystiques extrarénales:**
 - HTA précoce;
 - anévrysmes des artères cérébrales (prévalence augmentée si antécédents familiaux), dépistage par IRM au cas par cas.

5. Prise en charge thérapeutique non spécifique

- Prise en charge non spécifique de l'IRC et de ses complications.
- Boissons abondantes .
- Traitement de l'HTA.
- Traitement des complications: lithiases, infections kystiques...
- Préparation à la transplantation rénale, l'hémodialyse, et/ou la dialyse péritonéale.
- Intérêt potentiel du tolvaptan pour ralentir la progression de la maladie rénale.

POLYKYSTOSE RÉNALE – ITEM 266

- ▶ **Q1.** La polykystose rénale diagnostiquée chez l'adulte :
 - A. A un mode de transmission lié à l'X
 - B. Est liée à des mutations génétiques portant sur les gènes *PKD₁* ou *PKD₂*
 - C. Est responsable d'environ 10 % des causes d'insuffisance rénale terminale
 - D. Ne nécessite pas la réalisation d'un arbre généalogique car la majorité des cas sont secondaires à des mutations *de novo*
 - E. Est une indication formelle à une analyse génétique pour caractériser la mutation en cause

- ▶ **Q2.** Parmi les circonstances suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être révélatrice(s) d'une polykystose rénale chez l'adulte ?
 - A. Hématurie macroscopique
 - B. Protéinurie à 4 g/24 h
 - C. Colique néphrétique
 - D. Cryptorchidie
 - E. Infection urinaire fébrile

- ▶ **Q3.** Quelles sont les causes d'hématurie chez un patient atteint de polykystose rénale autosomique dominante ?
 - A. Lithiase urinaire radio-transparente
 - B. Lithiase urinaire radio-opaque
 - C. Rupture d'anévrisme d'une branche d'artère rénale
 - D. Infection du rein
 - E. Hémorragie intrakystique

- ▶ **Q4.** Un patient atteint de polykystose rénale autosomique dominante vous indique que son père a été traité par dialyse à partir de l'âge de 35 ans puis greffé quelques mois avant son décès d'un AVC par rupture prouvée d'un anévrisme d'artère cérébrale. Parmi les affirmations suivantes, indiquez celle(s) qui est ou sont juste(s) :
 - A. Une analyse génétique est indiquée pour confirmer le diagnostic de PKRAD
 - B. L'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale au cours de la PKRAD est de 50-70 ans
 - C. Un anévrisme d'artère cérébrale est décelé chez 8-13 % des patients atteints de PKRAD
 - D. Le dépistage d'un anévrisme d'artère cérébrale est recommandé chez ce patient
 - E. Un dépistage d'anévrisme d'artère cérébrale est indiqué chez tous les patients PKRAD