



**HAL**  
open science

# Hypertension artérielle et polykystose rénale autosomique dominante

Aurélien Lorthioir

► **To cite this version:**

Aurélien Lorthioir. Hypertension artérielle et polykystose rénale autosomique dominante. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745983

**HAL Id: dumas-00745983**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745983>**

Submitted on 26 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2012

N°

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

**Aurélien LORTHIOIR**

Né le 19 Septembre 1982 à Paris XIII<sup>ème</sup>

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 OCTOBRE 2012

**HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET  
POLYKYSTOSE RÉNALE  
AUTOSOMIQUE DOMINANTE**

PRESIDENT DE JURY : MONSIEUR LE PROFESSEUR GODIN

DIRECTEUR DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR GODIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
**U.F.R. DE MEDECINE~PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUTTRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEU	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ

UFR      Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR      Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE
----------------

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique



M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

### PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

### MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE
-------------------------

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE
--------------------------------------

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Antoine OUVRARD-PASCAUD

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI

Biochimie et biologie moléculaire  
(Unité Inserm 614)

M. Serguei FETISSOV

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su RUAN

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**À mes parents, pour leur amour, leur soutien.**

**À ma famille.**

**À Alice, pour ta fidélité depuis ce 1<sup>er</sup> jour de notre stage infirmier, pour ces années d'externat exceptionnelles, pour ta présence malgré la distance.**

**À Vincent, pour ton amitié, ta patience.**

**À Mayssa et Mathilde, pour tous ces bons moments passés ensemble, pour les boules de feu, les coups fourrés, les unos, le canoë-camping leu ou leu, la poutine, soyez les bienvenues ... Paillasson !**

**À Guillaume, Élise et Faustine, pour votre courage, votre énergie malgré les épreuves.**

**À Lilian, Cindy, Paloma, Mayra, Luc et Claire pour tous les bons moments passés et à venir.**

**À Marie-Christine Renaud, à l'EMIS, pour toutes ses années de bonheur.**

**À Marie, pour ta générosité, ton soutien sans faille, pour ces premières semaines d'internat passées ensemble et pour le reste !**

**À Mélanie et Dom, pour tous les fous rires, pour votre gentillesse, votre soutien.**

**À Caroline pour m'avoir initié à la dysfonction endothéliale. Tu es à l'origine de ce travail. Merci.**

**À Marie-Sophie, Steven, Dominique G, Fabien, pour avoir été des collègues et/ou des chefs, puis des amis. Quel plaisir de travailler à vos côtés ! Merci pour tout.**

**À Frank, pour m'avoir enseigné plus qu'il ne le pense.**

**À Isabelle, Bruno, Stéphane pour m'avoir enseigné la néphrologie.**

**À Catherine Bessin, Stéphane Edet, Olivier Drouineau, Vincent Planquois pour m'avoir accueilli dans leur service.**

**Au Pr Jacquot, à Christian d'Auzac et Alexandre Karras pour leur accueil chaleureux, pour leur enseignement riche.**

**À Claire, Sophie et Elsa, pour avoir été des chefs en or, à très vite !**

**À tous mes co-internes de Néphro.**

**À mes co-internes de maladies infectieuses, de réanimation médicale, de gastro, de médecine interne.**

**À Robinson Joannidès pour son aide, sa gentillesse, sa disponibilité.**

**À Mickaela Iacob, Isabelle Jouet, Cathy pour leur participation active dans la réalisation de mon travail de recherche.**

**À l'ensemble du personnel de l'unité Inserm U644 pour leur aide, leur accueil chaleureux.**

**Au Professeur Albert Bensman pour m'avoir fait découvrir et aimer la néphrologie, pour m'avoir aidé à faire le bon choix.**

**Au Professeur Jacques Cadranel, pour m'avoir enseigné la Médecine.**

**Au Professeur Eric Lerebours, pour sa disponibilité et son enseignement.**

**À tous mes Facebook Friends, même ceux que je ne connais pas.**

**À tous ceux que j'oublie forcément mais qui comptent pourtant.**

À Monsieur le Professeur GODIN,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,

Veillez recevoir mes sincères et respectueux remerciements pour m'avoir transmis la passion de la néphrologie, pour m'avoir fait confiance et pour vos qualités humaines.



À Monsieur le Professeur THUILLEZ

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

Veillez recevoir mes plus vifs remerciements pour m'avoir permis de travailler dans votre service.

À Monsieur le Professeur THERVET

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

Veillez recevoir mes plus vifs remerciements pour m'avoir permis de travailler à vos côtés.

À Monsieur le Professeur PLOUIN,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

Veillez recevoir mes plus vifs remerciements pour me permettre de travailler dans votre service.

À Monsieur le Docteur BELLIEN,

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse,

Trouves ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

Tous mes remerciements pour ta patience, tes explications maintes fois répétées, tout ce que tu m'as appris et permis de faire depuis 2 ans, pour ta confiance. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés, en espérant que cela se reproduira.

# TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION .....	5
--------------------	---

## PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

<b>GÉNÉRALITÉS SUR LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE .....</b>	<b>7</b>
--	----------

1. Epidémiologie .....	7
2. Génétique .....	8
3. Les polycystines .....	10
3.1 Structure des polycystines .....	10
3.2 Fonctions des polycystines .....	11
4. Diagnostic .....	15
5. Atteinte rénale .....	16
6. Atteintes extra-rénales .....	18
6.1 Atteinte hépatique .....	18
6.2 Kystes dans d'autres organes .....	18
6.3 Diverticules .....	18
7. Morbi-mortalité .....	19

<b>HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE .....</b>	<b>20</b>
--	-----------

1. L'hypertension artérielle dans la PKRAD .....	20
1.1 Épidémiologie de l'hypertension artérielle dans la PKRAD .....	20
1.1.1 Historique .....	20
1.1.2 Epidémiologie de l'hypertension artérielle chez l'adulte atteint de PKRAD .....	21
1.1.3 Epidémiologie de l'hypertension artérielle chez l'enfant atteint de PKRAD .....	22
1.1.4 Apport diagnostique de la MAPA .....	23
1.2 Relation entre hypertension artérielle, volume rénal et progression de l'insuffisance rénale .....	24
1.3 Les mécanismes .....	26
1.3.1 Historique .....	26
1.3.2 Rôle du SRAA .....	28
1.3.2.1 Preuves histologiques .....	28
1.3.2.2 Preuves cliniques .....	30
1.3.2.2.1 Mesure de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone à l'état basal .....	30
1.3.2.2.2 Mesure de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone après stimulation ou freination du SRAA .....	31
1.3.2.2.3 Mesures chez des patients normotendus .....	38
1.3.3 Rôles des fonction tubulaires .....	39
1.3.4 Rôle du système nerveux sympathique .....	41
1.3.5 Rôle de l'endothéline-1 .....	42
2. Les autres atteintes cardiovasculaires .....	43
2.1 Hypertrophie ventriculaire gauche .....	43

2.1.1	Épidémiologie de l'HVG dans la PKRAD	43
2.1.2	Les mécanismes	43
2.1.2.1	L'hypertension artérielle	43
2.1.2.2	Hypertension artérielle nocturne (non dippers, MAPA)	45
2.1.2.3	Insulinorésistance	45
2.1.2.4	Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	46
2.2	Valvulopathies	47
2.2.1	Épidémiologie des valvulopathies dans la PKRAD	47
2.2.2	Les mécanismes	47
2.3	Anévrismes	48
2.3.1	Épidémiologie des anévrismes dans la PKRAD	48
2.3.2	Les mécanismes	48
3.	Rigidité et hypertrophie artérielles	49
3.1	Rigidité artérielle : vitesse de l'onde de pouls	49
3.1.1	Principe et intérêt de la mesure de la vitesse de l'onde de pouls	49
3.1.2	Les faits	51
3.2	Épaisseur intima-média	52
3.2.1	Principe et intérêt de la mesure de l'épaisseur intima-média	52
3.2.2	Les faits	52
3.3	Les mécanismes	52

## **LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE ..... 53**

1.	Généralités	53
1.1	Structure des artères	53
1.2	Rôles de l'endothélium	54
1.3	La dysfonction endothéliale	55
1.4	Place de la dysfonction endothéliale dans les maladies cardiovasculaires	55
1.5	Méthodes d'étude de la fonction endothéliale	55
1.5.1	Méthodes biologiques	56
1.5.2	Méthodes pharmacologiques	57
1.5.3	Méthodes utilisant un stimulus physique ou métabolique	57
2.	Existence d'une dysfonction endothéliale précoce dans la PKRAD chez l'homme	58
2.1	Les faits	58
2.2	Mécanismes impliqués dans la dysfonction endothéliale de la PKRAD chez l'homme	62
3.	Apports des modèles animaux de PKRAD à la compréhension de la dysfonction endothéliale	64
3.1	Expression des polycystines dans le système cardiovasculaire	64
3.1.1	Polycystine 1	64
3.1.1.1	Durant le développement embryonnaire	64
3.1.1.2	Chez la souris adulte	65
3.1.2	Polycystine 2	67
3.1.2.1	Durant le développement embryonnaire	67
3.1.2.2	Chez la souris adulte	67
3.1.3	Localisation intracellulaire et colocalisation des polycystines	68
3.2	Fonctions des polycystines vasculaires	69
3.2.1	Fonctions des polycystines des cellules endothéliales	69
3.2.2	Fonctions des polycystines des cellules musculaires lisses vasculaires	71

**PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L’HYPERTENSION ARTÉRIELLE  
DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE ..... 73**

- 1. Effets des traitements antihypertenseurs sur la progression de la maladie rénale ..... 73
  - 1.1 Effets d’une baisse de la pression artérielle ..... 73
  - 1.2 Effets des bloqueurs du SRAA ..... 74
- 2. Effets cardiovasculaires des traitements antihypertenseurs ..... 76

**DEUXIÈME PARTIE : DISCUSSION**

**DISCUSSION SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L’HYPERTENSION  
ARTÉRIELLE DANS LA PKRAD ..... 78**

- 1. Implication du SRAA ..... 78
- 2. Rôles des polycystines vasculaires ..... 80

**DISCUSSION SUR LA PRISE EN CHARGE DE L’HYPERTENSION ARTÉRIELLE  
DANS LA PKRAD ..... 85**

- 1. Prise charge thérapeutique ..... 85
- 2. Prise en charge diagnostique ..... 88
- 3. Proposition de prise en charge de l’hypertension artérielle dans la PKRAD ..... 89

**TROISIÈME PARTIE : ÉTUDE EN COURS**

- 1. Objectifs ..... 92
- 2. Matériel et méthodes ..... 93
  - 2.1 Population ..... 93
  - 2.2 Schéma de l’étude ..... 94
  - 2.3 Paramètres hémodynamiques systémiques et vasculaires périphériques ..... 94
  - 2.4 Étude de la fonction endothéliale ..... 95
  - 2.5 Paramètres biologiques ..... 95
  - 2.6 Étude du couplage cardio-circulatoire ..... 96
  - 2.7 Étude de la fonction et de la structure carotidiennes ..... 96
  - 2.8 Analyse statistique ..... 96

**CONCLUSION ..... 99**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 102**

## LEXIQUE

ADMA = Diméthylarginine asymétrique  
Aix = Index d'augmentation  
ANP = Peptide natriurétique atrial  
AVC = Accident vasculaire cérébral  
ARAI = Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II  
DDD = Dilatation débit-dépendante  
DFG = Débit de filtration glomérulaire  
EETs = Acides époxyéicosatriénoïques  
EIM = Épaisseur intima-média  
EROs = Espèces réactives de l'oxygène  
HPI = Hypérmie post-ischémique  
HVG = Hypertrophie ventriculaire gauche  
IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
IMVG = Indice de masse ventriculaire gauche  
IRA = Insuffisance rénale aiguë  
IRC = Insuffisance rénale chronique  
IRT = Insuffisance rénale terminale  
MAPA = Mesure ambulatoire de la pression artérielle  
NO = Monoxyde d'azote  
PAM = Pression artérielle moyenne  
PKRAD = Polykystose rénale autosomique dominante  
SACs = Stretch activated ion channels  
SAR = Sténose de l'artère rénale  
SNS = Système nerveux sympathique  
SRAA = Système rénine angiotensine aldostérone  
VOP = Vitesse de l'onde de pouls



# INTRODUCTION

---

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie rénale héréditaire la plus fréquente. Deux gènes peuvent en être responsables : le gène *PKD1* dans 85% des cas et le gène *PKD2* dans 15% des cas. Ces gènes codent respectivement pour la polycystine 1 et la polycystine 2, des protéines situées sur le cil primaire des cellules tubulaires épithéliales rénales et sensibles aux variations du flux tubulaire. Leur altération induit une perturbation de la signalisation calcique intracellulaire qui déclenche une prolifération cellulaire et le développement de kystes. L'augmentation du nombre et de la taille des kystes aboutit à la destruction du parenchyme rénal et conduit à l'insuffisance rénale terminale.

L'apparition précoce d'une hypertension artérielle, avant le développement de l'insuffisance rénale est caractéristique de la maladie. Cette hypertension artérielle survient plus précocement que dans la population générale et n'est pas rare chez l'enfant. Elle contribue à la dégradation de la fonction rénale. Pendant longtemps l'hypertension artérielle a été attribuée à une activation du système rénine angiotensine consécutif à la compression des vaisseaux rénaux par les kystes.

Récemment, la mise en évidence de l'expression des polycystines dans la paroi vasculaire, sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses, a permis d'envisager d'autres mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle.

Notre travail de thèse est organisé en 3 parties :

- Dans la première partie nous ferons la revue de la littérature concernant l'hypertension artérielle dans la polykystose rénale autosomique dominante,
- Dans la seconde partie nous discuterons les particularités de cette hypertension artérielle, à la lumière des découvertes récentes,
- Enfin, dans la troisième partie, nous présenterons notre travail de recherche actuellement en cours au CHU de Rouen.

# PREMIÈRE PARTIE

---

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

# GÉNÉRALITÉS SUR LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

---

## 1. Épidémiologie

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie kystique rénale héréditaire la plus fréquente. C'est également l'une des maladies monogéniques les plus fréquentes.

La PKRAD atteint toutes les populations et toutes les zones géographiques. La prévalence de la maladie est cependant variable selon les régions mais aussi selon les études. Une étude réalisée dans le comté de Olmsted (Minnesota, USA) a estimé la prévalence entre 1 sur 400 (en incluant les cas autopsiques) et 1 sur 1000 (seulement les diagnostics cliniques). Une prévalence plus faible a été rapportée en France (1 pour 1111), au Pays de Galles (1 pour 2459) et au Japon (1 pour 4033). Dans les Seychelles, la prévalence dans la population blanche était de 1 sur 544 mais la maladie était rare chez les individus noirs (1).

L'incidence annuelle d'insuffisance rénale terminale (IRT) secondaire à la PKRAD est variable selon les régions du globe. Les sex ratios ajustés sur l'âge suggèrent que l'IRT survient plus précocement chez les hommes que chez les femmes.

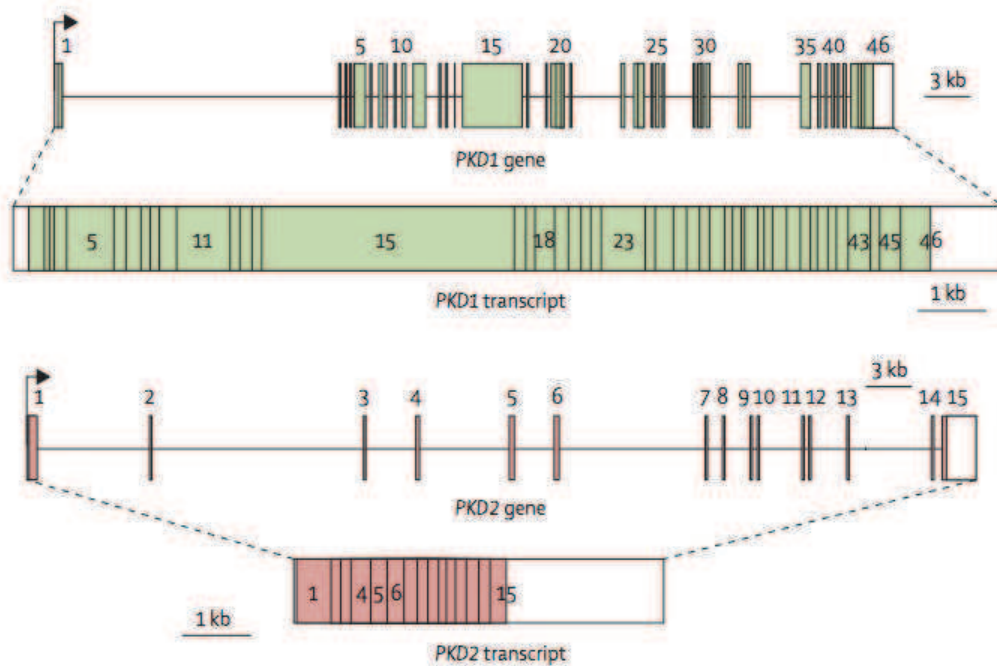
		Incidence annuelle d'IRT secondaire à la PKRAD	
		Hommes	Femmes
États-Unis	1998-2001	8,7 pmh	6,9 pmh
Europe	1998-1999	7,8 pmh	6,0 pmh
Japon	1999-2000	5,6 pmh	4,0 pmh

*Tableau 1 : Incidence annuelle d'IRT secondaire à la PKRAD. D'après Torres et al (1).*

En France, en 2010, sur les 9439 patients ayant débuté un traitement de suppléance rénale (dialyse ou greffe préemptive), 579 (6,1%) étaient atteints d'une PKRAD, soit une incidence de 9,1 par million d'habitants (2).

## 2. Génétique

La PKRAD est génétiquement hétérogène avec 2 gènes identifiés : *PKD1* (région chromosomique 16p13.3 ; environ 85% des cas) et *PKD2* (région chromosomique 4q21 ; environ 15% des cas). Plus de 1000 mutations différentes ont déjà été identifiées.



*Figure 1 : Gènes et transcrits de PKD1 et PKD2. D'après Torres et al (1).*

Les génotypes homozygotes ou hétérozygotes composites sont létaux in utero. Les individus hétérozygotes à la fois pour les mutations *PKD1* et *PKD2* parviennent habituellement à l'âge adulte mais ont une maladie rénale plus sévère (3).

La maladie est caractérisée par une grande variabilité de la sévérité du phénotype (essentiellement évaluée à ce jour par l'âge d'arrivée en IRT). Cette variabilité est observée non seulement entre les familles, mais aussi au sein d'une même famille (4).

La variabilité interfamiliale s'explique aisément par l'hétérogénéité génétique (*PKD1* vs *PKD2*) et allélique (mutations différentes au sein d'un même gène). La sévérité moins grande de la forme *PKD2* est bien établie : la majorité des individus ayant une mutation de *PKD1* ont une insuffisance rénale avant l'âge de 70 ans, tandis que plus de 50% des individus ayant des mutations de *PKD2* ont une fonction rénale adéquate à cet âge et l'âge moyen de survenu de l'IRT est de 54 ans pour *PKD1* contre 74 ans pour *PKD2* (5).

Plusieurs mécanismes génétiques contribuent probablement à la variabilité de l'expression phénotypique de la maladie. Bien qu'il y ait des arguments en faveur d'un mécanisme en 2 coups (two-hit mechanism : 2 allèles *PKD* inactivés, un allèle sur la lignée germinale et l'autre sur la lignée somatique) expliquant le développement focal des kystes rénaux et hépatiques, l'haploinsuffisance est probablement le mécanisme expliquant les manifestations vasculaires de la maladie. De plus, les récents modèles animaux suggèrent que d'autres mécanismes, comme la régulation de l'expression des polycystines par d'autres gènes, interviennent.

La grande variété de mutations décrites dans les 2 gènes aurait pu se traduire par une différence dans la progression de la maladie. Ce n'est le cas pour aucune des 2 formes génétiques. Dans une étude portant sur 80 familles atteintes de la forme *PKDI*, seule la localisation de la mutation, et non sa nature, affecte l'âge d'arrivée en IRT : les patients ayant une mutation dans la région 5' de *PKDI* ont une IRT plus précoce (d'environ 3 ans) et sont plus fréquemment atteints d'anévrismes intracrâniens et de rupture d'anévrisme que les patients ayant des mutations en 3' (6,7).

La variabilité intrafamiliale notable dans la sévérité des manifestations rénales et extra rénales suggère des facteurs modificateurs génétiques (polymorphisme d'autres gènes tels que ceux codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou la NO-synthase endothéliale) et environnementaux encore non identifiés avec certitude.

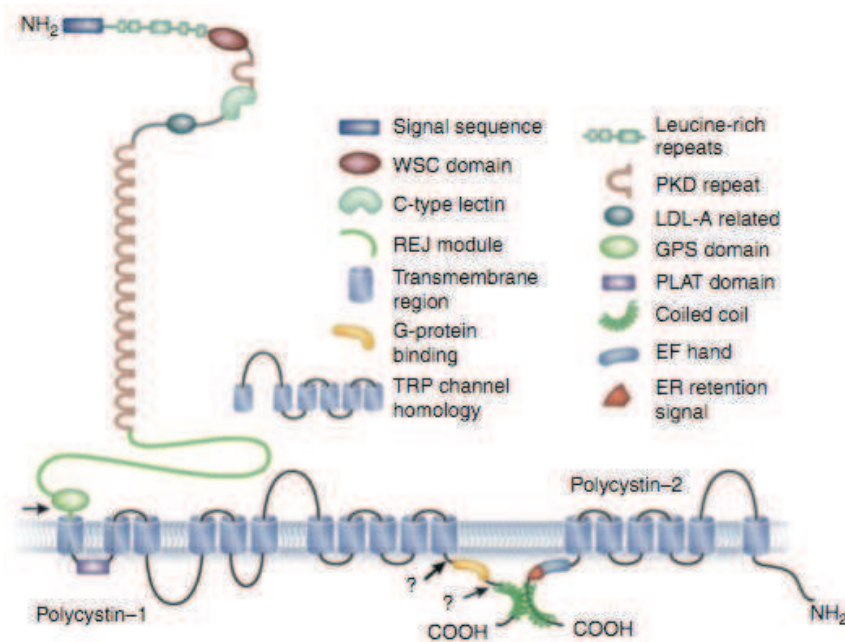
### 3. Les polycystines

#### 3.1 Structure des polycystines

Les produits protéiques de *PKD1* et *PKD2*, sont la polycystine 1 (environ 460 kDa) et la polycystine 2 (environ 110 kDa).

La polycystine 1 (4303 acides aminés) contient une grande région N-terminale extracellulaire, 11 domaines transmembranaires et une courte portion intracellulaire C-terminale. La portion extracellulaire comprend différents motifs protéiques qui sont impliqués dans des interactions protéine-protéine, protéine-sucre, ou la fixation à d'autres ligands inconnus. Ces motifs permettent également des liaisons homophiliques et peuvent donc se comporter comme des récepteurs membranaires ou des molécules d'adhésion cellulaire. La polycystine 1 joue un rôle important dans les interactions cellule-matrice extracellulaire et cellule-cellule (8).

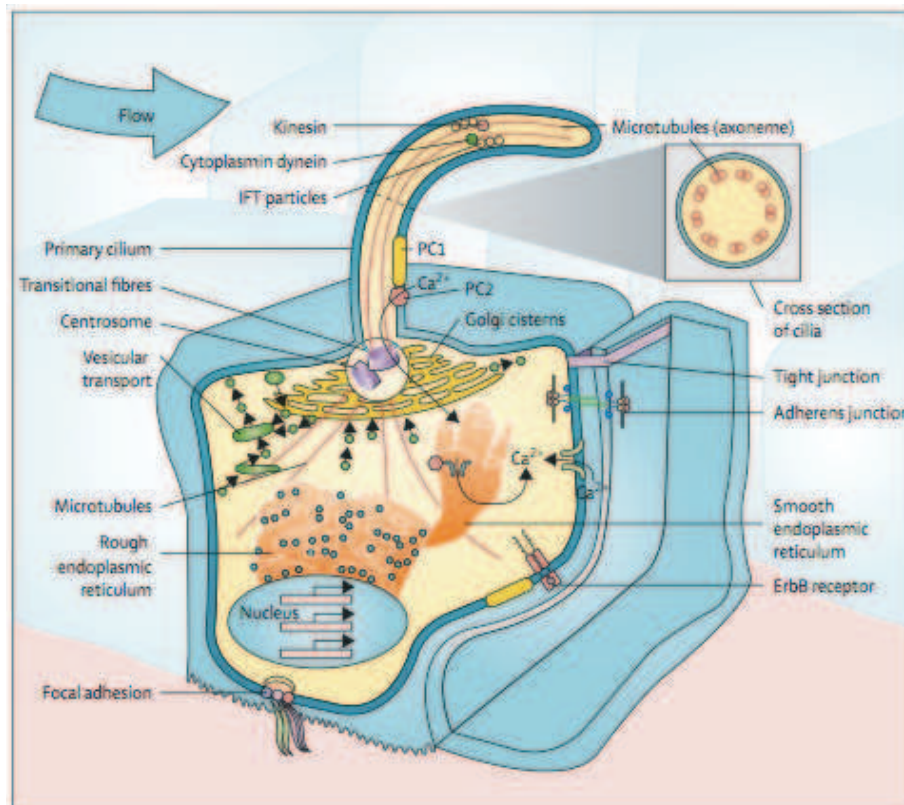
La polycystine 2 (968 acides aminés) contient une courte portion N-terminale intracytoplasmique, 6 domaines transmembranaires et une petite portion C-terminale. La polycystine 2 appartient à la sous-famille TRPP des canaux TRP (Transient Receptor potentiel). C'est un canal cationique non sélectif capable de transporter les ions calcium (8).



*Figure 2 : Structure des polycystines 1 et 2. D'après Torres et al (8).*

Les polycystines 1 et 2 interagissent via leurs domaines C-terminaux. La polycystine 1 est localisée sur la membrane plasmique, tandis que la polycystine 2 est localisée à la fois sur la membrane plasmique et sur la membrane du réticulum endoplasmique

Comme de nombreuses autres protéines impliquées dans les maladies kystiques rénales, les polycystines sont situées sur le cil primaire, un organelle unique se projetant à partir de la surface de la plupart des cellules des mammifères. La polycystine 1 est également retrouvée sur la membrane plasmique au niveau des adhésions focales, des desmosomes et des jonctions adhérentes.



*Figure 3 : Représentation schématique (non à l'échelle) d'une cellule tubulaire épithéliale et du cil primaire .D'après Torres et al (1).*

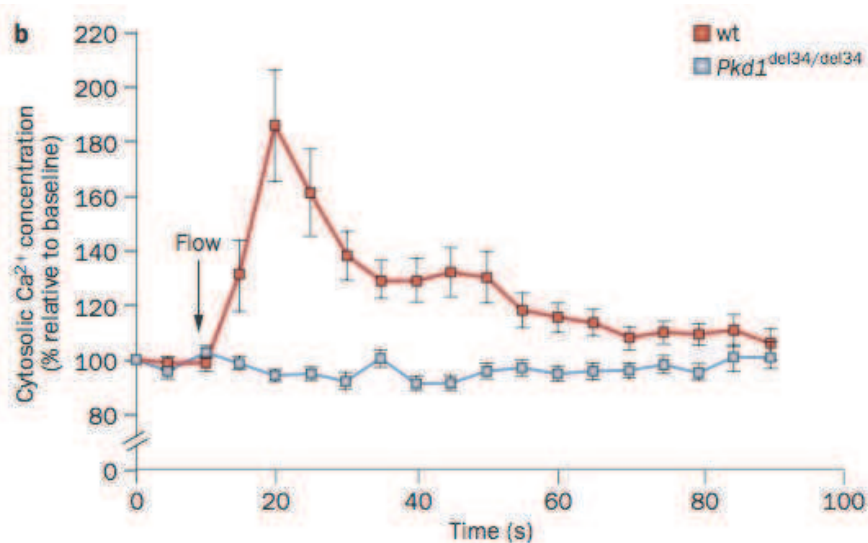
### 3.2 Fonctions des polycystines

Dans les reins, chaque cellule principale possède à sa surface un cil primaire. Plusieurs travaux montrent que des défauts de ciliogenèse (par exemple via des mutations de protéines impliqués dans la structure du cil) induisent une polykystose rénale.

Dans un modèle canin (Madin-Darby Canine Kidney, MDCK), le cil primaire des cellules du tube contourné distal agit comme un capteur de débit du fluide tubulaire : l'augmentation du débit du fluide (qui entraîne l'augmentation de la contrainte de cisaillement s'appliquant sur la paroi cellulaire) induit une réponse cellulaire. Cette réponse semble faire intervenir le cil primaire car les cellules qui en sont dépourvues ne répondent pas à l'augmentation de la contrainte de cisaillement. La stimulation mécanique directe du cil primaire dans les cellules

MDCK par l'utilisation d'une micropipette induit une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium résulte d'abord de l'entrée dans la cellule de calcium extracellulaire puis, dans un second temps, du relargage du calcium intracellulaire du réticulum endoplasmique (9).

La réponse calcique induite par l'augmentation du flux est absente dans les cellules rénales issues de souris transgéniques déficientes en polycystine 1, bien que leur cil soit d'apparence normale.



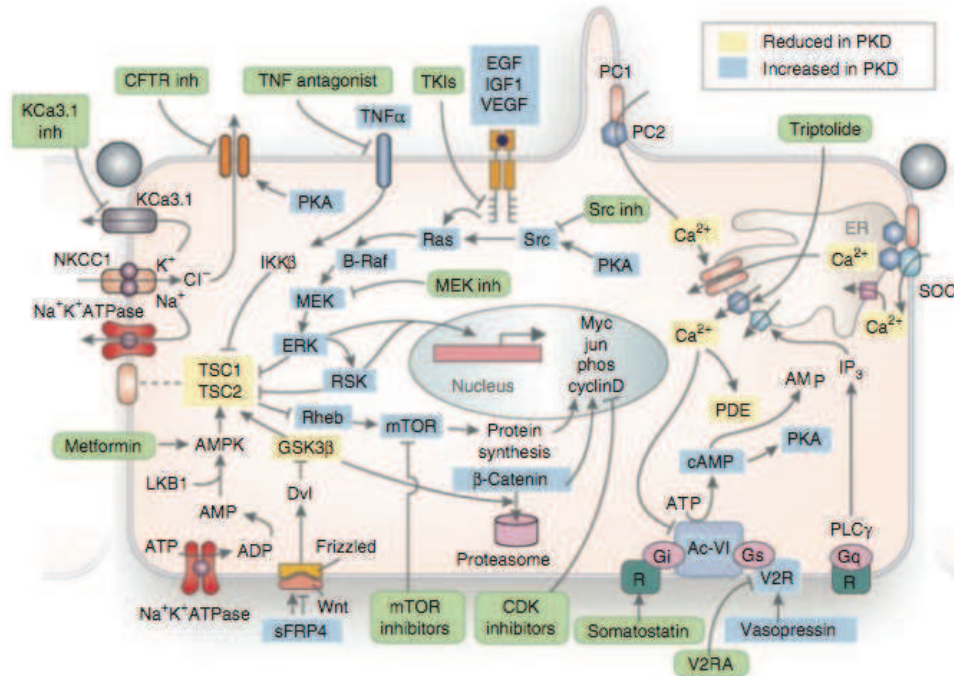
*Figure 4* : Dans des cellules épithéliales issues de souris « sauvages » (wt, courbe rouge), l'écoulement du fluide induit une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. Le signal calcique est absent dans les cellules épithéliales issues de souris invalidées pour *Pkd1* (*Pkd1*<sup>del34/del34</sup>, courbe bleue). D'après Nauli et al (9).

De plus, l'utilisation d'anticorps bloquants dirigés contre la polycystine 2 abolit la réponse au flux de cellules épithéliales rénales sauvages (9).

Le grand domaine extracellulaire de la polycystine 1 semble agir comme un capteur extracellulaire du flux d'urine dans le rein et l'activation consécutive de la polycystine 1 (par des changements conformationnels) pourrait induire l'ouverture du canal ionique de la polycystine 2, permettant ainsi l'entrée de calcium dans le cil primaire (10). L'augmentation locale de la concentration intracellulaire en calcium ainsi induite régule de nombreuses voies de signalisation intracellulaires qui contribuent au développement tissulaire et à la morphogénèse. L'incapacité des cellules à capter le flux pourrait ainsi induire la formation des kystes.



De nombreuses voies de signalisation intracellulaire sont régulées par le signal calcique et sont donc fortement perturbées dans la PKRAD. Certaines pourraient être impliquées dans la croissance des kystes et leur régulation représente une piste thérapeutique (8).



*Figure 5 : Voies de signalisation sous- ou suractivées dans la PKRAD et traitements potentiels (en vert). D'après Torres et al (8).*

Les cellules porteuses de mutation de *PKD* présentent une dysrégulation de la concentration intracellulaire de calcium, une augmentation des concentrations d'AMPc, une mauvaise localisation des récepteurs ErbB, une stimulation des facteurs de croissance EGF, IGF1, VEGF et du TNFalpha.

L'augmentation des concentrations d'AMPc dans les reins polykystiques peut être consécutive à :

- l'altération du complexe polycystine, car la polycystine 1 peut agir comme un récepteur couplé aux protéines G,
- la stimulation d'enzyme inhibée par le calcium (adénylate cyclase 6) ou l'inhibition d'enzyme calcium dépendante (phosphodiesterase 1),
- l'augmentation des concentrations circulantes de vasopressine due à un déficit intrinsèque de concentration des urines,
- l'augmentation de l'expression des récepteurs à la vasopressine (V2)

L'augmentation des concentrations d'AMPc contribue à la kystogenèse en stimulant la sécrétion de fluide et de chlore. De plus, l'AMPc stimule la voie de signalisation MAPK/ERK. In fine, ces diverses anomalies conduisent à la stimulation de la voie de signalisation mTOR qui active la prolifération cellulaire (8). Ainsi, les pistes thérapeutiques actuellement à l'essai visent à inhiber ces différentes voies de signalisation intracellulaire afin de ralentir la croissance des kystes : antagonistes de la vasopressine, somatostatine (inhibe l'accumulation d'AMPc), inhibiteurs de mTOR.

#### 4. Diagnostic

Chez les adultes ayant un antécédent familial de PKRAD, le diagnostic est établi par la mise en évidence à l'imagerie de kystes rénaux bilatéraux, à contenu liquidien. L'échographie permet de détecter des kystes de plus de 10 mm de diamètre et est très sensible pour le diagnostic chez les adultes. Les critères diagnostiques échographiques sont précisés dans le tableau suivant.

Âge	Critère	VPP (%)	VPN (%)
15-29	≥ 3 kystes, uni- ou bilatéraux	100	85,5
30-39	≥ 3 kystes, uni- ou bilatéraux	100	96,4
40-59	≥ 2 kystes dans chaque rein	100	94,8
≥ 60	≥ 4 kystes dans chaque rein	100	100

*Tableau 2 : Critères diagnostiques échographiques révisés. VPP : Valeur prédictive positive.*

*VPN : Valeur prédictive négative. D'après Pei et al (11).*

Chez les patients ayant des kystes peu nombreux ou mal visualisés en échographie, l'IRM est plus sensible et permet la détection de kystes de 3 mm de diamètre. Son utilisation pour le diagnostic en routine n'est pas encore recommandée mais elle peut s'avérer utile dans le cadre d'une transplantation rénale avec donneur vivant familial.

Le diagnostic génétique n'est pas indiqué en pratique courante. En effet, l'identification de la mutation est longue et coûteuse du fait des nombreuses mutations possibles.

## 5. Atteinte rénale

Les premières anomalies rénales sont asymptomatiques. Une altération de la capacité de concentration des urines a été mise en évidence (60% des enfants ne peuvent pas concentrer de façon maximale leurs urines). Les concentrations plasmatiques de vasopressine sont augmentées. Les causes de ces altérations sont incomplètement comprises (1).

Les principales manifestations rénales cliniques sont directement liées à la croissance des kystes. Au fil des ans le volume rénal total et le volume des kystes augmentent exponentiellement. A terme, le poids des reins peut atteindre plusieurs kilos. Leur grande taille peut parfois nécessiter une néphrectomie pour limiter la compression des autres organes abdominaux ou pour permettre la réalisation d'une transplantation rénale (12). Ainsi des douleurs sont rapportées chez 60% des patients. Les douleurs aiguës peuvent être expliquées par des hémorragies intrakystiques, des lithiases et des infections urinaires. Certains patients développent néanmoins des douleurs abdominales ou lombaires chroniques sans autre cause identifiable que les kystes.

L'insuffisance rénale est la complication la plus sévère de la maladie. Le développement de l'insuffisance rénale est très variable. Chez la plupart des patients, la fonction rénale reste normale malgré la croissance des kystes jusqu'à l'âge de 40 à 60 ans. C'est à partir de cet âge que la fonction rénale décroît, de 5 à 10 mL/min/an. Le gène muté (*PKD1* vs *PKD2*), la position de la mutation dans *PKD1* et des gènes modificateurs influencent la progression de la maladie. D'autres facteurs de risque ont été identifiés : sexe masculin, ethnie noire, premier épisode d'hématurie avant l'âge de 30 ans, hypertension artérielle apparue avant l'âge de 35 ans, petit poids de naissance, hyperlipidémie.

Âge	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>
< 40 ans	10 %	2 %
50 ans	40 %	10 %
60 ans	80 %	25 %
70 ans	95 %	60 %

*D'après Hateboer et al (5).*

Âge	<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>
< 40 ans	6 %	-
50 ans	36 %	2 %
60 ans	54 %	6 %
70 ans	79 %	21 %

*D'après Discks et al (13)*

Tableau 3 : Probabilité cumulée d'IRT.

Il est bien établi que la probabilité de parvenir au stade de l'IRT et l'âge de survenu sont différents selon le gène muté (5). Une étude récente semble indiquer des différences pronostiques encore plus importantes entre la forme *PKD1* et la forme *PKD2* (13).

## **6. Atteintes extra-rénales**

### **6.1 Atteinte hépatique**

La polykystose hépatique est la manifestation extra-rénale la plus fréquente. Les kystes hépatiques se développent à partir des voies biliaires. Dans les études récentes, des kystes hépatiques sont mis en évidence en IRM chez 58% des patients âgés de 15 à 24 ans, chez 85% des 25-34 ans et chez 94% des patients âgés 35 à 46 ans (12).

La polykystose hépatique est réputée silencieuse mais les symptômes sont devenus plus fréquents avec l'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de PKRAD. Les manifestations peuvent être dues à la compression des structures de voisinage par le foie polykystique ou par un kyste particulièrement volumineux : dyspnée, satiété précoce, reflux gastro-oesophagien, compression de la veine cave ou des voies biliaires. Les kystes peuvent également se rompre, s'infecter ou saigner (1).

### **6.2 Kystes dans d'autres organes**

Des kystes peuvent se développer dans les vésicules séminales, le pancréas, la thyroïde, l'arachnoïde (1).

### **6.3 Diverticules**

Les diverticules sigmoïdiens sont plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de PKRAD en IRT que chez les patients en IRT pour d'autres raisons (1).

## **7. Morbi-mortalité**

L'accès aux techniques de suppléance rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale) des patients atteints de PKRAD parvenus au stade de l'IRT a modifié l'épidémiologie des causes de décès chez ces patients.

Avant 1975, les principales causes de décès étaient les infections (30%), l'IRT (28%), les maladies cardiaques (21%). Après 1975, et la mise à disposition des techniques de suppléance rénale, 36% des décès étaient d'origine cardiaque (infarctus, insuffisance cardiaque) et 24% de cause infectieuse (14).

Cette mortalité cardiovasculaire peut être expliquée en partie par l'insuffisance rénale chronique mais d'autres anomalies cardiovasculaires constatées chez les patients atteints de PKRAD laissent penser que d'autres facteurs interviennent : hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, anévrismes intracérébraux (15).

# HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

---

*Le profil vasculaire particulier des patients atteints de PKRAD est connu depuis de nombreuses années. Ces patients sont atteints fréquemment et précocement d'hypertension artérielle. Des liens étroits existent entre l'hypertension artérielle et la progression des kystes et de l'insuffisance rénale. Des anomalies morphologiques cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche, valvulopathies) et vasculaires (anévrismes, dissections) font également partie des manifestations de la maladie. Plus récemment, la mise en évidence d'une hypertrophie et d'une rigidité artérielle précoces (par la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne et de la vitesse de l'onde de pouls) ont apporté des renseignements intéressants pour la compréhension des mécanismes impliqués dans cette atteinte cardiovasculaire singulière.*

## **1. L'hypertension artérielle dans la PKRAD**

### **1.1 Épidémiologie de l'hypertension artérielle dans la PKRAD**

#### **1.1.1 Historique**

La prévalence élevée de l'hypertension artérielle dans la PKRAD a été constatée dès le début du XX<sup>ème</sup> siècle. En 1916, Braasch a rapporté que 72% des patients atteints de PKRAD étaient hypertendus. Des chiffres similaires ont été retrouvés durant les décennies suivantes dans plusieurs études prospectives et rétrospectives réalisées par différentes équipes qui ont estimé la prévalence de l'hypertension artérielle dans la PKRAD entre 40 et 75% (16). Néanmoins, les premières études de prévalence de l'hypertension artérielle dans la PKRAD n'évaluaient pas systématiquement la fonction rénale et, malgré des tentatives de comparaison avec d'autres néphropathies, il n'était pas possible de savoir si cette hypertension artérielle était consécutive à l'insuffisance rénale, ou si elle survenait avant cette dernière.



### 1.1.2 Épidémiologie de l'hypertension artérielle chez l'adulte atteint de PKRAD

Hansson et al. ont étudié l'incidence de l'hypertension chez 59 patients atteints de PKRAD et hospitalisés. L'hypertension artérielle, définie alors comme une pression artérielle au repos supérieure ou égale à 160/100 mmHg, était retrouvée chez 82% des patients. Dans cette étude, l'incidence de l'hypertension artérielle était de 75% parmi les patients ayant des créatininémies normales, indiquant que l'augmentation de la pression artérielle précédait habituellement l'altération de la fonction rénale (17).

De façon similaire, dans une étude comportant 94 patients atteints de PKRAD, les patients ayant une PKRAD et une fonction rénale normale étaient plus fréquemment hypertendus que ne l'étaient les patients atteints d'autres maladies rénales et ayant un débit de filtration glomérulaire similaire. Dans cette étude, 61,5% des patients atteints de PKRAD qui avaient une créatininémie normale avaient une pression artérielle diastolique supérieure à 95 mmHg tandis que ce chiffre n'était que de 33% chez ceux qui avaient des néphropathies tubulo-interstitielles, et de 30% chez ceux atteints de glomérulonéphrites chroniques (18). Milutinovic et al. ont rapporté une incidence de 33% d'hypertension artérielle (définie comme une pression artérielle supérieure à 150/90 mmHg) chez 65 patients atteints de PKRAD ayant des clairances de la créatinine supérieures ou égales à 90 mL/min. Dans cette étude, l'hypertension était retrouvée chez 29% des patients atteints de PKRAD âgés de moins de 30 ans (19).

Les études plus récentes, réalisées sur des cohortes plus grandes et avec une meilleure analyse selon la fonction rénale ont permis de confirmer les chiffres retrouvés initialement.

Dans une analyse prospective de 164 patients atteints de PKRAD non insuffisants rénaux et de 250 membres de leurs familles non atteints par la maladie, Gabow et al. ont retrouvé une prévalence d'hypertension artérielle de 62% chez les sujets atteints. A l'inverse, la prévalence de l'hypertension artérielle n'était que de 21% chez les membres de la famille non atteints par la maladie (20). Dans une autre étude prospective de 147 patients atteints de PKRAD avec des clairances de la créatinine supérieures à 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Gabow et al. ont démontré que 52% des patients avaient une pression artérielle supérieure à 150/90 mmHg. Dans cette étude, l'âge moyen au diagnostic de l'hypertension artérielle était de 29 ans, un âge bien plus précoce que chez les sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle dans la population générale (21).

Dans la cohorte CRISP (constituée dans les années 2000 afin de préciser plusieurs aspects radiologiques des kystes dans la PKRAD), 241 sujets atteints de PKRAD, d'âge compris entre 15 et 45 ans et ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 70 mL/min) ont été inclus. Soixante et un pourcents d'entre eux étaient hypertendus, avec un âge moyen de 36 ans. Les hommes étaient plus fréquemment hypertendus que les femmes. De plus, l'hypertension artérielle survenait plus précocement et plus fréquemment chez les patients porteurs d'une mutation sur *PKD1* que chez ceux porteurs d'une mutation sur *PKD2* (12,22).

Dans une autre étude récente de cohorte menée par la fondation américaine de la PKRAD, et ayant pour objectif d'évaluer la qualité de vie des patients atteints par la maladie, 81% des 152 patients inclus étaient hypertendus (fonction rénale de tous niveaux sauf dialyse). L'âge au diagnostic de l'hypertension artérielle était de 34,5 ans (23). Enfin, dans une cohorte Européenne évaluant l'efficacité des inhibiteurs de mTOR dans la progression de la maladie rénale chez des patients atteints de PKRAD, âgés de 15 à 40 ans et ayant une clearance de la créatinine > 70 mL/min, la prévalence de l'hypertension artérielle était de 68% (24).

La présence d'une hypertension artérielle chez un parent atteint est associée à une augmentation de la fréquence et à un âge de survenue plus précoce de l'hypertension dans la descendance (25).

### **1.1.3 Épidémiologie de l'hypertension artérielle chez l'enfant atteint de PKRAD**

L'hypertension artérielle dans la PKRAD n'est pas limitée aux adultes. Dans un travail portant sur 154 enfants (âge inférieur à 18 ans), issus de 83 familles avec une PKRAD, Sedman et al. ont rapporté que 22% des enfants atteints par la PKRAD étaient hypertendus lors du diagnostic de PKRAD comparé à 5% des enfants non atteints de PKRAD mais issus de ces 83 familles (26). Les données issues de grands registres indiquent que les chiffres de pression artérielle sont plus élevés en moyenne de 4 à 6 mmHg chez les enfants atteints de PKRAD comparativement à des enfants non atteints de PKRAD appariés pour l'âge et le sexe. Dix à 20% ont une hypertension artérielle ou des chiffres de pression artérielle supérieurs au 95<sup>ème</sup> percentile (pour l'âge et le sexe) lorsqu'ils sont mesurés lors d'une consultation médicale (27). Dans une cohorte américaine récente (2011) de 180 enfants âgés de 4 à 18 ans, l'hypertension artérielle a été retrouvée de façon encore plus fréquente, à 38% (28).

#### 1.1.4 Apport diagnostique de la MAPA

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) permet de diagnostiquer une hypertension artérielle qui ne l'a pas été lors d'une mesure classique en consultation. Il s'agit de l'hypertension artérielle masquée (29). La MAPA a été utilisée dans quelques études sur la PKRAD, principalement pour rechercher des anomalies de régulation de la pression artérielle sur le nyctémère. Ces études apportent aussi des renseignements intéressants sur l'épidémiologie de l'hypertension artérielle dans la PKRAD.

Dans un travail réalisé en Allemagne sur des patients de moins de 25 ans, atteints de PKRAD, normotendus en consultation, il n'a pas été mis en évidence de différence de pression artérielle des 24 heures chez les enfants de moins de 15 ans comparés à des sujets sains appariés (n=12 dans chaque groupe). En revanche, la pression artérielle diurne et nocturne des jeunes adultes (âge compris entre 15 et 25 ans) était significativement plus élevée chez les sujets atteints de PKRAD que chez les sujets sains appariés (n=12 dans chaque groupe), même si la plupart des valeurs restaient dans les normes (30). Une autre équipe a rapporté que l'utilisation de la MAPA permettait de porter le diagnostic d'hypertension artérielle chez 34% des enfants et adolescents atteints de PKRAD, tandis que seulement 13% avaient une pression artérielle systolique ou diastolique supérieure au 95<sup>ème</sup> percentile en consultation (31).

Dans un travail monocentrique réalisé au Portugal, la réalisation d'une MAPA chez 36 patients atteints de PKRAD, âgés de 21 à 30 ans, avec une fonction rénale normale (DFG > 90 mL/min), et ayant des chiffres de pression artérielle inférieurs à 140/90 mmHg en consultation, a permis de poser un diagnostic d'hypertension artérielle masquée chez 6 patients sur 36 (17%) et chez 1 sujet contrôle sur 25 (4%). De plus, même après exclusion des sujets diagnostiqués comme ayant une hypertension artérielle masquée, les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne des 24 heures étaient significativement plus élevées chez les patients atteints de PKRAD que chez les sujets contrôles, sans atteindre néanmoins le seuil nécessaire pour pouvoir porter le diagnostic d'hypertension artérielle (32).

## **1.2 Relations entre hypertension artérielle, volume rénal et progression de l'insuffisance rénale**

L'association entre la sévérité de la maladie rénale et l'hypertension est une caractéristique de la PKRAD. Les patients atteints de PKRAD hypertendus avec une fonction rénale normale ont des volumes rénaux plus grands comparés aux hommes et femmes atteints de PKRAD normotendus appariés sur l'âge, une augmentation plus rapide du volume rénal, une protéinurie plus importante, et une diminution du flux sanguin rénal (22, 33-36).

Chez les patients atteints de PKRAD hypertendus, le flux sanguin rénal diminue parallèlement à l'augmentation du volume rénal. De plus, la diminution du flux sanguin rénal précède la diminution du débit de filtration glomérulaire, et prédit la progression de la maladie rénale (37).

L'hypertension artérielle est donc identifiée comme un des facteurs majeurs contribuant à la dégradation de la fonction rénale dans la PKRAD (38).

Cette relation semble exister dès les premiers stades de la maladie. En effet, les enfants atteints de PKRAD hypertendus ou avec une pression artérielle élevée ont des reins de plus grand volume, plus de kystes, et une vitesse d'augmentation du volume rénal plus important que les enfants atteints de PKRAD normotendus appariés pour l'âge (27,39).

De plus, chez les enfants normotendus, il existe une corrélation significative entre le volume des reins et les pressions artérielles systolique et diastolique, de façon encore plus marquée que ce qui est observé chez les adultes atteints de PKRAD (39).

Ces observations ont été confirmées en utilisant la MAPA chez 58 enfants atteints de PKRAD chez qui le volume des reins est corrélé avec la pression artérielle systolique diurne et les pressions artérielles systolique et diastolique nocturnes (31).

*Ainsi, l'hypertension artérielle est fréquente chez les patients atteints de PKRAD : de 20% chez l'enfant à 60% à l'âge adulte en moyenne. Elle survient précocement, même en l'absence d'altération de la fonction rénale et sa fréquence augmente avec l'âge. Elle est plus fréquente et survient plus précocement chez les sujets masculins, les patients atteints d'une mutation de PKDI et chez ceux dont les parents étaient hypertendus. L'utilisation de la MAPA permet de dépister une hypertension artérielle masquée chez environ 20% des sujets normotendus mais son intérêt diagnostique et pronostic reste à démontrer dans la PKRAD. Même en l'absence d'hypertension artérielle, les chiffres de pression artérielle sont plus élevés dans la PKRAD que dans la population générale. Enfin, les patients atteints de PKRAD hypertendus ont des volumes rénaux plus importants que les patients normotendus et l'hypertension artérielle est un facteur contribuant à la dégradation de la fonction rénale.*

## 1.3 Mécanismes responsables de l'hypertension artérielle dans la PKRAD

### 1.3.1 Historique

En 1929, Riter et Baehr ont proposé une relation entre les anomalies structurales vasculaires et l'hypertension artérielle dans la PKRAD grâce à l'analyse comparative de pièces de néphrectomie issues de patients atteints de PKRAD et de sujets contrôles. Les reins issus des sujets contrôles avaient un grand nombre d'artéioles avec une bonne définition des vaisseaux les plus fins, particulièrement dans le cortex. En revanche, dans les reins polykystiques, il était noté une atténuation marquée de l'arbre vasculaire rénal et un étirement des artéioles interlobaires et interlobulaires. Les analyses microscopiques mettaient en évidence une atrophie tubulaire entre les kystes et des glomérules totalement hyalinisés, suggérant que l'ischémie vasculaire rénale ainsi que les compressions tubulaires locales jouaient un rôle important dans l'insuffisance rénale de la PKRAD (40). La compression des artéioles rénales par les kystes fut également observée sur des angiographies rénales réalisées chez des patients atteints de PKRAD (41).

Afin de préciser les changements histologiques précoces et tardifs dans les reins polykystiques, Zeier et al. ont comparé l'histologie rénale de 12 patients atteints de PKRAD « sans insuffisance rénale avancée » (créatininémie < 350 µmol/L) (néphrectomies réalisées pour différentes raisons : lithiases, infections, hémorragies) et de 50 patients atteints de PKRAD ayant une insuffisance rénale terminale. Une sclérose avancée des vaisseaux pré-glomérulaires, une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire étaient observées même chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Des lésions vasculaires et interstitielles plus sévères étaient détectées chez les patients ayant une maladie plus avancée. Néanmoins, l'insuffisance rénale survenant tardivement dans la PKRAD, le seuil de 350 µmol/L de créatinine plasmatique utilisé dans cette étude pour constituer les 2 groupes est discutable et ne permet probablement pas de différencier réellement les lésions précoces des lésions tardives. Selon les auteurs, un renseignement intéressant apporté par cette étude est que l'atteinte glomérulaire prédominante était la sclérose globale qui est un marqueur histologique d'ischémie glomérulaire, tandis que la sclérose glomérulaire segmentaire, qui est plus typique des lésions d'hyperperfusion, était absente. Cette sclérose globale pourrait être expliquée par les zones d'ischémie locale résultant de la compression par les kystes (42-44).

Gabow et al. ont mis en évidence que les patients hypertendus atteints de PKRAD avaient un volume rénal significativement plus grand comparé aux sujets normotendus atteints de PKRAD appariés. Bien que cette étude ne permette pas d'établir de relation de causalité entre croissance des kystes et hypertension artérielle, les auteurs concluent que ce sont les kystes qui sont responsables de l'hypertension artérielle (« *The mechanism(s) by which renal cysts may initiate hypertension at an early stage of ADPKD is in need of further study* ») (21). Une relation, et une conclusion, similaires entre l'hypertension artérielle et le nombre de kystes étaient également retrouvées chez les enfants atteints de PKRAD (45).

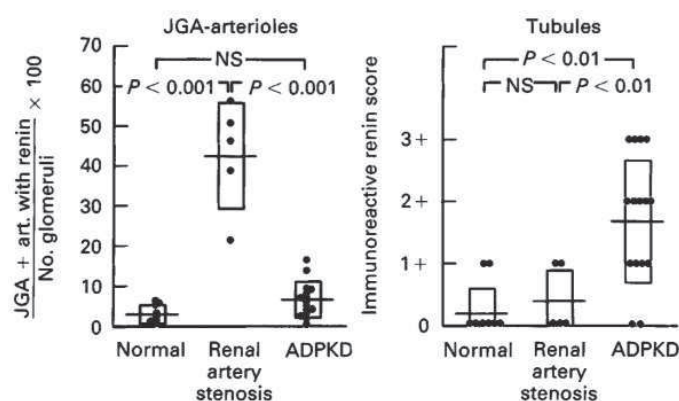
Enfin des auteurs ont rapporté une amélioration de la pression artérielle suite à une aspiration kystique percutanée ou chirurgicale réalisée pour douleurs réfractaires. Ces études soutiennent le rôle de la compression kystique dans le développement de l'hypertension artérielle dans la PKRAD. Néanmoins on ne peut exclure une participation nociceptive à la genèse de cette hypertension artérielle (46,47).

*Ainsi, les études précédemment citées ont conduit à une relation entre les anomalies de structure rénale et l'hypertension artérielle dans la PKRAD avec des signes d'ischémie glomérulaire à l'histologie. Ces résultats ont conduit les investigateurs à tester les différents mécanismes potentiellement impliqués dans cette réponse rénale à l'ischémie : activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, perturbation des transports tubulaires du sodium.*

### 1.3.2 Rôle du SRAA

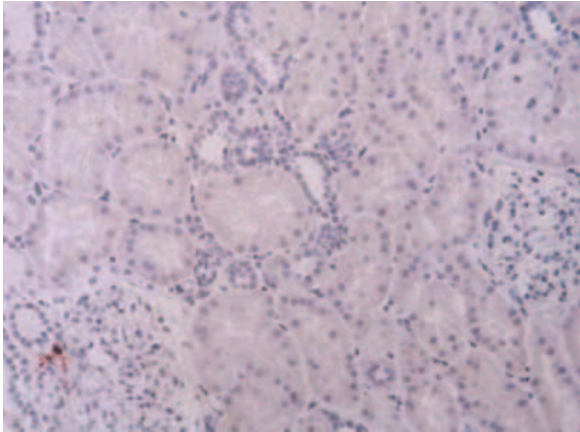
#### 1.3.2.1 Le rôle du SRAA : preuves histologiques

Afin de mettre en évidence une éventuelle activation du SRAA dans la PKRAD, les premières études ont utilisé des marquages immunohistochimiques de la rénine dans les tissus rénaux de néphrectomies et de cas autopsiques de patients atteints de PKRAD. Graham et al. ont tout d'abord mis en évidence une augmentation du nombre de granules de rénine dans les appareils juxtaglomérulaires, suggérant une stimulation chronique du SRAA. De plus, des cellules contenant de la rénine étaient également retrouvées en quantité importante, et de façon inhabituelle, le long des artérioles et dans les parois des kystes (48). Dans un autre travail utilisant des tissus issus de biopsies rénales, le marquage immunohistochimique a confirmé la présence de rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire, les artérioles, et dans le tissu conjonctif entourant les kystes. Néanmoins, en comparant le marquage vasculaire avec des biopsies rénales de sténose de l'artère rénale, il apparaît que le marquage est moins important dans la PKRAD que dans la sténose de l'artère rénale. En revanche, le marquage de la rénine tubulaire était plus intense dans les reins polykystiques que dans des reins normaux ou issus de sténose de l'artère rénale (Figures 6 à 9). Enfin, les concentrations de rénine étaient augmentées dans le fluide kystique comparativement aux concentrations dans des kystes rénaux simples. La mise en évidence d'ARN messager de la rénine dans l'épithélium tubulokystique confirme que la rénine est sécrétée par l'épithélium kystique. Ce résultat suggère que l'expression anormal du SRAA pourrait contribuer à la croissance des kystes (49).

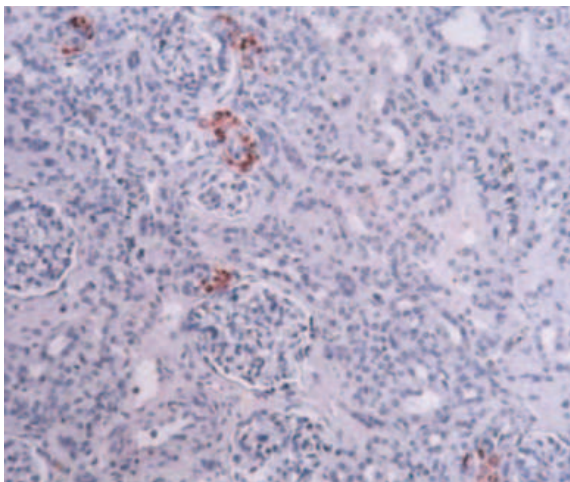


*Figure 6 : Intensité de l'immunomarquage de la rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire (JGA), les artérioles et les tubules. D'après Torres et al (49).*

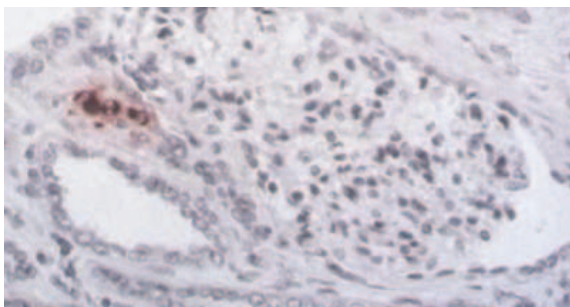




*Figure 7 : Immunomarquage de la rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire d'un **rein normal**. D'après Torres et al (49).*



*Figure 8 : Immunomarquage de la rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire d'un **rein avec un sténose de l'artère rénale**. D'après Torres et al (49).*



*Figure 9 : Immunomarquage de la rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire d'un **rein de PKRAD**. D'après Torres et al (49).*

### **1.3.2.2 Le rôle du SRAA : preuves cliniques**

Les études cliniques cherchant à préciser le rôle du SRAA dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle dans la PKRAD ont débuté à la fin des années 1970.

Toutes n'ont pas mis en évidence de façon claire une hyperactivation du SRAA et certaines hypothèses physiopathologiques, parfois contradictoires d'une étude à l'autre, ont été avancées pour expliquer les résultats discordants.

#### **1.3.2.2.1 Mesure de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone à l'état basal**

Un premier travail étudiant 7 patients atteints de PKRAD, hypertendus et sans insuffisance rénale a rapporté que les volumes plasmatiques (mesurés par le  $^{54}\text{Cr}$ ) étaient élevés, témoignant d'une rétention hydrosodée. Cette rétention sodée était également suggérée par la baisse significative de pression artérielle après restriction sodée, ce qui tendait à exclure d'autres facteurs prédominant dans la genèse de cette hypertension artérielle. De plus, l'activité rénine plasmatique qui aurait dû être diminuée en cas de rétention sodée non rénine dépendante était normale chez 3 patients sur 7, basse chez 2 patients sur 7, et élevée chez 2 patients sur 7. Ainsi, les auteurs concluaient que, avec la réserve d'un petit échantillon et en l'absence de mesure fiable des apports sodés, l'activité rénine plasmatique semblait être augmentée ou anormalement normale chez les patients atteints de PKRAD (50).

Valvo et al. ont étudié 12 patients atteints de PKRAD normotendus et 20 patients atteints de PKRAD hypertendus. Aucune différence dans l'activité rénine plasmatique n'était mise en évidence entre les 2 groupes alors que les volumes plasmatiques étaient significativement plus importants chez les hypertendus. Les auteurs ont conclu que c'est l'expansion du volume plasmatique, et non l'activation du SRAA, qui est importante dans le développement de l'hypertension artérielle dans la PKRAD. Cependant, dans ce cas, les taux de rénine plasmatiques n'auraient pas dû être normaux mais plutôt diminués, secondairement aux volumes sanguins augmentés (51).

Bell et Torres n'ont pas mis non plus en évidence de différence d'activité rénine plasmatique et de concentration d'aldostérone plasmatique, à l'état basal, entre des patients atteints de PKRAD hypertendus et des patients atteints de PKRAD normotendus (52) ou des patients contrôles normotendus (53).

### **1.3.2.2.2 Mesure de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone après stimulation ou freination du SRAA**

Afin de mettre en évidence d'éventuelles différences, les auteurs ont tenté de stimuler la production de rénine en étudiant les réponses de l'activité rénine plasmatique à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou à une variation des apports sodés.

Bell et al. ont étudié 9 patients atteints de PKRAD hypertendus et 7 patients atteints de PKRAD normotendus avec une fonction rénale normale. Les réponses hémodynamiques à l'IEC captopril étaient étudiées pendant des régimes pauvres (20 mmol/jour) et riches (300 mmol/jour) en sodium. Sous captopril, l'activité rénine plasmatique a augmenté plus fortement chez les patients hypertendus que chez les patients normotendus pendant les régimes pauvres et riches en sodium. Cela suggère une sécrétion accrue de rénine à l'état basal chez les patients hypertendus. De plus, les concentrations de peptide natriurétique atrial (ANP) ont plus augmenté chez les patients hypertendus quand ils passaient d'un régime pauvre à un régime riche en sodium, comparativement aux patients normotendus. Sous régime riche en sodium une augmentation plus importante du débit cardiaque chez les patients hypertendus survenait également. Le fait que le débit cardiaque et les taux d'ANP plasmatiques augmentent plus, malgré des volumes plasmatiques similaires, pendant un régime riche en sodium chez les PKRAD hypertendus suggère une vasoconstriction périphérique plus importante en réponse à l'angiotensine II chez les hypertendus (52).

Une autre étude comparant des sujets atteints de PKRAD hypertendus à des sujets contrôles normotendus a retrouvé des résultats comparables. En effet les patients PKRAD hypertendus avaient des résistances vasculaires rénales plus élevées avec des flux sanguin rénaux plus bas que les sujets contrôles normotendus. L'administration d'un IEC entraînait une augmentation significative du flux sanguin rénal et une diminution significative de pression artérielle moyenne (PAM), des résistances vasculaires rénales et de la fraction de filtration chez les patients PKRAD hypertendus. En revanche, aucune différence n'était notée entre les sujets contrôles normotendus et les patients PKRAD hypertendus en ce qui concerne l'activité rénine plasmatique, les taux d'aldostérone plasmatique, le facteur atrial natriurétique. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que le SRAA joue un rôle central dans les altérations de l'hémodynamique rénale associées au développement d'une hypertension artérielle dans la PKRAD (53).

De façon similaire, Watson et al. ont retrouvé une diminution plus importante, avec un IEC (10 mg de lisinopril) des résistances vasculaires rénales, de la fraction de filtration et de la pression artérielle chez les patients atteints de PKRAD hypertendus que chez les membres de leur famille non PKRAD non hypertendus (54).

Cependant les groupes contrôles de ces études n'étaient pas appariés pour la pression artérielle ou la fonction rénale puisque les sujets contrôles étaient des sujets sains ou des patients atteints de PKRAD normotendus. Or, sachant qu'une augmentation de la pression artérielle ou des volumes extracellulaires devrait inhiber le SRAA il a été suggéré que les patients devaient être comparés avec des individus atteints d'hypertension artérielle et appariés sur la pression artérielle (36).

Anderson et al. ont comparé l'effet sur la pression artérielle de l'administration d'un antagoniste de l'angiotensine II (la saralazine) chez des patients hypertendus avec une PKRAD et chez des patients ayant une sténose de l'artère rénale (SAR) unilatérale et ayant une PAM, un âge et une fonction rénale similaires. Les patients ayant une SAR unilatérale avaient des activités rénine plasmatique et des concentrations d'aldostérone plus élevées que les patients atteints de PKRAD. De plus, une diminution significative de la PAM durant l'administration de saralazine était notée uniquement chez les patients ayant une SAR unilatérale. Les auteurs concluent que le SRAA ne joue pas un rôle dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez les PKRAD (55).

Cependant, ce travail est critiqué par certains auteurs selon qui la PKRAD étant une pathologie bilatérale, la comparaison avec une SAR bilatérale plutôt qu'avec une SAR unilatérale serait plus appropriée (36).

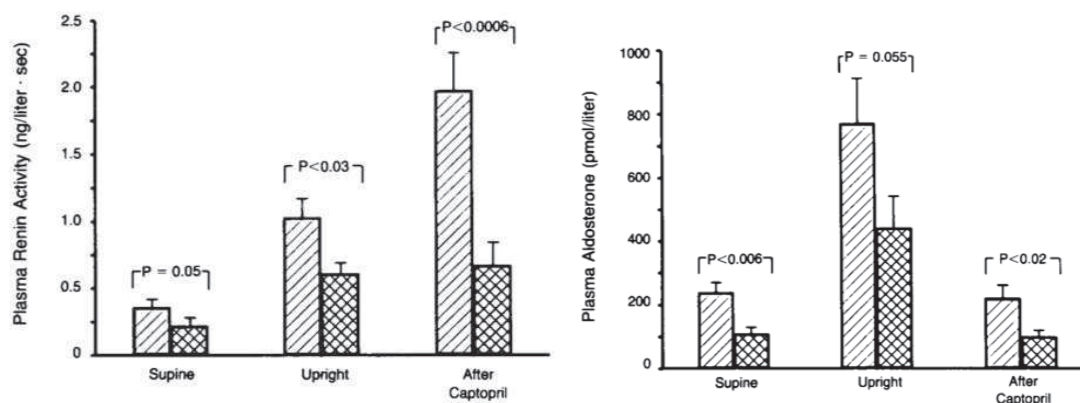
Ainsi, dans le modèle « deux reins/un clip » d'hypertension artérielle rénovasculaire (SAR unilatérale), la pression artérielle diminue pendant l'inhibition de l'angiotensine II, tandis que dans le modèle d'hypertension artérielle « un rein/un clip » (qui équivaut à une SAR bilatérale), aucun changement de PAM n'est observé après l'inhibition de l'angiotensine II. Cependant, une baisse importante de pression artérielle est mise en évidence quand l'inhibiteur de l'angiotensine II est administré après une déplétion en sodium.

Dans la SAR unilatérale, la réabsorption tubulaire de sodium est augmentée dans le rein atteint, mais une natriurèse de pression survient dans le rein controlatéral si bien qu'un niveau élevé d'activité rénine plasmatique persiste. Cependant, dans la SAR bilatérale, ou dans

l'ischémie rénale bilatérale comme elle survient probablement dans la PKRAD, la réabsorption tubulaire de sodium est augmentée dans les 2 reins avec pour conséquence des activités rénine plasmatique dans les valeurs normales (56,57).

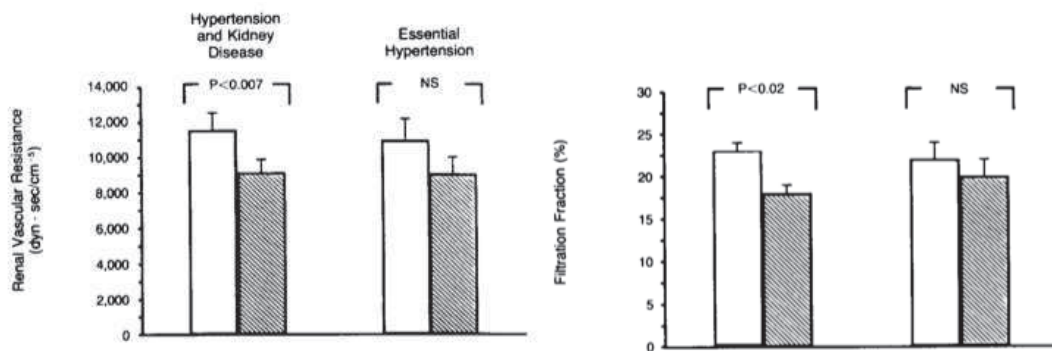
L'équipe de Chapman a donc considéré que les patients PKRAD hypertendus devaient être comparés à des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle afin de pouvoir étudier l'implication du SRAA. Cette étude, publiée en 1990 dans le New England Journal Of Medicine, reste la référence dans le domaine (36).

Chapman et al. ont comparé des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et des patients atteints de PKRAD hypertendus qui étaient similaires sur l'âge, le genre, la surface corporelle, l'excrétion de sodium, la fonction rénale, et la PAM. Les patients atteints de PKRAD avaient des activités rénine plasmatique plus élevées en position couchée et debout, ainsi que 1h après l'administration de captopril, comparativement aux sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle. Les résultats étaient identiques concernant les concentrations d'aldostérone plasmatique (Figure 10).



*Figure 10 : Moyennes ( $\pm$  écart type) de l'activité rénine plasmatique et des concentrations d'aldostérone plasmatique chez 14 patients hypertendus atteints de PKRAD (barres claires) et 9 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle (barres foncées). D'après Chapman et al (36)*

De plus, après 6 semaines de traitement par IEC (enalapril), le flux sanguin rénal a augmenté significativement et les résistances vasculaires rénales ainsi que la fraction de filtration ont diminué significativement chez les patients atteints de PKRAD hypertendus mais pas chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle (Figure 11).



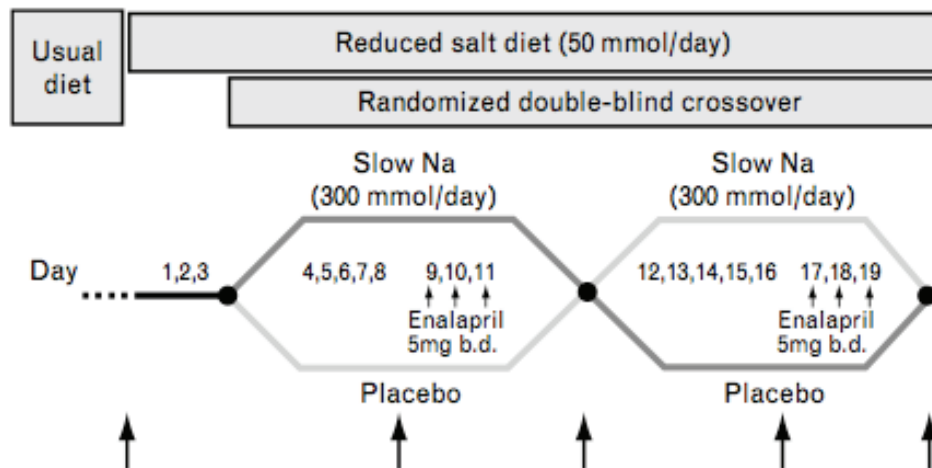
*Figure 11* : Moyennes ( $\pm$  écart type) des résistances vasculaires rénales et des fraction de filtration avant (barres claires) et après (barres sombres) 6 semaines de traitement par IEC (Enalapril), chez 13 patients atteints de PKRAD hypertendus et chez 9 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle. D'après Chapman et al (36).

Cette étude montre que le SRAA est stimulé significativement plus chez les patients hypertendus avec PKRAD que chez des patients comparables atteints d'hypertension artérielle essentielle (36).

Chapman et al. ont également rapporté 8 épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez 5 patients atteints de PKRAD avec atteinte rénale sévère durant un traitement par IEC ou dans des circonstances de déplétion sodée durant un traitement par IEC. La détérioration aiguë était réversible chez tous les patients après arrêt de l'IEC, plaidant, selon les auteurs, pour une similarité entre la PKRAD et la SAR bilatérale, où l'IRA réversible a été décrite avec l'utilisation d'IEC (58,59).

Plus récemment, et bien après l'étude de Chapman concluant à l'activation du SRAA dans l'hypertension artérielle de la PKRAD, l'équipe de Doultou et al. a cherché à préciser ces résultats en éliminant tout biais possible (60). En effet, selon les auteurs, l'interprétation des premiers travaux est rendue délicate par la présence des biais évoqués plus haut (erreurs d'appariement sur la pression artérielle ou la fonction rénale). Cependant, bien que les patients et les contrôles de l'étude de Chapman aient été appariés sur la pression artérielle, les apports sodés n'ont pas été contrôlés. Or, le sodium est un déterminant majeur de l'activité du SRAA.

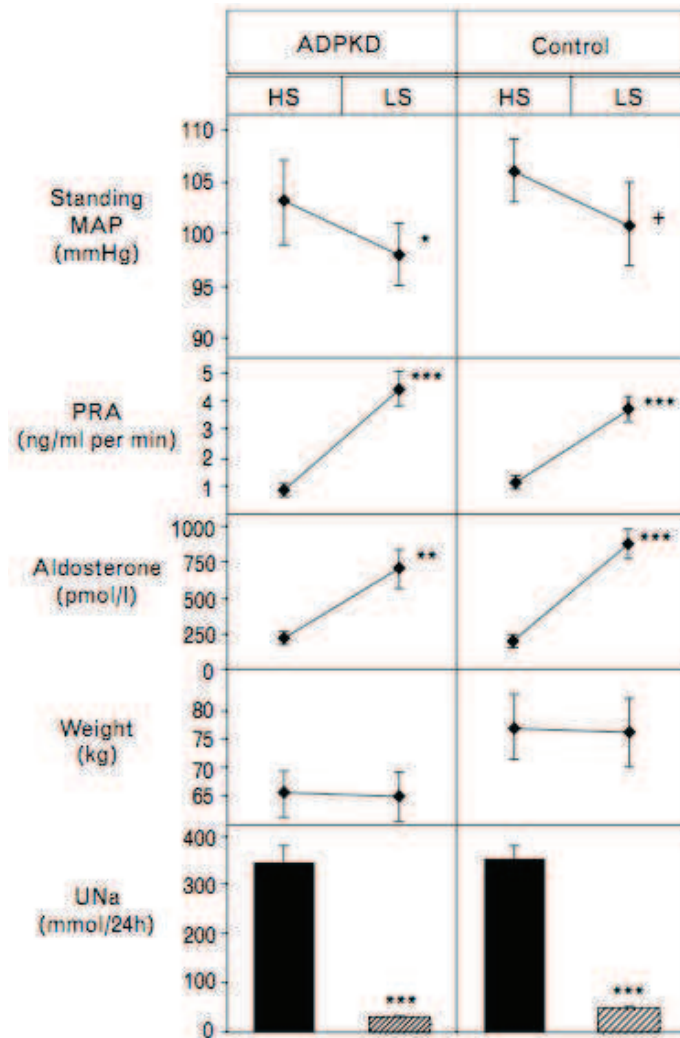
Dans cette étude randomisée, en crossover, en double aveugle, contre placebo, Doultou et al. ont étudié les acteurs du SRAA dans certaines conditions d'apports sodés et en présence d'IEC chez un petit nombre de patients atteints de PKRAD hypertendus (n=11) et chez 8 sujets contrôles atteint d'hypertension artérielle essentielle (Figure 12).



*Figure 12 : Protocole de l'étude. Les petites flèches représentent l'administration d'enalapril 5 mg, 2 fois par jour. Les grandes flèches représentent les mesures de pression artérielle, d'activité rénine plasmatique, d'aldostérone, de peptide atrial natriurétique, d'électrolytes plasmatiques, de créatinine, de poids. Tous les participants ont gardé leurs urines des 24 heures pendant les 19 jours. D'après Doultou et al (60)*

En plaçant les sujets sous un régime pauvre en sodium et en leur administrant un IEC les auteurs tentent de stimuler au maximum le SRAA afin de mettre en évidence une éventuelle différence entre les patients atteints de PKRAD et les sujets contrôles.

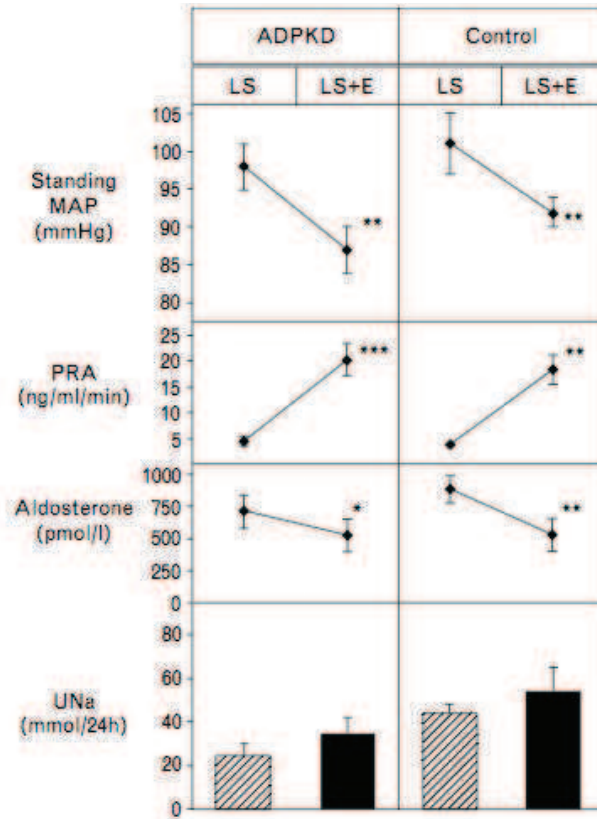
Les valeurs de base de PAM, d'activité rénine plasmatique et d'aldostérone sont similaires dans les 2 groupes. Le passage d'un régime riche en sodium (=Slow Na 300 mmol/L day) à un régime pauvre en sodium (= placebo) ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes (PKRAD et contrôles) (Figure 13).



*Figure 13*: Variations des pressions artérielles moyennes (MAP), des activités rénine plasmatique (PRA), des concentrations plasmatiques d'aldostérone, du poids et de la natriurèse des 24 heures (UNa), lors du passage d'un régime riche en sodium (350 mmol/jour, HS) à un régime pauvre en sodium (50 mmol/jour, LS), chez 11 patients atteints de PKRAD et 8 sujets contrôles (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ). D'après Doultou et al (60).



De même, après ajout d'IEC dans les 2 groupes, les paramètres évoluent de la même manière, sans différence significative entre les 2 groupes.



*Figure 14*: Variations des pressions artérielles moyennes (MAP), des activités rénine plasmatique (PRA), des concentrations plasmatiques d'aldostérone, et de la natriurèse des 24 heures (UNa), après administration d'enalapril (E) (5 mg, 2 fois par jour pendant 3 jours) pendant un régime pauvre en sodium (LS) chez 11 patients atteints de PKRAD et 8 sujets contrôles (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ). D'après Douulton et al (60).

Ainsi, dans cette étude récente, les variations de pression artérielle et de réponse du SRAA après une diminution des apports sodés et après l'administration d'IEC ne sont pas différentes entre les 2 groupes. Les auteurs concluent que l'activation du SRAA n'est pas plus importante chez les patients atteints de PKRAD hypertendus que chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle (60).

### 1.3.2.2.3 Mesures chez des patients normotendus

Afin d'étudier les anomalies hémodynamiques précoces, Harrap et al. ont étudié de jeunes patients atteints de PKRAD normotendus (âge moyen = 24 ans) avec une fonction rénale normale et les ont comparés à des membres de leur famille non atteints de PKRAD. L'activité rénine plasmatique et les concentrations plasmatiques d'aldostérone étaient significativement plus élevées chez les patients atteints de PKRAD comparés aux membres de leur famille non atteint. Cette étude a montré que la stimulation du SRAA débute à un âge jeune et précède l'hypertension artérielle et les manifestations cliniques majeures de la PKRAD (61).

De façon similaire, Barrett et al. ont étudié 21 patients atteints de PKRAD normotendus avec des clairances de la créatinine supérieures à  $70 \text{ mL/min/1,73m}^2$  et 12 contrôles non atteints issus des mêmes familles. Ils ont montré que durant une prise élevée et prolongée de sodium, l'activité rénine plasmatique chez les patients atteints de PKRAD tend à être plus élevée que dans le groupe contrôle (62).

*Ainsi, malgré des résultats contradictoires, il est admis que le SRAA joue un rôle majeur dans l'hypertension artérielle associée à la PKRAD. Néanmoins, d'autres facteurs pourraient être impliqués.*

### 1.3.3 Rôle des fonctions tubulaires (transport du sodium)

Plusieurs études ont étudié le transport tubulaire du sodium des patients atteints de PKRAD. De façon similaire à la SAR bilatérale, l'excrétion sodée ne devrait pas augmenter de façon appropriée en réponse à une expansion du volume plasmatique chez les patients PKRAD, car l'atteinte rénale est bilatérale. De plus, l'activité augmentée de l'angiotensine II et de l'aldostérone devrait stimuler la réabsorption tubulaire proximal et distale respectivement. A l'opposé, le dysfonctionnement des cellules tubulaires engendré par le développement des kystes pourrait diminuer le transport tubulaire du sodium, rendant difficile l'interprétation de l'excrétion sodée chez les patients atteints de PKRAD.

Ainsi, la natriurèse après expansion volumique aigüe a été retrouvée diminuée, normale et augmentée chez les patients atteints de PKRAD (63-65).

D'Angelo et al. ont rapporté que la capacité maximale de concentration des urines après privation en eau est diminuée chez les sujets atteints de PKRAD comparativement aux sujets sains, même avec un DFG normal. Chez les patients atteints de PKRAD normotendus avec DFG normal l'expansion volumique n'est pas suivi d'un effet natriurétique aussi important que chez les sujets contrôles (63).

À l'inverse, Danielsen et al. ont rapporté une excrétion urinaire de sodium augmentée de base chez les patients atteints de PKRAD comparés aux sujets sains et une natriurèse exagérée en réponse à l'expansion volumique chez les patients atteints de PKRAD normo- et hypertendus. Cependant, l'augmentation de l'excrétion sodée de base dans cette étude suggère une augmentation de la consommation de sodium, un déterminant connu de l'augmentation de la natriurèse avec l'expansion volumique (64).

Dans une étude par Sorensen et al., les concentrations plasmatiques d'ANP étaient retrouvées plus élevées chez les patients atteints de PKRAD ayant une fonction rénale diminuée, et cela était interprété comme un changement secondaire pour compenser une diminution de la capacité rénale d'éliminer le sodium avec un déclin du DFG et une expansion des volumes liquidiens extracellulaires (65).

De plus, une relation altérée entre pression artérielle et excrétion urinaire de sodium a été retrouvée chez les patients atteints de PKRAD. Dans une étude s'intéressant à la réponse natriurétique à l'expansion volumique, la relation pression-natriurèse était significativement décalée vers la droite chez les patients atteints de PKRAD hypertendus suggérant que la

balance sodée était maintenu au prix d'une pression artérielle plus élevée. Dans cette étude, l'activité rénine plasmatique n'était pas diminuée en réponse à l'expansion volumique, montrant la stimulation relative du SRAA (66).

### 1.3.4 Rôle du système nerveux sympathique

Les études ayant évalué le système nerveux sympathique (SNS) dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle dans la PKRAD ont retrouvé des résultats contradictoires.

Bell et al. ont rapporté que les concentrations plasmatiques de noradrénaline n'étaient pas significativement différentes entre les patients atteints de PKRAD normotendus et les patients atteints de PKRAD hypertendus (52).

À l'inverse, Iversen et al. ont mis en évidence que l'activité du SNS était plus élevée chez les patients atteints de PKRAD hypertendus que chez des contrôles normaux. Cette augmentation de l'activité sympathique pourrait être secondaire à la stimulation du SRAA induite par l'expansion des kystes rénaux. En effet, il est bien établi que le SRAA est un stimulateur potentiel du système nerveux sympathique (67,68).

Dans une étude plus récente, Cerasola et al. ont exploré l'activité sympathique de 30 patients atteints de PKRAD hypertendus et de 50 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle qui étaient appariés pour le genre, l'indice de masse corporelle, l'ancienneté de l'hypertension artérielle et la pression artérielle. Les niveaux de catécholamines plasmatiques étaient plus élevées chez les patients atteints de PKRAD hypertendus sans insuffisance rénale que chez les patients atteints d'HTA essentielle, suggérant qu'une activité augmentée du SNS joue probablement un rôle dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle chez ces patients (69).

La dernière étude s'étant intéressée particulièrement au rôle du SNS dans la PKRAD date de 2001. Dans cette étude, l'activité nerveuse sympathique, l'activité rénine plasmatique, la fréquence cardiaque et la pression artérielle étaient mesurés chez des patients atteints de PKRAD avec une fonction rénale normale ou altérée, et chez des sujets sains. Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, l'activité nerveuse sympathique était plus élevée que chez les patients normotendus, tandis que les activités rénine plasmatique et la fréquence cardiaque ne différaient pas. Ainsi l'hyperactivité sympathique pourrait contribuer à la pathogénèse de l'hypertension dans la PKRAD (70).

### **1.3.5 Rôle de l'endothéline-1**

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide qui exerce de multiples effets biologiques : régulation du tonus vasculaire, excrétion rénale de l'eau et du sodium, croissance et prolifération cellulaire, accumulation de matrice extracellulaire. Sa production est augmentée dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance rénale chronique.

Les marquages immunohistochimiques à l'aide d'anticorps anti ET-1 sur l'épithélium kystique de pièces de néphrectomies issues de patients atteints de PKRAD permettent de mettre en évidence une augmentation de l'expression de l'ET-1 (71).

L'ET-1 est également retrouvée dans le fluide kystique (72).

Giusti et al. ont mis en évidence des concentrations plasmatiques d'ET-1 augmentées chez les patients atteints de PKRAD comparativement aux sujets sains et aux sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle (73).

Les causes et les conséquences de l'augmentation des concentrations d'ET-1 dans la PKRAD sont actuellement inconnues.

## 2. Les autres atteintes cardiovasculaires

### 2.1 Hypertrophie ventriculaire gauche

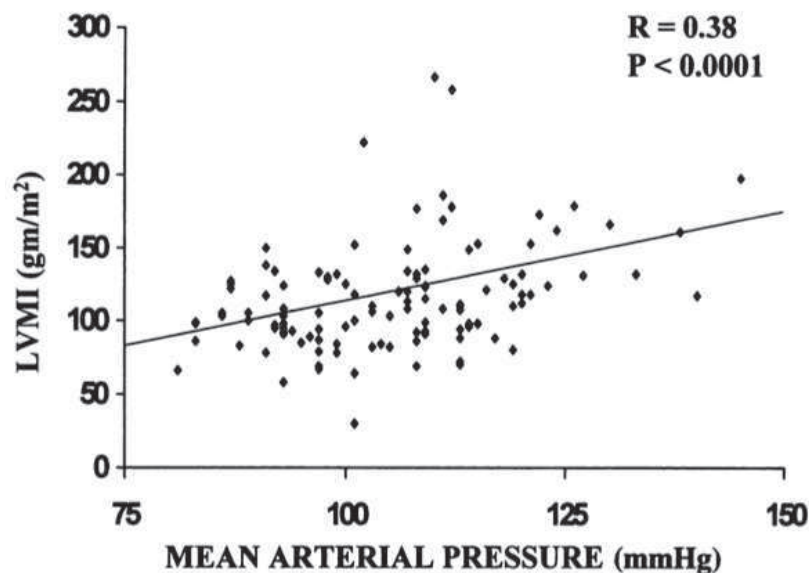
#### 2.1.1 Épidémiologie de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans la PKRAD

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) survient chez près de la moitié (48%) des adultes atteints de PKRAD hypertendus avec un âge moyen de 41 ans (74). L'HVG est un facteur de risque puissant de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. Ainsi, la fréquence augmentée d'HVG et son association connue avec l'augmentation des maladies coronariennes, de l'insuffisance cardiaque, des arythmies, et des morts subites a des implications importantes pour les patients atteints de PKRAD. De plus, une augmentation de l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) est associée à un mauvais pronostic rénal et global chez ces patients (75,76).

#### 2.1.2 Les mécanismes

##### 2.1.2.1 L'hypertension artérielle

L'augmentation de la pression artérielle est la cause principale d'HVG dans la population d'hypertendus de toutes causes. Ainsi, la fréquence élevée d'HVG dans la PKRAD peut-être consécutive à la prévalence élevée de l'hypertension artérielle et à sa survenue précoce chez ces patients (77). D'ailleurs, une corrélation significative entre pression artérielle et IMVG a été démontrée chez les enfants et chez les adultes atteints de PKRAD (30,74,78,79).

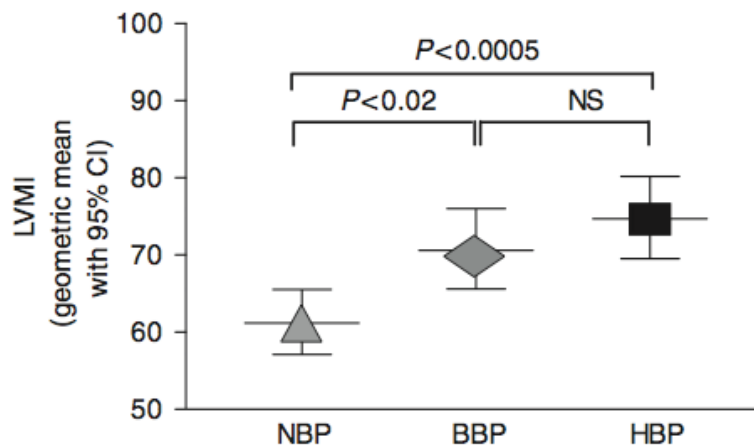


*Figure 15 : Relation entre la pression artérielle moyenne et l'indice de masse ventriculaire gauche (LVMI) chez des patients atteints de PKRAD. Une corrélation positive est mise en évidence. D'après Chapman et al (74).*

De plus, dans ce même travail, 23% des patients atteints de PKRAD normotendus avaient une HVG. D'autres travaux ont montré que les adultes et les enfants atteints de PKRAD normotendus avaient un IMVG augmenté comparé à des sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe (77,80,81).

Dans ces études l'IMVG restait significativement corrélé aux chiffres de pressions artérielles diastolique et systolique. Ainsi, il est possible que l'augmentation de la masse ventriculaire gauche soit consécutive à l'augmentation de la pression artérielle chez des sujets atteints de pré-hypertension ou « bordeline hypertension ». D'ailleurs, dans de nombreuses études sur la PKRAD, les patients atteints de PKRAD normotendus avaient fréquemment des chiffres de pression artérielle supérieurs aux témoins normotendus.

Un travail met en évidence cette augmentation significative de d'IMVG chez des enfants atteints de PKRAD avec hypertension artérielle borderline (supérieure au 75<sup>ème</sup> percentile) : il n'y a aucune différence significative entre l'IMVG des enfants atteints d'hypertension artérielle (PA > 95<sup>ème</sup> percentile) et celle des enfants atteints d'hypertension artérielle borderline (entre le 75<sup>ème</sup> et le 95<sup>ème</sup> percentile). Ainsi, l'augmentation de l'IMVG constatée dans les études pourrait n'être qu'un reflet de l'augmentation ancienne et précoce de la pression artérielle mais en deçà du seuil jugé pathologique de 140/90 mmHg (39).



*Figure 16 : L'index de masse ventriculaire gauche (LVMI) est significativement augmenté chez les enfants atteints de PKRAD hypertendus (HBP) ou atteints d'hypertension artérielle borderline (BBP) comparativement aux enfants normotendus (NBP). D'après Cadnapaphornchai et al (39).*



### **2.1.2.2 Hypertension artérielle nocturne (non dippers, MAPA)**

Dans l'hypertension artérielle essentielle, les patients hypertendus et dont la pression artérielle reste élevée la nuit (les « non-dippers ») ont des IMVG plus élevés que ceux chez qui la pression artérielle diminue (les « dippers ») (82). Ainsi, la MAPA est importante pour évaluer le risque cardiovasculaire de ces patients.

Li Kam Wa et al. ont démontré que les patients atteints de PKRAD hypertendus et ayant une fonction rénale normale ou discrètement altérée avaient une diminution de la pression artérielle nocturne significativement moins importante que les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle (83).

Surtout, Valero et al. ont rapporté que la diminution nocturne de la pression artérielle était atténuée même chez les jeunes patients atteints de PKRAD qui n'étaient pas hypertendus. Chez ces patients, l'IMVG était augmentée proportionnellement à la pression artérielle systolique ambulatoire mais pas à la pression artérielle systolique mesurée au cabinet (77).

Néanmoins, dans un travail récent, l'IMVG était significativement plus élevé chez les patients atteints de PKRAD que chez les sujets contrôles, tandis que les MAPA des 2 groupes étaient similaires (84).

Ainsi d'autres facteurs sont probablement impliqués dans l'hypertrophie ventriculaire gauche des patients atteints de PKRAD.

### **2.1.2.3 Insulinorésistance**

Une association entre insulinorésistance et HVG a été rapportée dans la population générale (85,86).

Dans la PKRAD, l'équipe de Lumiaho a utilisé la méthode « HOMA » (Homeostasis Model Assesment) pour déterminer si l'insulinorésistance était associée à l'IMVG chez 106 patients atteints de PKRAD comparé à 70 membres de leurs familles non atteints par la maladie. Les auteurs ont trouvé que l'insulinorésistance était significativement associée à l'IMVG dans les 2 groupes, indépendamment d'autres facteurs connus pour augmenter l'IMVG tels que l'âge, le poids, la pression artérielle systolique ou la micro-albuminurie (87,88). Des résultats similaires ont été retrouvés par une autre équipe (84). La cause de cette insulinorésistance reste imprécise.

#### **2.1.2.4 Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

Une association entre la délétion ou certains polymorphismes du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et une augmentation de l'IMVG a été rapportée chez des patients atteints d'HTA essentielle ou de diabète de type 2 (89,90).

Les effets d'un polymorphisme génétique du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la progression de l'insuffisance rénale chez des patients atteints de PKRAD restent controversés (91-94).

D'autre part, une étude incluant 407 patients atteints de PKRAD n'a mis en évidence aucune association significative entre polymorphismes du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et HVG (95).

## **2.2 Valvulopathies**

### **2.2.1 Épidémiologie des valvulopathies dans la PKRAD**

Les anomalies valvulaires cardiaques sont fréquentes chez les patients atteints de PKRAD. Dans une étude rétrospective et prospective chez 62 patients atteints de PKRAD, Leier et al. rapportent qu'au moins une anomalie cardiovasculaire était retrouvée chez 18% des patients. Cette proportion augmente à 27% en incluant les données autopsiques. Les anomalies prédominent sur la crosse de l'aorte, l'anneau aortique, la valve aortique et la valve mitrale (96).

Dans un autre travail portant sur 163 patients atteints de PKRAD, 26% avaient un prolapsus valvulaire mitral, 31% une insuffisance mitrale, 8% une insuffisance aortique, 15% une insuffisance tricuspide, et 6% un prolapsus de la valve tricuspide (97).

Un autre groupe a retrouvé des chiffres similaires chez 228 patients atteints de PKRAD : 25% avaient un prolapsus valvulaire mitral, 30% une insuffisance mitrale, 19% une insuffisance aortique et 5% un prolapsus de la valve tricuspide (98).

Une étude échocardiographique a estimé la prévalence du prolapsus valvulaire mitral chez les enfants atteints de PKRAD à 12%, versus 3% chez des enfants non atteints issus des mêmes familles (78).

Dans une autre étude, le prolapsus valvulaire mitral était retrouvé chez 28 patients sur 109 (26%) ayant une mutation sur *PKDI*. De plus, 13% de cette cohorte avaient une insuffisance mitrale hémodynamiquement significative (grade 2 ou 3). Cependant, la fréquence des autres valvulopathies dans le groupe de patients atteints de PKRAD n'était pas significativement différente de la fréquence dans le groupe contrôle (99).

### **2.2.2 Les mécanismes**

La cause des anomalies valvulaires constatées chez les patients atteints de PKRAD est longtemps restée inexplicite. Néanmoins, les polycystines 1 et 2 étant exprimées dans les cardiomyocytes et les myofibroblastes valvulaires, elles sont probablement impliquées dans la pathogénèse des valvulopathies dans la PKRAD.

## **2.3 Anévrismes**

### **2.3.1 Épidémiologie des anévrismes dans la PKRAD**

La prévalence des anévrismes intracérébraux est augmentée chez les patients atteints de PKRAD comparativement à la population générale (4,0 à 11,7% versus 1,0%) (100,101).

Un antécédent familial d'anévrisme intracérébral augmente le risque puisque la prévalence est de 6% chez les patients sans antécédent familial d'anévrisme intracérébral contre 16% chez les patients avec antécédent familial (102).

La rupture d'anévrisme intracérébral représente 4 à 7% des décès chez les patients atteints de PKRAD et ces décès surviennent à un âge plus précoce que dans la population générale (39 ans versus 51 ans) (103). La rupture des anévrismes intracérébraux semble être propre à certaines familles atteintes par la PKRAD (104). Un antécédent familial de rupture d'anévrisme intracérébral doit inciter à faire réaliser une imagerie de dépistage. L'angioIRM est actuellement la technique de référence (105).

Le développement d'anévrismes sur les artères extra cérébrales telles que les artères coronaires, l'aorte abdominale, les artères rénales ou spléniques a également été rapporté chez les patients atteints de PKRAD (106-108).

Les autres manifestations vasculaires rapportées dans la PKRAD sont les dolichoectasies (élongations et distensions des artères causées par une faiblesse de la paroi vasculaire) et les dissections (103).

### **2.3.2 Les mécanismes**

L'augmentation de la prévalence des anévrismes dans la PKRAD a longtemps été attribuée à l'hypertension artérielle.

Néanmoins, les polycystines 1 et 2 étant exprimées dans les cellules musculaires lisses vasculaires, elles sont probablement impliquées dans la pathogénèse des anévrismes dans la PKRAD.

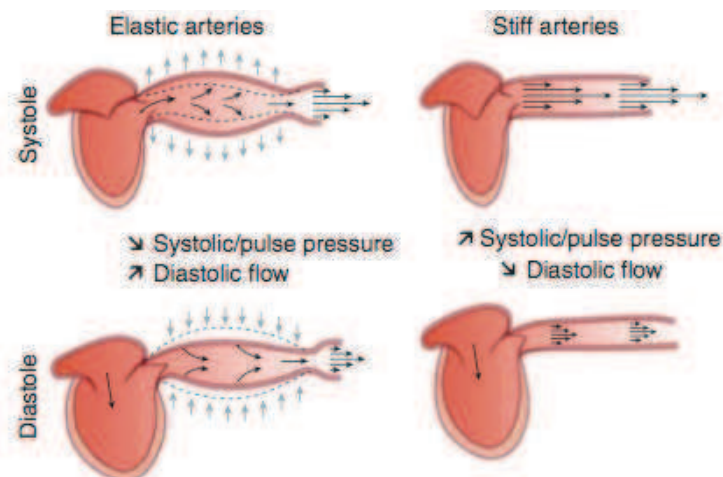
### 3. Rigidité et hypertrophie artérielles

#### 3.1 Rigidité artérielle : vitesse de l'onde de pouls

##### 3.1.1 Principe et intérêt de la mesure de la vitesse de l'onde de pouls

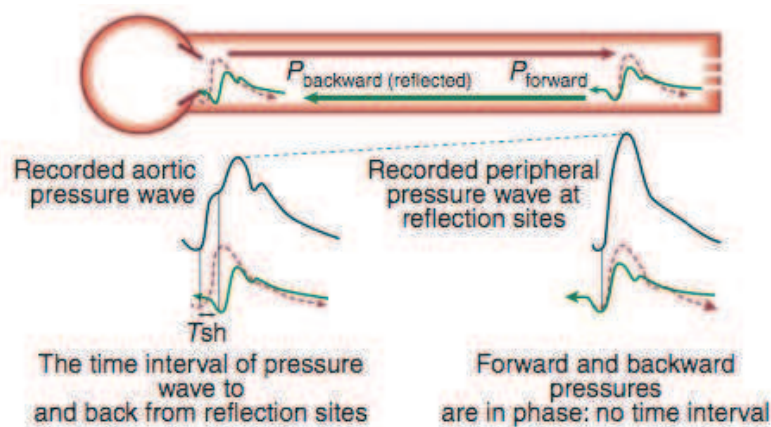
Pendant la contraction ventriculaire, une partie du volume sanguin éjecté est directement envoyé aux tissus périphériques tandis qu'une partie est momentanément « stockée » dans l'aorte et ses premières ramifications, étirant ainsi la paroi artérielle et augmentant la pression artérielle locale. Une partie de l'énergie produite par le cœur permet la distension des artères et est « stockée » dans la paroi vasculaire. Pendant la diastole, l'énergie emmagasinée est délivrée de l'aorte, propulsant le sang accumulé vers les tissus périphériques et permettant ainsi un flux continu.

Afin de limiter le travail cardiaque requis lors de l'éjection ventriculaire, l'énergie nécessaire à la distension artérielle doit être faible, c'est-à-dire que l'augmentation de pression nécessaire doit être la plus modérée possible pour un volume éjecté donné. L'efficacité de cette fonction dépend de la rigidité et de la géométrie des artères. Lorsque la rigidité est faible, la paroi artérielle oppose une résistance faible à la distension et l'augmentation de pression est minime. Lorsque le système artériel est rigide et ne peut être étiré, l'intégralité du volume sanguin éjecté circule dans le système artériel et dans les tissus périphériques uniquement en systole avec 2 conséquences : un flux intermittent et un temps de transit capillaire court, diminuant les échanges métaboliques.



*Figure 17 : Représentation schématique de l'impact de la rigidité artérielle dans la transmission du flux sanguin à la circulation périphérique. D'après Briet et al (109).*

En plus d'influencer la résistance à la distension, la rigidité artérielle influence la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) depuis l'aorte proximale aux vaisseaux périphériques. Dans une artère rigide, la vitesse de propagation sera plus élevée, atteignant plus rapidement les sites de réflexion vasculaires. L'onde de pression réfléchie se surajoutera à l'onde incidente plus précocement, en systole plutôt qu'en diastole. Cela augmentera la pression artérielle aortique et ventriculaire en systole et diminuera la pression artérielle aortique en diastole (pressions artérielles centrales).



*Figure 18 : Représentation des ondes de pression incidente et réfléchie et de l'influence de leur sommation sur la morphologie de l'onde de pression centrale et périphérique. D'après Briet et al (109).*

De nombreux facteurs augmentent la rigidité artérielle : le vieillissement, la ménopause, le manque d'activité physique, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'inflammation ...

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale permet une évaluation non invasive et simple de la rigidité artérielle. De plus, cette mesure a une valeur prédictive indépendante pour la mortalité de toutes causes, la morbidité cardiovasculaire, les événements coronaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle essentielle non compliquée (109).

### 3.1.2 Les faits

En 2007, Borresen et son équipe ont étudié la rigidité aortique dans les stades précoces de la PKRAD par l'analyse de l'onde de pression et la mesure de la VOP. Dix-huit patients atteints de PKRAD, normotendus, ont été comparés à 18 sujets contrôles. Les résultats indiquent que l'index d'augmentation (AIx), permettant de quantifier l'importance des phénomènes de réflexion, est plus élevé chez les patients atteints de PKRAD que chez les sujets contrôles, témoignant d'une altération précoce du système artériel, précédant l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. En revanche, aucune différence n'était mise en évidence entre les 2 groupes concernant la VOP (110).

Deux ans plus tard, l'équipe de Azurmendi ne met pas non plus en évidence d'augmentation de la VOP chez les patients atteints de PKRAD normotendus (111). D'autres équipes ont en revanche mis en évidence une augmentation de la VOP chez les patients atteints de PKRAD.

Récemment, un travail a mis en évidence une augmentation de la VOP dans un groupe de patients atteints de PKRAD normotendus (n=50) comparé à 50 sujets contrôles. Il est intéressant de noter que les 2 groupes ont réalisé une MAPA et qu'il n'y avait aucune différence de pression artérielle entre les 2 groupes. De plus, des échographies cardiaques ont été réalisées et ne sont pas différentes entre les 2 groupes, en particulier il n'y a pas d'HVG dans le groupe de patients polykystiques. Ainsi, la seule anomalie anatomique constatée est une augmentation de la VOP, témoignant d'une rigidité artérielle précoce (112).

Dans un travail que nous avons réalisé au CHU de Rouen nous avons retrouvé des résultats similaires (113). Vingt patients atteints de PKRAD avec ou sans hypertension étaient comparés à 20 sujets contrôles appariés sur le sexe, l'âge, les chiffres de pression artérielle, l'indice de masse corporelle, les lipides. La VOP carotido-fémorale était significativement augmentée chez les patients atteints de PKRAD comparativement aux contrôles ( $9.4 \pm 0.3$  vs.  $8.6 \pm 0.3$  m.s<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ). Des résultats similaires étaient retrouvés dans le sous-groupe des patients atteints de PKRAD normotendus comparés aux sujets contrôles normotendus, montrant que l'augmentation de la rigidité artérielle est présente avant le développement de l'hypertension artérielle ( $9.0 \pm 0.3$  vs.  $7.9 \pm 0.1$  m.s<sup>-1</sup>,  $P < 0.05$ ). De plus, une analyse de corrélation a montré que la VOP était corrélée à l'âge chez les sujets contrôles ( $p = 0,049$ ) mais pas chez les patients atteints de PKRAD ( $p = 0.049$ ).

## **3.2 Hypertrophie vasculaire : épaisseur intima-média**

### **3.2.1 Principe et intérêt de la mesure de l'épaisseur intima-média**

L'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne est un marqueur précoce d'athérosclérose et sa mesure est recommandée pour évaluer l'atteinte des organes cibles dans l'hypertension artérielle essentielle. De nombreuses études ont montré que l'EIM carotidienne, mesurée de façon non invasive par échographie, est associée directement à l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, et il a été montré qu'il s'agit d'un facteur prédictif indépendant d'évènement cardiovasculaire (AVC, infarctus) après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels (114).

### **3.2.2 Les faits**

Une augmentation significative de l'EIM a été mise en évidence en 2004 dans une étude comparant 16 patients atteints de PKRAD normotendus à 24 sujets contrôles (115). Depuis, différents travaux ont retrouvé des résultats similaires (111,116,117).

Dernièrement, une étude a confirmé ce résultat tout en s'assurant de la normalité des pressions artérielles par MAPA (84).

## **3.3 Les mécanismes**

La présence d'une augmentation significative de l'EIM carotidienne et de la VOP chez les patients atteints de PKRAD normotendus comparativement à des sujets sains reflète une augmentation du risque cardiovasculaire même aux stades précoces de la maladie.

Comme pour l'hypertrophie ventriculaire gauche, le rôle de l'angiotensine II et de l'insulinorésistance a été évoquée.

Ces anomalies pourraient également être dues à la présence d'une dysfonction endothéliale.



# LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

---

## 1. Généralités

### 1.1 Structure des artères

La paroi artérielle est constituée de 3 couches successives, de la lumière à la périphérie :

- L'intima, au contact du sang, est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales et d'une base extracellulaire (collagène, glycoprotéines).
- La média, centrale, limitée par la lame élastique interne et la lame élastique externe, est principalement constituée de cellules musculaires lisses vasculaires et d'une matrice extracellulaire (élastine, collagène).
- L'adventice, couche périphérique, est constituée de tissu conjonctif (élastine, collagène), de fibroblastes, macrophages, terminaisons nerveuses et vasa vasorum.

Il existe de nombreuses interactions entre les différentes couches, plus particulièrement entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires.

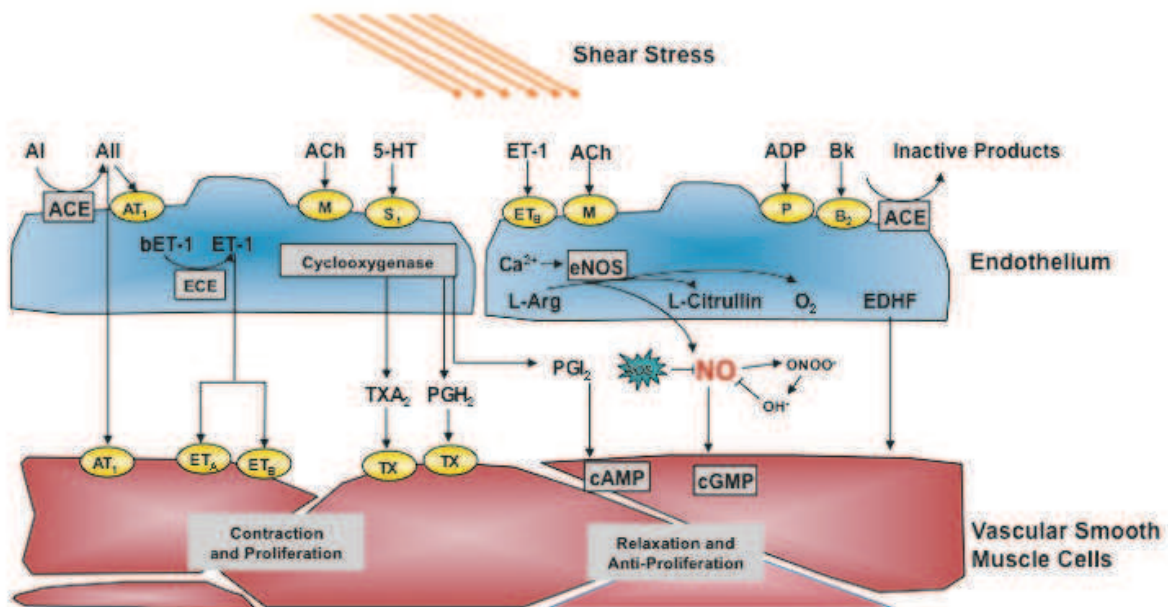
Selon l'importance de chacun des constituants de la paroi artérielle on distingue 2 grands types d'artères :

- Les artères de conductance : élastiques, elles opposent une très faible résistance au débit sanguin. Elles sont de gros calibre (aorte). La matrice extracellulaire y est prépondérante (riche en élastine).
- Les artères de résistance : musculaires, elles distribuent le sang aux capillaires en maintenant une pression adéquate. Elles participent à la régulation physiologique de la résistance périphérique pré-capillaire. Elles sont riches en cellules musculaires lisses vasculaires.

## 1.2 Rôles de l'endothélium

L'endothélium tapisse la face interne de tous les vaisseaux de l'organisme. Il occupe au sein de la paroi artérielle une place stratégique en contribuant, par la libération de facteurs vasoactifs, à la régulation du tonus vasculaire et à l'adaptation du diamètre artériel aux modifications de débit qui caractérise la dilatation débit-dépendante. Il est de plus impliqué dans les phénomènes d'inflammation et d'adhésion cellulaire que l'on observe à la phase précoce de pathologies dégénératives comme l'athérosclérose, dans le remodelage artériel et dans les processus d'agrégation plaquettaire et de coagulation qui participent aux complications des maladies cardiovasculaires et émaillent leur évolution.

Le tonus vasculaire est régulé par plusieurs facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs endothéliaux. Les facteurs vasoconstricteurs sont principalement composés du thromboxane A<sub>2</sub>, de l'ET-1, de la prostaglandine H<sub>2</sub> et de l'angiotensine II. Les 3 principaux facteurs vasorelaxants sont le monoxyde d'azote (ou NO), la prostacycline ou PGI<sub>2</sub> et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ou EDHF.



*Figure 19* : Représentation schématique de l'endothélium, des cellules musculaires lisses vasculaires et des médiateurs vasoactifs. D'après Flammer et al (118).

### **1.3 La dysfonction endothéliale**

L'équilibre entre la sécrétion de médiateurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs permet à l'endothélium de jouer un rôle primordial dans le maintien du tonus et de l'intégrité vasculaire. Dans la plupart des pathologies vasculaires, cet équilibre va être rompu et va aboutir à une atténuation de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium. On parle alors de dysfonction endothéliale. Elle peut être la conséquence d'une diminution de sécrétion des facteurs vasodilatateurs et/ou d'une augmentation des facteurs vasoconstricteurs au sein de l'endothélium. Elle peut être due à une diminution de la biodisponibilité du NO le plus souvent suite à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif) (118).

### **1.4 Place de la dysfonction endothéliale dans les maladies cardiovasculaires**

Chez l'homme, l'existence d'une dysfonction endothéliale est associée à la présence de facteurs de risque vasculaire et est observée à un stade précoce de la plupart des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme), suggérant son implication dans la physiopathologie de ces maladies. De plus, il a été montré de façon prospective que l'atteinte endothéliale constitue un marqueur de risque, prédictif de la survenue d'accidents cardiovasculaires, lors de l'hypertension artérielle et chez l'homme coronarien (118).

### **1.5 Méthodes d'étude de la fonction endothéliale**

Devant l'importance de la dysfonction endothéliale dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires, comme processus pathologique initiateur et comme facteur prédictif d'accidents cardiovasculaires, les méthodes d'études clinique de l'endothélium se sont développées et la dysfonction endothéliale est rapidement apparue comme un critère d'évaluation intermédiaire du bénéfice des médicaments à visée cardiovasculaire. La recherche d'indicateurs plus accessibles en pratique quotidienne pourrait permettre de dépister précocement les sujets à risque de complications cardiovasculaires et de réaliser des études épidémiologiques d'interventions plus aisément.

Actuellement, l'exploration clinique de la fonction endothéliale est réalisée au moyen de méthodes fonctionnelles, qui étudient de façon directe l'endothélium d'un segment vasculaire donné, et de méthodes biologiques, qui évaluent l'endothélium vasculaire au moyen d'indicateurs circulants, témoignant de son activité ou de son intégrité de façon plus globale (119).

### 1.5.1 Méthodes biologiques

Il s'agit généralement de dosages de facteurs circulants d'origine endothéliale, réalisés à partir de prélèvements sanguins ou urinaires par des méthodes immunologiques courantes. Cependant ces dosages peuvent nécessiter des conditions délicates de prélèvements ou d'analyse non disponible en routine. Ils sont parfois réalisés sur échantillons frais et peuvent imposer des contraintes diététiques importantes.

Les principaux facteurs circulants utilisés comme marqueurs biologiques de la fonction endothéliale sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 4).

<b>Vasodilatateurs</b>	Nitrates et nitrites (métabolites du monoxyde d'azote), 6-kéto PGF <sub>1α</sub> (métabolite de la prostacycline)
<b>Vasoconstricteurs</b>	Endothéline-1, angiotensine II, thromboxane A <sub>2</sub> , radicaux libres de l'oxygène, prostaglandine H <sub>2</sub>
<b>Marqueurs de l'inflammation</b>	Protéine C-réactive, molécules d'adhésion cellulaire (sélectine P et E, ICAM, VCAM), MCP-1 ( <i>monocyte chemoattractant protein</i> ), interleukines (IL-6, IL-8), TNFα ( <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>Marqueurs de l'hémostase</b>	Activateur tissulaire du plasminogène (tPA), inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), facteur Von Willebrand (vWF), thrombomoduline
<b>Autres</b>	Dérivés asymétriques de la L-arginine (ADMA), microparticules apoptoïques, facteurs de croissance (VEGF)

Tableau 4 : Facteurs circulants utilisés comme marqueurs biologiques de la fonction endothéliale. D'après Joannidès et al (119)

### **1.5.2 Méthodes pharmacologiques**

Elles consistent à étudier le fonctionnement de l'endothélium en mesurant généralement les effets vasomoteurs qui accompagnent l'administration locale de substances agissant par son intermédiaire.

Par exemple, après administration, l'acétylcholine va se fixer sur des récepteurs spécifiques situés à la surface de l'endothélium et entraîner la libération dans la lumière vasculaire, et au sein de la paroi, de facteurs, comme le NO, qui agissent sur les cellules musculaires lisses sous jacentes en les relaxant. Cette réponse vasomotrice endothélium-dépendante est comparée à celle obtenue après administration d'un donneur exogène de NO comme le nitroprussiate de sodium qui agit directement sur les cellules musculaires lisses et permet d'évaluer leur capacité à se relaxer.

Ces méthodes peuvent être utilisées pour étudier les artères de résistance périphériques ou cutanés (iontophorèse), les artères de résistance coronaire (administration d'acétylcholine lors d'un cathétérisme) et les artères de conductance (119).

### **1.5.3 Méthodes utilisant un stimulus physique ou métabolique**

Elles sont essentiellement utilisées pour l'étude de l'endothélium des artères de conductance et reposent sur le principe de la dilatation débit-dépendante. L'augmentation du débit local est généralement obtenue en abaissant la résistance vasculaire régionale en aval du site de mesure du diamètre de l'artère étudiée.

La méthode de référence pour l'étude de la fonction endothéliale en recherche clinique est la mesure de la dilatation débit-dépendante de l'artère brachiale après hyperhémie post-ischémique. L'hyperhémie post-ischémique est réalisée à l'aide d'un brassard tensionnel mis en place autour du poignet, gonflé à une pression supra-systolique de 200 mmHg durant 5 minutes, puis relâché brusquement. En réponse à cette manœuvre, le débit sanguin augmente, activant les cellules endothéliales qui vont sécréter des facteurs vasodilatateurs permettant une augmentation du diamètre de l'artère. Cette réponse endothélium-dépendante est principalement médiée par le NO. Le changement de diamètre ainsi obtenu est une marqueur de fonction endothéliale (120).

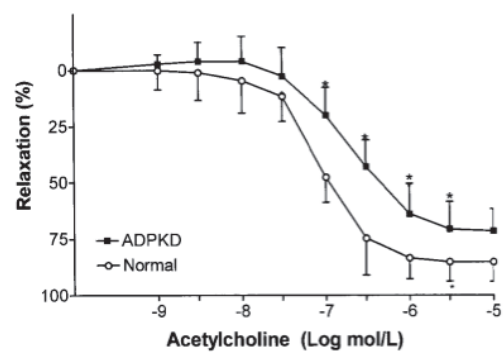
## 2. Existence d'une dysfonction endothéliale précoce dans la PKRAD chez l'homme

### 2.1 Les faits

Dans la PKRAD, le premier travail réalisé chez l'homme a comparé des artérioles de la graisse sous cutanée (artères de résistance) prélevées chez 9 patients atteints de PKRAD, normotendus (confirmée par MAPA) et ayant une fonction rénale normale, à des artérioles prélevées chez 10 sujets contrôles dans des conditions similaires (121). L'examen histologique simple des vaisseaux issus des 2 groupes ne met pas en évidence de différence de structure (diamètre, épaisseur de la paroi). L'étude fonctionnelle est réalisée à l'aide d'un myographe. La relaxation maximale induite par l'acétylcholine (qui active la NO synthase en augmentant les concentrations intracellulaires de calcium) est significativement plus faible chez les patients atteints de PKRAD que chez les sujets sains (Figure 20). L'ajout de L-arginine (substrat de la NO-synthase) augmente la réponse à l'acétylcholine chez les sujets sains (décalage de la courbe réponse-dose vers la gauche) mais est sans effet sur les vaisseaux issus de patients atteints de PKRAD (Figure 21). Enfin, l'ajout d'un inhibiteur du NO (L-NAME) abolit la réponse à l'acétylcholine des vaisseaux de sujets sains (décalage de la courbe réponse-dose vers la droite) et est sans effet sur les vaisseaux de patients atteints de PKRAD (Figure 22).

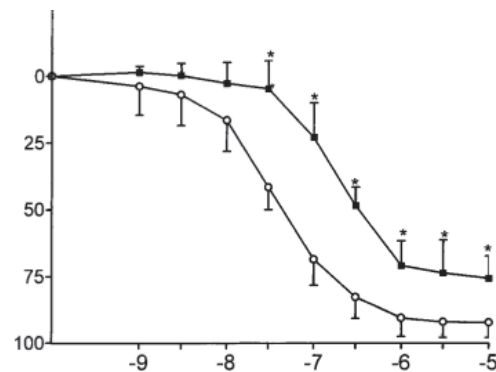
*Figure 20 : Courbes de relaxation induite par l'acétylcholine des petites artères sous cutanées de sujets contrôles (n=10) et de patients atteints de PKRAD (n=9). \*p < 0,05.*

*D'après Wang et al (121)*

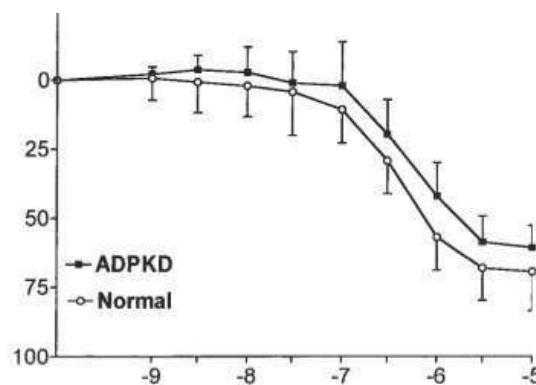


*Figure 21 : Courbes de relaxation induite par l'acétylcholine des petites artères sous cutanées de sujets contrôles (n=10) et de patients atteints de PKRAD (n=9) en présence de L-arginine. \*p < 0,01.*

*D'après Wang et al (121)*



*Figure 22 : Courbes de relaxation induite par l'acétylcholine des petites artères sous cutanées de sujets contrôles (n=10) et de patients atteints de PKRAD (n=9) en présence de L-NAME. \*p < 0,01. D'après Wang et al (121)*



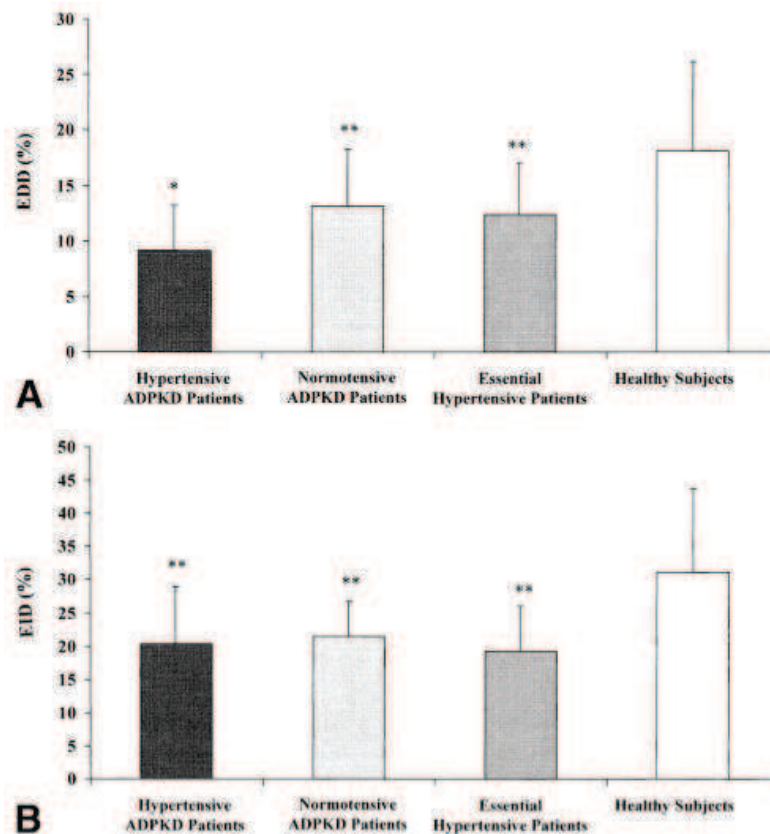
En revanche, la relaxation induite par un donneur exogène de NO (relaxation indépendante de l'endothélium) est similaire chez les patients et les sujets contrôles.

Ainsi ce travail démontre qu'il existe une altération de la dilatation endothélium-dépendante dans les artères de résistance de patients atteints de PKRAD même au stade précoce de la maladie, en l'absence d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle.

La diminution de la réponse des vaisseaux à un substrat et à un inhibiteur de la NO synthase suggère qu'une altération de la NO synthase est impliquée dans la dysfonction endothéliale de la PKRAD. En revanche, la bonne réponse à un donneur exogène de NO démontre que l'altération de la relaxation endothélium-dépendante n'est pas due à une baisse de la capacité de la cellule musculaire lisse à répondre au NO (121).

La preuve d'une dysfonction endothéliale précoce dans la PKRAD a par la suite été confirmée par une autre équipe via une méthode non invasive : l'étude de la dilatation débit-dépendante (DDD) en réponse à l'hyperhémie post-ischémique (115). Dans cette étude les auteurs ont comparés 4 groupes de patients : 15 patients hypertendus atteints de PKRAD, 16 patients normotendus atteints de PKRAD, 16 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et 24 sujets sains. La DDD de l'artère brachiale était évaluée au moyen d'une sonde d'échographie haute résolution après une ischémie de 5 minutes. Les résultats mettent en évidence une altération de la DDD chez les patients atteints de PKRAD qu'ils soient normotendus (DDD = 13,1%) ou hypertendus (DDD = 9,1%), et chez les sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle (DDD = 12,4%), comparativement aux sujets contrôles (DDD = 18,1%). De plus, l'altération est encore plus prononcée chez les sujets atteints de PKRAD hypertendus comparés aux sujets normotendus atteints de PKRAD ou aux sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle (Figure 23A). Les auteurs concluent donc que ces

résultats permettent de confirmer qu'une dysfonction endothéliale est présente chez les patients atteints de PKRAD même lorsqu'ils sont normotendus. Néanmoins, il faut noter que les réponses obtenues après administration de NO exogène (trinitrine sublinguale) sont également diminuées ce qui suggère une altération de la dilatation indépendante de l'endothélium et rend délicate, voire erronée, l'interprétation de la DDD (Figure 23B). Une altération des cellules musculaires lisses sans dysfonction endothéliale pourrait expliquer, de notre point de vue, l'ensemble des résultats. Les auteurs ne discutent pas une telle hypothèse (115).



*Figure 23* : Résultats des mesures de l'artère brachiale. (A) : EDD = dilatation dépendante de l'endothélium. (B) = dilatation indépendante de l'endothélium. \* $p < 0,05$  versus patients atteints de PKRAD normotendus et patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ; \*\* $p < 0,01$  versus sujets sains ; \*\* $p < 0,01$  versus sujets sains.

Deux autres équipes ont réalisé le même protocole (étude de la DDD après hyperhémie post-ischémique) et n'ont retrouvé aucune différence entre les sujets atteints de PKRAD et des sujets sains, ni sur la dilatation dépendante de l'endothélium, ni sur la dilatation indépendante de l'endothélium (111,122).



Au niveau cardiaque, la mesure de la réserve coronaire (CFVR : Coronary Flow Velocity Reserve) a été utilisée afin de mettre en évidence l'éventuelle existence d'une dysfonction endothéliale précoce dans la PKRAD.

La CFVR représente la capacité de la circulation coronaire à se dilater après une augmentation des besoins en oxygène du myocarde et peut être exprimée comme la différence entre le flux hyperémique (vasodilatation induite pharmacologiquement) et la courbe de flux de repos. Une diminution de CFVR représente une dysfonction endothéliale coronarienne et est associée à une plus haute incidence d'évènements cardiovasculaires à long terme chez les patients ayant une maladie coronarienne. Une altération de la CFVR a été mise en évidence chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, de diabète ou d'hypertension artérielle mais sans atteinte clinique de ces pathologies. La CVFR peut être mesurée de façon non invasive par écho doppler transthoracique (123).

Dans une étude comparant 30 sujets atteints de PKRAD normotendus, sans insuffisance rénale à 30 sujets contrôles, la CFVR apparaît significativement diminuée chez les patients atteints de PKRAD. Ce résultat reflète une dysfonction endothéliale des artères coronaires et une altération de la microcirculation coronarienne dès les premiers stades de la maladie (116). La même équipe a confirmé ces résultats dans un autre travail (84).

Enfin, une autre étude a utilisé la technique de la microcirculation cutanée par fluxmétrie laser doppler (124). La fluxmétrie laser doppler est une technique qui permet de mettre en évidence une dysfonction endothéliale microvasculaire. Cette technique est validée pour l'étude du flux sanguin cutané. Les mesures réalisées par fluxmétrie laser doppler sont bien corrélées avec les coronaropathies prouvées par angiographies.

Dans ce travail, 15 patients atteints de PKRAD normotendus, sans insuffisance rénale ont été comparés à 15 sujets contrôles. Le flux sanguin cutané basal sur la main, mesuré par fluxmétrie laser doppler, était significativement plus bas chez les patients atteints de PKRAD que chez les sujets contrôles. Après stimulation par la chaleur (44°C), le flux sanguin a augmenté dans les 2 groupes mais il est resté significativement plus bas chez les patients atteints de PKRAD. Les auteurs concluent que les patients atteints de PKRAD ont une altération de la microcirculation des artères de résistance, même dans les stades précoces de la maladie (124).

## **2.2 Mécanismes impliqués dans la dysfonction endothéliale de la PKRAD chez l'homme**

Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer la dysfonction endothéliale constatée dans la PKRAD. En premier lieu, les effets délétères directs de l'angiotensine II sont évoqués, consécutifs à l'hyperstimulation du SRAA.

En effet, de nombreux travaux ont montré que l'angiotensine II pouvait initier et/ou aggraver certains mécanismes conduisant à une dysfonction endothéliale : dégradation accélérée du NO par augmentation du stress oxydant, diminution de la dilatation dépendante de l'endothélium. L'activation du SRAA induit une vasoconstriction et un remodelage tissulaire (hypertrophie ventriculaire gauche, prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires) (116,125).

Ainsi, une augmentation du stress oxydant a été retrouvée chez des patients atteints de PKRAD normotendus et sans insuffisance rénale (126). En effet, dans cette étude, il existait une augmentation des 8-epi-PGF2alpha (produit de peroxydation lipidique) et une diminution de la concentration de la superoxyde dismutase (SOD, antioxydant). Néanmoins, le lien entre augmentation de l'angiotensine II et augmentation du stress oxydant n'a pas été démontré dans ce travail (126).

L'inhibition de la NO synthase par la diméthylarginine asymétrique (ADMA) est également évoquée dans la PKRAD. L'ADMA est un inhibiteur endogène de la NOS endothéliale. Les concentrations d'ADMA sont augmentées chez des patients présentant une insuffisance rénale même modérée, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie. Les concentrations circulantes d'ADMA sont augmentées chez des patients atteints de PKRAD sans altération de la fonction rénale ni hypertension. Chez ces mêmes patients les concentrations de NO plasmatique et urinaire sont également diminuées (nitrate + nitrite). Cette augmentation des concentrations plasmatiques d'ADMA semble être consécutive à une diminution de la clairance rénale de l'ADMA (127).

Enfin, l'insulinorésistance pourrait participer à la dysfonction endothéliale dans la PKRAD. Certains auteurs ont retrouvé une insulinorésistance mais pas tous (84,126).

*Ainsi, une dysfonction endothéliale semble apparaître précocement dans la PKRAD. Les résultats des différentes études sont néanmoins contradictoires et les mécanismes expliquant cette dysfonction endothéliale restent hypothétiques.*

*Parallèlement, la mise en évidence, dans des modèles animaux, de l'expression des polycystines au niveau vasculaire, tant sur la cellule endothéliale que sur la cellule musculaire lisse vasculaire à permis d'explorer de nouvelles hypothèses physiopathologiques quant à l'existence de cette dysfonction endothéliale.*

### **3. Apport des modèles animaux de PKRAD à la compréhension de la dysfonction endothéliale**

L'un des principaux sites d'expression des polycystines est le système cardiovasculaire en développement ou mature. De hauts niveaux d'expression ont été détectés dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales ainsi que dans les valves cardiaques et les cardiomyocytes.

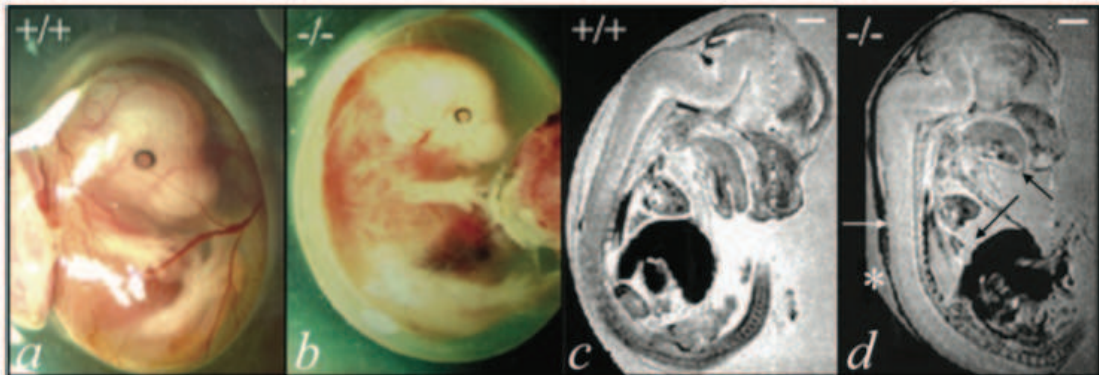
#### **3.1 Expression des polycystines dans le système cardiovasculaire**

##### **3.1.1 Polycystine 1**

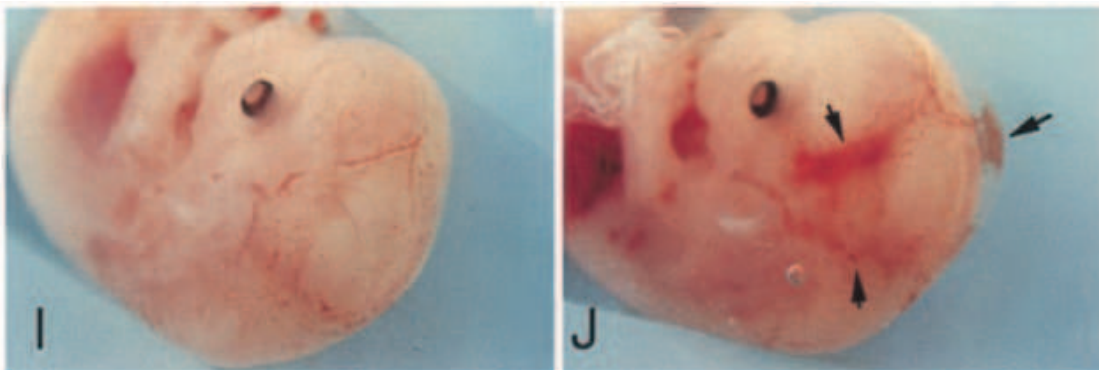
###### **3.1.1.1 Durant le développement embryonnaire**

Pendant l'embryogénèse, l'expression de la polycystine 1 est d'abord détectée dans la crête neurale et l'aorte et ultérieurement dans la majorité des vaisseaux. La polycystine 1 est présente dans toutes les structures du cœur durant le développement embryonnaire avec une expression particulièrement marquée dans les voies d'éjection cardiaque, l'endocarde, les valves cardiaques et une expression plus faible dans le myocarde.

Dans les modèles murins d'inactivation génétique (knock-out, KO) homozygote ou hétérozygote de *Pkd1* (et dans les cultures de cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires isolées), il est constaté des altérations structurales sévères confirmant l'importance de *Pkd1* dans le développement. En effet, les souris homozygotes mutantes pour *Pkd1* meurent in utero en cours de gestation en raison de défauts majeurs du développement cardiovasculaire associant des altérations structurales cardiaques (ventricule droit double issue, myocarde désorganisé, anomalies de la septation auriculo-ventriculaire), une anasarque et des hémorragies sous cutanées et péricardiques causées par des fuites vasculaires focales et des ruptures des vaisseaux sanguins (129,130).



*Figure 24 : Développement cardiovasculaire anormal des embryons KO homozygotes pour Pkd1 ( $Pkd1^{del17-21\beta geo} -/-$ ). À 13,5 jours de gestation, les embryons KO (images b et d) sont œdémateux et hémorragiques comparés aux contrôles de la même portée (a et c). L'imagerie par résonance magnétique permet d'observer l'œdème (\*), les hémorragies sous-cutanées (flèche blanche), les effusions péricardiques (flèche noire) des embryons KO. D'après Boulter et al (129).*



*Figure 25 : œdème sous cutané et hémorragies localisées observées chez des souris KO pour Pkd1 ( $Pkd1^{-/-}$ ) à 13 jours de gestation. D'après Kim et al (130).*

### 3.1.1.2 Chez la souris adulte

Les niveaux d'expression de la polycystine 1 sont élevés dans le cœur des souris adultes. L'expression est particulièrement marquée dans la voie d'éjection aortique et les auricules et dans les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires des principaux vaisseaux dont l'aorte et les artères intra cérébrales. De plus, la polycystine 1 est exprimée dans les artérioles afférentes rénales des adultes (129).

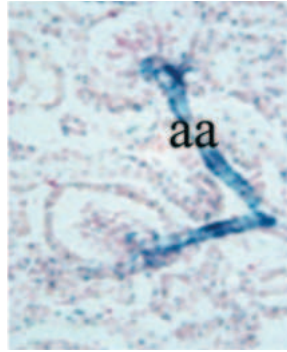


Figure 26 : Expression de la polycystine 1 dans des reins de souris adultes  $Pkd1^{del17-21\beta geo} +/-$ . Fort marquage des artérioles afférentes (aa), (X 40).  
D'après Boulter et al (129).

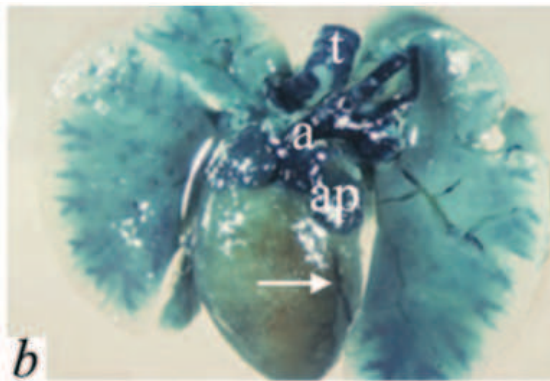


Figure 27 : Expression de la polycystine 1 dans le cœur de souris adultes. La polycystine 1 est fortement exprimée dans la voie d'éjection aortique (a), les auricules (ap), et les coronaires (flèche).  
D'après Boulter et al (129).

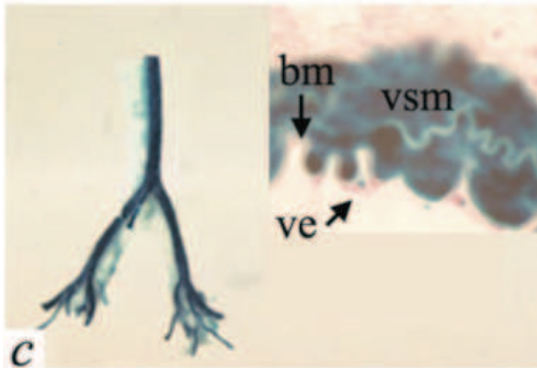


Figure 28 : Expression de la polycystine 1 dans l'aorte de souris adultes : coupe d'aorte (X 40), cellules musculaires lisses vasculaires (vsm) et cellules endothéliales (ve), séparées par la membrane basale vasculaire (bm).  
D'après Boulter et al (129).

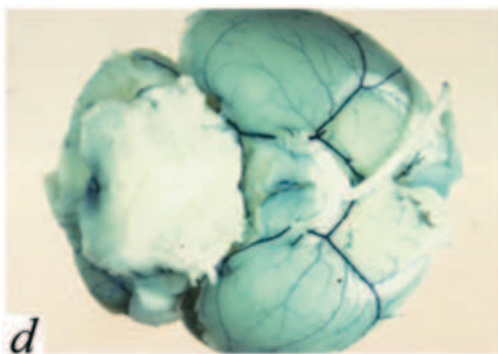


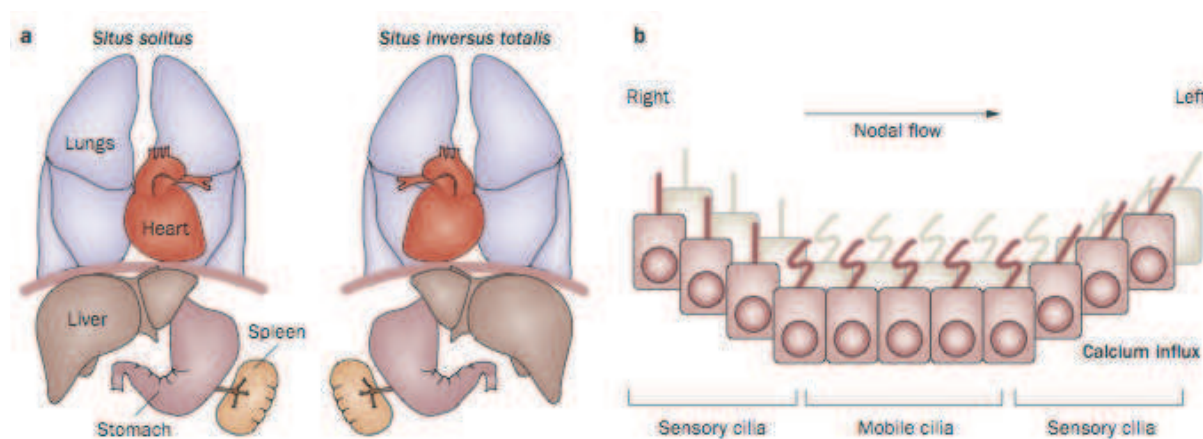
Figure 29 : Expression de la polycystine 1 dans les artères intracrâniennes de souris adultes. D'après Boulter et al (129).

### 3.1.2 Polycystine 2

#### 3.1.2.1 Durant le développement embryonnaire

Chez la souris, les embryons mutants homozygotes pour *Pkd2* (*Pkd2*  $-/-$ ) meurent in utero comme les mutants *Pkd1*  $-/-$ . Les embryons ont des défauts de cloisonnement du cœur et un œdème corporel diffus (131). La polycystine 2 est exprimée sur le cil primaire du nœud embryonnaire, qui joue un rôle dans la détermination de l'axe du corps. Son rôle est fondamental dans le développement embryonnaire (132).

En effet, les embryons mutants homozygotes (*Pkd2*  $-/-$ ) présentent des anomalies de symétrie pulmonaire (isomérisme), une hétérotaxie abdominale et de la boucle cardiaque ainsi qu'une mauvaise rotation embryonnaire. A l'extrême, jusqu'à un tiers des embryons présentent un situs inversus totalis (133).



*Figure 30 : Rôle des polycystines dans l'asymétrie gauche-droite. a : Asymétrie gauche-droite normale (situs solitus) et situs inversus tel qu'observé dans les souris *Pkd2* $-/-$ . b : Les cils mobiles au centre du nœud embryonnaire génèrent un flux nodal vers la gauche qui induit un fléchissement du cil primaire sensitif (non mobile) à la périphérie du nœud et active une voie de signalisation.*

#### 3.1.2.2 Chez la souris adulte

De façon identique à la polycystine 1, la polycystine 2 est détectée dans les cellules musculaires lisses vasculaires et dans les cellules endothéliales de la majorité des vaisseaux chez la souris. Son expression est également retrouvée dans l'aorte de cochon (134,135).

### **3.1.3 Localisation intracellulaire et colocalisation des polycystines**

Les polycystines 1 et 2 sont colocalisées sur le cil primaire des cellules endothéliales chez la souris et chez l'homme (136). La polycystine 1 est située sur la membrane plasmique tandis que la polycystine 2 a été détectée en majorité sur la membrane du réticulum endoplasmique. Des interactions entre la polycystine 1 et la polycystine 2 ont été démontrées dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Les polycystines 1 et 2 sont aussi associées aux plaques denses dans les cellules musculaires lisses vasculaires et sont colocalisées avec des marqueurs spécifiques de contact cellule-cellule dans des cellules endothéliales en culture (135).



## **3.2 Fonctions des polycystines vasculaire chez la souris adulte**

### **3.2.1 Fonctions des polycystines des cellules endothéliales**

#### **3.2.1.1 Polycystine 1**

Comme les cellules épithéliales rénales, les cellules endothéliales qui tapissent la paroi interne des vaisseaux répondent aux forces de cisaillement. Le flux sanguin (force de cisaillement latérale) active l'endothélium en induisant une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium suivie de la production de NO, qui induit une vasodilatation. C'est la mécanotransduction : la transformation d'un message mécanique en un message chimique.

Les cils primaires des cellules endothéliales sont également impliqués dans la perception du flux sanguin. En effet, les cellules endothéliales issues de souris invalidées pour *Ift88* (protéine indispensable à la structure du cil primaire) n'ont pas de cil primaire et ne peuvent pas répondre au flux sanguin.

Une altération de la relaxation endothélium-dépendante a été mise en évidence dans des cellules d'aortes de souris KO pour *Pkd1* via un défaut de sécrétion du NO endothélial, corrélé à une diminution de l'activité de la NO synthase dépendante du calcium. Cependant, ces cellules sont activées par l'acétylcholine, démontrant l'altération sélective de la mécanotransduction. De plus, quand des cellules endothéliales normales sont placées pendant 30 minutes dans des conditions de fortes forces de cisaillement, elles deviennent insensibles aux augmentations ultérieures de flux. Dans ces conditions de cisaillement chronique les polycystines 1 deviennent tronquées et la quasi totalité des polycystines 1 fonctionnelles est perdue, indiquant à nouveau un rôle clé des polycystine 1 dans la mécanosensation de l'endothélium (136).

### 3.2.1.2 Polycystine 2

L'équipe de Nauli a montré que les polycystines 2 étaient également localisées dans le cil primaire des cellules endothéliales.

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire et la sécrétion de NO, induites par le flux, étaient altérées dans les cellules endothéliales issues de souris KO pour *Pkd2*. En revanche, les cellules endothéliales issues de souris KO hétérozygotes pour *Pkd2* (+/-) répondent au flux, ce qui suggère que le phénotype vasculaire de la PKRAD implique un mécanisme en 2 coups avec une mutation germinale et une mutation somatique comme cela a été proposé pour la kystogenèse (137).

Bien que ces résultats indiquent un rôle direct des polycystines 2 dans la mécanosensation des cellules endothéliales, leur fonctionnement en tant que canal calcique dans le réticulum endoplasmique pourrait également contribuer à cette réponse hémodynamique.

*Ensemble, ces données indiquent que les forces de cisaillement induites par le flux sanguin sont captées par le complexe polycystine 1/polycystine 2 dans le cil primaire endothélial et transformées en un signal chimique, un influx de calcium, qui ensuite induit la sécrétion de NO et la vasodilatation.*

### 3.2.2 Fonctions des polycystines des cellules musculaires lisses vasculaires

Les polycystines sont abondamment exprimées dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Les myocytes artériels répondent à la pression perpendiculaire qui s'exerce sur la paroi vasculaire. Une augmentation de la pression intraluminale entraîne une dépolarisation graduée des cellules musculaires lisses vasculaires, qui est liée à l'ouverture des canaux activés par l'étirement (Stretch-Activated ion channels, SACs). Ce processus est suivi par l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants, ce qui induit une augmentation des concentrations de calcium intracellulaire et une constriction du myocyte également connu sous le nom de tonus myogénique ou réponse de Bayliss (138).

Dans les cellules musculaires lisses vasculaires hétérozygotes *Pkd2* +/- il est constaté une altération de l'homéostasie intracellulaire du calcium avec une diminution des taux de calcium intracellulaire total et du réticulum sarcoplasmique ce qui pourrait induire des dysfonctionnements cellulaires (139).

Ces perturbations de la signalisation calcique se traduisent par une augmentation de la réactivité vasculaire et une hypertension chez la souris haploinsuffisante pour *Pkd1* ou *Pkd2* après stimulation par KCl ou phényléphrine (140,141).

La relation entre les canaux activés par l'étirement (SACs) et les polycystine 1 et 2 dans les myocytes artériels a récemment été clarifiée par une équipe française, permettant de mieux comprendre par quels mécanismes les polycystines sont impliquées dans la régulation du tonus myogénique (142).

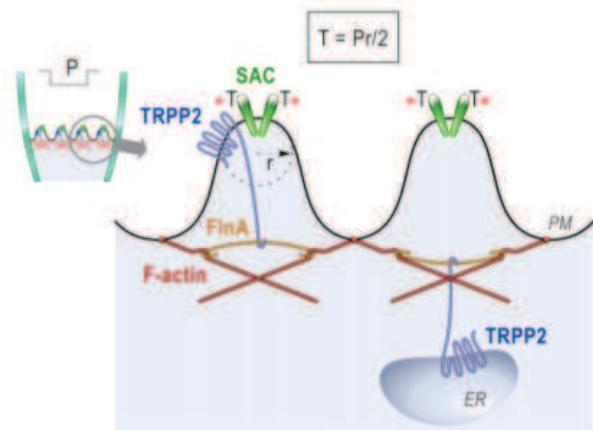
En effet, l'équipe de Eric Honoré a démontré que les polycystines 2 inhibent les SACs dans une grande variété de cellules, incluant les myocytes vasculaires et les cellules rénales épithéliales. Cet effet spécifique ne survient pas avec d'autres canaux TRP tels que TRPC6 ou TRPV4, et est, neutralisé par la co-expression de la polycystine 1, indiquant que c'est le ratio polycystine 1/polycystine 2 qui régule l'ouverture des SACs. De plus, la délétion de *Pkd1* dans les cellules musculaires lisses réduit l'activité des SAC et le tonus myogénique artériel. A l'inverse, en supprimant *Pkd2* dans des artères déficientes en *Pkd1* on restaure l'ouverture des SACs et la réponse myogénique.

Enfin, la polycystine 2 interagit avec la filamine A, une protéine liée à l'actine qui est fondamentale pour la régulation des SACs par les polycystines. La filamine A rigidifie le

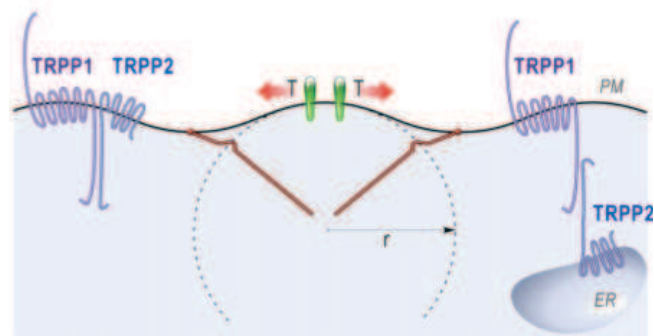
cortex cellulaire en faisant des « cross linking » entre différents filaments d'actine adjacents. En conséquence, une augmentation localisée de la filamine A pourrait causer une accumulation d'actine « cross linkée » dans le cortex cellulaire et réduire l'activité des SACs.

La localisation intracellulaire de la polycystine 2 ne semble pas affecter sa capacité à inhiber les SACs, puisque à la fois la forme sauvage de la protéine (qui est retrouvée surtout dans le réticulum endoplasmique), et la forme mutante Delta742 (qui ne possède pas le signal de rétention dans le réticulum endoplasmique et qui est donc située sur la membrane plasmique de la cellule) ont des fonctions inhibitrices.

Il reste à déterminer si les altérations dans l'activité des SAC sont impliquées dans les défauts artériels associés à la PKRAD (anévrismes intra cérébraux, dissection aortique ...). Une perte du tonus myogénique pourrait contribuer à la formation des anévrismes.



*Figure 31 : Illustration du rôle de TRPP1 et TRPP2 dans la régulation de l'ouverture des SACs. D'après Sharif-Naeini et al (142).*



# PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

---

La maladie cardiovasculaire est une cause majeure de mortalité chez les patients atteints de PKRAD. L'hypertension artérielle contribue au développement précoce de cette maladie cardiovasculaire et est un facteur prédictif de déclin de la fonction rénale. En conséquence, les effets des traitements antihypertenseurs sur la progression de l'insuffisance rénale et sur les atteintes cardiovasculaires ont fait l'objet de nombreux travaux.

## **1. Effets des traitements antihypertenseurs sur la progression de la maladie rénale**

### **1.1 Effets d'une baisse de la pression artérielle**

L'étude MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a été conçue pour préciser le rôle des apports en protéines et en phosphore et le contrôle de la pression artérielle sur la progression des maladies rénales, chez des patients ayant un DFG entre 13 et 55 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Dans cette étude, 200 sujets étaient atteints de PKRAD. Après un suivi moyen de 2,2 ans, il n'y avait aucun ralentissement du déclin de la fonction rénale chez les patients traités par un régime pauvre en protéine ou avec un objectif de baisse de la pression artérielle rigoureux (<125/75 mmHg). Cependant, la différence de pression artérielle moyenne entre le groupe « contrôle rigoureux » et le groupe « contrôle standard » n'était que de 4,2 mmHg alors qu'il était attendu une différence de 15 mmHg. Le choix du traitement antihypertenseur n'était pas contrôlé et 40% des patients étaient traités par IEC (143).

Au terme de 10 ans de suivi toutefois, les résultats de l'étude MDRD sont plus optimistes : le risque d'atteindre le stade d'IRT est en effet réduit de 30% chez les patients du groupe pression artérielle < 125/75 mmHg par rapport à ceux du groupe pression artérielle < 140/90 mmHg (différence significative). Le type d'hypotenseur avait été laissé à l'appréciation des

cliniciens et le suivi clinique s'était clôturé au terme de la 4<sup>ème</sup> année, il est donc difficile de tirer plus de conclusions (144).

## **1.2 Effets des bloqueurs du SRAA**

Les premières données physiopathologiques ont indiqué une activation accrue du SRAA dans la PKRAD. Ainsi, il était attendu que les drogues bloquant le SRAA (IEC, ARAII, ou antagonistes de l'aldostérone) devaient jouer un rôle néphroprotecteur dans la PKRAD. De plus, les IEC et les ARAII ont des effets néphroprotecteurs (antiprotéinuriques) dans la progression des maladies rénales diabétiques et non diabétiques indépendamment de leurs effets antihypertenseurs.

Cependant, aucune étude n'a, à l'heure actuelle, démontré un bénéfice au blocage du SRAA dans la prévention de la progression de l'insuffisance rénale dans la PKRAD.

Dans une étude prospective, non randomisée comparant un traitement par IEC (n=19 patients) à un diurétique (n=14 patients) chez des patients atteints de PKRAD hypertendus avec une fonction rénale initiale identique, les patients traités par diurétiques ont eu une dégradation de leur fonction rénale plus rapide comparativement aux patients traités par IEC, malgré un contrôle similaire de la pression artérielle (suivi moyen = 5,2 ans). Cependant ces résultats préliminaires n'ont jamais été confirmés dans des études prospectives randomisées (145).

L'étude AIPRI (Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) est une étude randomisée prospective en double-aveugle, contre placebo, qui a été réalisée pour déterminer les bénéfices des IEC sur la progression de l'insuffisance rénale dans les maladies rénales non diabétiques. Cette étude a inclut 64 patients atteints de PKRAD (sur 583 sujets au total) avec une clairance moyenne de la créatinine de 42 mL/min et suivis pendant 3 ans. Un doublement de la créatininémie survenait avec une fréquence similaire dans le groupe traité par l'IEC benazepril (27%) que dans la groupe traité par placebo (26%) tandis que le traitement par IEC permettait de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique dans certaines maladies, en particulier les néphropathies glomérulaires. Notons cependant que dans cette étude les patients atteints de PKRAD avaient déjà une altération de la fonction rénale et que la durée de suivi n'était que de 3 ans (146).

Dans une étude prospective randomisée de 5 ans, de 24 patients atteints de PKRAD avec une fonction rénale normale s'intéressant au contrôle de la pression artérielle (objectif pression artérielle < 140/90 mmHg) et à la classe de l'antihypertenseur utilisé, aucun avantage de l'IEC enalapril versus l'inhibiteur calcique amlodipine n'a pu être démontré dans la ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale. Cependant, les ratios albumine/créatinine étaient plus élevés dans le groupe amlodipine que dans le groupe enalapril (148 +/- 74 mg/g vs 14 +/- 6 mg/g) après 5 ans de traitement (147).

Dans l'étude de Van Dijk chez des patients atteints de PKRAD avec un fonction rénale préservée (créatininémie > 90 µmol/L), les patients normotendus (pression artérielle < 160/95 mmHg, n=61) étaient randomisés en 2 groupes : IEC (enalapril) ou placebo, et ceux qui étaient hypertendus (n=28) étaient randomisés entre 2 groupes : IEC (enalapril) ou bêta-bloquant (atenolol). Les 2 groupes étaient suivis pendant 3 ans. Aucune différence de dégradation de la fonction rénale n'était mise en évidence dans aucun des groupes (148).

De façon similaire, dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle par Zeltner chez les patients atteints de PKRAD hypertendus, aucune différence n'était mise en évidence en ce qui concerne le DFG, l'albuminurie ou l'IMVG entre le groupe traité par IEC (ramipril) et le groupe traité par bêta bloquant (metoprolol) après 3 ans de suivi. Néanmoins, une analyse post-hoc a montré qu'un contrôle rigoureux de la pression artérielle (PAM < 97 mmHg) réduisait l'albuminurie et prévenait l'augmentation de l'IMVG comparativement à un contrôle standard de la pression artérielle (PAM > 97 mmHg), ce qui suggère que le contrôle de la pression artérielle pourrait être bénéfique dans la progression de l'atteinte rénale et cardiaque (149).

Dans un essai clinique thérapeutique prospectif, multicentrique, randomisé, l'excrétion urinaire d'albumine et la diminution de la clearance de la créatinine étaient significativement plus faibles après 3 ans de suivi chez les patients atteints de PKRAD ayant reçu un ARAII (candesartan) que chez ceux ayant reçu un inhibiteur calcique (amlodipine), pour une baisse de pression artérielle similaire. Néanmoins, la méthodologie de cette étude est critiquable et les résultats doivent être interprétés avec précaution (150).

Une méta analyse de 8 essais cliniques randomisés dans les maladies rénales non diabétiques, incluant 142 patients atteints de PKRAD, a rapporté une diminution de 25% (non significatif) du risque de doublement de la créatininémie dans le groupe traité par IEC versus les patients traités par d'autres agents anti-hypertenseurs. En revanche, les IEC semblent être plus efficace

pour diminuer l'excrétion urinaire d'albumine que les autres antihypertenseurs, et ce bénéfice est particulièrement marqué chez les patients ayant une albuminurie élevée avant la mise en route du traitement (151).

## **2. Effets cardiovasculaires des traitements antihypertenseurs**

Un traitement précoce et efficace de l'hypertension artérielle est également important pour la prévention des complications cardiovasculaires dans la PKRAD.

Un traitement antihypertenseur par IEC agit efficacement sur l'HVG après un suivi de 7 ans, ce qui permet de diminuer un facteur de risque important de mortalité cardiovasculaire (152).

Une autre étude prospective randomisée chez 75 patients atteints de PKRAD hypertendus a évalué les effets sur l'HVG et la fonction rénale d'un contrôle rigoureux (pression artérielle < 120/80 mmHg) versus un contrôle standard (pression artérielle < 140/90 mmHg) de la pression artérielle. Les 2 stratégies permettent une diminution significative de l'IMVG. Cependant, un contrôle rigoureux de la pression artérielle était significativement plus efficace qu'un contrôle standard. En effet, plus de patients retrouvaient un IMVG normal dans le groupe « rigoureux » que dans le groupe « standard » (71% vs 44%). Enfin, une analyse de sous groupe a montré que les patients ayant reçu l'IEC enalapril avaient une décroissance plus importante de l'HVG que les patients ayant reçus l'inhibiteur calcique amlodipine, malgré un contrôle de pression artérielle similaire (153).

*Ainsi, à ce jour, bien que les traitements antihypertenseurs semblent apporter un bénéfice dans la prise en charge de l'HVG dans la PKRAD, aucun essai thérapeutique, randomisé, en double-aveugle, contrôlé contre placebo, n'a permis de démontrer que le traitement de l'hypertension artérielle avait un bénéfice sur la progression de la maladie rénale dans la PKRAD.*



# DEUXIÈME PARTIE

---

## DISCUSSION

# DISCUSSION SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

---

Depuis les premières descriptions, il y a 100 ans, de la polykystose rénale autosomique dominante, l'hypertension artérielle apparaît comme une caractéristique particulière de cette maladie. Néanmoins, malgré de nombreux travaux chez l'animal et chez l'homme, la compréhension des mécanismes conduisant à l'apparition d'une hypertension artérielle dans cette maladie sont longtemps restés hypothétiques tant les résultats des études étaient contradictoires. De même que pour les mécanismes impliqués dans la croissance des kystes rénaux, la compréhension de la physiopathologie de l'hypertension artérielle dans la PKRAD ne s'est améliorée qu'avec l'identification de l'expression vasculaire des polycystines, et la compréhension de leur rôle dans la structure et dans la fonction des vaisseaux.

## **1. Implication du SRAA dans l'hypertension artérielle de la PKRAD**

Certes, les premières études histologiques réalisées il y a 40 ans ont mis en évidence une activation du SRAA dans les reins de patients polykystiques. Néanmoins, les premiers travaux ont été réalisés sur des pièces de néphrectomie issues de patients parvenus à un stade avancé de l'insuffisance rénale, ne permettant pas d'affirmer que ces anomalies survenaient à un stade précoce de la maladie, quand les kystes sont encore peu nombreux et peu volumineux. De plus, la comparaison avec des tissus rénaux issus de sténose de l'artère rénale ne permettait pas de mettre en évidence une nette hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. L'intensité du marquage était d'ailleurs similaire à celui observé dans des reins normaux.

Malgré des résultats contradictoires l'hypothèse d'une hyperactivation du SRAA est longtemps restée prédominante. Probablement en partie car c'était la seule qui fut cohérente avec la principale anomalie observée sur les reins : le développement des kystes et la supposé

ischémie induite par la compression des structures vasculaires de voisinage. Pour certains auteurs particulièrement impliqués dans ce domaine, la compression des vaisseaux par les kystes conduirait à une situation similaire à ce qui est observé dans la sténose bilatérale des artères rénales. De notre point de vue, ce rapprochement est erroné. En effet, la PKRAD ne peut pas être comparée à une SAR bilatérale car tous les glomérules ne sont pas soumis à l'ischémie contrairement à la SAR bilatérale. Ainsi, la sécrétion de rénine est peut être augmentée dans les cellules juxtaglomérulaires soumises à l'ischémie mais pas dans celles des glomérules « sains ». Ces derniers peuvent donc « répondre » à l'augmentation de la pression artérielle en augmentant leur natriurèse, comme le ferait le rein controlatéral d'une sténose artérielle rénale unilatérale. Dès lors, l'activité rénine plasmatique devrait rester élevée.

En 2004, Loghman-Adham et al. ont réalisé à nouveau des marquages immunohistochimiques dans des reins polykystiques. Dans ce travail, la production et la sécrétion des principaux acteurs du SRAA ont été identifiées dans les reins de PKRAD : angiotensinogène, rénine, angiotensine convertase, angiotensine II et récepteur AT1 de l'angiotensine. Les auteurs proposent un modèle de SRAA tubulaire autocrine/paracrine dans lequel la sécrétion ectopique et excessive d'angiotensinogène et de rénine par les kystes proximaux et distaux pourrait conduire à une augmentation des concentrations intratubulaires d'angiotensine II et à une réabsorption sodée excessive. La production accrue d'angiotensine II pourrait également contribuer à la prolifération cellulaire, la croissance des kystes et à la fibrose interstitielle. Ces anomalies pourraient être secondaires aux anomalies des polycystines des cellules tubulaires rénales, et non à l'ischémie. Ainsi, l'hypothèse actuelle est celle d'une activation du SRAA intra-rénal sans activation du SRAA circulant. Ces hypothèses restent néanmoins à confirmer (60,154,155).

## **2. Rôles des polycystines vasculaires dans l'hypertension artérielle de la PKRAD**

La mise en évidence d'une expression vasculaire des polycystines, sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires, a relancé les théories sur la pathogénèse de l'hypertension artérielle dans la PKRAD.

Les polycystines situées sur le cil primaire de la cellule endothéliale semblent être impliquées dans la perception du flux sanguin, à l'image des polycystines de la cellule tubulaire rénale qui perçoivent le flux d'urine. Il est bien établi que les contraintes de cisaillement qui s'exercent de façon tangentielle à la surface des cellules endothéliales induisent une vasodilatation secondaire à la sécrétion de NO par activation de la NO synthase endothéliale. Les polycystines, et en particulier la polycystine 1, pourraient être des protéines clés dans ce rôle de mécanosensation. Les résultats des différents travaux restent néanmoins encore contradictoires puisque toutes les études n'ont pas mis en évidence une altération de la dilatation débit dépendante. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces différences. Tout d'abord le type de stimulation appliqué sur la cellule endothéliale. La stimulation directe par l'acétylcholine (stimulation pharmacologique) fait intervenir une voie de signalisation différente de celle impliquée dans la dilatation débit-dépendante (stimulation mécanique). Or, c'est dans cette dernière que les polycystines semblent être impliquées. Ensuite la durée de la stimulation. Dans les études cliniques d'étude de la fonction endothéliale, la dilatation débit-dépendante a été étudiée après une épreuve d'hyperhémie post-ischémique. Certes, il s'agit de la méthode de référence pour l'étude de la fonction endothéliale chez l'homme et sa valeur diagnostique et pronostique a été démontrée dans de nombreuses maladies cardiovasculaires. Le rôle du NO dans la DDD par hyperhémie post-ischémique est également bien démontré. Mais il s'agit d'une stimulation de courte de durée : cette technique n'étudie qu'une partie des mécanismes impliqués dans la DDD. Or, d'autres mécanismes interviennent pour les stimulations longues, l'EDHF par exemple. Les polycystines pourraient être impliqués lors des stimulations longues et il sera donc nécessaire d'étudier les réponses lors de stimulation plus soutenues.

Enfin les patients choisis pour ces travaux peuvent également influencer les résultats. D'une part il faut s'assurer que les autres facteurs connus pour induire une dysfonction endothéliale soient absents : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme ... À notre sens, toute étude de la fonction endothéliale chez l'homme atteint de PKRAD devrait comporter la réalisation d'une MAPA afin de s'assurer de l'absence d'hypertension artérielle

masquée. D'autre part, il sera dorénavant indispensable de connaître le gène muté (*PKD1* ou *PKD2*). En effet, il est bien établi que la forme *PKD1* est plus grave que la forme *PKD2* tant dans la prévalence de l'hypertension artérielle que dans la vitesse de progression vers l'IRT. Les dernières études épidémiologiques semblent retrouver une accentuation de ces différences (13).

Concernant le rôle des polycystines exprimées sur les cellules musculaires lisses vasculaires, les résultats sont également contradictoires. L'étude de la réponse des myocytes vasculaires à un donneur exogène de NO est indispensable dans l'étude de la DDD afin de s'assurer que les altérations constatées sont bien consécutives à une altération de la cellule endothéliale à synthétiser du NO et non pas à une altération du myocyte vasculaire à répondre au NO, en se relaxant. L'existence de résultats contradictoires entre les différentes études ne nous permet pas de conclure mais doit faire interpréter les résultats sur la fonction endothéliale avec encore plus de prudence. Une altération simultanée à la fois de la dilatation endothélium-dépendante et de la dilatation endothélium-indépendante est tout à fait possible compte tenu de l'expression des polycystines dans ces 2 types cellulaires et pourrait expliquer ces résultats.

En revanche, les travaux réalisés par l'équipe de Honoré ont permis d'explorer un autre rôle des polycystines, la réponse à la pression. En régulant l'activité des SACs, les polycystines jouent un rôle fondamental dans la régulation du tonus myogénique. L'altération semble conduire à l'absence de vasoconstriction induite par les augmentations des pressions. L'impact de cette altération reste encore à déterminer mais l'absence de vasoconstriction se traduit probablement par une augmentation de la tension s'exerçant sur la paroi et pourrait jouer un rôle dans la formation des anévrismes et des dissections observées chez les patients atteints de PKRAD.

Les mécanismes par lesquels ces altérations des polycystines vasculaires conduisent à l'hypertension artérielle sont encore hypothétiques mais la mesure de la vitesse de l'onde de pouls, l'étude de la pression centrale et de l'épaisseur intima-media apportent des informations intéressantes.

L'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls témoigne d'une rigidité artérielle au niveau de l'aorte. Cette rigidité artérielle pourrait être la conséquence du déficit en polycystines

vasculaires au niveau de cette artère de conductance avec des remaniements de la matrice extracellulaire. L'augmentation de la rigidité des artères de conductance a des conséquences multiples : l'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls induit un retour plus précoce des ondes réfléchies, une sommation plus précoce avec l'onde incidente et donc une augmentation de la pression artérielle systolique centrale. Le retentissement pourrait également être cardiaque avec une augmentation du travail cardiaque nécessaire face à cette rigidité aortique dont l'hypertrophie ventriculaire gauche pourrait être le témoin. Enfin, en aval, la transmission moins amortie de l'onde de pouls est délétère pour les organes perfusés et pourrait participer à la maladie rénale.

L'expression des polycystines vasculaires sur les artères de résistance peut également être impliquée dans cette hypertension artérielle. En effet l'augmentation des résistances périphériques conduit à l'hypertension artérielle. En ce sens, la mesure de l'index d'augmentation qui a été retrouvé augmenté chez les patients atteints de PKRAD avec une VOP normale pourrait indiquer une augmentation des résistances périphériques (110). L'augmentation des résistances périphériques pourrait se traduire par une tendance à l'hypertension artérielle diastolique. A notre connaissance, cette particularité, n'a pas été mise en évidence chez les patients atteints de PKRAD. En revanche, un travail a mis en évidence une altération de l'adaptation de la pression artérielle diastolique à l'effort dans un groupe de patients atteints de PKRAD hypertendus (156). L'exercice physique induit une augmentation de la fréquence cardiaque et de la fraction d'éjection, ce qui augmente le débit cardiaque avec une dilatation simultanée des lits vasculaires périphériques qui aboutit à une diminution des résistances vasculaires systémiques. L'augmentation du débit cardiaque conduit à une augmentation de la pression artérielle systolique tandis que la vasodilatation induit une stabilité de la pression artérielle diastolique voire une baisse de celle-ci surtout chez les sujets jeunes. Dans cette étude, les pressions artérielles systoliques à l'effort et après récupération sont similaires chez les jeunes patients atteints de PKRAD et chez les sujets contrôles. En revanche, même si la pression artérielle diastolique diminue dans les 2 groupes, cette diminution est significativement moins importante chez les patients atteints de PKRAD. Cette pression artérielle diastolique élevée à l'effort pourrait être expliquée par une altération de la vasodilatation endothélium dépendante induite par l'effort.

Ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres travaux mais ils pourraient expliquer les anomalies vasculaires constatées en l'absence d'hypertension artérielle. De plus, cette hypertension artérielle survenant uniquement à l'effort pourrait expliquer la tendance

observée de fréquence élevée d'hypertension artérielle masquée : aux stades précoces de la maladie, les patients ne présenteraient qu'une altération de la régulation de la pression artérielle à l'effort. Néanmoins, cette hypothèse est contradictoire avec la plupart des études ayant réalisé une MAPA, où les patients atteints de PKRAD hypertendus présentent surtout des pressions artérielles plus élevées la nuit, donc au repos. D'autres travaux sont donc nécessaires pour comprendre le rôle des polycystines dans la régulation des résistances vasculaires périphériques.

L'anomalie intrinsèque des parois vasculaires pourrait également expliquer l'augmentation de l'épaisseur intima-media et de la masse ventriculaire gauche constatées dans certaines études. La réponse à l'augmentation de la pression (le tonus myogénique) est peut être altérée puisque les polycystines semblent être impliqués dans cette réponse comme l'a montré l'équipe de Eric Honoré. Néanmoins, leurs travaux orientent plus vers une diminution du tonus myogénique qui pourrait expliquer les anévrysmes. Cependant, d'autres mécanismes de compensation pourraient être impliqués et faire intervenir des remodelages précoces de la matrice extracellulaire contribuant à l'hypertrophie de la paroi. Comme dit précédemment, ces hypertrophies pourraient également résulter de l'augmentation de la pression artérielle centrale. Néanmoins ces hypothèses restent à évaluer.

De plus, l'augmentation de la masse ventriculaire gauche a probablement été surestimée dans certaines études. En effet, l'un des principaux déterminants de l'hypertrophie ventriculaire gauche est l'hypertension artérielle qui survient plus précocement dans la PKRAD. L'augmentation de la masse ventriculaire gauche constatée pourrait donc n'être le reflet que d'une hypertension artérielle plus ancienne dans les études comparant des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle à des patients atteints de PKRAD hypertendus. Dans les études comparant des groupes de patients normotendus, l'HVG pourrait être le reflet d'une hypertension artérielle masquée. Les études plus récentes cependant vont contre cette hypothèse puisqu'elles retrouvent un IMVG plus élevé chez les patients atteints de PKRAD avec des MAPA sensiblement similaires dans les 2 groupes.

Enfin, les altérations de la fonction endothéliale et du tonus myogénique pourraient être impliquées directement dans la fonction glomérulaire par altération de l'autorégulation de la

perfusion glomérulaire. L'autorégulation glomérulaire est l'ensemble des mécanismes, qui, grâce à des vasoconstrictions et vasodilatations des artérioles afférentes et efférentes, permet le maintien d'un débit de filtration glomérulaire constant pour de larges variations de pression artérielle. Ce mécanisme permet ainsi d'éviter une baisse de DFG lors d'une baisse de pression artérielle, ou une hypertension glomérulaire lors de pic hypertensif. Les altérations de l'autorégulation sont retrouvées dans de nombreuses circonstances (diabète, cirrhose, sujet âgé, prise d'anti-inflammatoires ...). Dans la néphropathie diabétique, l'hypertension glomérulaire précoce est responsable des altérations de la membrane de filtration et se traduit par l'apparition d'une microalbuminurie puis d'une protéinurie. Le déficit vasculaire en polycystines pourrait perturber les mécanismes impliqués dans l'autorégulation et ainsi avoir des conséquences délétères pour la fonction glomérulaire. Ces hypothèses doivent néanmoins être explorées.



# DISCUSSION SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DANS LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

---

## 1. Prise charge thérapeutique de l'hypertension artérielle dans la PKRAD

Les résultats décevants des essais thérapeutiques dans l'hypertension artérielle doivent être interprétés prudemment. Tout d'abord les différents essais bien conduits confirment que les traitements antihypertenseurs habituels (utilisés dans l'hypertension artérielle essentielle et dans diverses hypertensions artérielles secondaires), sont efficaces pour faire baisser les chiffres de pression artérielle. Leur efficacité se traduit certes par une baisse de la pression artérielle mais également par l'amélioration de certains paramètres. Ainsi, les IEC et les inhibiteurs calciques ont démontré leur efficacité à faire diminuer la masse ventriculaire gauche, avec un bénéfice supérieur des IEC pour une baisse de pression artérielle identique. De même, un objectif de baisse de pression artérielle plus strict est également plus efficace. La baisse de l'HVG est un objectif dans la réduction du risque cardiovasculaire du patient hypertendu.

Concernant la dégradation de la fonction rénale, les avancées récentes ont permis d'expliquer les résultats décevants.

La dégradation de la fonction rénale dans la PKRAD survient tardivement. Lorsque la diminution du débit de filtration glomérulaire débute, les kystes sont déjà très nombreux et très volumineux et le parenchyme sain est réduit. Ainsi, l'introduction d'un traitement à un stade tardif de la maladie (quand le DFG est déjà altéré) n'a probablement que peu d'effets.

Les premiers essais thérapeutiques ont évalué l'effet des traitements antihypertenseurs sur le déclin de la fonction rénale chez des patients ayant déjà une altération du DFG. Il était donc difficile de mettre en évidence un quelconque bénéfice sur la fonction rénale tant le nombre de glomérules à protéger était déjà réduit. La durée courte de suivi dans ces études rend la tâche encore plus difficile.

À l'inverse, l'introduction d'un traitement à un stade précoce (avant une altération du DFG) pourrait être très bénéfique. Néanmoins, le DFG étant normal à l'introduction du traitement, et la dégradation survenant tardivement, le DFG ne peut être utilisé comme un bon critère de jugement, sauf à suivre les patients pendant plus de 10 ans ce qui est difficilement réalisable.

En revanche, aux stades précoces de la PKRAD, l'évolutivité de la maladie peut être affirmée et surveillée par le volume rénal total comme démontré dans l'étude CRISP. Ainsi, l'augmentation du volume rénal peut représenter un bon critère de jugement de l'efficacité des traitements antihypertenseurs dans la ralentissement de la progression de la maladie sur des périodes de suivi courtes.

C'est dans cette optique que les études HALT-PKD (NCT 00283686), actuellement en cours, ont été construites.

Les études HALT-PKD (études A et B) sont 2 études interventionnelles multicentriques prospectives, randomisées, en double-aveugle, contre placebo. Ces études, en cours, testent si un double blocage du SRAA par l'utilisation conjointe d'un IEC et d'un ARAII (lisinopril + telmisartan) permet de mieux ralentir la progression de la maladie rénale que l'utilisation d'un IEC en monothérapie (lisinopril + placebo). Dans l'étude A, les sujets inclus (n=548) ont un DFG > 60 mL/min à l'inclusion, et il est testé si un objectif plus bas de pression artérielle (pression artérielle < 110/75 mmHg) est plus efficace pour ralentir la progression de la maladie rénale qu'un objectif standard de pression artérielle (pression artérielle < 130/80 mmHg). Le critère principal de jugement sera la variation du volume rénal mesuré par IRM. Dans l'étude B, les sujets inclus (n=472) ont un DFG compris entre 25 et 60 mL/min à l'inclusion, et il est testé si le double blocage du SRA est plus efficace que le simple blocage (IEC seul) pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale avec un objectif unique de pression artérielle < 130/80 mmHg. Le critère principal de jugement dans l'étude B sera la fonction rénale (critère composite : doublement de la créatinine, IRT, décès).

Les premiers résultats de ces études sont attendus pour Avril 2013.

Néanmoins, certains travaux rétrospectifs laissent déjà penser que les traitements antihypertenseurs sont efficaces dans la PKRAD, pour faire baisser la pression artérielle et probablement pour ralentir la progression de la maladie rénale.

Tout d'abord dans un premier travail réalisé en 2000 l'équipe de Schrier a montré une nette amélioration du contrôle de la pression artérielle chez les patients atteints de PKRAD. Les patients inclus dans cette étude ont tous été suivis dans le « Polycystic Kidney Research Center Of The University Of Colorado » qui est le lieu d'une intense recherche sur la PKRAD depuis de nombreuses années. Les patients ont bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'hypertension artérielle associant divers entretiens avec des infirmières dédiées, la remise de plaquettes d'information, des contacts téléphoniques afin d'améliorer l'observance. Les médecins traitants de ces patients ont également été fortement impliqués dans le suivi et le traitement de l'hypertension artérielle de leurs patients. Trois périodes de 5 ans ont été comparées : 1985-1989 puis 1990-1994 puis 1995-1999. Les résultats indiquent que la prévalence de l'hypertension artérielle a été stable au cours des 3 périodes : 68%, 65% et 63% respectivement. En revanche, le pourcentage de patients ayant une pression artérielle contrôlée (< 140/90 mmHg) s'est amélioré sur les 3 périodes : 38%, puis 55% puis 64% respectivement. Les résultats précisent que l'utilisation des IEC est devenue prédominante au fil de temps mais le nombre de traitements antihypertenseurs nécessaire n'est pas précisé. Néanmoins, ces résultats démontrent que l'hypertension artérielle des patients atteints de PKRAD est traitable avec des molécules usuelles (157).

La même équipe a donc dans un second temps évalué rétrospectivement la progression de la maladie rénale dans la PKRAD entre 1985 et 2001. Deux périodes ont été comparées : Juin 1985-Mai 1992 et Juin 1992-Mai 2001. Les résultats montrent que l'insuffisance rénale est survenue 10 ans plus tard chez les hommes de la 2<sup>ème</sup> période que chez les hommes de la 1<sup>ère</sup> période : 63 ans versus 53 ans. L'amélioration est également notée chez les femmes mais de façon moins marquée (61 ans versus 57 ans). Selon les auteurs, la prise en charge efficace, précoce et par IEC de l'hypertension artérielle de leurs patients, est la seule modification expliquant cette amélioration (158).

Enfin, plus récemment, un étude réalisée sur la quasi-totalité des patients suivis au Royaume-Uni pour une PKRAD entre 1991 et 2008 a mis en évidence une augmentation de l'utilisation des traitements antihypertenseurs dans cette population associée à un meilleur contrôle de la pression artérielle. Cette prise en charge pourrait expliquer la diminution de la mortalité et de l'insuffisance rénale terminale observée durant la même période (159).

## **2. Prise en charge diagnostique de l'hypertension artérielle dans la PKRAD**

Le manque de traitement efficace pour ralentir la progression de la maladie (croissance des kystes ou dégradation de la fonction rénale) explique l'absence de recommandations pour un dépistage précoce de la PKRAD dans les familles de patients atteints. La prise en charge la plus communément admise est de ne pas organiser de dépistage de la PKRAD avant l'âge de 18 ans en l'absence de signe évoquant la maladie (douleurs lombaires, hématurie, infections urinaires ...). Tout au plus il est conseillé d'être vigilant aux chiffres de pression artérielle. De plus, une échographie rénale réalisée trop précocement peut être normale même chez un sujet atteint et le diagnostic génétique n'est pas disponible en routine. De notre point de vue, cette attitude devrait être remise en cause.

En effet, les études rétrospectives semblent montrer une nette diminution de l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, parallèlement à une meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle. La détection et le traitement précoce d'une hypertension artérielle sont donc probablement plus bénéfiques qu'une détection tardive. Cette hypothèse n'a néanmoins pas été testée. De même, le seuil de 140/90 mmHg qui définit habituellement l'hypertension artérielle n'est peut être pas adaptée à la PKRAD et l'introduction d'un traitement pour des chiffres plus bas (130/80 mmHg) serait peut-être plus bénéfique dans la PKRAD que dans l'hypertension artérielle essentielle. En effet, plusieurs études ont mis en évidence dans la PKRAD, en particulier chez l'enfant, une forte prévalence de pré-hypertension associée à une augmentation de la masse ventriculaire gauche. Le bénéfice d'un diagnostic précoce de la PKRAD et d'un traitement intensif de l'hypertension artérielle n'a pas été démontré mais a été suggéré par certains travaux (160).

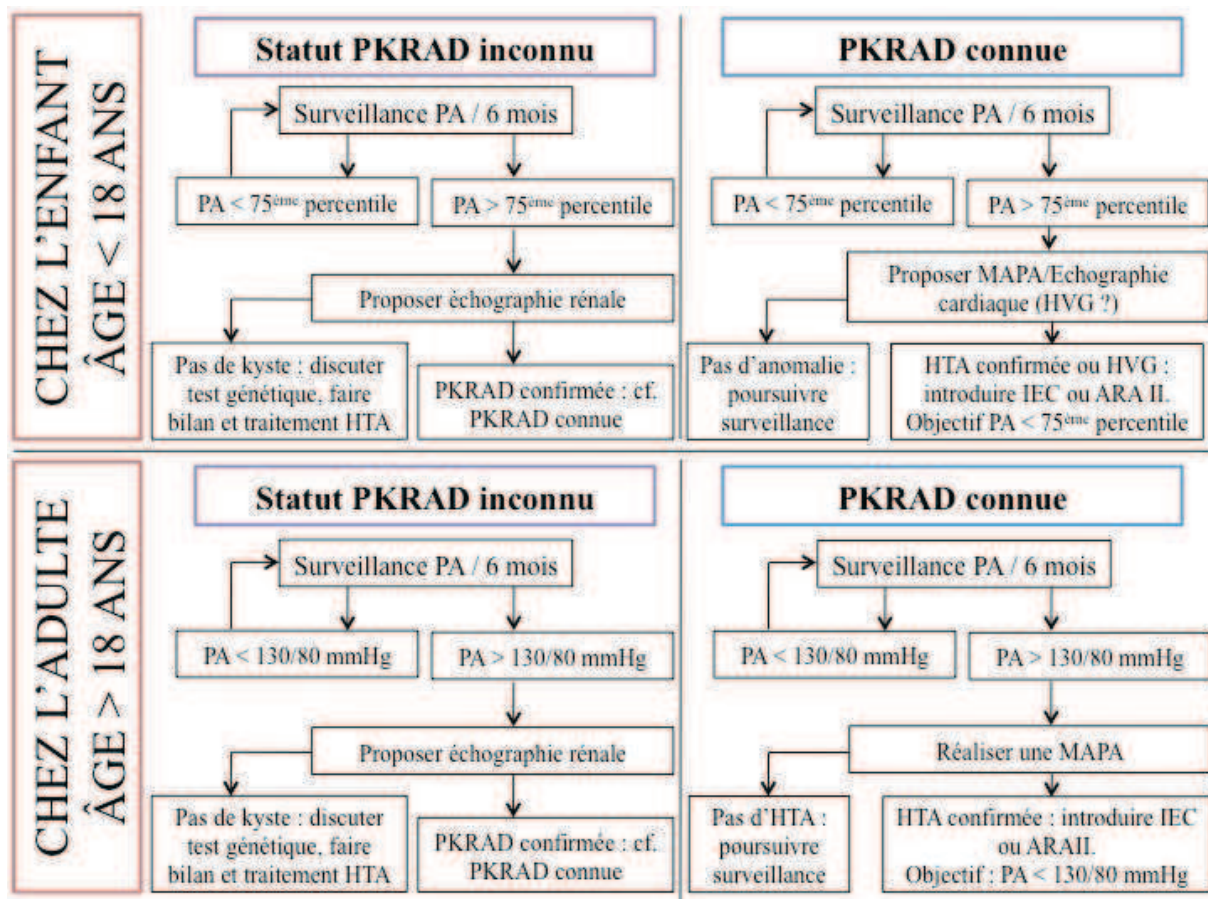
Si les bénéfices d'un diagnostic précoce doivent être étudiés, les risques en terme de retentissement psychologique ou de discrimination devront également être évalués (161).

Lorsque le diagnostic de PKRAD est posé, l'utilisation de la MAPA pourrait permettre de dépister les sujets chez qui l'introduction d'un traitement antihypertenseur est justifié. En effet, l'hypertension artérielle masquée semble exister dans la PKRAD même si l'on manque de données pour affirmer que sa prévalence est plus élevée que dans la population générale. Néanmoins, compte tenu de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'HTA masquée dans la population générale comparativement aux sujets normotendus, il serait intéressant d'évaluer l'hypertension artérielle masquée dans la PKRAD (29).

En l'absence de données, il nous semble néanmoins raisonnable de proposer systématiquement une MAPA à tout patient atteint de PKRAD ayant une pression artérielle en consultation supérieure à 130/80 mmHg (ou supérieure au 75<sup>ème</sup> percentile chez l'enfant). L'intérêt de l'automesure à domicile n'a pas été étudié dans la PKRAD.

Enfin, la prise en charge de ces patients devrait tenir compte de leur risque cardiovasculaire élevé. Les règles hygiéno-diététiques usuelles doivent être expliquées le plus tôt possible (arrêt du tabac, activité physique, alimentation équilibrée ...). L'intérêt d'une prescription précoce de statine mérite d'être évaluée.

### 3. Proposition de prise en charge de l'hypertension artérielle dans la PKRAD



# TROISIÈME PARTIE

---

## ÉTUDE EN COURS

## PROTOCOLE DE L'ÉTUDE EN COURS

---

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude de la fonction endothéliale dans la PKRAD a déjà été effectuée par différentes équipes afin de mieux préciser les mécanismes conduisant à une hypertension artérielle précoce chez ces patients. La caractérisation des anomalies vasculaires propres à la PKRAD représente une voie de recherche d'autant plus intéressante que les polycystines s'expriment au niveau vasculaire. Cependant, les résultats obtenus chez les patients atteints de PKRAD au moyen de l'hyperémie post-ischémique sont contradictoires (115,122). Cela pourrait s'expliquer par le caractère transitoire du stimulus et l'augmentation modérée du diamètre de l'artère de conductance étudiée obtenu au moyen de l'hyperémie post-ischémique, qui est parfois insuffisante pour détecter de faibles différences d'amplitude de dilatation débit-dépendante entre un groupe de patients et un groupe de témoins (162).

Ces dernières années, il a été développé dans le laboratoire de pharmacologie clinique du CHU de Rouen (Unité INSERM U644) une autre méthode d'augmentation du débit sanguin, le chauffage cutané distal (163). Comparativement à l'hyperémie post-ischémique, les avantages de cette méthode sont de pouvoir augmenter de façon soutenue et graduelle le débit sanguin dans l'avant-bras permettant la construction des relations diamètre-contrainte de cisaillement, qui est le stimulus de la dilatation débit-dépendante (forces de frottement du flux sanguin sur l'endothélium) (163). Cette méthode, couplée à l'administration intra-artérielle d'inhibiteurs pharmacologiques, a tout d'abord permis de démontrer qu'en plus du NO, des facteurs hyperpolarisants dérivé de l'endothélium, les acides époxyeicosatriénoïques (EETs), contribuent à la dilatation débit-dépendante et à la régulation de la rigidité des artères de conductance (164,165). Ceci est particulièrement important car un nombre croissant d'études suggèrent que les EETs, comme le NO, jouent un rôle fondamental dans la régulation des processus inflammatoires et de remodelage de la paroi artérielle (166). Par ailleurs, du fait de l'augmentation soutenue du débit sanguin lors du chauffage cutané distal, il est possible de réaliser des prélèvements biologiques au moyen d'un cathéter dans le sang veineux de retour et ainsi de déterminer les facteurs endothéliaux vasodilatateurs, NO et EETs, ou vasoconstricteurs, ET-1 et espèces réactives de l'oxygène (EROs), libérés lors de la stimulation endothéliale.

Ainsi, l'utilisation du chauffage cutané distal, pourrait permettre de mettre en évidence l'existence d'une dysfonction endothéliale chez les patients atteints de PKRAD.

Dans ce contexte il apparaît essentiel de déterminer si l'amplitude de la dilatation débit-dépendante des artères de conductance, chez des patients polykystiques normotendus, est inférieure à celle des sujets sains, et de déterminer, au moyen de prélèvements biologiques, quels sont les facteurs endothéliaux en cause ainsi que les éventuelles conséquences sur la rigidité artérielle, le couplage-cardio-circulatoire et la structure artérielle.

Dans l'attente des résultats de notre étude, débutée en Janvier 2011 et actuellement en cours, nous présentons ici notre protocole de recherche.

## **1. Objectifs**

**L'objectif principal** est de comparer l'amplitude de la dilatation-débit dépendante de l'artère radiale en réponse au chauffage cutané distal entre des patients atteints de PKRAD et des sujets sains.

**Les objectifs secondaires** sont de comparer, entre des patients atteints de PKRAD et des sujets sains :

- l'amplitude de la dilatation-débit dépendante de l'artère radiale en réponse à l'hyperhémie post-ischémique,
- la rigidité aortique et le couplage cardio-circulatoire,
- l'épaisseur intima-média et la rigidité carotidienne,
- la libération des facteurs vasoactifs : NO, EETs, ET-1 et EROs, en étudiant la variation de leur concentration locale, lors du chauffage cutané distal,
- les concentrations circulantes basales de rénine et d'aldostérone et étudier le lien entre ces concentrations et l'amplitude de la dilatation débit-dépendante.



## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1 Population**

Vingt-sept patients normotendus atteints de PKRAD et 27 sujets sains seront recrutés afin de participer à l'étude. Les sujets atteints de PKRAD sont présélectionnés parmi les patients suivis dans le Service de Néphrologie du CHU de Rouen. Ils doivent disposer d'une échographie rénale attestant de la présence de kystes et d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) de moins de 6 mois réalisée lors de leur suivi. Les volontaires sains sont tirés au sort à partir des sujets inscrits sur la base de données du Centre d'Investigation Clinique (CIC-INSERM 0204) du CHU de Rouen (procédure de stratification).

#### **Sujets atteints de polykystose rénale autosomique dominante**

##### ***Critères d'inclusion***

- Sujets de sexe masculin ou féminin, âgés de 18 à 45 ans.
- Atteints de PKRAD (présence d'antécédent familial de la maladie et présence de kystes sur les reins selon les critères échographiques de Pei (11)).
- Normotendus sans traitement anti-hypertenseur (consultation : PAS < 140 mm Hg et PAD < 90 mm Hg) confirmée par MAPA (PAS < 130 mm Hg et PAD < 80 mm Hg).

##### ***Critères de non inclusion***

- Hypertension (en consultation : PAS  $\geq$  140 mm Hg et/ou PAD  $\geq$  90 mm Hg et/ou en MAPA : PAS  $\geq$  130 mm Hg et/ou PAD  $\geq$  80 mm Hg) ou prise d'un traitement anti-hypertenseur.
- Insuffisance rénale chronique ou aiguë (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> estimé selon la formule de MDRD).
- Consommation excessive d'alcool (hommes : >3 unités/jour et femmes : >2 unités/jour, 1 unité=10 g d'alcool ), tabagisme > 20 cigarettes/jour
- Infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque, revascularisation coronarienne, accident vasculaire cérébral, artérite oblitérante, fibrillation auriculaire.
- Diabète diagnostiqué cliniquement ou glycémie à jeun > 1,26 g/L.
- Hypercholestérolémie sévère (cholestérol total > 2,5 g/L).

## **Volontaires sains**

Vingt-sept sujets contrôles normotendus sont recrutés selon les mêmes critères de sélection et de non sélection que les sujets polykystiques. L'absence d'antécédents familiaux de PKRAD permet d'exclure la maladie chez les volontaires sains.

### **2.2 Schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique. L'étude comporte une visite de sélection (V0) et une visite d'exploration (V1). La visite de sélection débute par l'information du patient et le recueil de son consentement puis les critères d'inclusion et de non inclusion sont vérifiés. Un examen clinique complet et des prélèvements biologiques sont réalisés. Les sujets n'ayant pas d'anomalies cliniques ou biologiques sont inclus et participent à V1 réalisée 6 à 12 jours après V0. La journée expérimentale V1 comprend la réalisation de prélèvements biologiques spécifiques et l'évaluation de la fonction endothéliale, de la rigidité aortique, du couplage cardio-circulatoire et des propriétés structurales et mécaniques carotidiennes. Les sujets inclus sont enregistrés sur le Fichier National des Volontaires.

### **2.3 Paramètres hémodynamiques systémiques et vasculaires périphériques**

Les pressions artérielles systémiques et la fréquence cardiaque sont mesurées sur le bras dominant au moyen d'un enregistreur oscillométrique automatique de pression artérielle (Omron 705IT®).

Le diamètre interne de l'artère radiale est mesuré au niveau du bras non dominant, en continu, à l'aide d'un système d'échotracking vasculaire haute résolution (NIUS 02®) au moyen d'une sonde de 10 Mhz. Ce dispositif permet la mesure, 250 fois par seconde, du diamètre interne artériel ainsi que ses variations tout au long du cycle cardiaque avec une résolution proche de 1  $\mu\text{m}$ . La vitesse sanguine de l'artère radiale est mesurée en continu à l'aide d'une sonde Doppler de 8 Mhz (Doptek 2002, Deltex, Chichester, Grande Bretagne), et le débit sanguin radial est calculé à partir des mesures de vitesse et de section artérielles. De plus, à partir des valeurs individuelles du diamètre interne radial (d), du débit sanguin radial (Q) et de la viscosité sanguine totale ( $\mu$ ) mesurée préalablement, la contrainte de cisaillement moyenne est calculée à chaque niveau de débit lors du chauffage selon l'équation de Poiseuille :  $\tau = [(4\mu Q)/(\pi r^3), (r=d/2)]$  et les relations diamètre-cisaillement sont construites (164,165).

## **2.4 Étude de la fonction endothéliale**

La dilatation débit-dépendante de l'artère radiale est étudiée en réponse au chauffage cutané distal et à l'hyperhémie post-ischémique.

Le chauffage cutané distal est réalisé en immergeant la main du bras non dominant dans une enceinte thermostatée remplie d'eau. Cette enceinte permet d'augmenter la température cutanée de la main et, par diminution de la résistance des territoires artériolaires cutanés, d'augmenter par paliers stables le débit de l'avant-bras. Chaque procédure de chauffage débute à 34°C puis la température est augmentée par paliers de 7 minutes à 37, 40 et enfin 44°C (164,165).

L'hyperhémie post-ischémique est réalisée à l'aide d'un brassard tensionnel mis en place autour du poignet, gonflé à une pression supra-systolique de 200 mm Hg durant 5 minutes puis relâché brusquement (163).

La vasodilatation indépendante de l'endothélium est étudiée en réponse à l'administration d'un donneur de NO exogène, la trinitrine (spray : 0,3 mg).

## **2.5 Paramètres biologiques**

Des prélèvements sanguins sont réalisés au moyen d'un cathéter inséré dans la veine antécubitale à l'état basal à 34°C permettant la mesure de la viscosité sanguine totale au moyen d'un viscosimètre à plaques (Ex100 Constant Temperature Bath) ainsi que le dosage de l'aldostérone et de la rénine plasmatique, des nitrites, utilisés comme indicateur de la biodisponibilité du NO, des EETs, de l'ET-1 et des EROs.

Les nitrites sont dosés par chimioluminescence (Analyseur NOA 280i) (167) Les EETs sont dosés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (168). L'ET-1 est dosée par ELISA (169). Pour le dosage des EROs, le sang prélevé sera immédiatement mis en contact avec du 1-hydroxy-3-méthoxycarbonyl-2,2,5,5-tétraméthylpyrrolidine (CMH, Noxygen, Allemagne) dont l'oxydation permet d'évaluer la concentration d'EROs. L'analyse sera effectuée par résonance paramagnétique électronique (MiniScope MS-200) (164).

De plus, ces prélèvements sont répétés à 44°C pour le dosage des nitrites, des EETs, de l'ET-1 et des EROs.

## **2.6 Etude du couplage cardio-circulatoire**

### **Tonométrie d'aplanation**

L'onde de pression artérielle est enregistrée au niveau de l'artère radiale droite par tonométrie d'aplanation (Sphygmocor<sup>®</sup>) et calibrée à partir des pressions artérielles systolique et diastolique humérales. L'onde de pression est alors mesurée au niveau de la carotide commune droite et calibrée à partir des pressions artérielles diastolique et moyenne obtenues au moyen de l'enregistrement radial. L'index d'augmentation carotidien, indicateur du couplage cœur-vaisseau, est calculé comme la différence entre le pic systolique et l'inflexion en protosystole, exprimée en pourcentage de la pression pulsée carotidienne.

La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, indicateur de la rigidité aortique, est mesurée au niveau de l'aorte thoraco-abdominale en utilisant la méthode du décalage de l'onde de pouls. L'onde de pression artérielle est mesurée simultanément au niveau de la carotide commune et de la fémorale commune droite par tonométrie d'aplanation (Complior<sup>®</sup>) (170).

## **2.7 Etude de la fonction et de la structure carotidiennes**

L'épaisseur intima-media, le diamètre interne et les variations systolo-diastoliques de la carotide commune droite sont mesurés 2 cm en dessous de la bifurcation (ArtLab<sup>®</sup>). Les paramètres mécaniques artériels sont alors calculés en combinant ces mesures aux mesures de pressions artérielles carotidiennes obtenues par tonométrie : l'expansion systolique relative de diamètre, la compliance carotidienne, la contrainte pariétale ainsi que le module élastique de Young comme index de rigidité pariétale (171).

## **2.8 Analyse statistique**

L'objectif principal de l'étude est de comparer l'amplitude débit-dépendante de l'artère radiale en réponse à l'augmentation du chauffage cutané de 34 °C à 44 °C entre des patients atteints de PKRAD et des sujets sains.

Le critère d'évaluation principal de cette étude est alors la différence entre le diamètre interne de l'artère radiale à 34 °C et celui lors d'un chauffage cutané à 44 °C.

En fixant le risque de première espèce à 5%, les deux groupes de personnes seront considérés significativement différents par rapport à l'amplitude débit-dépendante de l'artère radiale si l'hypothèse nulle (il n'y a pas de différence entre les deux groupes) est rejetée en faveur de l'hypothèse alternative (il existe une différence entre les deux groupes). Comme les volontaires sains ne sont pas appariés aux patients souffrant d'une PKRAD, mais sélectionnés

par tirage au sort stratifié, le test de Wilcoxon pour échantillons indépendants sera utilisé pour trancher entre les deux hypothèses.

Aucune analyse intermédiaire n'étant prévue, le niveau de signification de ce test statistique sera alors de 5 % pour atteindre l'objectif principal.

Afin de pouvoir estimer la taille de l'échantillon permettant de distinguer entre les deux hypothèses à l'aide du test de Wilcoxon avec une puissance suffisante en absence d'informations publiées à ce sujet, l'amplitude médiane observée pour les volontaires sains peut être utilisée pour former deux classes dans chacun des deux groupes de personnes étudiées. Ainsi, à peu près la moitié des volontaires devrait avoir une amplitude débit-dépendante de l'artère radiale, qui est supérieure à la médiane. Ensuite, cette proportion de volontaires sains peut être comparée à la proportion des patients avec polykystose rénale, qui ont une amplitude débit-dépendante de l'artère radiale supérieure à la médiane des volontaires sains. Comme il paraît important de pouvoir détecter une différence de 35% entre les deux populations avec une puissance d'au moins 80% et un risque de première espèce de 5%, chaque population doit comprendre au moins 27 personnes, soit au total 54 sujets.

Comme le nombre de patients pris en charge pour une polykystose rénale au CHU de Rouen est d'environ 200 par an, et en raison de l'importance de la matricule des volontaires sains et au regard des critères de sélection, la durée totale, prévue pour recruter les patients, ainsi que les volontaires sains, est de 6 mois,

Comme les personnes se prêtant à cette recherche sont inclus au cours de la journée expérimentale (V1) et que la durée de participation à cette journée n'excède pas 3 heures, le nombre de personnes perdues de vue est considéré comme négligeable. Au cas où il y aurait malgré tout une personne pour laquelle il n'est pas possible de mesurer l'amplitude débit-dépendante de l'artère radiale et afin d'assurer que la comparaison des méthodes porte sur l'effectif le plus complet possible, l'amplitude sera considérés comme zéro. Ainsi, les valeurs manquantes ne devraient s'observer pour la variable principale que si une personne a demandé la radiation totale des informations enregistrées.

L'analyse des différences entre les groupes sera réalisée au moyen du test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et du test t de Student pour des échantillons non appariés pour les variables quantitatives. L'analyse des relations débit sanguin, diamètre et cisaillement – température obtenues lors du chauffage cutané distal sera réalisée au moyen d'une ANOVA à mesures répétées avec le groupe et le sujet comme facteurs. L'analyse des relations diamètre – cisaillement obtenues lors du chauffage sera réalisée au moyen d'une ANCOVA avec le

groupe et le sujet comme facteurs et le cisaillement comme cofacteur. L'analyse des variations des concentrations des paramètres biologiques lors du chauffage sera réalisée dans chaque groupe au moyen du test t de Student pour des échantillons appariés. Une valeur de  $p < 0.05$  sera considérée comme statistiquement significative.

---

# CONCLUSION

---

## CONCLUSION

---

La compréhension de l'atteinte vasculaire de la PKRAD a progressé récemment, en particulier grâce à l'identification de l'expression vasculaire des polycystines. Néanmoins, leurs rôle exact reste incertain. Il est primordial de poursuivre les recherches afin de comprendre les voies de signalisation dans lesquelles les polycystines sont impliquées. La meilleure compréhension permettra de guider le développement de nouvelles thérapeutiques pour l'atteinte vasculaire de la PKRAD avec éventuellement un bénéfice sur la fonction rénale. De plus, l'identification du rôle des polycystines pourrait profiter à toutes les formes d'hypertension artérielle en précisant les mécanismes régulant la rigidité et l'hypertrophie artérielles.

Les résultats de notre travail pourraient permettre d'avancer dans la compréhension des altérations vasculaires. Nous pensons mettre en évidence une baisse de l'amplitude de la dilatation débit-dépendante de l'artère radiale en réponse au chauffage cutané distal témoignant de l'existence d'une dysfonction endothéliale au niveau des artères de conductance chez les patients atteints de PKRAD en l'absence d'insuffisance rénale ou d'hypertension artérielle. Ces résultats suggéreraient que la dysfonction endothéliale des artères de conductance joue un rôle précoce dans la physiopathologie de la PKRAD et notamment dans le développement des complications cardiovasculaires de cette maladie, comme cela a été démontré dans différentes pathologies en favorisant notamment les processus d'inflammation et d'adhésion cellulaire. Dans la mesure où l'endothélium joue un rôle majeur dans le contrôle des propriétés mécaniques artérielles, la dysfonction endothéliale pourrait favoriser l'augmentation de la rigidité aortique et carotidienne chez ces patients entraînant une altération du couplage cardio-circulatoire qui favorise l'augmentation des pressions artérielles centrales et, par l'augmentation du stress hémodynamique pariétal, l'épaississement de l'intima-média carotidienne, un indicateur précoce de la mise en jeu des processus de remodelage artériel. Le traitement de la dysfonction endothéliale pourrait alors constituer une cible thérapeutique précoce et permettre de réduire la morbidité



cardiovasculaire chez les patients atteints de PKRAD. L'identification des mécanismes impliqués dans l'altération des propriétés fonctionnelles et structurales, au moyen du dosage des facteurs endothéliaux libérés lors du chauffage ainsi que des concentrations circulantes de marqueurs de l'activité du SRAA et leur lien avec le degré d'altération fonctionnelle, pourrait conduire à évaluer chez ces patients l'effet d'interventions thérapeutiques ciblées sur ces anomalies. Enfin, cette étude permettra de déterminer si le chauffage cutané distal est une méthode plus sensible que l'hyperémie post-ischémique pour déceler la présence de cette dysfonction endothéliale chez ces patients. Cette méthode pourrait ainsi être utilisée dans d'éventuelles études d'interventions, et notamment pourrait permettre d'évaluer l'impact des traitements à tropisme vasculaire testés chez des patients atteints de PKRAD.

Dans l'attente des résultats des différentes études en cours, la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle de ces patients repose sur les recommandations générales de l'insuffisance rénale chronique. Il n'existe pas à notre connaissance de recommandation spécifique en français ou en anglais sur la prise en charge de l'hypertension artérielle de la PKRAD. Les résultats de l'étude HALT-PKD devraient prochainement combler ce manque.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1287-301.
2. Rapport 2010 du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN). <http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm>
3. Paterson AD, Wang KR, Lupea D et al. Recurrent fetal loss associated with bilineal inheritance of type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jul;40(1):16-20.
4. Peters DJ, Breuning MH. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1439-44.
5. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*. 1999 Jan 9;353(9147):103-7.
6. Rossetti S, Burton S, Strmecki L et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1230-7.
7. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet*. 2003 Jun 28;361(9376):2196-201.
8. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*. 2009 Jul;76(2):149-68.
9. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet*. 2003 Feb;33(2):129-37.
10. Bichet D, Peters D, Patel AJ et al. Cardiovascular polycystins : insights from autosomal dominant polycystic kidney disease and transgenic animal models. *Trends Cardiovasc Med*. 2006 Nov;16(8):292-8.
11. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):205-12.
12. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2122-30.
13. Dicks E, Ravani P, Langman D et al. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;1(4):710-7.
14. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS et al. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jun;5(12):2048-56.
15. Perrone RD, Ruthazer R, Terrin NC. Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. *Am J Kidney Dis*. 2001 Oct;38(4):777-84.
16. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jan;12(1):194-200.
17. Hansson L, Karlander LE, Lundgren W et al. Hypertension in polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol*. 1974;8(3):203-5.
18. Calabrese G, Vagelli G, Cristofano C et al. Behaviour of arterial pressure in different stages of polycystic kidney disease. *Nephron*. 1982;32(3):207-8.
19. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings. *Q J Med*. 1984 Autumn;53(212):511-22.
20. Gabow PA, Iklé DW, Holmes JH. Polycystic kidney disease: prospective analysis of nonazotemic patients and family members. *Ann Intern Med*. 1984 Aug;101(2):238-47.

21. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1990 Dec;38(6):1177-80.
22. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int.* 2003 Sep;64(3):1035-45.
23. Rizk D, Jurkowitz C, Veledar E et al. Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;4(3):560-6.
24. Serra AL, Poster D, Kistler AD et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):820-9.
25. Schrier RW, Johnson AM, McFann K et al. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2003 Nov;64(5):1792-9.
26. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int.* 1987 Apr;31(4):1000-5.
27. Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM et al. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2001 May;59(5):1654-62.
28. Helal I, Reed B, McFann K et al. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2439-43.
29. Bobrie G, Clerson P, Ménard J et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2008 Sep;26(9):1715-25.
30. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Feb;3(8):1451-7.
31. Seeman T, Dusek J, Vondrichová H et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2003 Jun;8(3):107-10.
32. de Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA et al. Ambulatory blood pressure measurement in young normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Rev Port Cardiol.* 2007 Mar;26(3):235-43.
33. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK et al. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jun;39(6):1127-34.
34. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Dec;5(6):1349-54.
35. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan;1(1):148-57.
36. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1990 Oct 18;323(16):1091-6.
37. Torres VE, King BF, Chapman AB et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;2(1):112-20.
38. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Mar;17(2):153-63.

39. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD et al. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int.* 2008 Nov;74(9):1192-6.
40. Ritter SA, Baehr G: The arterial supply of the congenital polycystic kidney and its relation to the clinical picture. *J Urol.* 1929;21:583-592.
41. Ettinger A, Kahn PC, Wise HM Jr. The importance of selective renal angiography in the diagnosis of polycystic disease. *J Urol.* 1969 Aug;102(2):156-61.
42. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S et al. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int.* 1992 Nov;42(5):1259-65.
43. Jones DB. Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension. Light and electron microscopic studies. *Lab Invest.* 1974 Oct;31(4):303-13.
44. Bhatena DB, Julian BA, McMorro RG et al. Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans. *Am J Kidney Dis.* 1985 May;5(5):226-32.
45. Fick GM, Duley IT, Johnson AM et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Mar;4(9):1654-60.
46. Bennett WM, Elzinga L, Golper TA et al. Reduction of cyst volume for symptomatic management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol.* 1987 Apr;137(4):620-2.
47. Frang D, Czvalinga I, Polyák L. A new approach to the treatment of polycystic kidneys. *Int Urol Nephrol.* 1988;20(1):13-21.
48. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1988 Jun;33(6):1084-90.
49. Torres VE, Donovan KA, Scicli G et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992 Aug;42(2):364-73.
50. Nash DA Jr. Hypertension in polycystic kidney disease without renal failure. *Arch Intern Med.* 1977 Nov;137(11):1571-5.
51. Valvo E, Gammara L, Tessitore N et al. Hypertension of polycystic kidney disease: mechanisms and hemodynamic alterations. *Am J Nephrol.* 1985;5(3):176-81.
52. Bell PE, Hossack KF, Gabow PA et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1988 Nov;34(5):683-90.
53. Torres VE, Wilson DM, Burnett JC Jr et al. Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 1991 Oct;66(10):1010-7.
54. Watson ML, Macnicol AM, Allan PL et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992 Jan;41(1):206-10.
55. Anderson RJ, Miller PD, Linas SL et al. Role of the renin-angiotensin system in hypertension of polycystic kidney disease. *Mineral Electrolyte Metab.* 1979; 2:137-141.
56. Gavras H, Brunner HB, Vaughan ED et al. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science.* 1973 Jun 29;180(4093):1369-71.
57. Brunner HR, Kirshman JD, Sealey JE et al. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science.* 1971 Dec 24;174(4016):1344-6.
58. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med.* 1991 Nov 15;115(10):769-73.
59. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med.* 1983 Feb 17;308(7):373-6.
60. Doulton TW, Saggarr-Malik AK, He FJ et al. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in

- autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *J Hypertens.* 2006 May;24(5):939-45.
61. Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM et al. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1991 Sep;40(3):501-8.
  62. Barrett BJ, Foley R, Morgan J et al. Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int.* 1994 Oct;46(4):1118-23.
  63. D'Angelo A, Mioni G, Ossi E et al. Alterations in renal tubular sodium and water transport in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol.* 1975;3(3):99-105.
  64. Danielsen H, Nielsen AH, Pedersen EB et al. Exaggerated natriuresis in adult polycystic kidney disease. *Acta Med Scand.* 1986;219(1):59-66.
  65. Sørensen SS, Glud TK, Sørensen PJ et al. Change in renal tubular sodium and water handling during progression of polycystic kidney disease: relationship to atrial natriuretic peptide. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(4):247-57.
  66. Torres VE, Wilson DM, Offord KP et al. Natriuretic response to volume expansion in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 1989 May;64(5):509-15.
  67. Iversen J, Frandsen H, Norgaard N. Sympathetic nervous activity in adult polycystic kidney disease [Abstract]. *Hypertension.* 1996;28:692.
  68. DiBona GF. The kidney in the pathogenesis of hypertension: the role of renal nerves. *Am J Kidney Dis.* 1985 Apr;5(4):A27-31.
  69. Cerasola G, Vecchi M, Mulè G et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol.* 1998;18(5):391-8.
  70. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL et al. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov;12(11):2427-33.
  71. Hocher B, Zart R, Schwarz A et al. Renal endothelin system in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Jul;9(7):1169-77.
  72. Munemura C, Uemasu J, Kawasaki H. Epidermal growth factor and endothelin in cyst fluid from autosomal dominant polycystic kidney disease cases: possible evidence of heterogeneity in cystogenesis. *Am J Kidney Dis.* 1994 Oct;24(4):561-8.
  73. Giusti R, Neri M, Angelini D et al. Plasma concentration of endothelin and arterial pressure in patients with ADPKD. *Contrib Nephrol.* 1995;115:118-21.
  74. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S et al. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Aug;8(8):1292-7.
  75. Levin A, Singer J, Thompson CR et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):347-54.
  76. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992 May;41(5):1311-9.
  77. Valero FA, Martinez-Vea A, Bardají A et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1999 May;10(5):1020-6.
  78. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM et al. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jun;5(12):2032-6.

79. Bardají A, Martinez-Vea A, Valero A et al. Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease. *Clin Nephrol.* 2001 Sep;56(3):211-20.
80. Saggarr-Malik AK, Missouriis CG, Gill JS et al. Left ventricular mass in normotensive subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMJ.* 1994 Dec 17;309(6969):1617-8.
81. Bardají A, Vea AM, Gutierrez C et al. Left ventricular mass and diastolic function in normotensive young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Dec;32(6):970-5.
82. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990 Feb;81(2):528-36.
83. Li Kam Wa TC, Macnicol AM, Watson ML. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Oct;12(10):2075-80.
84. Turkmen K, Tufan F, Alpay N et al. Insulin resistance and coronary flow velocity reserve in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Intern Med J.* 2012 Feb;42(2):146-53.
85. Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4284-8.
86. Ohya Y, Abe I, Fujii K et al. Hyperinsulinemia and left ventricular geometry in a work-site population in Japan. *Hypertension.* 1996 Mar;27(3 Pt 2):729-34.
87. Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R et al. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1997 Aug;52(2):503-8.
88. Lumiaho A, Pihlajamäki J, Hartikainen J et al. Insulin resistance is related to left ventricular hypertrophy in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1219-24.
89. Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA et al. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996 Jun 15;77(15):1315-9.
90. Estacio RO, Jeffers BW, Havranek EP et al. Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is associated with an increase in left ventricular mass in men with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 1999 Jun;12(6):637-42.
91. Baboolal K, Ravine D, Daniels J et al. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1997 Sep;52(3):607-13.
92. Pérez-Oller L, Torra R, Badenas C et al. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1999 Aug;34(2):273-8.
93. van Dijk MA, Breuning MH, Peters DJ et al. The ACE insertion/deletion polymorphism has no influence on progression of renal function loss in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jun;15(6):836-9.
94. Schiavello T, Burke V, Bogdanova N et al. Angiotensin-converting enzyme activity and the ACE Alu polymorphism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Dec;16(12):2323-7.
95. Ecdler T, McFann KK, Raynolds MV et al. No effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on disease progression and left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2003 Nov-Dec;23(6):466-70.

96. Leier CV, Baker PB, Kilman JW et al. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med.* 1984 May;100(5):683-8.
97. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1988 Oct 6;319(14):907-12.
98. Timio M, Monarca C, Pede S et al. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin Nephrol.* 1992 May;37(5):245-51.
99. Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis.* 2001 Dec;38(6):1208-16.
100. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 1992 Sep 24;327(13):916-20.
101. Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ et al. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology.* 1994 Apr;191(1):33-9.
102. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13(1):269-76.
103. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE et al. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 May;17(5):819-23.
104. Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):770-6.
105. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V et al. Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1274-85.
106. Hadimeri H, Lamm C, Nyberg G. Coronary aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998 May;9(5):837-41.
107. Kanagasundaram NS, Perry EP, Turney JH. Aneurysm of the splenic artery in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jan;14(1):183-4.
108. Torra R, Nicolau C, Badenas C et al. Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996 Nov;7(11):2483-6.
109. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012 Apr 25.
110. Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *Am J Nephrol.* 2007;27(3):240-6.
111. Azurmendi PJ, Fraga AR, Galan FM et al. Early renal and vascular changes in ADPKD patients with low-grade albumin excretion and normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Aug;24(8):2458-63.
112. Kocyigit I, Kaya MG, Orselik O et al. Early arterial stiffness and inflammatory biomarkers in normotensive polycystic kidney disease patients. *Am J Nephrol.* 2012;36(1):11-8.
113. Lorthioir A, Bellien J, Freguin-Bouilland C et al. Increased aortic stiffness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Arch Cardiovasc Dis Suppl Abstract.* 2011(2),1-91.
114. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009 Nov;27(11):2121-58.

115. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5):854-60.
116. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;3(4):986-91.
117. Rong S, Jin X, Ye C et al. Carotid vascular remodelling in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2009 Feb;14(1):113-7.
118. Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly.* 2010 Dec 1;140:w13122.
119. Joannides R, Bellien J. Les méthodes cliniques d'exploration de la fonction endothéliale. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2003 15(7) :387-96.
120. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1314-9.
121. Wang D, Iversen J, Strandgaard S. Endothelium-dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Aug;11(8):1371-6.
122. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Iversen J et al. Flow-associated dilatory capacity of the brachial artery is intact in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):335-9.
123. Kiviniemi TO, Snapir A, Saraste M et al. Determinants of coronary flow velocity reserve in healthy young men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Aug;291(2):H564-9.
124. Ramunni A, Brescia P, Quaranta D et al. Cutaneous microcirculation is impaired in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(2):c71-5.
125. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1208-19.
126. Menon V, Rudym D, Chandra P et al. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1):7-13.
127. Wang D, Strandgaard S, Borresen ML et al. Asymmetric dimethylarginine and lipid peroxidation products in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2008 Feb;51(2):184-91.
128. Turkmen K, Tufan F, Alpay N et al. Insulin resistance and coronary flow velocity reserve in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Intern Med J.* 2012 Feb;42(2):146-53. CF 84
129. Boulter C, Mulroy S, Webb S et al. Cardiovascular, skeletal, and renal defects in mice with a targeted disruption of the Pkd1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Oct 9;98(21):12174-9.
130. Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Beskrovnaya O et al. Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Feb 15;97(4):1731-6.
131. Wu G, Markowitz GS, Li L et al. Cardiac defects and renal failure in mice with targeted mutations in Pkd2. *Nat Genet.* 2000 Jan;24(1):75-8.
132. McGrath J, Somlo S, Makova S et al. Two populations of node monocilia initiate left-right asymmetry in the mouse. *Cell.* 2003 Jul 11;114(1):61-73.
133. Pennekamp P, Karcher C, Fischer A et al. The ion channel polycystin-2 is required for left-right axis determination in mice. *Curr Biol.* 2002 Jun 4;12(11):938-43.



134. Torres VE, Cai Y, Chen X et al. Vascular expression of polycystin-2. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Jan;12(1):1-9.
135. Qian Q, Li M, Cai Y et al. Analysis of the polycystins in aortic vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Sep;14(9):2280-7.
136. Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ et al. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation.* 2008 Mar 4;117(9):1161-71.
137. AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res.* 2009 Apr 10;104(7):860-9.
138. Voets T, Nilius B. TRPCs, GPCRs and the Bayliss effect. *EMBO J.* 2009 Jan 7;28(1):4-5.
139. Qian Q, Hunter LW, Li M et al. Pkd2 haploinsufficiency alters intracellular calcium regulation in vascular smooth muscle cells. *Hum Mol Genet.* 2003 Aug 1;12(15):1875-80.
140. Morel N, Vandenberg G, Ahrabi AK et al. PKD1 haploinsufficiency is associated with altered vascular reactivity and abnormal calcium signaling in the mouse aorta. *Pflugers Arch.* 2009 Feb;457(4):845-56.
141. Qian Q, Hunter LW, Du H et al. Pkd2<sup>+/-</sup> vascular smooth muscles develop exaggerated vasoconstriction in response to phenylephrine stimulation. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):485-93.
142. Sharif-Naeini R, Folgering JH, Bichet D et al. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing. *Cell.* 2009 Oct 30;139(3):587-96.
143. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jun;5(12):2037-47.
144. Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 1;142(5):342-51.
145. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2001 Mar-Apr;21(2):98-103.
146. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Apr 11;334(15):939-45.
147. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM et al. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000 Mar;35(3):427-32.
148. van Dijk MA, Breuning MH, Duiser R et al. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Nov;18(11):2314-20.
149. Zeltner R, Poliak R, Stiasny B et al. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):573-9.
150. Nutahara K, Higashihara E, Horie S et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(1):c18-23.
151. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):265-71.

152. Ecdar T, Edelstein CL, Chapman AB et al. Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1113-6.
153. Schrier R, McFann K, Johnson A et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1733-9.
154. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T et al. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Oct;287(4):F775-88.
155. Ritz E. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: is renin acquitted as a culprit? *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1023-5.
156. Martinez-Vea A, Bardaj A, Gutierrez C, Garca C, Peralta C, Marcas L, Oliver JA. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic function in young normotensive patients with polycystic kidney disease: a prehypertensive state. *Am J Kidney Dis*. 2004 Aug;44(2):216-23.
157. Ecdar T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM et al. Progress in blood pressure control in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000 Aug;36(2):266-71.
158. Schrier RW, McFann KK, Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2003 Feb;63(2):678-85.
159. Patch C, Charlton J, Roderick PJ et al. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jun;57(6):856-62.
160. Taylor M, Johnson AM, Tison M et al. Earlier diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease: importance of family history and implications for cardiovascular and renal complications. *Am J Kidney Dis*. 2005 Sep;46(3):415-23.
161. Perrone RD, Miskulin DC. Hypertension in individuals at risk for autosomal dominant polycystic kidney disease: to screen or not to screen? *Am J Kidney Dis*. 2005 Sep;46(3):557-9.
162. Bellien J, Costentin A, Duthiel-Maillochaud B et al. Early stage detection of conduit artery endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 Apr;7(2):158-66.
163. Joannides R, Costentin A, Iacob M et al. Influence of vascular dimension on gender difference in flow-dependent dilatation of peripheral conduit arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Apr;282(4):H1262-9.
164. Bellien J, Iacob M, Gutierrez L et al. Crucial role of NO and endothelium-derived hyperpolarizing factor in human sustained conduit artery flow-mediated dilatation. *Hypertension*. 2006 Dec;48(6):1088-94.
165. Bellien J, Favre J, Iacob M et al. Arterial stiffness is regulated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor during changes in blood flow in humans. *Hypertension*. 2010 Mar;55(3):674-80.
166. Fleming I. DiscrEET regulators of homeostasis: epoxyeicosatrienoic acids, cytochrome P450 epoxygenases and vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Sep;28(9):448-52.
167. Pelletier MM, Kleinbongard P, Ringwood L et al. The measurement of blood and plasma nitrite by chemiluminescence: pitfalls and solutions. *Free Radic Biol Med*. 2006 Aug 15;41(4):541-8.
168. Goulitquer S, Dréano Y, Berthou F et al. Determination of epoxyeicosatrienoic acids in human red blood cells and plasma by GC/MS in the NICI mode. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008 Dec 1;876(1):83-8.

169. Bruno CM, Neri S, Sciacca C et al. Plasma endothelin-1 levels in liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res.* 2000;30(4):169-72.
170. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
171. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension.* 2006 Jul;48(1):80-6.

## RÉSUMÉ

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie rénale héréditaire la plus fréquente. Deux gènes peuvent en être responsables : le gène *PKD1* dans 85% des cas et le gène *PKD2* dans 15% des cas. Ces gènes codent respectivement pour la polycystine 1 et la polycystine 2, des protéines situées sur le cil primaire des cellules tubulaires épithéliales rénales et sensibles aux variations du flux tubulaire. Leur altération induit une perturbation de la signalisation calcique intracellulaire qui déclenche une prolifération cellulaire et le développement de kystes. L'augmentation du nombre et de la taille des kystes aboutit à la destruction du parenchyme rénal et conduit à l'insuffisance rénale terminale.

L'apparition précoce d'une hypertension artérielle, avant le développement de l'insuffisance rénale est caractéristique de la maladie. Cette hypertension artérielle survient plus précocement que dans la population générale et n'est pas rare chez l'enfant. Elle contribue à la dégradation de la fonction rénale. Pendant longtemps l'hypertension artérielle a été attribuée à une activation du système rénine angiotensine consécutif à la compression des vaisseaux rénaux par les kystes.

Récemment, la mise en évidence de l'expression des polycystines dans la paroi vasculaire, sur les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses, a permis d'envisager d'autres mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle. Les polycystines pourraient en effet être impliquées dans la mécanotransduction des contraintes de cisaillement qui s'exercent sur la paroi des cellules endothéliales. Elle pourraient être également impliquées dans la régulation du tonus myogénique. Leur altération pourrait expliquer les anomalies fonctionnelles et structurales vasculaires observées dans la polykystose rénale autosomique dominante.

Nous présentons dans ce travail une revue de la littérature sur les caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutique de l'hypertension artérielle dans la polykystose rénale autosomique dominante. Nous discutons les données de la littérature à la lumière des avancées récentes et émettons des hypothèses physiopathologiques. Enfin, nous présentons le protocole de notre travail de recherche actuellement en cours au CHU de Rouen.

Mots-Clés : Polykystose rénale autosomique dominante – Hypertension artérielle – Dysfonction endothéliale