

ITEM 263 : POLYKYSTOSE RENALE

Polykystose rénale autosomique dominant (PKRAD) = maladie héréditaire fréquente = **1/1000**, dont **5% de novo**

- **Plus fréquente étiologie des néphropathies héréditaires**, cause de **8 à 10%** des insuffisances rénales terminales

- Mutation :

. **Gène PKD1** (85%) = chromosome **16**, protéine **polycystine 1** (mécanorécepteur, interaction avec le MEC) : IR terminale (**âge moyen de survenue à 54 ans**)

. **Gène PKD2** (15%) = chromosome **4**, protéine **polycystine 2** (homologie avec un canal calcique) : IR terminale 15 ans plus tardive que PKD1 (**âge moyen de survenue à 69 ans**)

Diagnostic	Circonstance de découverte	<ul style="list-style-type: none"> = Le plus souvent chez l'adulte jeune - HTA constante et précoce (avant 40 ans, parfois durant l'enfance) - Manifestations rénales : <ul style="list-style-type: none"> . Gros rein bilatéral, douleurs ou pesanteurs lombaires . Hématurie macroscopique . Colique néphrétique (acide urique ou oxalate de calcium) . Infection de kyste . Insuffisance rénale - Découverte échographie : fortuite ou lors d'une enquête familiale - Parfois manifestations extra-rénales : kystes hépatiques (30-70% des cas)
	Critère diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> - Histoire familiale : antécédent de maladie rénale kystique chez un parent au 1^{er} degré - Arbres généalogiques complet et détaillé indispensable → Aucune indication à l'identification de la mutation génétique dans la famille, sauf en cas de doute diagnostique en l'absence d'histoire familiale - Echographie abdominale : 2 gros reins, de contours déformés par des kystes multiples et bilatéraux, souvent associé à une polykystose hépatique → Critères diagnostiques en fonction de l'âge : <ul style="list-style-type: none"> - 15 à 40 ans : ≥ 3 kystes rénaux uni- ou bilatéraux - 40 à 59 ans : ≥ 2 kystes rénaux dans chaque rein - > 60 ans : > 4 kystes dans chaque rein → Une échographie normale < 30 ans n'exclut pas le diagnostic → L'absence de kyste > 30 ans ou la présence de 1 kyste isolé > 40 ans excluent le diagnostic à 99%. Après l'âge de 40 ans, le constat de 0 ou 1 kyste exclut la maladie - Scanner si doute : meilleure sensibilité que l'échographie, mesure du volume rénal (N = 300 ml) → En l'absence d'antécédents familiaux : diagnostic d'élimination devant des kystes rénaux ± hépatiques
	Conseil génétique	<ul style="list-style-type: none"> = Identification génétique non indiquée hors cas particuliers - Risque de transmission de la maladie = 50% quel que soit le sexe du parent ou de l'enfant - Dépistage familial : échographie rénale si > 18 ans. Intérêt de l'échographie débattu si < 18 ans, mais nécessité d'un contrôle rapproché de la pression artérielle - Variabilité intrafamiliale et interfamiliale : de la progression de l'IR et des manifestations extra-rénales
Atteinte rénale	<ul style="list-style-type: none"> = Néphropathie tubulo-interstitielle chronique : développement progressif de kystes avec fibrose du parenchyme - Kyste : cavité liquidienne bordée d'un épithélium dérivée des cellules tubulaires rénales 	
	Atteinte clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Asymptomatique jusqu'à 20 à 40 ans - HTA débutant vers l'âge de 30 à 40 ans - Insuffisance rénale, sans protéinurie ni hématurie : déclin annuel de 5 ml/min, variable selon la mutation et au sein d'une même famille (hétérogénéité phénotypique) - Insuffisance rénale terminale : habituellement entre 50 ans (PKD1) et 70 ans (PKD2) – néanmoins variations phénotypiques. → Le pronostic rénal est lié au : <ul style="list-style-type: none"> - Volume rénal total (reflet du volume kystique) : jusqu'à 6-7L (Volume rénal normal : 300cc) - Type de mutation (caractère tronquant ou non) - Gène muté
	Douleur lombaire sans fièvre	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie intra-kystique : spontanée ou après un traumatisme, disparition en 2 à 7 jours - Migration lithiasique : d'acide urique ou d'oxalate de calcium ± Hématurie macroscopique associée : hémorragie intra-kystique avec rupture secondaire dans la voie urinaire excrétrice, ou plus rarement migration lithiasique
	Infection rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Pyélonéphrite ascendante : signes fonctionnels urinaires, germe à l'ECBU - Infection intra-kystique : urine souvent stérile → ponction du kyste si douleur et fièvre persistante → Toute fièvre d'origine incertaine justifie un ECBU et un scanner, voire un PET-scanner → Antibiothérapie à bonne diffusion intra-kystique = fluoroquinolone, cotrimoxazole : initialement en bithérapie en cas d'infection intra-kystique, durée prolongée = 3 à 4 semaines

Atteinte hépatique	Kystes hépatiques	<p>= Très fréquent (30 à 70% des cas), quel que soit le gène muté : développement plus tardif que les kystes rénaux, apparition plus précoce chez la femme</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le plus souvent asymptomatique avec bilan hépatique normal - Hépatomégalie massive (rare, femme ++): pesanteur, inconfort, compression digestive, ↑ GGT/PAL - Jamais d'insuffisance hépatique (même si massive) - Risque d'hémorragie ou d'infection intra-kystique : douleur hépatique aiguë - TTT : - Analogues de somatostatine (hors AMM) : octréotide ou lanréotide - Chirurgie exceptionnellement : résection hépatique, transplantation hépatique
Autres atteintes	Manifestation non kystique	<p>Anévrisme des artères cérébrales</p> <p>= Associée aux 2 gènes : 8% des cas (16% en cas d'antécédent familial d'anévrisme), soit une prévalence 5 fois plus élevée que dans la population générale (1,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Siège au polygone de Willis, âge moyen de rupture = 41 ans - Angio-IRM de dépistage : <ul style="list-style-type: none"> . Âge < 50 ans en cas d'antécédent familial au 1^{er} degré de PKRAD avec rupture d'anévrisme cérébral . Profession à risque (pilote d'avion...) - En cas de dépistage positif : traitement prophylactique endovasculaire (embolisation) ou chirurgicale (clip) - En cas de dépistage négatif : répété tous les 5 ans
	Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Hernie inguinale : incidence 3-5 fois plus élevée que dans la population générale - Diverticulose colique : incidence 3 fois plus élevée que les dialysés d'âge identique - Prolapsus de la valve mitrale : 20-25%, contre 2% dans la population générale
TTT	Avant l'insuffisance rénale terminale	<ul style="list-style-type: none"> - Boissons abondantes = 2 L/jour : prévention des lithiases et infections urinaires - Contrôle tensionnel : - <ul style="list-style-type: none"> . Objectif de PA < 140/90 mmHg, voire < 130/80 mmHg si protéinurie . En 1^{ère} intention : IEC/ARA2 - Contrôle des troubles hydro-électrolytiques - Pas de restriction protidique. Conseiller régime normo-protidique : 0.8 à 1g/kg/j
	Au stade d'insuffisance rénale terminale	<ul style="list-style-type: none"> - Hémodialyse - Dialyse péritonéale (impossible si très gros reins : ↘ la surface d'échange et la tolérance) - Transplantation rénale ± après néphrectomie d'un des reins polykystiques
	Suivi	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan annuel (plus rapproché si IR) : TA, créat, iono urinaire, NFS - IRM initiale : volumétrie des reins
	Traitement spécifique (en cours d'évaluation)	<p>Tolvaptan</p> <p>= Antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine : efficacité prouvée pour ralentir l'augmentation de la taille des reins et la progression de l'insuffisance rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indication si DFG > 30 ml/min et : <ul style="list-style-type: none"> . Taille des reins > 17 cm . Volume rénale estimé à l'IRM > 600 ml/m de taille . Insuffisance rénale progressive > 5 ml/min/an . Complication : douleur, hématurie, infection - Complications : <ul style="list-style-type: none"> . Syndrome polyuro-polydipsique (5-6L /24h) . Toxicité hépatique (2%) : réversible et rare <p>- Analogues de la somatostatine en cours d'évaluation.</p>

AUTRES MALADIES KYSTIQUES RENALES HEREDITAIRES

A transmission dominante	Mutation HNF-1β	= Mutation du gène Hepatocyte nuclear factor 1β , impliqué dans le développement du foie, du rein, du pancréas et des voies génitales : 2^{ème} néphropathie héréditaire à transmission dominante	
		Atteinte rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Anténatal : reins hyperéchogènes hypo-dysplasiques - Enfant : kystes glomérulaires ou dysplasie rénale - Adulte jeune : reins pauci-kystiques de tailles diminuées, IRC lente - A tout âge : hypomagnésémie, hypokaliémie
		Atteinte pancréatique	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète type MODY 5 - Insuffisance pancréatique exocrine - Atrophie pancréatique
		Atteinte génitale	<ul style="list-style-type: none"> - Femme : utérus didelphe - Homme : agénésie des canaux déférents
		Hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies fluctuantes du bilan hépatique
	Maladie kystique de la médullaire rénale	= Néphropathie familiale hyper-uricémique : mutation du gène UMOD (uromoduline), très rare - Goutte dès 20-30 ans, avec une baisse de la fraction excrétée d'acide urique - Kystes rénaux de petite taille, localisés à la jonction cortico-médullaire - Insuffisance rénale terminale entre 30 et 50 ans	
	Maladie de von Hippel- Lindau	= Mutation du gène suppresseur de tumeur VHL : prévalence 1/35 000 - Kystes et cancers du rein : bilatéraux, multiples - Hémangioblastome du SNC (notamment cervelet) et de la rétine - Kystes et tumeurs solides du pancréas - Phéochromocytome	
	PEC	<ul style="list-style-type: none"> - Conseil génétique et recherche de mutation VHL chez tous les apparentés - Sujet porteur d'une mutation VHL : dépistage annuel des lésions rénales à partir de 15 ans - Traitement proposé si tumeur solide > 30 mm 	
	Sclérose tubéreuse de Bourneville	= Mutation d'un gène suppresseur de tumeur TSC1 ou TSC2 , dont 50% <i>de novo</i> : prévalence 1/10 000 - Comitialité grave, retard mental dès l'enfance - Lésions cutanées : <ul style="list-style-type: none"> . Fibromes unguéaux . Angiofibrome de la face . Lésions hypo-pigmentées (taches « café au lait ») - Rhabdomyolyse cardiaque dans l'enfance - Lymphangiomyomatose pulmonaire chez la femme jeune - Atteinte rénale : <ul style="list-style-type: none"> . Angiomyolipomes bilatéraux, multiples : tumeur bénigne, à triple composante, avec risque de saignement (hématurie, hématome rétro-péritonéal) . Kystes, très rarement cancer du rein 	
Récessif	Polykystose rénale autosomique récessive	= Mutation du gène PKHD1 : prévalence 1/40 000 - Néonatal : 2 très gros reins kystiques, avec insuffisance respiratoire par hypoplasie pulmonaire - Dans l'enfance : hépatomégalie avec fibrose hépatique et hypertension portale, angiocholite (rare) - Insuffisance rénale, terminale entre 10 et 30 ans	
Lié à l'X	Syndrome oro-facio- digital de type 1	Lié à l'X = Seulement chez les filles (léthal chez le garçon), sporadique dans 75% des cas - Doigts : polydactylies ou syndactylie - Face : langue bifide, anomalie palatine - Reins : kystes bilatéraux de petite taille	