

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

TIZA Soumaya Ayat Rahmene

SMAIL Malika

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée.

Thème

*Etude rétrospective d'une maladie héréditaire ; la
polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD)*

Le : 24/09/2020

Membres du Jury

Président	Mr Guedouar Y.	M.C.B.	Université de Mostaganem
Examineur	Mr Benali S A.	M.A.A	Université de Mostaganem
Encadrante	Mme Abbassene F.	M.C.B.	Université de Mostaganem

Année universitaire

Remerciement

*Avant tout, nous remercions le **Dieu** de nous avoir donné le courage, la patience et la volonté pour achever ce modeste travail.*

Nos vifs remerciements et profonde gratitude s'adressent à notre encadrante

***Dr F. ABBASSENE**, qui a accepté de nous encadrer, nous la remercions infiniment pour sa grande patience, ses encouragements, son aide et ses conseils judicieux, durant la réalisation du présent travail.*

*Nous remercions vivement **Dr Y. Guedouar** pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury.*

*Nous remercions sincèrement **Dr S.A. Benali** de nous avoir fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*Nous exprimons également nos remerciements à **Mr Belehouel** le chef du service de néphrologie de CHU-Mostaganem, qui nous a aidés et assisté tout le long de notre stage.*

Enfin, nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail aux plus proches à mon cœur.

*A mes très chers parents, à qui je dois cette fierté et qui m'ont beaucoup soutenu et aidé. **Mon papa** qui a été et sera toujours un exemple pour moi par ses qualités humaines, son honnêteté et sa responsabilité. Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis d'atteindre le bout du chemin. Sois fier de moi aujourd'hui. A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, ma douce et tendre **maman**. Quoique je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi. Merci pour votre soutien et pour amour que vous me portez, Merci de m'avoir supportée dans les moments particulièrement stressants que Dieu vous protège et vous donne longue vie.*

A mes frères

" Mouhamed Amin et Abdal Kadousse "

Avec eux j'ai et je partagerai ma vie, et avec eux j'ai passé des moments agréables, ils m'ont encouragé pour réaliser mon rêve après des longues années d'étude en leurs souhaits à toutes bonne réussite dans leur vie.

A tous mes amis qui me sont chers

Atika, Ahlem, Sara, Houria, Malika et Wassila

*A tous les membres de la famille **TIZA** et **SAADAOU**, mes chères
cousins et mes cousines*

*Enfin, à toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.*

Soumaya

Dédicaces

*D'abord je remercie **Allah** de nous avoir donné la patience et la volonté pour achever ce modeste travail.*

Je dédie ce travail

*A la source de la tendresse, **ma mère**.*

*A **mon père**, qui m'a appris que la patience est le Secret du succès.*

*A tous mes frères **Mohamed, Zaki, Smail**.*

*A mes sœurs **Hayat** et ma chère **Fatima zohra**.*

*A toutes mes amies : **Ikrem, Malika, Ahlem, Warda, Assma,***

Soumaya,

Bessma, lynda et Samia

Malika

Résumé

La polykystose rénale dans sa forme autosomique dominante (PKRAD) à laquelle nous nous sommes particulièrement intéressés, est la maladie génétique rénale la plus fréquente. Elle est caractérisée par le développement de kystes rénaux avec altération de la fonction rénale dont l'issue est le plus souvent une insuffisance rénale terminale.

L'objectif de ce travail était d'étudier quelques paramètres épidémiologiques et certains aspects cliniques et thérapeutiques de la PKRAD. Notre étude était rétrospective, incluant tous les patients atteints de PKRAD hospitalisés ou suivis en consultation depuis 2015.

Notre stage s'est déroulé sur une période de 55 jours allant du 01 Mars au 24 Avril 2020. Durant cette période nous avons consulté 200 dossiers de patients admis au service de néphrologie (CHU Mostaganem) et nous avons identifié 8 cas de PKRAD. Nous avons noté: le sexe, l'âge, les antécédents médicaux personnels et familiaux de PKRAD ainsi que la consanguinité.

La prévalence de PKRAD était de 1/25, similaire à celle rapporté au Maroc, mais très supérieure à celles des pays occidentaux. L'âge moyen était de 51,05 ans, et il y avait une prédominance masculine (63%). Le motif principal d'admission était l'insuffisance rénale (37,5%), les manifestations cliniques ont été dominées par l'HTA (50% des cas 100% des hommes) avec un moyen d'âge de 58 ans et l'infections urinaires à répétition dans (25%).

Le diagnostic de kystes rénaux a été fait grâce à l'échographie et le traitement était essentiellement symptomatique dominé par les antihypertenseurs. L'hémodialyse était d'indication de 62,5 des cas.

Au terme de ce travail, nous insistons sur l'importance du dépistage familial et du diagnostic précoce ainsi que les mesures de prévention afin d'éviter la progression vers l'insuffisance rénale.

Mots-clés : Polykystose rénale autosomique dominante ; hypertension artérielle ;

insuffisance rénale ; kystes rénaux ; CHU Mostaganem.

Abstract

Polycystic kidney disease in its autosomal dominant form (ADPKD) in which we were particularly interested is the most common genetic renal disease. It is characterized by the development of renal cysts with impaired renal function, the outcome of which is most often end-stage renal disease.

The objective of this work was to study some epidemiological parameters and some clinical and therapeutic aspects of ADPKD. Our study was retrospective. Including all patients with ADPKD hospitalized or followed in consultation since 2015.

Our internship took place over a period of 55 days from March 01 to April 24, 2020. During this period we consulted 200 files of patients admitted to the nephrology department (CHU Mostaganem) and we identified 8 cases of PKRAD. We noted: gender, age, personal and family medical history of ADPKD as well as consanguinity.

The prevalence of ADPKD was 1/25, similar to that reported in Morocco, but much higher than in Western countries. The average age was 51.05 years, and there was a male predominance (63%). the main reason for admission was renal failure (37.5%), the clinical manifestations were dominated by hypertension (50% of cases 100% of men) with a mean age of 58 years and the recurrent urinary tract infections in (25%).

The diagnosis of renal cysts was made by ultrasound and treatment was mainly symptomatic, dominated by antihypertensive drugs. Hemodialysis was an indication in 62.5 of the cases.

At the end of this work, we emphasize the importance of family screening and early diagnosis as well as preventive measures to prevent progression to renal failure.

ملخص

مرض الكلى المتعدد الكيسات في شكله الوراثي السائد الذي كنا مهتمين به بشكل خاص ، هو مرض الكلى الجيني الأكثر شيوعاً. يتميز بتطور الأكياس الكلوية مع ضعف وظائف الكلى، وغالباً ما تكون النتيجة مرض الكلى في نهاية المرحلة

الهدف من هذا العمل هو دراسة بعض العوامل الوبائية و الجوانب السريرية و العلاجية للمرض. حيث كانت دراستنا بشكل رجعي بما في ذلك جميع المرضى الذين يعانون من هذا المرض منذ عام 2015.

استغرقت فترة تدريبنا 55 يوماً من 1 مارس إلى 24 أبريل 2020. خلال هذه الفترة أحصينا 200 ملف للمرضى الذين تم قبولهم في قسم أمراض الكلى بمستشفى مستغانم حيث حددنا 8 حالات لهذا المرض. تابعنا كل من العمر، الجنس، التاريخ الطبي الشخصي و العائلي للمريض و كذلك القرابة.

كان معدل انتشار مرض الكلى متعدد الكيسات 25/1 على غرار ما ورد في المغرب، لكنه كان أعلى بكثير من البلدان الغربية. كان متوسط العمر 51 سنة حيث كانت الغلبة للذكور 63 بالمائة. السبب الرئيسي لدخول المريض المستشفى هو الفشل الكلوي بنسبة 37 بالمائة و غلب ارتفاع ضغط الدم على المظاهر السريرية بسبب 50 بالمائة من الحالات كلهم رجال ، بمتوسط عمر 58 سنة، أما اضطرابات المسالك البولية بنسبة 25 بالمائة.

تم تشخيص الأكياس الكلوية عن طريق الموجات فوق الصوتية وكان العلاج بالاعتماد على الأعراض بشكل رئيسي ، وتغلب عليه الأدوية الخافضة للضغط. كان غسيل الكلى مؤشراً في 62.5 بالمائة من الحالات.

في نهاية هذا العمل ، نؤكد على أهمية الفحص العائلي والتشخيص المبكر وكذلك التدابير الوقائية لمنع التقدم إلى الفشل الكلوي.

Liste des abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

EGF: Epidermalgrowth factor.

EPO: Érythropoïétine.

FAV: Fistule artério-veineuse.

HBP : Hypertrophie bénigne de prostate.

HTA : Hypertension artérielle.

IC : Inhibiteur calcique.

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

IGF: Insulin like growth factor.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IRC_t : Insuffisance rénale chronique terminale.

IU : Infections urinaires.

IUC : Infection urinaire compliquée.

Ky : kyste.

ND: non déterminé.

P₁ : patient 1.

PA : pression artérielle.

PCI: poly cystine-1.

PK: Polykyste.

PKHR : Polykystose hémato-rénale.

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante.

PTH: parathormone, hormone parathyroïdienne.

RD : Rein droite.

RG : Rein gauche.

SRA: système rénine-angiotensine.

TDM : Tomodensitométrie.

UIV : Urographie intra veineuse.

VHL : Vonhippellindau.

Liste des figures

Figure 01 : organisaion des vois urinaires	3
Figure 02 : structure et fonction du néphron.	4
Figure 03 : Coupe frontale du rein droit	7
Figure 04a : Rein normale	12
Figure 04b : rein polykystique.....	12
Figure 05 :Echographie rénale d'une PRAD	16.
Figure 06 :Image scanner de PRAD	18
Figure 07 :Les différentes voies de signalisation impliquées dans la kystogenèse de la polykystose rénale autosomique dominante	21
Figure 08 :Répartition des patients selon le sexe.....	28
Figure09 :Répartition de la maladie selon l'origine géographique	28
Figure 10 :Répartition des malades selon leurs antécédents	29
Figure 11 :répartition des cas selon le motif d'admission.....	30
Figure 12 : Image échographique d'une polykystose rénale bilatérale	30
Figure 13: Image scannographique d'une PKHR chez l'un de nos patients.....	31

Liste des tableaux :

<i>Tableau n°1: Principales fonctions du rein.....</i>	<i>9</i>
<i>Tableau n°2: les caractéristiques associées aux mutations des gènes PKD1 et PKD2.....</i>	<i>13</i>
<i>Tableau n°3: principaux Antécédents familiaux.....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau n°4: des données générales des huit patients suivis.....</i>	<i>29</i>
<i>Tableau n°5: fréquence de la PKRAD selon notre série et les auteurs.....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau n°6 : Age moyen du diagnostic selon notre série et les auteurs.....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau n°7: Prévalence de l'hématurie selon notre série et les auteurs.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau n°8: Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs.....</i>	<i>38</i>

Sommaire

Remerciement	I
Dédicace.....	II
Résumé.....	III
Abstract.....	IV
ملخص.....	V
Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures.....	X
Liste des tableaux.....	XI
Sommaire.....	XII
Introduction	1

Partie bibliographique

Chapitre I : système urinaire

I-Système urinaire.....	3
1. Appareil urinaire	3
1.1 Le rein.....	4
1.2 Le néphron.....	4
1.3 L'uretère, vessie, urètre.....	5
1.4 L'urine.....	6
2. Etude du rein.....	6
2.1 Morphologie et anatomie.....	6
2.1.1 Structure générale	6
2.1.2 Anatomie externe	6
2.1.3 Anatomie interne	7
2.2 Physiologie du rein.....	8
2.2.1 Fonction du rein	8

Chapitre 2 : la polykystose rénale autosomique dominants

1. Historique.....	11
2. Définition de la maladie	12

3. La génétique moléculaire de PRAD.....	13
3.1 Les loci PKD1 et PKD2	13
3.2 Structure des gènes PKD1 et PKD2	13
3.3 Mutations PKD1 et PKD2	14
4. La pathogénie.....	14
4.1 Anatomie Pathologique	15
5. Diagnostique positive.....	16
5.1 Echographie rénale	16
5.2 Urographie intra veineuse (UIV)	16
5.3 Scanner	17
5.4 Artériographie	17
6. Diagnostique différentielle.....	17
7. Diagnostique génétique	19
8. Evolution.....	19
9. Traitement.....	21
9.1 Traitement thérapeutiques	22
9.2 Traitement chirurgical	22

Partie pratique

Matériel et Méthodes utilisés dans l'ordre de diagnostic

1. Type d'étude :.....	24
2. Population d'étude:.....	24
2.1 Critères d'inclusion :.....	24
2.2 Critères d'exclusion :.....	24
3. Recueil des données :.....	25

Résultats et discussions

I- Données Epidémiologiques :.....	27
1. Age :.....	27
2. Sexe :.....	27

3. Origine géographique :.....	28
4. Consanguinité :.....	28
5. Antécédents médicaux familiaux :.....	28
II- Données cliniques.....	29.
1. Antécédents pathologiques :.....	29
2. Motif d'admission :.....	30
III- Données paracliniques :.....	30
1-Résultats radiologiques :.....	30
IV- Traitement :.....	31
1. Traitement médical :.....	31
2. Traitement chirurgical :.....	31
3. Dialyse chronique :.....	31
Discussion	33
Conclusion.....	41
Références bibliographiques	43

Annexes

Introduction

Introduction

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), est une des maladies génétiques les plus fréquentes avec une prévalence d'environ une naissance sur mille. Elle affecte les individus de toutes les races et, au total, environ cinq millions d'hommes et de femmes en sont atteints à travers le monde. La PKRAD est une maladie systémique qui se caractérise principalement par la présence de kystes rénaux bilatéraux et représente 10% des cas de dialyse et de transplantation rénale. Les kystes peuvent être issus de toutes les parties des tubules rénaux et de la capsule glomérulaire. Mais seulement 1-2 % des deux millions de néphrons sont affectés. Le gène de PKD1 est muté dans 85 % des cas et encode pour une protéine appelée la polycystine-1 (PCi). Plusieurs études suggèrent que le dosage de la PCi pourrait être un mécanisme moléculaire de la kystogénèse [1].

Le gène responsable dans 80 à 90% de PKRAD est le PkD1, il est localisé sur le bras court du chromosome 16 alors que le gène PkD 2 a été identifié sur le chromosome 4. La PKRAD est responsable de 3 à 10% d'insuffisance rénale terminale admise en dialyse. Les patients peuvent présenter des douleurs abdominales, une hypertension artérielle, des épisodes d'hématurie, d'hémorragie intra-kystique, d'infection rénale ou des lithiases urinaires. De plus, l'augmentation de volume des reins peut entraîner des troubles intestinaux (satiété précoce, constipation chronique...etc.)[2].

L'objectif de ce travail est de décrire cette maladie héréditaire la polykystose rénale autosomique dominante, et faire une étude rétrospective à partir des dossiers des patients atteints de PKRAD hospitalisés au sein du service de néphrologie de CHU Mostaganem.

Ce présent mémoire comporte les parties suivantes :

- ✓ Une partie bibliographique, qui donne un aperçu sur les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives la PKRAD.
- ✓ Une partie Matériel et méthodes qui exposent notre travail aux niveaux du CHU de Mostaganem, service de néphrologie.
- ✓ Une partie du Résultats et discussion.
- ✓ Une conclusion termine ce mémoire.
- ✓ Les références bibliographiques consultées durant notre travail.

Chapitre I

Systeme urinaire

I. Le système urinaire

1- L'appareil urinaire

L'organisme dispose de plusieurs méthodes pour se débarrasser des déchets produits qui doivent être éliminés pour éviter l'empoisonnement. Ceci s'effectue par différents systèmes excréteurs qui dépendent de plusieurs organes et glandes. L'appareil urinaire est l'un de ces principaux systèmes destinés à la production, le stockage et l'élimination de l'urine [3].

L'appareil urinaire est pratiquement le même chez l'homme et chez la femme, à l'exception notable de l'urètre, qui chez l'homme, se prolonge dans le pénis, alors qu'il s'ouvre dans la vulve chez la femme (**figure01**).

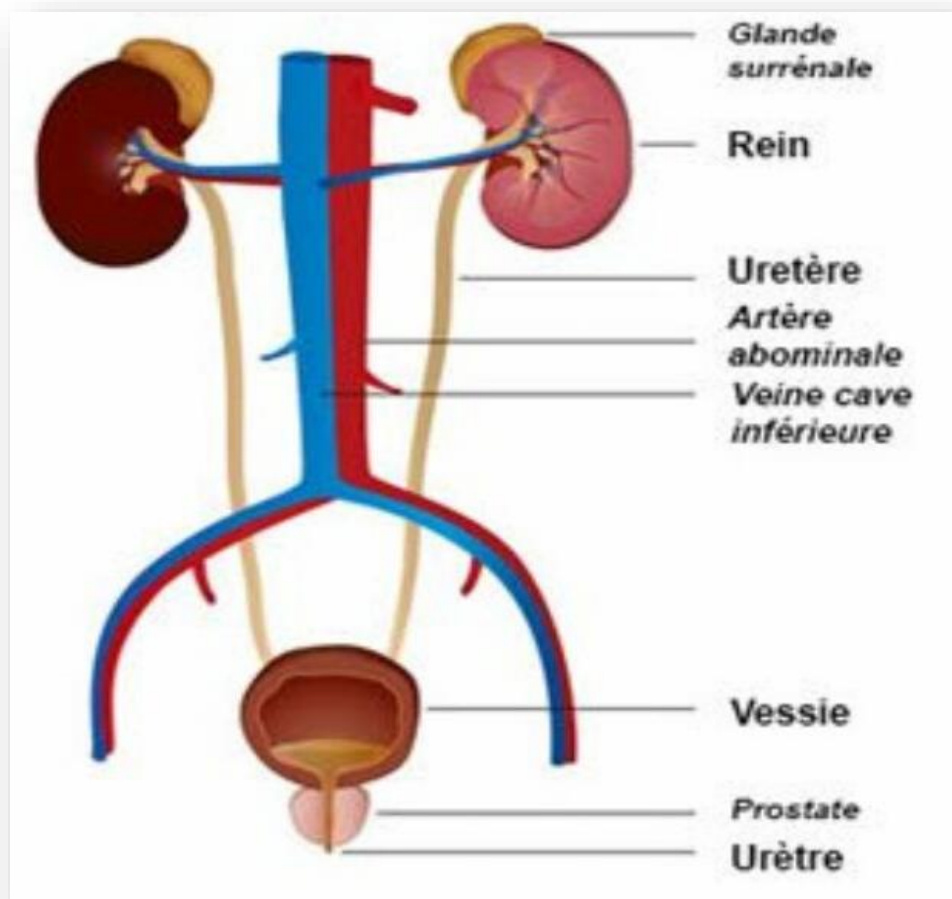


Figure 01 : organisaion des vois urinaires [4].

1.1 Le rein

Les reins sont des organes jumelés de couleur rougeâtre en forme de haricot situé juste au dessus de la taille entre le péritoine et la paroi postérieure de l'abdomen. Sont bien protégés par les cotés et les muscles et par le fascia rénale la capsule adipeux et la capsule fibreux qui servent de protection contre le traumatisme et contribuent à en maintenir la forme [5].

1.2 Le néphron

Le sang passe par les capillaires glomérulaires, vaisseaux sanguins au début des néphrons. À cet endroit, tout ce qui peut passer à travers la paroi des capillaires se retrouve dans les néphrons, soit l'eau, l'urée, les sels minéraux et le glucose; c'est la filtration. Par la suite, cette "urine" passe dans le tube contourné proximal, l'anse et le tube contourné distal. À ces endroits, "l'urine" subit une réabsorption, c'est-à-dire que l'eau, le glucose et les sels minéraux retournent dans le sang par les capillaires péri-tubulaires. Il y a aussi la sécrétion, c'est-à-dire que le sang se débarrasse d'autres déchets, comme les ions acides H^+ , et les envoie dans l'urine. Le liquide se rend ensuite dans le tube collecteur, puis vers le calice et le bassinnet du rein où il est emmagasiné.

Pour résumer brièvement, le sang qui circule dans le rein libère les déchets solubles dans les néphrons, et le liquide qui en résulte, l'urine, passe ensuite dans l'uretère pour séjourner dans la vessie en attendant d'être évacuée lors de la miction (**figure 02**).

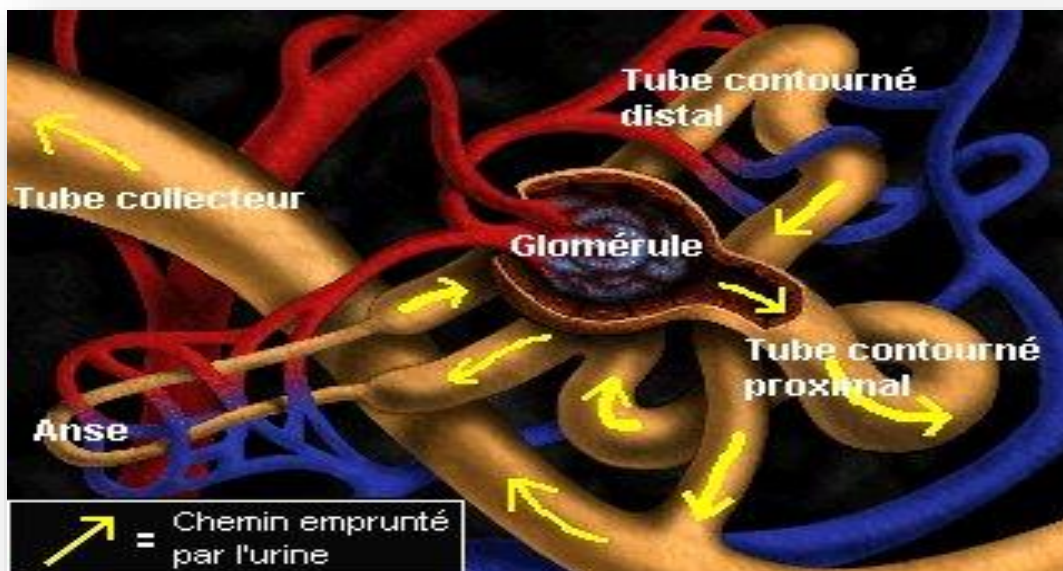


Figure 02 : structure et fonction du néphron [6].

1.3 Uretère, vessie, urètre

L'urine se forme à l'intérieur des néphrons et coule dans l'uretère. Chaque rein est relié à la vessie par un uretère, un tube fibromusculaire long et étroit, mesurant entre 25 et 30 cm, et dont le diamètre varie entre 1 à 10 mm. L'uretère prend naissance dans la partie inférieure du bassinet du rein et se termine dans le trigone vésicale. Chaque uretère présente trois zones de rétrécissement : la jonction pyélo-uretère, la partie de l'uretère située près de l'articulation sacro-iliaque et la jonction urétérovésicale.

L'angle de la jonction urétérovésicale permet le mouvement antérograde, ou descendant de l'urine, aussi appelé écoulement urinaire, et empêche le reflux vésicourétéral, c'est-à-dire un mouvement rétrograde ou inverse de l'urine contenue dans la vessie, vers les uretères, en direction des reins, pendant la miction, la jonction urétérovésicale reste fermée sous l'effet d'une pression intra vésicale accrue, ce qui force l'urine à rester dans les uretères. Dès que la miction est terminée, la pression intra vésicale revient à la normale et l'écoulement urinaire reprend. La vessie n'est donc complètement vide que pendant les dernières secondes de la miction. Les trois zones de rétrécissement de l'urètre ont tendance à être obstruées par des calculs rénaux (pierres) ou par une sténose. L'obstruction de la jonction pyélo-urétérale est la plus grave parce que cette jonction est située près des reins et que son obstruction pourrait causer un dysfonctionnement de cet organe. L'urètre gauche est légèrement plus court que l'urètre droit. La paroi des uretères est constituée d'épithélium transitionnel, appelé urothélium. Comme celui de la vessie, l'urothélium empêche la réabsorption d'urine.

Les ondes péristaltiques qui surviennent (une à cinq fois par minute) entraînent une contraction des muscles lisses de la paroi des uretères, ce qui facilite l'écoulement de l'urine des bassinets vers la vessie [5].

La vessie est une cavité musculaire située derrière l'os pubien. Chez l'adulte, elle peut contenir en moyenne de 700 à 800 ml d'urine. Chez l'enfant, la vessie se situe dans l'abdomen, au cours de l'adolescence et de l'âge adulte, elle prend sa place dans le bassin. La vessie se caractérise par sa cavité centrale, appelée trigone vésicale, à laquelle sont rattachés deux orifices d'arrivée (ostiums des urètres) et un orifice de sortie (ostium interne de l'urètre), entouré du col vésical. L'urètre part de la base de la vessie. Chez l'homme, l'urètre traverse la prostate, situé juste au-dessous du col de la vessie, puis le pénis. Chez la femme, l'urètre aboutit en avant du vagin [6].

1.4 L'urine

D'ordinaire, l'urine est claire ou jaune, quoique cela dépende du régime et de la santé du sujet. Par exemple, la prise de diurétique (certains aliments comme l'alcool, ou médicaments) augmente le volume d'urine produite en augmentant la quantité d'eau éliminée, diminue la concentration de l'urée et par le fait même, rend l'urine plus pâle. L'urine dégage une odeur d'ammoniaque caractéristique qui est due principalement aux déchets azotés formant 5 % de son volume. Les déchets sont principalement constitués d'urée, bien que l'on trouve également dans l'urine de l'ammoniaque, de l'acide urique, de la créatinine, et de nombreux autres déchets. L'eau, élément principal de l'urine, est généralement éliminée dans les quatre heures qui suivent sa consommation [7].

2- Etude du rein

2.1 Morphologie et anatomie

2.1.1 Structure générale

Les reins sont des organes pairs rougeâtres en forme de haricots (**Figure 03**) situés juste au-dessus de la taille entre le péritoine et la paroi postérieure de l'abdomen. Comme ils se trouvent derrière le péritoine tapissant la cavité abdominale, on dit qu'ils sont rétro-péritonéaux.

Les reins occupent un espace entre la dernière vertèbre thoracique et la troisième vertèbre lombaire. Ainsi, ils sont partiellement protégés par la onzième et la douzième paire de cote [8].

Le rein droit est légèrement abaissé par rapport au rein gauche, à cause du grand espace qu'occupe le foie [9].

2.1.2 Anatomie externe

Chez l'adulte, le rein normal mesure de 10 à 12 cm de long de 5 à 7,5 cm de large et 2,5 à 3 cm d'épaisseur [9]. Trois couches de tissus entourent les reins :

- La couche interne, la capsule rénale, est une membrane fibreuse lisse et transparente qui s'enlève facilement. Elle sert de barrière contre les traumatismes et empêche la propagation des infections au rein.
- La couche moyenne, la capsule adipeuse, est une masse de tissu adipeux entourant la capsule rénale. Elle protège aussi le rein contre les traumatismes.
- La couche externe, le fascia rénal, est une fine couche de tissu conjonctif fibreux qui fixe le rein aux organes adjacents et à la paroi abdominale [8].

2.1.3 Anatomie interne

Une coupe frontale du rein révèle deux régions distinctes :

- Zone superficielle rougeâtre, à texture lisse, appelée cortex rénal.
- Zone profonde, brune rougeâtre, appelée médullaire rénale (**Figure 03**). La médullaire est constituée de 8 à 18 pyramides rénale de forme conique [8].

L'ensemble, cortex rénal et les pyramides rénales de la médullaire constituent la partie fonctionnelle, ou parenchyme du rein. Environ 1 million de structures microscopiques appelées néphrons se trouvent dans le parenchyme [8].

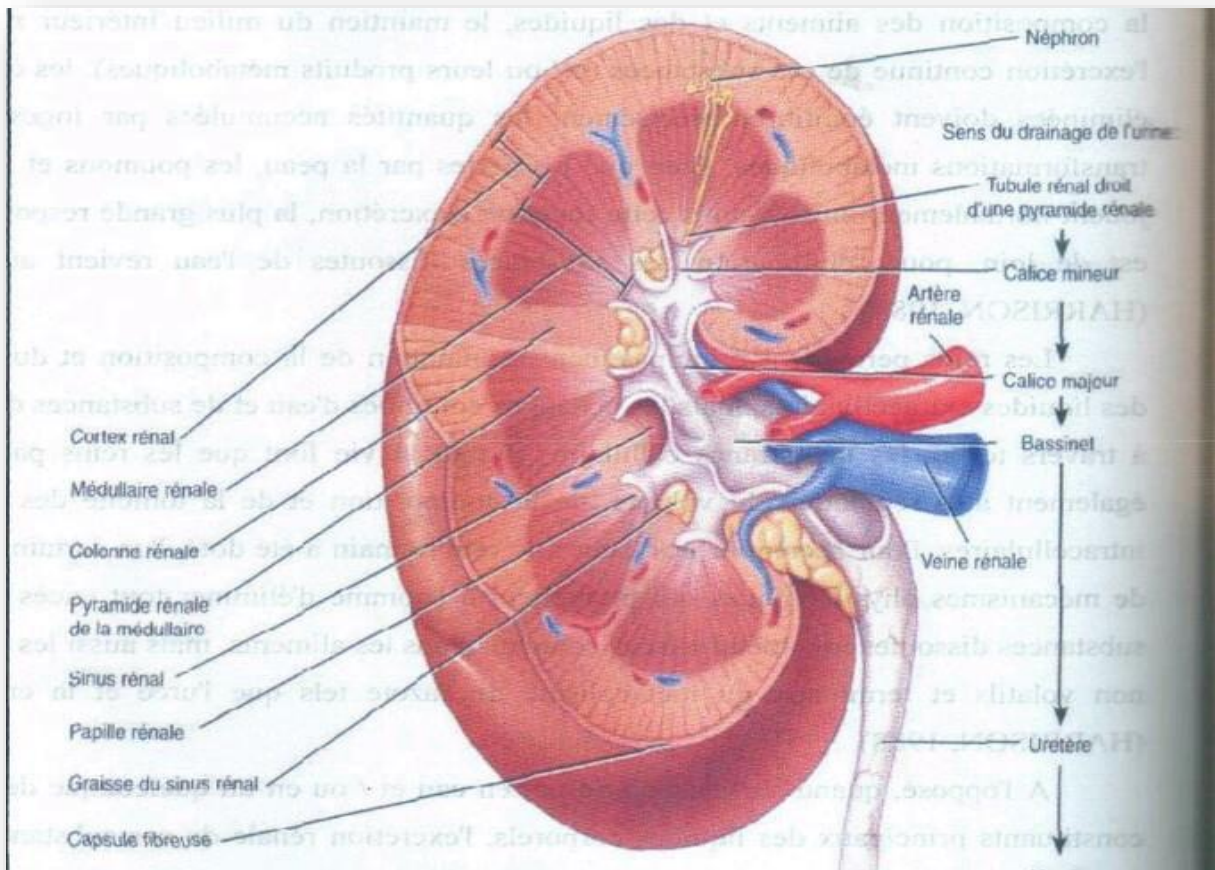


Figure 03 : Coupe frontale du rein droit [8].

2.2 Physiologie du rein

2.2.1 Fonction du rein

Le rein intervient dans l'homéostasie du corps et assure deux types de fonctions : des fonctions exocrines et des fonctions endocrines.

a. Fonctions exocrines

Les reins assurent la formation de l'urine et la purification du sang de ses déchets. Il filtre environ 1800 litres de sang par jour au niveau du glomérule, Il en résulte la formation de l'urine primitive qui va subir des transformations à l'intérieur du tubule en réabsorbant certaines substances et en excréant d'autres aboutissants à la formation de l'urine définitive et assurant ainsi un équilibre hydroélectrolytique, un équilibre acido-basique et éliminant les toxiques du corps, essentiellement l'urée, la créatinine et l'acide urique.

b- Les fonctions endocrines

Le rein intervient dans la production et dans la sécrétion d'hormones :

- ✓ La rénine, hormone exclusivement synthétisée par le rein, est à l'origine de la production de l'angiotensine II à partir de l'angiotensinogène et de l'aldostérone, hormones intervenant dans la régulation de la pression artérielle.
- ✓ L'érythropoïétine (EPO) autre hormone synthétisée par le rein, stimule la production médullaire des érythrocytes et régule la masse globulaire. Elle est sécrétée par certaines cellules péritubulaires spécialisées (fibroblastes interstitiels) en réponse à la baisse de la pression en oxygène dans le rein.
- ✓ La formation du calcitriol (1alpha25dihydroxycholécalférol), présente exclusivement au niveau des cellules tubulaires proximales, synthétise la forme active de la vitamine D.
- ✓ Le rein intervient également dans un certain nombre d'interconversions métaboliques, comme la néoglucogénèse, le métabolisme des lipides ou de l'homocysteine. Il assure encore 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).

Les reins sont les organes où les principales fonctions du système urinaires s'accomplissent, car les autres parties du système sont avant tout des conduits et des lieux de stockage [8] (Tab 1).

Les reins filtrent le sang et forment l'urine, contribuant ainsi à maintenir l'équilibre des liquides de l'organisme, et ce de plusieurs façons, notamment par la régulation de la composition ionique de sang : sodium (Na^+), potassium (K^+), calcium (Ca^{++}), chlorure (Cl^-) et phosphates (HPO_4^-).

Tableau n° 1: Principales fonctions du rein

<ul style="list-style-type: none">• Maintien du volume et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie)
<ul style="list-style-type: none">• Excrétion des déchets métaboliques terminaux (urée, créatinine, acide urique, oxalate).
<ul style="list-style-type: none">• Détoxification et élimination des toxines, médicaments et de leur métabolites.
<ul style="list-style-type: none">• Régulation endocrine des volumes extracellulaires et de la pression artérielle (système rénine- angiotensine ; prostaglandines rénales ; système kallikrérine
<ul style="list-style-type: none">• Contrôle endocrine de la masse érythrocytaire (érythropoïétine)
<ul style="list-style-type: none">• Contrôle endocrine du métabolisme minéral (calcitriol)
<ul style="list-style-type: none">• Catabolisme des protéines de petit poids moléculaire (B2-microglobuline, chaînes légères) et des hormones polypeptidiques (insuline, glucagon, parathormone, calcitonine, hormone de croissance,... etc.).
<ul style="list-style-type: none">• Interconversion métabolique (néoglucogenèse, métabolisme lipidique)
<ul style="list-style-type: none">• Synthèse de facteurs de croissance (IGF1 ; EGF).

Chapitre II

La polykystose rénale autosomique dominante

II. la polykystose rénale autosomique dominante**1-Historique**

- C'est en 1790" qu'*Othmarheer*" publié le premier cas de rein poly kystique congénital.
- En 1840, "*Tavignot*" fait état de la maladie poly kystique hépatorénale lors d'une communication à la société anatomique de Paris.
- En 1860, *Koster* émet l'idée d'un vice de développement à l' origine de la maladie.
- En 1903, "*Albarran*" et "*Imbert*" confirment le caractère héréditaire de la maladie, alors qu'en 1901, "*Borelius*" avait remarqué l'association anévrisme intra crânien-maladie poly kystique rénale.
- En 1947, "*Lambert*" fait une étude dynamique du liquide kystique et une analyse histologique qui permet de distinguer des kystes glomérulaires, tubulaires, et de kystes issues du tube collecteur.
- En 1953, "*Derot, Marcel et Salaun*" suggèrent une transmission sur le mode dominant.
- En 1954, "*Patton*" et "*Bricker*" concluent à la participation des kystes dans la fonction rénale globale.
- C'est à cette époque que débutent les premiers procédés d'épuration extra rénale.
- En 1958 à lieu la première greffe rénale entre jumeaux puis en 1969, "*Gardner*" s'intéresse à la dynamique des fluides kystiques et prouve que Ceux-ci ont une fonction tubulaire proximale ou distale.
- En 1974, "*Habib*" propose une classification des différentes maladies kystiques rénales.
- En 1980, "*Miossec*" montre les avantages de l'échographie dans le diagnostic et la surveillance de cette maladie. De même, *Richard* prouve que la tomодensitométrie permet des études plus poussées et la recherche d'éventuelles complications (hémorragies, infection, tumeur solide).
- Enfin, en 1985, le gène de la maladie est localisé sur le bras court du chromosome 16 ouvrant la voie à des recherches sur le diagnostic prénatal. [10].

2- Définition de la maladie

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie génétique se manifestant essentiellement à l'âge adulte et caractérise principalement par la formation de kystes rénaux, associée parfois à des manifestations extra rénales (**Figure 4**).

Le gène responsable dans 80 à 90% de PKRAD (le PKRAD 1) est localise sur le bras court du chromosome 16; un deuxième gène PKRAD 2 à été identifie sur le chromosome 4.

Le gène de PKD1 est muté dans 85 % des cas et encode pour une protéine appelée la poly cystine-1 (PCI).

La PKRAD est génétiquement **hétérogène** : deux gènes sont impliqués dans la grande majorité des cas, *PKD1 et PKD2*. Les mutations sont « privées ». Environ 5 % des patients ont une mutation de novo, c'est-à-dire non transmise par un parent.



Figure 4a Rein normale [11]

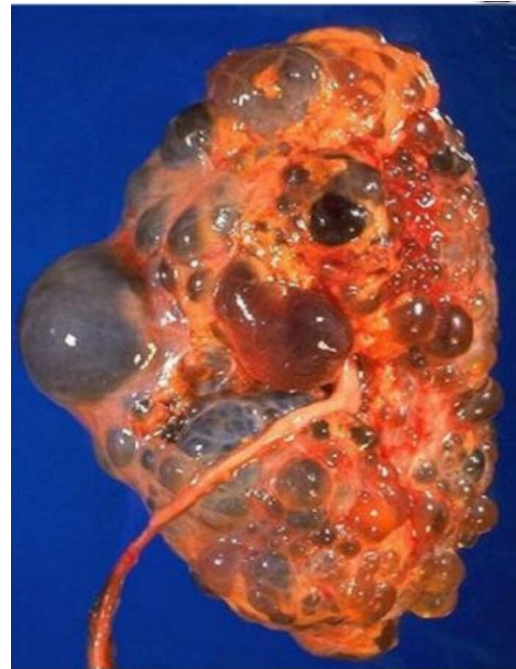


Figure 4b rein polykystique [12]

Le tableau 2 résume les principales caractéristiques associées aux mutations des gènes *PKD1* et *PKD2* :

Tableau n°2 : les caractéristiques associées aux mutations des gènes PKD1 et PKD2

	PKD1	PKD2
Localisation	Chromosome 1	Chromosome 4
Fréquence	85%	15%
fréquence mutée	polycytine 1	polycytine 2
fonction possible de la protéine	Intracation avec la matrice extracellulaire	Homologie avec la canal calcique
Age moyen de l'IRT	45 ans	69 ans

IRT : insuffisance rénale terminale.

3-La Génétique Moléculaire de PRAD

3.1 Les loci PKD1 et PKD2

Deux loci sont impliqués dans la pathogenèse PRKD soit PKD1 et PKD2 qui sont localisés respectivement sur les chromosomes 16 et 4. Le gène de PKD1 est muté chez plus de 85 % des patients PRAD tandis que PKD2 est responsable de l'autre 15% des cas. Indépendamment du gène qui est muté, un phénotype similaire est observé, mais dans le cas de PKD2, la pathologie survient plus tardivement et les complications sont moins fréquentes. L'espérance de vie sans dialyse ou transplantation est de 53 ans pour les patients PRAD1 alors que chez les patients PRAD2 elle est de 69 ans [13].

3.2 Structure des gènes PKD1 et PKD2

Le gène de PKD1 comprend 46 exons qui sont répartis sur 54 kb et produit un transcrit de 14 kb. Une des particularités de ce gène est que les exons 1 à 33 sont dupliqués au moins six fois dans la région proximale 16. La présence d'un codon de terminaison de la traduction dans l'exon 8 de la plupart de ces gènes suggère que même s'ils étaient traduits, il y aurait probablement une terminaison précoce de la traduction.

Le gène de PKD1 contient également des séries de polypurines-polypyrimidines de 2.5 et 0.5 kb dans les introns 21 et 22. Ces structures sont capables de former des triplex intramoléculaires qui peuvent prédisposer le gène à la mutagenèse [14].

Le gène PKD2 est un gène de 68 kb qui contient 15 exons et produit un transcrit de 5 kb [15]

3.3 Mutations PKD1 et PKD2

Clonage des gènes de PKD1 et PKD2 dans les années 1990, plusieurs analyses ont été effectuées chez les patients PRAD afin de détecter des mutations. Jusqu'à maintenant, plus de deux cent mutations ont été identifiées au niveau du gène de PKD1 et cinquante dans le cas de PKD2. Ces mutations comprennent des décalages du cadre de lecture, des non-sens, des faux sens et des délétions. Dans le cas de PKD1, les premières mutations identifiées étaient localisées principalement dans la région non dupliquée (partie 3'). Par la suite, des nouvelles techniques d'analyses ont été mises au point pour faciliter la détection des mutations dans la partie 5' et des mutations réparties sur toute la longueur du gène ont été identifiées.

Une grande variabilité phénotypique inter- et intra-familiale a été observée chez les patients PRAD1, mais il ne semble pas y avoir de corrélation entre le type de mutations et la sévérité du phénotype.

Des analyses statistiques ont montré qu'en général les mutations à l'extrémité 5' du gène causent un phénotype plus sévère que celles à l'extrémité 3', mais il y a des exceptions et cela ne permet pas d'expliquer la variabilité observée à l'intérieur d'une même famille. Un des exemples qui illustre bien cette variabilité est le cas des jumeaux dizygotes où la même mutation non sens dans la région 3' du gène de PKD1 produit deux phénotypes totalement différents.

Cela suggère qu'en plus des mutations dans les gènes de PKD1 et PKD2, des facteurs environnementaux et génétiques additionnels pourraient également influencer le développement de la maladie [16].

4- Pathogénie

Il existe de nombreuses théories sur la formation des kystes.

La majorité d'entre elles n'ont pu être expérimentalement démontrées. Les premières, celles de "Virchow" en 1855, supposaient que le développement des kystes était dû à une obstruction des canalicules urinaires par des calculs entraînant une distension kystique.

Hildebrand, en 1894, pensait que c'était un défaut d'union entre le bourgeon urétéral et le tissu métanéphronique qui causait l'apparition des kystes.

Mais Lambert en 1947, en 1957, avec les travaux de Thomas sur les inductions chimiques de kystes chez les animaux par la cortisone, la diphénylamine et leurs dérivés établissent les premières idées de métabolites toxiques induisant les déformations kystiques chez les humains.

Postter en 1964, puis *Barrt* en 1978 montrent une continuité entre les kystes et les néphrons atteints.

Evan, en 1979, relate une transformation avec hyperplasie épithéliale papillaire et polypoïde, et pose alors l'hypothèse d'une obstruction tubulaire partielle intervenant dans la pathogénie.

Pasini et *Swajger*, en 1980, développent un concept selon lequel une déplétion potassique contribuerait à la formation de kystes dans la partie distale du néphron.

Mais *Milutinovic* en 1983 et *Dunnill* suggèrent que ces transformations, qu'on ne trouve qu'en fin d'évolution de l'insuffisance rénale chronique, seraient la conséquence et non la cause de la maladie. *Gregoire*, en 1987, reprend l'hypothèse d'*Evan* sur la base d'une nouvelle série.

Toutes ces théories sont contredites par le fait que dans la PRAD il semble exister des kystes dans le néphron entier et qu'il n'a pas été retrouvé de métabolite toxique. De plus, la maladie ne réapparaît pas sur les greffons après transplantation.

Grace au microscope électronique, on a pu découvrir des anomalies structurales de la membrane basale (dédoublement de la lamelle dansa et altération de la compliance) qui pourraient être la cause première de la maladie.

Lehnert et *Bohm* pensent qu'il pourrait exister un déficit enzymatique mais jusqu'à présent aucune preuve n'a pu confirmer ces hypothèses [17].

4.1 Anatomie Pathologique

Macroscopiquement, les reins sont presque toujours atteints bilatéralement mais l'atteinte peut rester asymétrique pendant plusieurs années.

Les reins sont très gros, pesant de un à trois kilogrammes, partiellement ou totalement déformés par des kystes de taille variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres).

La paroi des kystes de la portion interstitielle est mince, tapissée par un épithélium plat. Celle des kystes de la portion terminale des tubes collecteurs est souvent épaisse et surmontée par des zones de tissu conjonctif fibreux.

Les calices et les papilles sont en général facilement identifiables mais déformés, étirés, contournés [17].

5- Diagnostic positif

Le diagnostic de PRAD est évoqué devant l'existence d'une histoire familiale de néphropathie transmise selon un mode autosomique dominant. Mais l'élément clé du diagnostic est l'échographie.

La sensibilité et la spécificité de dépistage par l'échographie varie cependant avec l'âge.

5.1 Echographie rénale

Doit être la première investigation complémentaire d'imagerie, du fait de ces performances, de sa mise en œuvre aisée, de sa totale innocuité d'image immédiate. Elle montre des gros reins constitués d'innombrables cavités, irrégulières dans leurs dimensions, liquidiennes, vides d'échos mais à renforcement postérieure bilatéral (**Figure 5**).

Elle découvre souvent aussi de kystes dans le foie, le pancréas et parfois les ovaires.

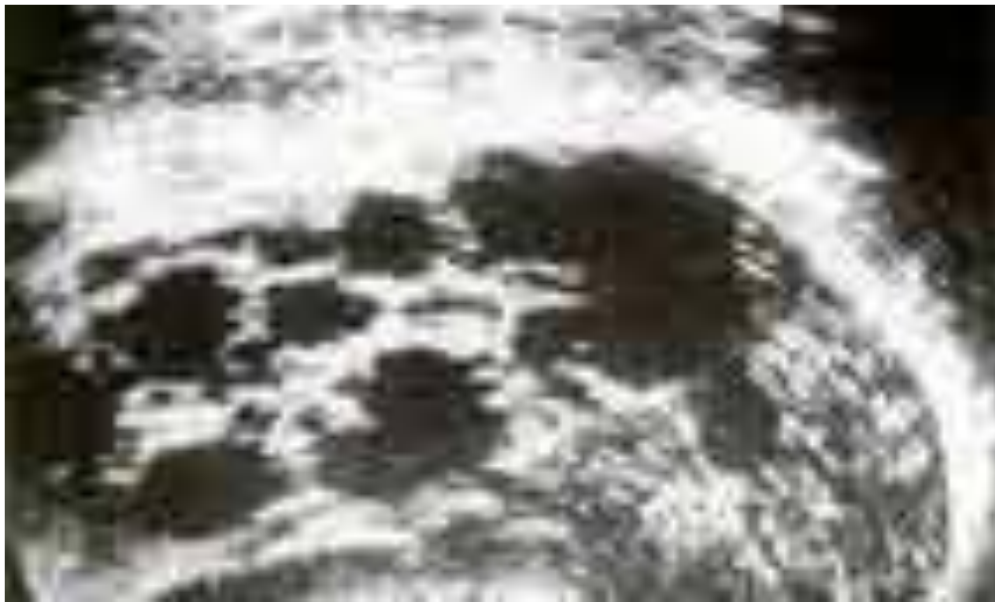


Figure 5 : Echographie rénale d'une PRAD [18].

5.2 Urographie intra veineuse (UIV)

N'est pas toujours nécessaire, loin delà et en principe contre indiquée en cas d'insuffisance rénale. Elle montre une atteinte bilatérale mais asymétrique sous forme de reins de grande taille (plus de 4 vertèbres en général). Les tiges calicielles sont étirées, désorientées, moulant les kystes. Au stade néphrographique sur des clichés d'angiogramme précoce, on peut deviner des zones claires avasculaires correspondant aux kystes de grande taille.

5.3 Scanner :

N'a que peu d'indication, néanmoins elle permet la localisation d'un calcul associé avant une éventuelle intervention chirurgicale et contre indication aux produits de contraste, suspicion de néoplasie et bilan d'extension de cette néoplasie, maladie associée (**Figure 6**).

5.4 Artériographie

Si elle était effectuée, montrerait des artères grêles, fines, étirées, moulant les kystes avec, au stade parenchymateux, la juxtaposition des zones vasculaires et avasculaires multiples est très suggestive.

Elle n'est indiquée qu'en cas de suspicion de néoplasie rénale associée. Les explorations endoscopiques sont à proscrire absolument du fait des risques infectieux. En outre, elles n'apporteraient aucune information que ne fournirait déjà l'imagerie.

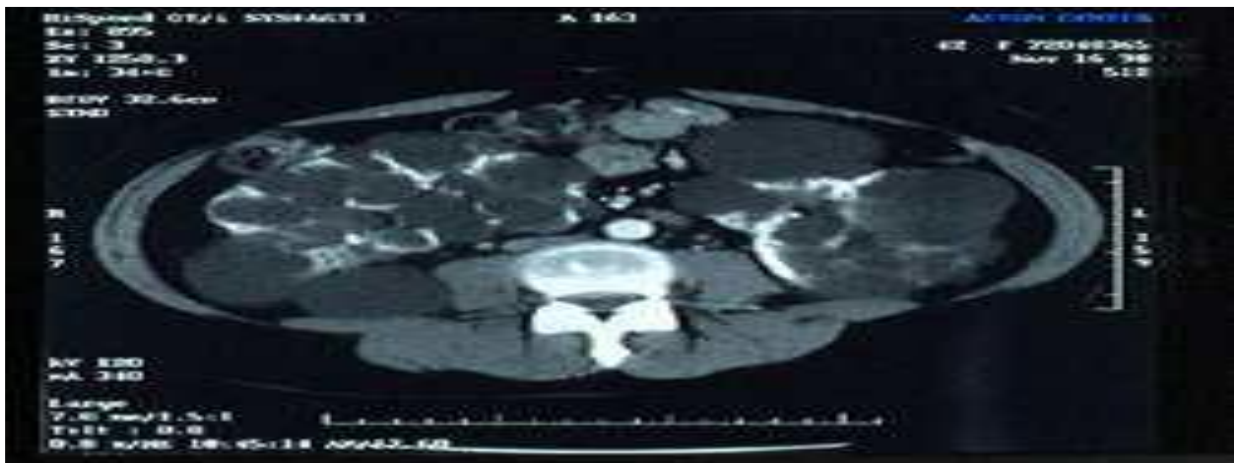


Figure 6 : Image scanner de PRAD [18].

6- Diagnostic différentiel

a- Les tumeurs solides rénales : exceptionnellement bilatérales, ne s'accompagnent ni d'insuffisance rénale, ni d'antécédents familiaux. Le diagnostic est redresse par l'imagerie.

b- La sclérose tubéreuse de Bourneville : peut simuler la Polykystose avec l'histoire familiale, héréditaire, les gros reins, l'insuffisance rénale, et même l'échographie peut laisser croire a une Polykystose a un observateur non averti surtout si les signes extra rénaux de cette phacomatose sont discrets.

c- Maladie de Von Hippel Lindau (VHL) : VHL est une maladie systémique de transmise autosomique dominante avec une prévalence d'environ 1/40000. le gène de VHL est un gène

suppresseur de tumeur localise sur le chromosome 3. Cette affection est caractérisée par les développements de tumeur, bénignes et malignes, dans de nombreux organes. Les tumeurs associées au VHL sont de survenue plus précoce et de caractère multicentriques par rapport aux tumeurs sporadiques. La morbidité et la mortalité sont essentiellement liées aux hémangioblastomes du système nerveux central et aux cancers kystiques. L'atteinte rénale comporte des kystes du rein: Kystes simples ou multiples, atypique voire des carcinomes kystiques. L'aspect peut souvent mimer une polykystose rénale. En plus des kystes les cancers du rein sont fréquents avec la particularité d'être volontiers bilatéraux et multifocaux. Ces cancers du rein représentent la principale cause de mortalité de la maladie. L'atteinte polykystique et ainsi que les séquelles de la chirurgie peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale. Une chirurgie d'épargne des néphrons est indispensable. Dans la mesure où la plupart des manifestations VHL sont potentiellement traitable, un examen régulier des patients atteints est recommandé. Le dépistage génétique est très utile pour l'identification presymptomatique des patients atteints mais les mutations du gène VHL ne sont actuellement retrouvées que dans 70% des familles touchées.

d- L'infiltration rénale : diffuse lors d'hémopathies peut également simuler au premier abord la polykystose avec insuffisance rénale.

e- Les différentes formes de kystes

- Les kystes simples ou multiples ne s'accompagnant pas d'insuffisance rénale et les reins sont de taille normale. Il ne s'agit d'une affection héréditaire.

- dysplasie multi kystique. Elle est en général unilatérale et non familiale et correspond à un rein non fonctionnel sans voie excrétrice.

f- Les kystes acquis des dialysés: On connaît à l'heure actuelle la grande fréquence du développement des kystes au cours de l'insuffisance rénale chronique et de la dialyse chronique.

Ces kystes sont moins nombreux que dans la polykystose, surviennent sur des reins petits, ayant déjà une maladie authentifiée de type glomérulaire ou interstitielle. Ils peuvent cependant entraîner une augmentation de la taille des reins pouvant faire croire une polykystose[18].

7-Diagnostic génétique

Si les gènes responsables de la PKAD ont été identifiés (PKD1 chromosome 16p₁₃, 3 et PKD2 chromosome 4q₂₁), le diagnostic génétique de la maladie reste complexe. En effet, les mutations affectant ces deux gènes sont très variables et, pour la plupart, privées. Dans la base de données des mutations de la PKAD, il a été identifié 314 mutations affectant 400 familles pour PKD1 et 91 mutations affectant 166 familles pour PKD2. La mise en évidence de mutations affectant PKD1 est particulièrement complexe du fait de la longueur du gène (46 exons) et de son grand polymorphisme. Dans le cadre de protocoles de recherche associant plusieurs techniques de détection (HPLC dénaturante et séquençage direct), on peut actuellement obtenir un taux de détection de mutations certaines ou probables de l'ordre de 90 %.

Ces techniques sont très coûteuses et pas complètement fiables dans les cas de mutations « probables », ne permettant pas de proposer le diagnostic génétique de PKAD en pratique courante. Néanmoins, il est utile pour les donneurs de rein potentiels âgés de moins de 30 ans (ou ceux âgés de moins de 40 ans pour lesquels un doute subsiste après réalisation d'une échographie et d'une IRM). Il pourrait servir également à l'avenir pour un diagnostic présymptomatique si des thérapeutiques précoces efficaces voient le jour [19].

8- Evolution de la maladie

Une insuffisance rénale progressive survient chez la majorité des patients. Contrairement à une opinion répandue, l'insuffisance rénale terminale n'est pas inéluctable. 30 % des patients atteignent en effet l'âge de 70 ans sans devoir recourir à un traitement de suppléance [20].

Au niveau clinique, l'évaluation de la progression de la PKRAD reste une tâche difficile puisqu'il n'existe pas de marqueur clinique qui varie en fonction de la perte de la fonction rénale. Le développement de l'hypertension artérielle est un indice important qui doit être pris en charge rapidement, en effet, c'est un facteur pronostic tant pour l'IRC que pour la létalité. Le taux de créatinine dans le sang est un autre outil essentiel pour évaluer le taux de filtration glomérulaire. Des complications plus spécifiques à la polykystose rénale peuvent survenir, les hémorragies intrakystiques et la rupture des anévrismes cérébraux sont les plus répandues [21].

Complications rénales

- ✓ gros rein bilatéral.
- ✓ douleurs ou pesanteur lombaires.
- ✓ hématurie macroscopique.
- ✓ colique néphrétique.
- ✓ infection d'un kyste.
- ✓ insuffisance rénale.

9-Le Traitement

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement permettant de prévenir l'apparition et la progression de l'insuffisance rénale chronique chez les patients porteurs d'une polykystose rénale autosomique dominante. Les mesures habituelles de néphroprotection, contrôle de la tension artérielle, régime limité en protéine, utilisation des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone ont une efficacité très limitée dans cette maladie. Si aucun essai randomisé en double insu n'a pour l'instant pu montrer un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale. Il faut noter que plusieurs études observationnelles montrent une amélioration du pronostic tubulaire, mais d'une façon anarchique donnant naissance à une dilatation tubulaire, puis à un kyste. Parallèlement à cette anomalie de la polarité planaire, la cellule kystique ne contrôle plus sa prolifération. Enfin, des anomalies de la matrice extracellulaire jouent un rôle important dans les phases précoces de la maladie. Le kyste formé, il doit croître. La croissance kystique se fait par un excès de prolifération et par une sécrétion de fluide transépithéliale. Le remplissage du kyste se fait par une sécrétion apicale de chlore.

Les polycystines jouent un rôle important dans la physiologie cellulaire en contrôlant de multiples voies de signalisation qui sont toutes des cibles thérapeutiques (**figure 7**). La PC1 est une protéine membranaire impliquée dans les interactions cellules– cellules et cellules–matrice. Elle se localise au pôle basolatéral et dans le cil primaire. PC1 contrôle l'activité de PC2. La PC2 est un canal cationique de la famille des TRP. Elle est essentiellement localisée dans le réticulum endoplasmique et le cil primaire.

Le cil primaire est une structure particulière de la cellule qui a pour fonction de sentir l'environnement. Au niveau rénal, le cil est localisé au pôle apical et flotte dans l'urine. Il permet à la cellule de détecter la présence du flux urinaire et d'analyser sa composition. La perte des polycystines entraîne une dysfonction du cil primaire. Elle est responsable d'un défaut de signalisation calcique. Les polycystines contrôlent le taux et la fonctionnalité du pool

d'AMPC, elles jouent sur la voie Wnt en inhibant la voie classique, elles modulent l'activité de l'acalcineurine et de CamKII. Elles contrôlent, par des voies en partie calcium indépendante, le taux cellulaire de p21, un élément important du cycle cellulaire. Les polycystines participent au niveau d'activité de mTOR et des protéines G hétérotrimériques. La PC1 est une protéine majeure dans la transduction et l'intégration des signaux extracellulaire vers le cytoplasme[19].

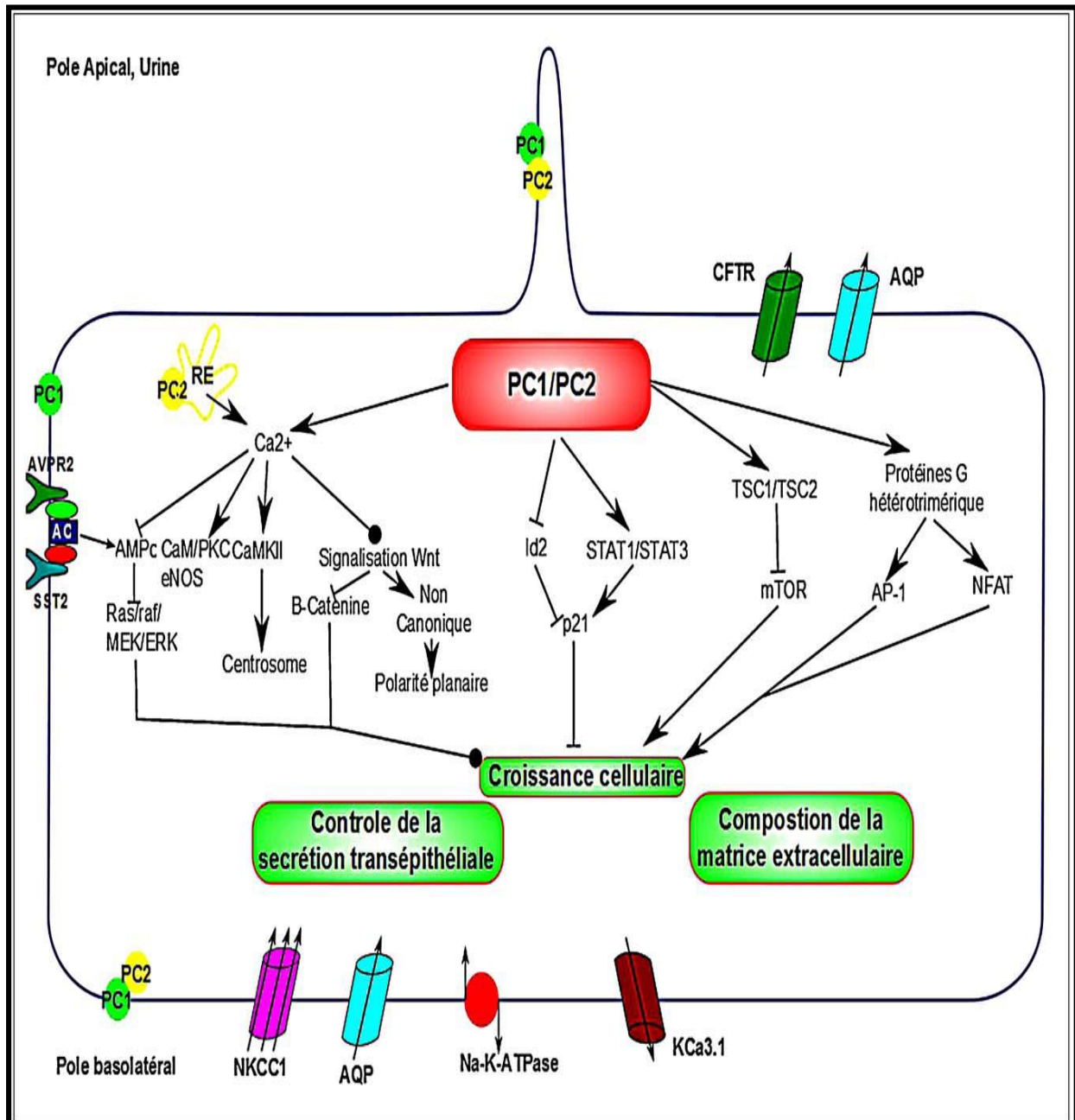


Figure 7 : Les différentes voies de signalisation impliquées dans la kystogénèse de la polykystose rénale autosomique dominante[19].

9.1 Traitement thérapeutiques

Deux événements cellulaires perturbés dans la PKD ont été ciblés pour ralentir la croissance kystique. Il s'agit de la sécrétion transépithéliale et de la prolifération cellulaire.

Une des approches thérapeutiques les plus prometteuses a pour but de diminuer la concentration intracytoplasmique d'AMPc. Dans un épithélium tubulaire normal, l'AMPc bloque la prolifération cellulaire et favorise la réabsorption transépithéliale, dans l'épithélium kystique, il va au contraire stimuler la prolifération cellulaire et la sécrétion transépithéliale. Pour limiter sa production, la stratégie actuelle repose sur le blocage des récepteurs associés aux adénylatscyclases. Les deux médicaments en cours d'études sont le tolvaptan, un inhibiteur des récepteurs V2 de l'AVP, et les analogues de la somatostatine. Ces deux classes thérapeutiques diminuent l'activité des adénylatscyclases et la production d'AMPc.

L'utilisation du tolvaptan est étudiée dans l'essai TEMPO dont nous aurons les premiers résultats en 2013. Une première analyse d'un petit groupe de patient montre que le tolvaptan diminue dès la première semaine le volume kystique (-1,6 %) et rénal (-3,1 %) et s'accompagne d'une dégradation modérée de la fonction rénale (diminution de 8 % du débit de filtration glomérulaire). Les analogues de la somatostatine sont efficaces pour ralentir la croissance kystique au niveau hépatique et au niveau rénal. Nous n'avons aucune idée de leur impact sur la fonction rénale [19].

9.2 Traitement chirurgical

Douleurs lombaires: la décompression chirurgicale ou le drainage percutané associé à des scléroses par alcalisation ont été proposés en cas de kystes volumineux symptomatiques. La néphrotomie unilatérale a parfois été nécessaire.

Anévrismes cérébraux: le traitement chirurgical peut être la mise en place d'un clip ou l'exclusion de l'anévrisme par embolisation sélective.

Le taux des complications chirurgicales est estimé à 2-6%. Certains auteurs ont démontré qu'en dehors des gestes obligatoires car salvateurs, lors de certaines complications, il vaudrait mieux s'abstenir de toute intervention [22].

Matériels et Méthodes

I-Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Notre étude est rétrospective sur dossiers incluant tous les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominant (PKRAD) hospitalisés au sein du service de néphrologie du CHU Mostaganem, ou suivis en consultation depuis 2015.

Notre stage s'est déroulé sur une période de 55 jours allant du 01 Mars au 24 Avril 2020. A cause de la pandémie nous n'avons pas accéder au laboratoire d'analyses.

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 suivants :

* Des arguments familiaux :

Evoqués devant l'existence des antécédents de néphropathie, d'HTA, d'AVC ou de mort subite chez les ascendants ou les descendants, ou encore l'existence d'anomalies échographiques 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 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 [23]

2.2 Critères d'exclusion :

On a exclus de cette étude :

- ✓ Les patients porteurs de kystes rénaux ne répondant pas aux critères échographiques unifiés.
- ✓ Les dossiers inexploitable dont l'information ne répond pas aux critères de l'étude.

3. Recueil des données :

Afin d'étudier les dossiers des patients porteurs de PKRAD, nous avons réalisé une fiche d'exploitation comportant toutes les informations utiles à notre travail (**Annexe 01**)

a. La première partie : les données sociodémographiques, L'âge, le sexe, l'origine géographique...etc.

b. La deuxième partie : Les antécédents médicaux 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.

Remarque : (**l'annexe 02**) présente les définitions de quelques anomalies et complications médicales fréquemment rencontrées chez les patients étudiées.

c. La troisième partie :

- ✓ Les circonstances de découverte de la maladie incluant :
 - Les manifestations rénales et extra rénales.
 - Le diagnostic fortuit 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

d. La quatrième partie : Consacrée à l'enquête familiale et ses résultats.

Résultats

Résultats

Durant notre stage (55jours), nous avons consulté 200 dossiers de patients admis au service de néphrologie (CHU Mostaganem) et nous avons identifié 8 cas de patients atteints de polykystose rénale autosomique dominant (PKRAD). Ceci nous donne une prévalence de 1/25.

Le tableau suivant présente les données épidémiologiques et d'antécédents que nous avons collectés pour chaque patient.

Tableau n°4:Données épidémiologiques des patients étudiés

Patients	Sexe	Age (ans)	RD	RG	IRC	HTA	FAV	SRA	PTH
P1	H	52	PK	PK	oui	10	oui	non	250
P2	F	48	PK	Normal	oui	10	non	non	ND
P3	H	63	PK	Normal	oui	13	non	non	ND
P4	H	38	PK	PK	ND	12	non	oui	57
P5	H	68	PK	PK	oui	13	non	oui	135
P6	F	45	PK	Normal	oui	11	oui	non	99,4
P7	F	35	PK	Normal	ND	10	non	non	ND
P8	H	63	normal	normal	oui	14	non	oui	36

RD : rein droite, **RG** : rein gauche, **IRC**: insuffisance rénale chronique, **FAV**: fistuleartério-veineuse,**SRA**: système rénine-angiotensine, **PTH**: parathormone, hormone parathyroïdienne,**PK**:polykyste,**ND**: non déterminé.

I- Donnes Epidémiologiques

1. Age

La moyenne d'âge des patients de notre série est de 51,5 ans avec des extrêmes de 35et 68 ans.

2. Sexe

Parmi les patients il y'avait 05 hommes 63% et 03 femmes 38% (**Fig8**), donnant une sex-ratio H/F de **1,7**.

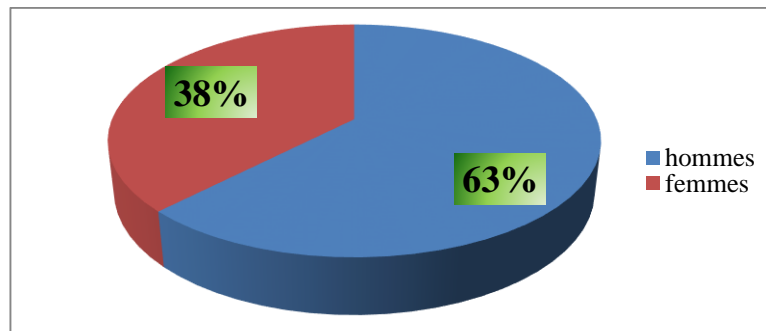


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Origine géographique

Le service de néphrologie du CHU de Mostaganem prend en charge les patients provenant de différentes régions de la wilaya. La majorité des cas diagnostiqués dérive de la commune d'Achaacha avec un pourcentage de 37,5 % (Figure 9).

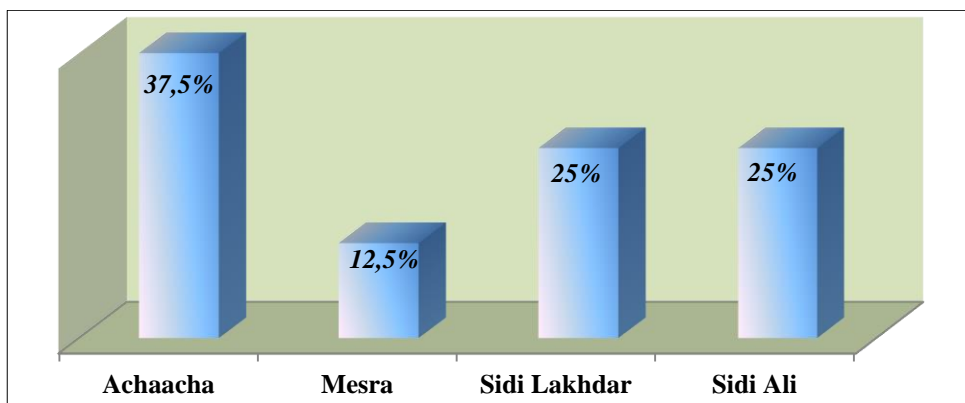


Figure 9 : Répartition de la maladie selon l'origine géographique.

4. Consanguinité

La consanguinité est présentée dans 4 cas, ce qui représente 50% des cas.

5. Antécédents médicaux familiaux

Le tableau suivant présente les principaux antécédents familiaux des 08 patients (tableau 3). Sur ces 8 cas étudiés, 7 familles sont indemnes de toute symptomatologie rénale ou complications de PKRAD (87,5), une histoire familiale de PKRAD était présente chez 4 cas (50%), de HTA et de l'obésité chez 5 cas (62,5), des maladies cardiovasculaires chez 3 cas (37,5) et l'anémie présente chez un seul cas (12,5).

Tableau n°3 : Principaux antécédents médicaux familiaux

Patients	PKRAD	HTA	Obésité	Maladies cardiovasculaires	Diabète	Anémie
P1	non	oui	non	non	non	non
P2	oui	oui	oui	oui	oui	non
P3	oui	non	oui	non	oui	oui
P4	oui	oui	oui	non	oui	non
P5	non	oui	non	non	non	non
P6	oui	oui	oui	non	non	non
P7	non	non	oui	non	non	non
P8	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : non déterminé.

II- Données cliniques

1. Antécédents médicaux personnels

L'HTA représente l'antécédent le plus fréquent, touchant 50% des cas et 100% des hommes, avec un moyen d'âge des patients de 58 ans.

Les signes uronéphrologiques précédant l'apparition de la maladie sont présents dans 50% des cas, il s'agissait :

- ✓ Infections urinaires à répétition dans 2 cas soit (25%).
- ✓ Hypertrophie prostatique chez 1 patient (12,5%).
- ✓ Hématuries macroscopiques à répétition dans 1 cas (12,5%) (*Figure 10*).

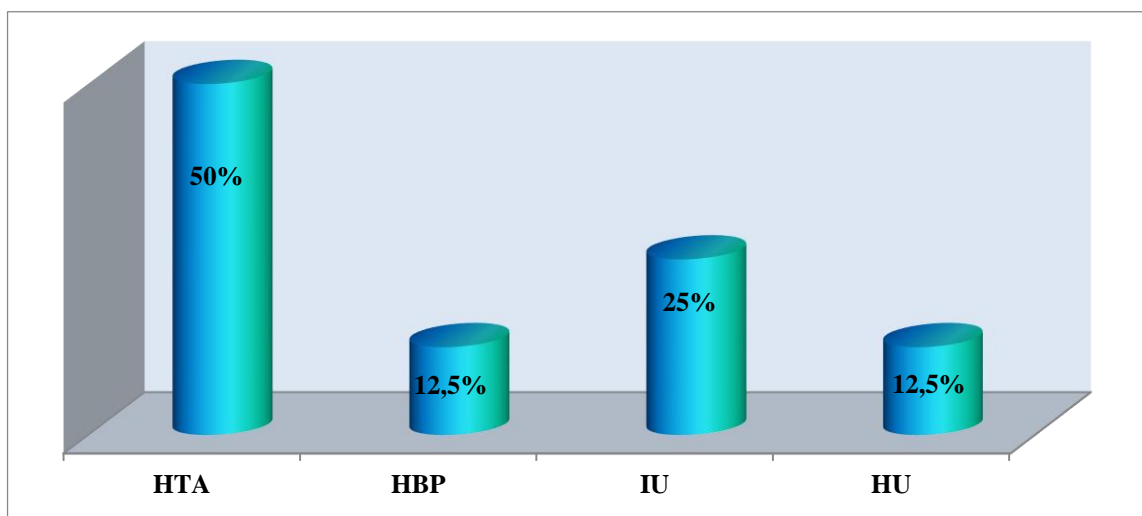


Figure 10 : Répartition des patients selon leurs antécédents

2. Motifs d'admission

Les signes d'appel les plus fréquemment retrouvés sont l'insuffisance rénale constatée chez 3 cas (37,5%) et l'infection urinaire chez 1 cas (12,5%).

Chez certains patients le motif d'hospitalisation était d'emblée une polykystose rénale découverte fortuitement lors d'une échographie abdominale (1cas) ou encore une complication de celle-ci (1 cas). Dans les autres cas, le motif d'hospitalisation n'était pas précisé sur le dossier (*Figure 11*).

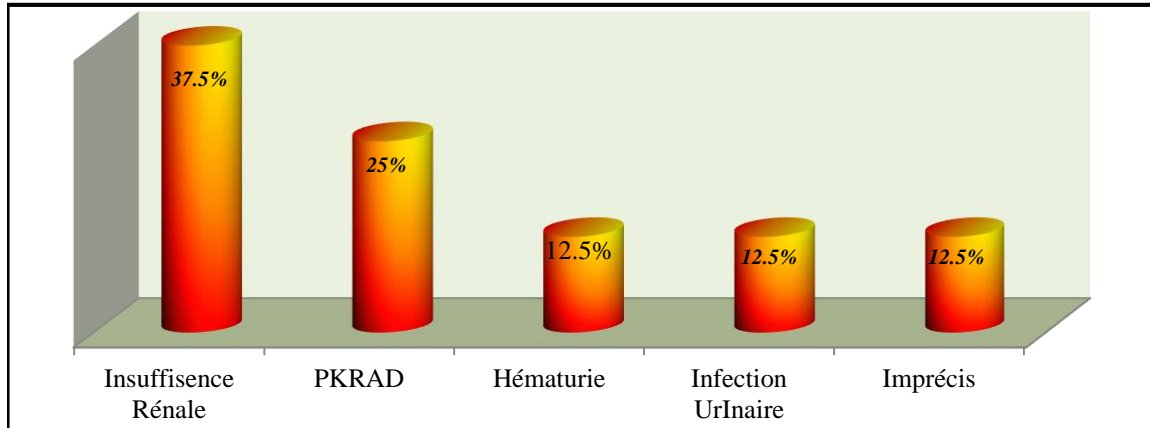


Figure 11 : Répartition des patients selon le motif d'admission.

III- Données paracliniques

1-Résultats radiologiques

L'échographie abdominale : Dans notre étude tous les malades en ont bénéficié, elle a permis de montrer l'existence de reins polykystiques chez les patients, la taille des reins et le nombre de kystes n'ont pas été précisés sur tous les dossiers (*Figure 12*).

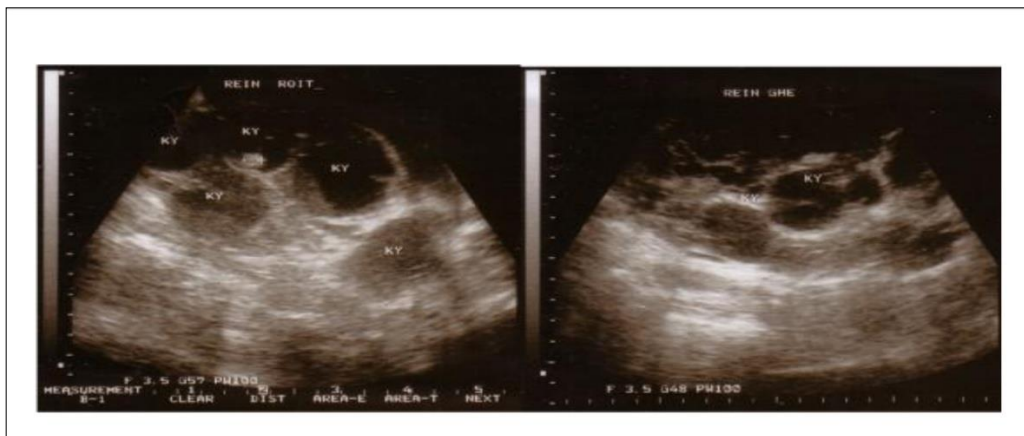


Figure 12 : Image échographique d'une polykystose rénale bilatérale permettant de voir nombreux kystes (KY).

Tomodensitométrie abdominale: Tomodensitométrie abdominale ou encor l'image scannographique (*Figure 13*) a confirmé le diagnostic de polykystose rénale (PKR), ou de la polykystose hémato-rénale(PKHR) chez les patients, et le diagnostic d'hémorragie intrakystique dans un seul cas.



Figure 13 : Image scannographique d'une PKHR chez l'un de nos patients.

V- Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique ou vise à traiter les complications

1. Traitement médical

-Traitement de l'hypertension artérielle : les 08 patients avaient eu un traitement à base de :

- ✓ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : chez 2 malades.
- ✓ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II seuls ou en association à un diurétique chez 2 malades.
- ✓ Les bêtabloqueurs ont été administrés chez 2 patients.

2. Traitement chirurgical

Parmi les 8 dossiers étudiés, un seul geste chirurgical (12,5%) a été retenu ayant consisté en une greffe rénale chez une jeune femme de 35 ans.

3. Dialyse chronique

Dans notre série, l'hémodialyse était indiquée chez 5 patients .Dans un1 cas (12%), l'indication était posée en urgence pour hyperkaliémie menaçante ou œdème aigu du poumon. Parmi l'ensemble des patients hémodialisés, un seul patient (12,5) à été mis par la suite en dialyse péritonéale. Le reste des patients (87,5) ont été mis en hémodialyse chronique.

Discussion

I-Discussion

1. Prévalence :

La polykystose rénale autosomique dominant (PKRAD) vient en fréquence au premier rang des maladies rénales héréditaires. Plusieurs études effectuées dans le monde ont apporté des informations divergentes sur la fréquence de la maladie (*Tab n°5*). La première grande étude épidémiologique sur la PKRAD fut réalisée au DANEMARK par Dalgaard en 1957. Cette étude demeure une référence pour définir la prévalence de la maladie symptomatique dans la population générale qui a été estimée à environ 1/1000 habitants [31]. Le tableau suivant représente la prévalence de la PKRAD dans le monde.

Tableau n°5 : Prévalence de la PKRAD dans le monde.

Pays	Auteurs	Prévalence
Danemark	Dalgaard 1957 [31]	1/1000
Japon	Higashihara 1998 [32]	1/4033
Sénégal	Samb 2001 [33]	1/250
Canada	O’dea 1998 [34]	1/235
Maroc	Lahlou 2000 [35]	1/33
Maroc	Bourhroum 2011 [36]	1/24
Mostaganem-Algérie	Notre série 2020	1/25

Dans la présente étude nous avons trouvé 8 cas de la PKRAD sur 200 patients admis au service de néphrologie depuis 2015, donnant une prévalence de 1/25, qui constitue ainsi l’une des fréquences les plus élevées parmi les études que nous avons consultées (*Tab 6*). Ceci serait dû à la taille de notre série qui est très petite, à cause de la durée limitée de notre stage et la consultation des dossiers à partir de l’année 2015 seulement. Nous aurions souhaité consulter plus de dossier, mais les conditions sanitaires en relation avec la pandémie nous en ont empêchés de plus, nous n’avons pas pu accéder au service d’urologie de l’hôpital (CHU Mostaganem).

- Nous déduisons donc qu’il y a une grande diversité des prévalences entre les différents pays du monde.

En comparant cette fréquence avec celles rapportées dans les études internationales, nous remarquons que la prévalence de cette maladie est également élevée au Maroc. Les auteurs pensent que cela peut être expliqué par :

- ✓ Les caractéristiques de transmission de la maladie : la PKRAD est une maladie à transmission autosomique dominante dont le risque de récurrence dans la descendance est proportionnel aux nombre d'enfants à plus forte raison qu'au Maroc l'indice de fécondité est de 3 /1femme en moyenne et le conseil génétique est rarement offert, cela peut être du à l'expressivité de la maladie à un âge avancé où les patients ont déjà eu des enfants.
- ✓ Le dépistage familial systématique dès le diagnostic de la maladie chez le propositus, ce qui permet de poser le diagnostic précocement chez des patients asymptomatiques.
- ✓ L'échographie est devenue un examen courant, accessible et praticable devant toute symptomatologie abdominale [36].

Vu que l'Algérie est assez semblable au Maroc du point de vue sociétal et même de la structure génotypique et du niveau sanitaires, les explications avancées par les auteurs pourraient être plausibles.

2. L'âge

Le tableau suivant représente l'âge moyen du diagnostic dans notre série et selon les auteurs.

Tableau n°6: Age moyen du diagnostic dans notre série et selon les auteurs.

Pays	Auteurs	Age moyen (ans)
Danemark	DALGAARD [31]	35,5
ND	KHEDER [37]	45,6
Rabat-Maroc	BENNOUNA [38]	47
Espagne	GOMEZ [39]	46,07
Maroc	SKALLI 2009 [40]	44
Fes-Maroc	BOURHROUM 2011 [36]	51,03
Mostaganem-Algérie	Notre série 2020	51,5

ND : non déterminé.

Dans notre série, la moyenne d'âge était de 51,5 ans avec des extrêmes allant de 35 à 68 ans. Ces valeurs sont considérées comme les plus élevées et sont très proches de celles retrouvées dans deux autres études marocaines, celle de BENNOUNA : 47 ans (extrêmes 28-73 ans) et BOURHROUM : 51,03 ans (extrêmes 26-80 ans). On remarque que tous les patients de différentes études sont des adultes, d'ailleurs, le nom précédemment donné à la PKRAD est "la maladie rénale polykystique des adultes". Donc la découverte de la maladie à un âge avancé chez nous serait due à un retard de consultation de la part de nos patients et de diagnostic (**Patient 5; P₅**), ou à une évolution particulièrement lente et progressive de la maladie qui ne devient symptomatique qu'à un âge avancé.

Il convient toutefois de noter que dans notre série, la survenue de la maladie est relativement plus précoce chez les femmes, ce qui suggère que les circonstances qui permettent la découverte de la PKRAD sont surtout l'apanage des femmes plutôt que des hommes à cause du suivi échographique au cours des grossesses ou de leurs complications (**P₂, P₆ et P₇**).

3. Le sex-ratio

La polykystose rénale autosomique dominant (PKRD) se voit aussi fréquemment chez l'homme que chez la femme. Ainsi dans notre étude, Le sex-ratio était de 1,7 avec 5 hommes ce qui représente une fréquence de 63%, et 3 femmes soit une fréquence de 38%. Ces données rejoignent celles de la littérature, et sont superposables aux résultats dans les séries de KHEDER ; SKALLI et de BOURHROUM.

Dans notre série nous avons retrouvé (63%) hommes lorsque la glande prostatique existe uniquement chez les hommes, l'augmentation de la prostate entraîne des troubles urinaires et affecte ainsi le fonctionnement des reins chez les hommes âgés, souvent au delà de 60 ans. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'incidence de HBP est également augmentée (**P₃ et P₅**).

4. L'origine géographique

La forte provenance des patients de la commune de Achaacha ne peut pas avoir de signification épidémiologique, seules des études larges de population dans la willaya de Mostaganem ou en Algérie pourraient dresser un patron de la distribution de la polykystose rénale autosomique dominant.

5. L'intérêt des antécédents médicaux familiaux dans la détermination du caractère génétique :

La PKRAD est une maladie monogénique qui se transmet selon un mode vertical autosomique dominant, l'origine héréditaire a été établie de façon formelle 1957 par DALGAARD. Dans ce contexte les conditions de prescriptions et de réalisation des examens génétiques restent encore vagues et totalement absentes dans notre service au CHU-Mostaganem. Dans notre série ils n'ont été faits chez aucun cas et pour supporter la notion de caractère héréditaire de la maladie, on repose sur la seule notion d'antécédents familiaux. Le caractère familial de cette maladie dans notre étude, a pu être établi chez 87,5% des patients, résultat proche de celui trouvé chez O'Dea (85,4%) et LAHLOU (83,3 %).

Notre cohorte d'étude dans le service de néphrologie au CHU Mostaganem nous avons remarqué une histoire familiale de PKRAD chez (50%) des cas et une proportion plus élevée dans les familles de nos patients touchées par l'HTA et l'obésité chez (62,5) des cas et des Examens cardiovasculaires chez (37,5) des cas pour l'auscultation à la recherche d'un souffle mitral. alors nos prédictes cliniques baser sur des antécédents familiaux de gravité de la maladie rénale peuvent servir de complément précieux aux tests moléculaires pour déterminer le type de la PKRAD, pour optimiser la conception de nouveaux essais cliniques thérapeutiques et éventuellement pour sélectionner des patients pour un traitement médicamenteux de fond à l'avenir. Ainsi, on voit bien la nécessité du dépistage familial pour faire un diagnostic précoce qui permettra de prendre des mesures pour limiter la détérioration des fonctions rénales, de dépister et traiter l'hypertension artérielle, et de retarder la progression vers l'insuffisance rénale terminale.

2. Clinique

2.1 Antécédents médicaux personnels

2.1.1 L'hypertension artérielle :

Dans notre étude, les cas cumulés de l'HTA sont diagnostiqués avant la maladie et simultanément avec la PKR ou au cours de l'évolution, soit 04 patients (50%) ces résultats peuvent être expliqués par le retard du diagnostic, et par la saturation actuelle des pratiques générales et l'absence de protocole pour préciser l'étiologie de l'HTA quand elle est modérée et facilement contrôlée, il serait donc un masque pour la PKRAD.

L'HTA est très répandue dans la PKRAD, et se produit dans 50 à 70% des patients avant toute réduction substantielle du taux de filtration glomérulaire [53], L'HTA constitue la présentation clinique initiale incitant la consultation chez 13 à 30 % des patients [42]. Sa prévalence est nettement plus élevée dans la forme PKD1 que dans la forme PKD2. L'âge médian au diagnostic de l'hypertension chez PKRAD était de 32 ans pour les hommes et 34 ans pour les femmes [42] par rapport à un âge médian de 45-55 ans chez les patients présentant une hypertension essentielle.

2.1.2 L'infection urinaire :

Dans notre étude l'infection urinaire à répétition dans 2 cas soit 25%. Le rôle de l'infection urinaire dans la progression de l'IRC a été également démontré dans notre série puisque les deux patients ont atteint le stade terminal, cette altération de la fonction rénale est probablement secondaire à des épisodes d'instabilité hémodynamiques résultant d'infections graves. Les infections du tractus urinaire surviennent en moyenne chez 50% des patients ; 68% chez les femmes contre 19% chez les hommes [36]. Sa symptomatologie ne revêt pas de forme particulière, il peut s'agir d'une simple cystite, d'une infection des kystes, voire même d'un abcès rénal. Leur diagnostic n'est pas toujours facile, de nombreux kystes infectés responsables de syndrome septique ne communiquent pas avec le tractus urinaire, les urines sont alors stériles, la bactériurie est inconstante, et la clinique est muette [36].

2.1.3 L'hémorragie

Dans notre série un seul patient (12,5%) est présenté une hématurie et elle a permis de révéler la polykystose rénale dans le cadre d'IU, Ce résultat rejoint ceux rapportés dans la littérature. Le tableau suivant représente la prévalence de l'hématurie selon les auteurs.

Tableau n°7 : Prévalence de l'hématurie dans notre série et selon les auteurs

Pays	Auteurs	Prévalences(%)
Maroc	BOURHROUM	16
Maroc	KHEDER	15,9
Mostaganem-Algérie	Notre série	12,5

Nos résultats sont superposables aux résultats de BOURHROUM et KHEDER. Les causes de l'hématurie n'étaient pas étiquetées chez le seul patient de notre série. En l'absence d'une cause bien définie, le traitement de l'hématurie repose sur le contrôle de l'HTA, de l'IU et le repos.

La polykystose rénale autosomique dominante est caractérisée par le développement de kystes rénaux bilatéraux qui entraînent le remodelage complet de l'architecture rénale menant à l'insuffisance rénale. Tous les segments du néphron sont affectés par les kystes qui sont normalement remplis de liquide. Fréquemment, la pression interne peut générer la rupture de vaisseaux sanguins expliquant la présence d'hémorragies(P₅).

2.1.4 L'insuffisance rénale terminale (IRC_t) :

Le tableau suivant représente la prévalence de l'insuffisance rénale dans notre série et selon les auteurs.

Tableau n°8: Prévalence de l'insuffisance rénale dans notre série et selon les auteurs

Auteurs	Prévalence (%)
A.RABBANI [41]	32,1
GOMEZ [39]	100
SKALLI [40]	36
BOURHROUM [36]	68
Notre série	37,5

Dans notre série l'insuffisance rénale a constitué le motif d'admission chez 3 cas (37,5%), et été présente chez 6 cas (75%), résultats très similaire à celui rapporté dans la série de SKALLI alors que dans la série de GOMEZ, 100% des patients étaient eu IRC. Le temps de progression vers l'IRC_t n'a pas pu être précisé, vu la courte durée d'étude et le retard du diagnostic. Il a été rapporté que la plupart des patients ont présenté au cours de l'évolution une insuffisance rénale à son stade terminal, le diagnostic PKRAD était posé au stade d'IRC_t. L'âge moyen de survenue de l'IRC_t était de 58 ans.

3. Traitement

3.1 Traitement médical

Dans notre étude, les cas cumulés de l'HTA sont diagnostiqués avant la maladie, simultanément avec la PKR ou au cours de l'évolution. L'HTA est survenue chez les femmes dans 3 cas, l'âge de survenue varie entre 35 et 48 ans, avec un âge moyen de survenue de 42.6 ans. Chez les hommes, les extrêmes d'âge sont de 38 –68 ans, avec un âge moyen de survenue de 53 ans. Tous nos malades qui présentaient une HTA ont été mis sous traitement médical qui s'ajoute aux mesures hygiènes diététiques. L'évolution était marquée par une bonne stabilisation des chiffres de la tension artérielle chez tous les malades sous antihypertenseurs.

3.2 Traitement chirurgical

Il est indiqué principalement et exceptionnellement en cas de certaines complications dont l'ablation des lithiases reste la plus fréquente. Parmi les 8 dossiers étudiés, un seul geste chirurgical (12,5%) a été retenu ayant consisté en une greffe rénale chez une jeune femme de 35 ans.

-Il n'y a jusqu'à présent aucun traitement causal de la PKD cliniquement prouvé pour inhiber la croissance progressive des kystes. La prise en charge se limite donc pour l'essentiel au contrôle optimal de l'hypertension et orientée vers la réduction de la morbidité et la mortalité dues à des complications rénales et extra rénales de la maladie. Il faut considérer trois volets bien distincts :

- ✓ Le traitement médical, visant à éviter les complications.
- ✓ Le traitement chirurgical, réservé aux complications.
- ✓ L'hémodialyse et la transplantation rénale sanctionnant l'évolution terminale.

Conclusion

Conclusion

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) occupe une place importante parmi les maladies rénales héréditaires. Elle est caractérisée par le développement de kystes rénaux, sa complication principale est l'insuffisance rénale chronique terminale. Il n'existe pas de traitement de cette affection.

Ce travail nous a permis d'avoir des données intéressantes sur cette rare, mais grave maladie : une prévalence de 1/25, la prédominance du sexe masculin (sex-ratio 1,7), la lombalgie est le mode de révélation le plus fréquent et l'âge moyen des patients était de 51,5 ans. L'échographie abdominale était l'examen de choix pour le diagnostic de la polykystose chez tous les patients. Cet examen a également permis de retrouver des cas dans les familles des patients.

Il n'y a jusqu'ici aucun traitement causal de la PKRAD clinique prouvé pour inhiber la croissance progressive des kystes, la prise en charge se limite donc pour l'essentiel au contrôle optimal de l'hypertension et la réduction de la morbidité et la mortalité dues à des complications rénales et extra rénales de la maladie. L'exploration et la surveillance de la maladie grâce à l'échographie, scanner ou UIV, permettent de gérer les risques évolutifs de cette pathologie.

Nous espérons que cette étude préliminaire de cette maladie héréditaire permettra d'autres études plus larges, afin d'identifier les cas et les prendre en charge avant la survenue de complications irréversibles.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Thivierge C, (2004)**. Caractérisation des mécanismes moléculaires de la polykystose rénale autosomique dominante, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître es Sciences en biochimie, Université de Montréal
2. **Ho-hsieh H; Novick A C; Steinmuller D; Stroom S B; Buszta C; Goormastic M, (1989)**. Renal transplantation for End-stage polycystic kidney disease. *Urology*, 1987; 30: 32-36
3. **Steven A; Low J, (2006)**. *Histologie humaine*. 3^e P^{er}me P Ed, 23 rue Linois, 75724 Paris. Cedex 15, pp: 312-326.
4. **Christele M, (2008)**. *Les fonctions vitales du corps humain anatomo- physiopathologie*. Wolters Kluwer, France.
5. **Suzanne C ; Smeltzer and Brenda G B, (2011)**. Evaluation de la fonction rénale. *Soins infirmiers. médecine et chirurgie*. 4 :1644-1650.
6. <https://www.decitre.fr/cd-rom/le-corps-humain-539010245845.html>
7. www.corps.dufouraubin.com
8. **Tortora et Grabowski, (2001)**. *Principe d'anatomie et de physiologie*. Ed De boeck. PP : 974, 977, 980, 983.
9. **Tortora G J et Angostakos N P, (1988)**. *principe d'anatomie et de Physiologie*. Ed montreal quebec. pp:706, 707, 711,717.
10. **Mak R H K; Turner C; Thompson T, (1986)**. The effect of a low protein diet with amino acid/keto acid supplement on glucose metabolism in children with uremia. *J.Clin. Endocrinol métabolisme* 1986; 65(4): (985-989).
11. <https://www.swisspkd.ch/fr/quest-ce-que-la-pkd.html>.
12. **Patricia D; Wilson Ph D, (2004)**. Mechanisms of disease: Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*; 350:151-64.
13. **Hateboer N; Dijk M A; Bogdanova N; Coto E., Saggar-Malik A K; San Millan J L ;Tona R; Breuning M and Ravine D, (1999)**. Comparison of 15 phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 353, 103-107.

14. **Blaszak R T; Potarnan V; Sinden R R and Bissler J J, (1999).** DNA structural transitions within the PKD1 gene. *Nucleic Acids Res.* 27, 2610-2617.
15. **Hayashi T; Mochizuki T; Reynolds D M; Wu G; Cai Y and Sornlo S, (1997).** Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). *Genomics* 44, 13 1-136
16. **Peral B; Ong A C; San Millan J L; Garnble,V., Rees,L., and Harris,P.C, (1996).** A stable, nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease 1 (PKD1). *Hum. Mol. Genet.* 5, 539-542
17. http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/2011.pdf
18. **Mohamed O M, (2006).** Polykystose rénale autosomique dominante Service de Néphrologie. These de médecine Dakar, p34Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol* 2010,191:701.
19. **Cornec-Le Gall E, (2014).** Polykystose rénale autosomique dominante : le traitement est-il pour demain ? *Nephrolther*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2014.03.003>.
20. **Simon P ; Le Goff J-Y Ang KS ; Charasse C ; Le Cacheux P et Cam G, (1996).** Données épidémiologiques, cliniques et pronostiques de la maladie polykystique autosomique dominante dans une région française. *Néphrologie*; 17: 123-30
21. **Pirson Y ; Chauveau D ; Torres V,(2002).** Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am SocNephrol*; 13:269-76
22. **Yvon B; Bertrand D,(2000).** *Néphrologie pour l'interne* tome 3, édition Paris; P: 71- 78
23. [https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716\(15\)32146-8/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S2157-1716(15)32146-8/abstract)
24. www.airg-france.org.
25. **Mancia G ; Backer G et al ,(2007).** Recommendation pour la prise en charge de l'hypertension artérielle ; *journal of hypertension*, 2007, 25 :1105- 87
26. **Dieusaert P, (2012).** *Guide pratique des analyses médicales*, 6^e édition -Edition Maloine.
27. <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-330/Proteinurie-rappel-physiologique-et-applications-pratiques>
28. <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-375/Prise-en-charge-de-l-anemie-renale-en-2013>

29. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (**AFSSAPS**); Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte ; Recommandations de bonne pratique médecine et maladies infectieuses 38s(2008) s 203-s252.
30. **Manuel C, (2018)**. Polykystose rénale in: Néphrologie ,8eme Edition.
31. **Dalgaard O Z, (1957)**. Bilateral polycystic disease of the kidneys a follow up of two hundred and eighty four patients and their families. Acta Med. Scan, 158 (Suppl 328):1-255.
32. **Higashihara E; Nutahara K and Kojima M, (1998)**. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan, Nephron 80, pp. 421-427
33. **El Hadji Madianla S**. La polykystose rénale autosomique dominante (Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques à propos de 53 cas) ; these de medecine ; université de Dakar ; SENEGAL.
34. **F.O'dea, (1998)**. Higher risk for renal failure in first degree relatives of white patients with end stage renal disease: a population based study. Am J Kidney; Vol 32 ; N 5 (794-801)
35. **Lahlou I, (2000)**. Approche épidémiologique de la polykystose rénale autosomique dominante chez les hémodialysés dans la wilaya de casablanca ; these de medecine ; Casablanca ; N 101.
36. **Bourhroum N (2011)**. Polykystose rénale autosomique dominante de l'adulte(Expérience du service de Néphrologie CHU Hassan II Fès) ; thèse de médecine ; Fès ; N 054
37. **Kheder A ; Benhamida F, (1992)**. La maladie polykystique rénale dominante, étude de 105 cas. Rev. Med.Interne tome 13 N 5 (345-348).
38. **Bennouna A, (1979)**. La maladie polykystique des reins de l'adulte ; thèse de médecine RABAT. N 102.
39. **Gomez P F ; Garcia-Cosme P, (2010)**. L'analyse clinique d'une population avec la maladie polykystique rénale autosomique dominante, CHU SALAMANQUE Espagne. Nefrologia, 30(1) ; 87-94.
40. **Skalli Z; Bouattar T; Benamar L; Bayahia R(2009)**. La polykystose rénale dominante : Maroc Médical, tome 31 N° 4.
41. **Ruggieri P M; Poulos N; Masaryk T J, (1994)**. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. Radiology, 191: 33-39.
42. **Ecder T; Schrier W, (2009)**. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease; Nature reviews Nephrology 5, 221-228.

Annexes

Annexe 01

Fiche d'exploitation

- Nom : Prénom :
- N° dossier :
- Age :
- Sexe :
- Origine géographique :
- Type de pathogène chronique :
- Date de découverte :
- Antécédents :

1. personnels :

- ✓ Médicaux :- pathologie auto immuno.....
-Autres pathologies non transmissibles

- ✓ Chirurgicaux :

2. Familiaux :

- HTA :
- Obésité :
- Maladies cardio-vasculaires :
- Diabète :
- PKD :
- AVC :
- Insuffisance rénale :
- Mort subite :
- Consanguinité parentale :

❖ Etude clinique :

- Motif d'admission : - Insuffisance rénale
- infection urinaire.....

- Circonstances de découverte :-Enquête familiale.....
-Découverte systématique.....
-Manifestations cliniques.....

- État clinique : -HTA :.....
-Contact lombaire :.....
-Hématurie :.....
-Autres :.....

❖ Etude paraclinique :

- Biologie :

-urée :..... -créatinine :..... -clairance de créatinine :.....
-protéinurie :.....-glycémie :..... -NFS :

- Imagerie :

-Echographie abdominale :.....
- Radio pulmonaire :.....

❖ Traitement :

- ✓ *Médical* :- HTA :.....
- ATB :.....
- Supplémentations :.....
- Hyperurécémie :.....

Annexe 02**Définitions**

Hypertension artérielle (HTA) : La tension des patients atteints de PKRAD doit être régulièrement surveillée. En effet, une élévation modérée de la pression artérielle est fréquente au cours de la maladie. Cette élévation est souvent précoce (constatée dès l'adolescence) alors que la fonction rénale est encore normale. On sait par exemple que la moitié des patients atteints de PKRAD, ont déjà une pression artérielle supérieure à 140/90 millimètres de mercure (mm Hg) ou 14/9 centimètres de mercure (cm Hg) entre l'âge de 20 et 34 ans. [24]

Les valeurs limitent des différents stades d'HTA [25]

Pression artérielle (mm Hg)	Pression artérielle systolique	Pression artérielle diastolique
Optimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale haute	130-139	85-89
Stade 1 (HTA légère)	140-159	90-99
Stade 2 (HTA modérée)	160-179	100-109
Stade 3 (HTA sévère)	>180	>110
Hypertension systolique isolée	>140	<90

➤ Clearance de la créatinine : est mesure le rapport entre le débit d'élimination de la créatinine par les reins (à travers l'urine) et sa concentration dans le sang. La créatinine étant éliminée uniquement par filtration rénale, la mesure de sa clairance permet d'évaluer la vitesse de filtration des reins. Dans l'évaluation de la clairance, l'interprétation devra tenir compte de l'âge, du sexe, du poids, de la taille, du fonctionnement cardiaque et rénal et d'un traitement médicamenteux (salicylés, cimétidine, triméthoprim, probénécide...).

-La clairance de la créatinine est prescrite quand une maladie rénale est suspectée, avant de prescrire des médicaments qui impliquent d'avoir une fonction rénale normale et quand le débit sanguin rénal est réduit à cause d'une maladie cardiaque.

-Cet examen peut également être demandé après un premier bilan sanguin ayant montré une créatinine sanguine élevée [26]

➤ Protéinurie : se définit par une excrétion urinaire de protéines supérieure à 150 mg/jour.2 En dessous de cette limite, il s'agit d'une excrétion physiologique de protéines dans les urines. Une grande partie de cette protéinurie physiologique est composée de mucoprotéines de Tamm-Horsfall. Cette protéine, qui constitue la matrice de la plupart des cylindres urinaires, est synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et ajoutée à l'urine après la filtration glomérulaire. Elle pourrait participer à la défense contre les infections urinaires et les lithiases [27].

➤ Anémie : elle survient fréquemment chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique (IRC) surtout dans les stades les plus avancés [28]. Est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13g /dl chez l'homme et à 12g/dl chez la femme; Cette anémie était classée comme suit:

- ✓ Anémie légère: Hb = 11,9-10g/dl
- ✓ Anémie modérée: Hb = 9,9-5g/dl
- ✓ Anémie sévère: Hb = 4,9-2g/dl

➤ L'infection urinaire compliquée (IUC) : est une complication fréquente au cours de la polykystose rénale autosomique dominant (PKRAD). Elles surviennent chez des personnes ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe qui peuvent être [29]:

- les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire : résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent).

- certaines situations pathologiques : diabète, immunodépression, insuffisance rénale...

- certains terrains physiologiques : enfant, sujet âgé avec comorbidité, grossesse. Chez l'homme les IU sont systématiquement à considérer comme compliquées du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes. Chez lequel, toute cystite (sauf cas exceptionnel) et toute pyélonéphrite doivent être considérées et traitées comme des prostatites aiguës. Le sujet âgé est défini arbitrairement dans les publications par tout individu de plus de 65 ans. Il est cependant préférable de prendre en compte l'âge physiologique plutôt que celui de l'état civil. En conséquence, une cystite survenant chez une femme de plus de 65 ans n'ayant aucune comorbidité est à considérer et à traiter comme une cystite simple.

Les IUC comprennent les cystites compliquées, les pyélonéphrites compliquées et les prostatites.

➤ L'insuffisance rénale chronique (IRC) : 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. L'âge habituel de l'insuffisance rénale terminale se situe entre 50 et 70 ans. Le pronostic rénal de la PKRAD est principalement lié au gène muté (**Tab 4**), 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. [30].