



Article Original

Polykystose Rénale Autosomique Dominante : Expérience de Trois Centres Semi-Urbains du Sénégal

Autosomal dominant polycystic kidney disease: experience of three semi-urban units in Senegal

KANE Yaya^{1*}, CISSE Mouhamadou Moustapha⁴, WONE Issa¹, HAMAT Ibrahim⁶, NDOUR Fatou¹, LEMRABOTT A Tall², FAYE Maria², FOUHA Hermine⁸, AGBOTON Bruno Léopold⁷, BOP Martial Coly⁵, DIAWARA Mame Selly⁴, FAYE Moustapha¹, SECK Sidy Mohamed³, KA El Fary², NIANG Abdou², DIOUF Boucar².

1. Service néphrologie hémodialyse - pneumologie-santé publique et maladies infectieuses hôpital de la paix Université Assane Seck ZIGUINCHOR. Sénégal
2. Service néphrologie hémodialyse HALD UCAD Dakar
3. Service néphrologie hémodialyse CHR de St Louis Université Gaston Berger
4. Service néphrologie hémodialyse CHR de Thiès Université de Thiès
5. Service santé publique Université Alioune Diop de Bambey
6. Service néphrologie hémodialyse/ hôpital général de référence nationale de Ndjamena / Tchad
7. Clinique universitaire de néphrologie-Dialyse CNHU HKM Cotonou / Bénin
8. Faculté de médecine et sciences biomédicales de Yaoundé / Cameroun

Auteur correspondant : Dr Yaya Kane
UFR en sciences de la Santé / Université Assane Seck BP : 523
yayuskanus@yahoo.fr 00221 775002165

Mots clés : Polykystose rénale autosomique dominante, Afrique, noirs, Sénégal

Key words: Autosomal dominant polycystic kidney, semi-urban area, Senegal

RÉSUMÉ

Introduction. La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire la plus fréquente au monde. Le but de notre étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des cas de PKRAD en milieu semi-urbain au Sénégal. **Matériels et méthodes.** Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, transversale s'étendant sur 3 ans du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2017. Ont été inclus dans l'étude, tous les patients hospitalisés ou reçus en consultations, dans trois services de néphrologie pour une PKRAD et âgés de plus de 15 ans. **Résultats.** Au cours des 03 années d'étude, 25 cas de PKRAD ont été colligés soit une prévalence de 0,30%. L'hypertension artérielle était présente chez tous nos patients. De gros reins palpables étaient retrouvés chez 22 patients (88%) suivis des douleurs lombaires chez 21 patients (84%). Seize patients soit 64% avaient une insuffisance rénale chronique. Les kystes extra-rénaux se trouvaient essentiellement au niveau du foie chez 8 patients soit 32 %. Le taux d'hémoglobine moyen était de 9,91 g/dl. Une étude génétique a été réalisée chez 2 patients (8%) et a confirmé une mutation du gène PKD1. Quatre patients (16%) ont bénéficié de l'hémodialyse chronique. Un seul patient a bénéficié d'un traitement à base de Vaptan (4%). L'évolution était marquée par la survenue de 4 décès soit 16%. **Conclusion.** La PKRAD chez les sujets noirs africains n'est pas rare et probablement sous-diagnostiquée.

ABSTRACT

Introduction. Autosomal dominant polycystic kidney disease (APKD) is the most frequent hereditary nephropathy in the world. The aim of our study was to study the epidemiological, clinical, para clinical, therapeutic and evolutionary characteristics of APKD cases in semi-urban areas in Senegal. **Materials and methods.** This was a prospective, multicenter, transversal study spanning 3 years from 1st January 2015 to 31st December 2017. Were included in the study, all patients hospitalized or received in consultations, in three nephrology services for an APKD and aged over 15 years. **Results.** In the 03 years of study, 25 cases of APKD were collected, a prevalence of 0.30%. High blood pressure was present in all our patients. Large palpable kidneys were found in 22 patients (88%) followed by lumbar pain in 21 patients (84%). Sixteen patients (64%) had renal failure at the diagnosis. Extra-renal cysts were found in the liver in 8 patients (32%). The average hemoglobin level was 9.91 g / dl. A genetic study was performed in 2 patients (8%) and confirmed a PKD1 gene mutation. Four patients (16%) had benefited from chronic hemodialysis. Only one patient received treatment with Vaptan (4%). The evolution was marked by the occurrence of 4 deaths or 16%. **Conclusion.** APKD in black African subjects is not uncommon and probably underdiagnosed.

INTRODUCTION

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire la plus fréquente au monde. La pénétrance de la maladie est de 100%. Elle se caractérise par le développement progressif de kystes rénaux aux dépens des différents segments du tubule, entraînant une augmentation de la taille des reins et une destruction progressive du parenchyme rénal, conduisant ainsi à l'insuffisance rénale terminale (IRT) avant l'âge de 65 ans [1]. La PKRAD est une maladie génétique de transmission dominante, le parent atteint a une chance sur deux de transmettre le gène muté à sa descendance. Deux gènes peuvent être mutés dans la PKRAD. Il s'agit, dans 85% des cas de PKD1 (16p13.3), et dans 15% de PKD2 (4q21) [2,3]. Un troisième gène non encore identifié serait impliqué dans certaines familles. Les formes les plus sévères sont celles liées à PKD1.

Il faut souligner que la polykystose est en général asymptomatique dans les trois premières décennies, et qu'une partie des patients ne présentent qu'une forme bénigne de la maladie. Pour cette raison, la prévalence exacte de la maladie est très difficile à estimer, et les patients qui sont adressés dans les services de néphrologie ne représentent probablement que la partie émergée de l'iceberg.

La PKRAD n'est pas très bien décrite chez le sujet noir et certaines données montrent que la maladie est exceptionnelle chez ces derniers. En Afrique, une étude réalisée au Bénin avait trouvé une prévalence de 2,08% [4].

Au Sénégal, la dernière étude sur la PKRAD réalisée à Dakar avait trouvé une prévalence de 1 cas sur 250 patients [5].

L'objectif de notre étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs de la maladie polykystique rénale autosomique dominante en milieu semi-urbain.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude prospective, descriptive, multicentrique sur des patients âgés de plus de 15 ans atteints de PKRAD dans trois services de néphrologie en zone semi-urbain au Sénégal. Tous les patients qui ont été évalués et suivis du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2017 ont été inclus. Le diagnostic de PKRAD était retenu sur les critères échographiques de Ravine [6]. Pour chaque patient retenu, les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été répertoriées à partir des dossiers médicaux et analysées par le logiciel EPI info version 7.

RÉSULTATS

Au cours des 03 années, 8195 patients ont été reçus au niveau de ces structures et 25 étaient porteurs de PKRAD soit une prévalence de 0,30 %. Il y avait 14 femmes soit 56% et 11 hommes soit 44%, soit un sex-ratio de 0,79. L'âge moyen était de 45,56 ans $\pm$ ou $-$ 13, 16 ans avec des extrêmes de 25 et 68 ans. Il y avait 10 ménagères (40%), 6 cadres (24%), 2 étudiants (8%), 2 retraités (8%) et 1 patient sans profession (4%) (Figure 1)

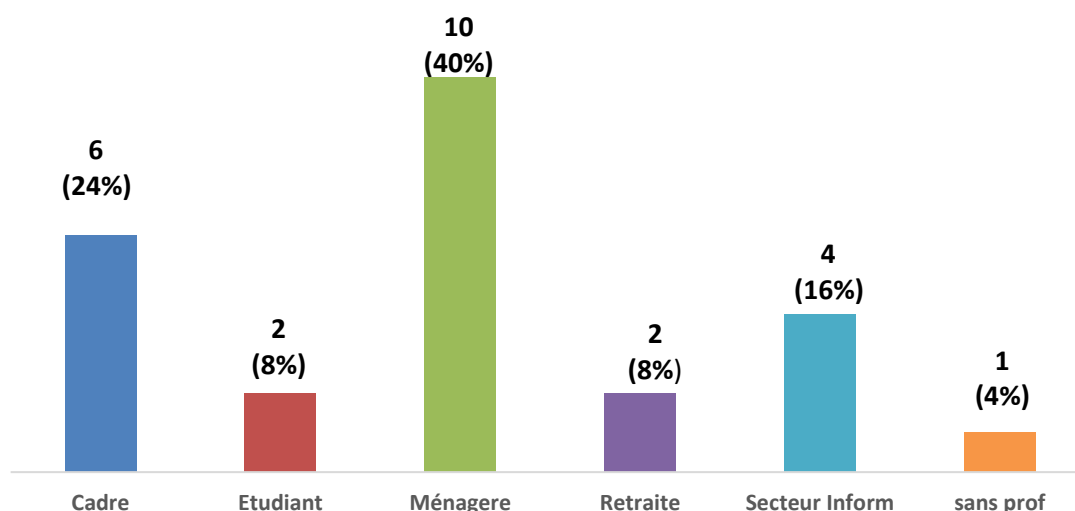


Figure 1 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle

Sept patients provenaient de la région de Thiès soit 28% et 6 patients provenaient de Ziguinchor soit 24%. Le reste des patients était originaires de diverses villes, avec un pourcentage, toutes origines confondues, de 48%. (Figure 2).

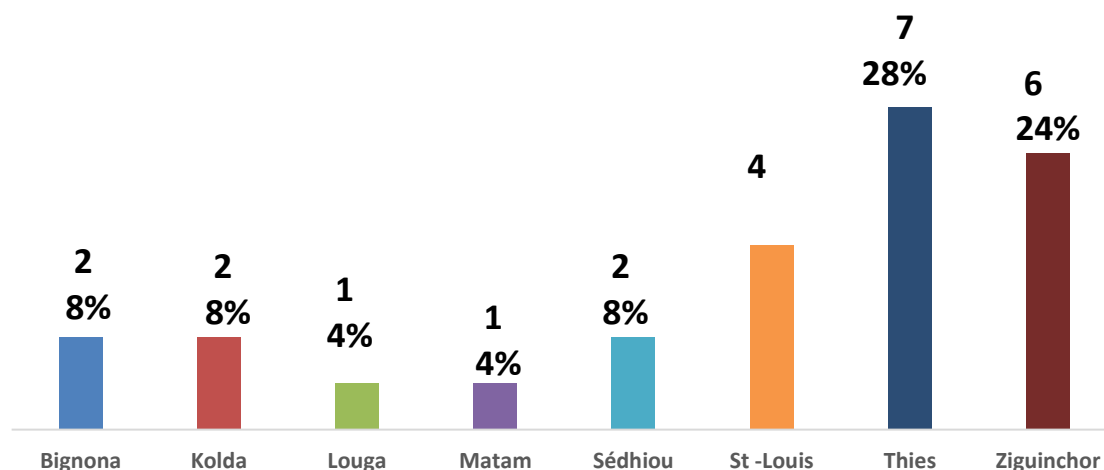


Figure 2 : Répartition des patients selon l'origine géographique

Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs lombaires associées à une HTA chez 17 patients soit 68 %. L'insuffisance rénale était la circonstance de découverte chez 3 patients (12%).

L'histoire familiale de PKRAD était retrouvée chez 14 patients soit 56% dont 10 cas chez la mère (40%), 3 cas chez le père (12%) et un cas chez un oncle (4%). Il y avait 2 cas d'antécédent de dialyse dans la famille soit 8%. Il y avait 7 cas de décès familial de maladie rénale chronique soit 28 %. Il existait une notion de consanguinité chez 6 patients (24%) dont 4 du premier degré (80%) et 2 du deuxième degré (20%). Huit patients (32%) avaient pris une phytothérapie par voie orale.

L'HTA était trouvée chez tous les patients. De gros reins palpables étaient le deuxième signe le plus fréquemment retrouvé chez 22 patients soit 85% suivis des douleurs lombaires chez 21 patients (60%). L'hématurie macroscopique était trouvée dans 2 cas soit 8%. Une hernie inguino-scrotale était notée dans 1 cas (4%), une métorrhagie dans 1 cas (4%) et un accident vasculaire cérébral hémorragique dans 1 cas (4%).

Le tableau I résume les signes biologiques des patients.

Seize patients soit 64% avaient une insuffisance rénale chronique. La clairance de la créatinine moyenne était 66,85 ml/mn/1,73m². Parmi les patients en insuffisance rénale, 5 (31,5%) étaient au stade terminal. L'examen cyto bactériologique des urines était positif chez 4 patients soit 16% isolant un *Escherichia Coli* chez 3 patients et un cas de *trichomonas vaginalis*. Il n'y avait pas de signes biologiques d'atteinte hépatique.

Tableau I : Profil biologique des patients

	Taux moyen	Extrêmes	Ecart-type
Hémoglobine (g/dl)	9,91	5,4 à 14	2,54
Créatininémie (mg/l)	49,44	6,9 à 205	55,13
Urée sanguine (g/l)	0,99	0,14 à 4,27	1,08
DFG (MDRD)	66,85	4 à 123	43,65
Acide urique (mg/l)	61,68	28 à 96	19,04
Calcémie (mg/l)	84,12	73 à 92	4,56
Phosphorémie (mg/l)	36,85	21 à 80	17,64
CRP (mg/l)	17,4	0 à 135	34,31
Protéinurie des 24h (g/24h)	0,97	0,10 à 4,92	1,01

Une étude génétique a été réalisée en France chez 2 patients (8%) et a confirmé une mutation tronquante p. Ser1254* au niveau de l'exon 15 du gène PKD1 situé sur le chromosome 16.

Tous les 25 patients ont bénéficié d'une échographie abdominale, cette dernière étant fondamentale pour le diagnostic.

Tous les reins étaient augmentés de volume et contenaient des kystes obéissant aux critères de Ravine. La taille moyenne des reins était de 15,14 cm à droite et 15,38 cm à gauche avec des extrêmes de 12 à 22 cm (Tableau II). Le contenu des kystes était liquidien chez 24 patients (96%) et mixte (liquidien et tissulaire) chez 1 patient soit 4%.

Tableau II : Tableau récapitulatif de la dimension des reins

	Moyenne	Extrêmes	Ecart-type
Rein droit (cm)	15,14	12 à 22	2,50
Rein gauche (cm)	15,38	12 à 22	2,46

Des kystes hépatiques étaient retrouvés chez 8 patients soit 68 %. Nous avons retrouvé un cas de kyste au niveau pancréatique soit 8%. Deux patients présentaient des kystes au niveau splénique soit 16%. Chez une patiente des kystes ont été retrouvés au niveau ovarien (8%).

Cinq patients ont bénéficié d'une tomодensitométrie abdominale soit 20%. Chez trois patients l'indication de la tomодensitométrie était devant une suspicion d'hémorragie intra kystique et d'infection de kystes rénaux. Les 2 patients ont bénéficié d'un scanner devant des douleurs lombaires. Aucun de nos patients a présenté un accident vasculaire cérébral par rupture anévrysmale.

Huit patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque (32%). Elle était normale chez 3 patients (12%). Il y avait 2 cas d'hypertrophie ventriculaire gauche (8%) et 3 cas de péricardite associée à une hypertrophie ventriculaire gauche (12%).

Tous les patients avaient bénéficié d'un conseil génétique lors de la consultation.

L'hypertension artérielle était traitée par une monothérapie chez 5 patients (20%), bithérapie chez 13 patients (13%) ou trithérapie chez 7 patients (28 %). Les classes utilisées étaient les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs d'angiotensine 2 et les bêtabloquants. La douleur était traitée par du paracétamol chez tous nos patients.

Huit patients (32%) avaient bénéficié d'un traitement anti infectieux selon les résultats de l'antibiogramme. Quatre de nos patients (16%) avaient bénéficié de l'hémodialyse chronique. Par ailleurs un seul patient avait bénéficié d'un traitement à base de Vaptan soit 4%. Aucun de nos patients n'a été transplanté.

L'évolution était marquée par la survenue d'une insuffisance rénale chronique (IRC) chez 16 patients (64%) dont 3 cas (18,75%) au stade débutant, 6 cas (37,5%) au stade modéré, 2 cas (12,5%) au stade sévère et 5 cas (31,5%) au stade terminal. (Figure 3)

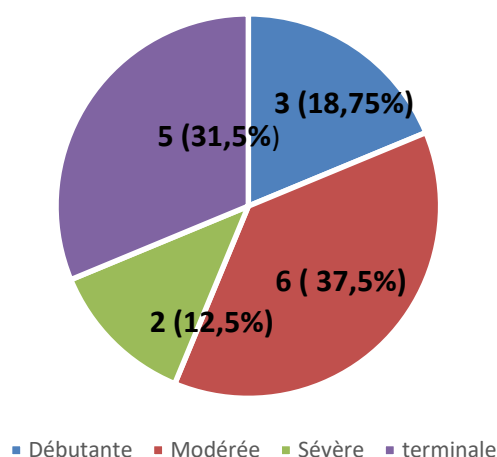


Figure 3 : Répartition des patients selon la sévérité de l'IRC

Les autres complications trouvées étaient : l'infection urinaire dans 5 cas (20%) l'infection kystique dans 3 cas (12%), une hémorragie kystique dans 2 cas (8%).

Un de nos patients était sous traitement Jinarc (tolvaptan) à la dose 120mg/j et l'évolution a été favorable, marquée par une régression de la douleur et une diminution du volume des kystes rénaux sur un scanner abdominale après 3 mois de traitement et la fonction rénale était stable. Dans notre étude, l'évolution était marquée par la survenue de 4 décès soit 16% (3 cas d'urémie chronique (75%) et 1 cas de sepsis sévère soit 25%).

DISCUSSION

Dans notre étude, la PKRAD représente un pourcentage de 0,30% dans le registre des patients de néphrologie, cette valeur est similaire à celles rapportées dans la majorité des publications.

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 [7]. Ka et al à Dakar ont rapporté une prévalence à 0.4% [5]. Agboton et collaborateurs au Bénin rapportaient une prévalence plus élevée à 2,08 % [4]. Nous déduisons donc qu'il y a une grande diversité des prévalences entre les différents pays du monde.

Dans notre étude, la prévalence de l'HTA était de 100%.

AGBOTON au Bénin avait retrouvé une prévalence de l'HTA à 83% [4]. GOMEZ avait obtenu 87,23% d'HTA après examen de ses patients [8]. Le taux dans notre série est nettement plus élevé que ceux retrouvés dans la littérature. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le diagnostic est souvent tardif, la plupart des patients présentaient une insuffisance rénale et un déficit important de spécialiste en région.

Dans notre étude les manifestations extra-rénales, les plus fréquemment retrouvées demeurent les kystes hépatique (28%). Gomez et collaborateurs avaient observé des résultats similaires (les kystes hépatiques représentaient (62%) et les kystes pancréatiques (9%) [8]. Comparés à nos résultats, les variations dans les proportions peuvent s'expliquer par le fait que le résultat de l'échographie est opérateur dépendant, et sa sensibilité est fonction aussi de la qualité de l'appareil utilisé. La localisation cardiaque n'a pas été recherchée de manière systématique chez nos patients. Il y avait des signes d'appel en rapport avec une décompensation cardiaque. Dans la littérature, cette localisation est de 25%; pouvant se manifester par un prolapsus de la valve mitrale retrouvée à l'échographie cardiaque. [9]

L'insuffisance rénale chronique était retrouvée chez 16 patients (64%), la majorité étant au stade modérée (37,5%), suivie du stade terminal (31,25%). L'IRC au cours de la PKRAD reste fréquente et sévère puisque la majorité de nos patients présentait une IRC. Dans un hôpital de Cotonou, sur 70 patients porteurs de PKRAD recrutés sur une période de 10 ans, il a été rapporté que 72% d'entre eux avaient une IRC et que 6 parmi eux étaient en dialyse [4]. Cela tiendrait au retard de consultation de la plupart de nos patients. Par ailleurs, dans une étude faite par Gabow et al, il a été rapporté que les sujets de race noire présentent une altération de la fonction rénale plus sévère que les caucasiens au cours de la PKRAD [10]. De plus il a été noté

que l'IRC terminale survenait plus précocement aux alentours de 59 ans et les facteurs associés étaient l'HTA et l'hématurie [10].

Le diagnostic de la mutation reste résolument du ressort de la génétique. Mais en pratique courante cette analyse n'est pas réalisée. Des auteurs ont proposé des critères cliniques pour établir une corrélation entre le génotype et le phénotype. N'GUESSAN et collaborateur en 2015 avaient identifié 38 patients (82,6%) porteurs du gène PKD1 et 8 patients (17,4%) porteurs du gène PKD2 [11]. Dans notre série 2 patients (8%) étaient porteurs d'une mutation tronquante p. Ser1254* au niveau de l'exon 15 du gène PKD1 situé sur le chromosome 16. Ce qui correspond à la présentation génotypique généralement rapportée (85% pour PKD1 et 15% pour PKD2).

Dans notre étude, l'évolution était marquée par la survenue de 4 décès soit 16% (3 cas d'urémie chronique (75%) et 1 cas de sepsis sévère soit 25%). Tous avaient une insuffisance rénale terminale au moment du diagnostic. La plupart des décès dans la PKRAD sont attribuables à des causes cardiaques suivies par des infections et des causes neurologiques [12].

Le taux de mortalité était de 24,24% dans la série de RAHMAN [12], 17,54% chez DICKS [13], 5,7% pour SAMB [14]. Le taux de létalité lié à l'urémie dans notre étude s'explique par le fait que l'hémodialyse n'est pas toujours accessible en milieu semi-urbain.

CONCLUSION

La PKRAD est la première cause génétique d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde. Malgré de nombreuses améliorations dans la prise en charge de la PKRAD au cours des dernières décennies, l'étude génétique et l'utilisation de certaines thérapies comme les antagonistes des récepteurs à la vasopressine ne sont pas toujours disponibles en Afrique sub-saharienne du fait du coût très élevé. Notre étude montre le retard tardif du diagnostic de PKRAD en zone semi-urbaine le plus souvent au stade d'IRC probablement lié à un déficit de spécialistes (néphrologue et radiologue) et une insuffisance du plateau technique.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont participé à la rédaction, lecture et correction du document

RÉFÉRENCES

1. Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(6): 1006-13.
2. Daoust M, Reynolds B, Bichet D, Somlo S. Evidence of a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics*. 1995; 25 (3) :733- 36.
3. Daoust M, Reynolds B, Bichet D, Somlo S. Evidence of a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics*. 1995; 25 (3) :733- 36.
4. Agboton BL, Vigan J, Azonbakin S et al. Polykystose rénale autosomique dominante au CNHU-HKM de Cotonou :profil épidémiologique, clinique, biologique et intérêt du dépistage familial. *The Pan Afr Med Journal*. 2015;22 :203-08.
5. Ka EL F, Seck S, Niang A, Diouf B. Patterns of autosomal dominant polycystic kidney diseases in black Africans. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21(1): 81-6.
6. Pazour G J, San Agustin JT, Folliot JA, et al. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. *Curr.Biol*. 2002; 12:378-80.
7. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl*, 1957, 328: 1-255.
8. Gomez PF, Garcia-Cosme P. L'analyse clinique d'une population avec la maladie polykystique rénale autosomique dominante, CHU SALAMANQUE, Espagne. *Nefrologia* 2010 ;30(1):87-4.
9. Mallo N, del Rio G, Villa VH. Notre expérience sur la polykystose. *J. Urol. Nephrol*.1975 ;81(12) : 475-77.
10. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1992; 41:1331-9.
11. N'Guessan AC, Lagou Da, Loukou K et al. L'insuffisance rénale chronique au cours de la polykystose rénale autosomique dominante en Afrique noire : étude rétrospective. *Rev int Sc Med*. 2015 ; 17(3) : 152-158.
12. Rahman E, Faraz A, Hammad D. Analysis of Causes of Mortality in Patients with ADPKD; A single Center Study. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009. 20(5) 806-10.
13. Dicks E, Ravani P, Langman D. Incident Renal Events and Risk Factors in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Population and FamilyBased Cohort Followed for 22 Years. *Clin J Am Soc Nephrol*.2006;1: 710–717.
14. Samb El H M. La polykystose rénale autosomique dominante (Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques à propos de 53 cas) ; thèse de médecine, 2001, université de Dakar ; n° 112.